

**FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH STUDIÍ**

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví B 5345

**Markéta Blažková**

Studijní obor: Radiologický asistent 5345R010

**DIAGNOSTICKÉ VYŠETŘENÍ KARCINOIDŮ POMOCÍ  
HYBRIDNÍCH PŘÍSTROJŮ**

**Bakalářská práce**

Vedoucí práce: MUDr. Petr Schmiedhuber

PLZEŇ 2012

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a všechny použité prameny jsem uvedla v seznamu použitých zdrojů.

V Plzni dne

.....

vlastnoruční podpis

## **Poděkování**

Děkuji MUDr. Petrovi Schmiedhuberovi za odborné vedení práce, poskytování cenných rad a materiálních podkladů. Děkuji personálu z FN Lochotín v Plzni za jejich ochotu a pomoc při získávání informací pro bakalářskou práci.

## **Anotace**

*Příjmení a jméno:* Blažková Markéta

*Katedra:* Katedra záchranářství a technických oborů

*Název práce:* Diagnostické vyšetření karcinoidů pomocí hybridních přístrojů

*Vedoucí práce:* MUDr. Petr Schmiedhuber

*Počet stran:* číslovaných 55, nečíslovaných 19

*Počet příloh:* 3

*Počet titulů použité literatury:* 16

*Klíčová slova:* karcinoid, hybridní zobrazení, PET/CT, SPECT/CT, <sup>111</sup>In-octreotid, <sup>18</sup>FDG, somatostatinové receptory

### *Souhrn:*

Bakalářská práce, jejímž tématem je diagnostické zobrazení karcinoidů pomocí hybridních přístrojů, ve své teoretické části přibližuje čtenáři problematiku onemocnění karcinoidem, popisuje karcinoidy od jejich historie, rozdělení, klinických příznaků k možnostem diagnostického zobrazení. Důležitou kapitolou této práce je popis hybridního zobrazování pomocí SPECT/CT a PET/CT, principů tohoto zobrazení a popis jednotlivých metodik vyšetření. Praktickou část tvoří kazuistiky pacientů s karcinoidem, přehledný popis jednotlivých vyšetření, postupu onemocnění a využití metod hybridního zobrazení v diagnostice tohoto onemocnění.

## **Annotation**

*Surname and name:* Blažková Markéta

*Department:* Department of paramedical rescue work and technical studies

*Title of thesis:* Diagnostic evaluation of carcinoid tumors with hybrid equipments

*Consultant:* MUDr. Petr Schmiedhuber

*Number of pages:* numbered 55, not numbered 19

*Number of appendices:* 3

*Number of literature items used:* 16

*Key words:* carcinoid, hybrid imaging, SPECT/CT, PET/CT, <sup>111</sup>In-octreotide, <sup>18</sup>FDG, somatostatin receptors

### *Summary:*

The bachelor thesis, whose topic is the diagnostic evaluation of carcinoid tumors with hybrid equipments in the theoretic part describes the problematic of carcinoid illness, describes carcinoids history, sorting, clinical signs and options of diagnostic imaging. An important part of this work is the description of hybrid imaging with SPECT/CT and PET/CT, principles of this imaging and description of particular examination methods. The practical part constitutes from case histories of carcinoid patients, detailed description of particular examinations, disease progression and usage of hybrid imaging methods in disease diagnostic.

## OBSAH

ÚVOD.....	10
TEORETICKÁ ČÁST .....	11
1 KARCINOIDY .....	11
1.2 Incidence .....	12
1.3 Rozdělení karcinoidů .....	14
1.3.1 <i>Karcinoidy horního úseku gastrointestinálního traktu</i> .....	15
1.3.2 <i>Karcinoidy středního úseku gastrointestinálního traktu</i> .....	16
1.3.3 <i>Karcinoidy dolního úseku gastrointestinálního traktu</i> .....	18
1.3.4 <i>Bronchopulmonální karcinoidy</i> .....	18
1.3.5 <i>Karcinoidy ovariální a testikulární</i> .....	20
2 PŘEHLED KLINICKÝCH PROJEVŮ KARCINOIDŮ.....	21
2.1 Karcinoidový syndrom .....	21
2.1.2 <i>Projevy karcinoidového syndromu</i> .....	23
2.2 Karcinoidová krize.....	24
2.3 Karcinoidové srdeční onemocnění.....	24
3 DIAGNOSTIKA KARCINOIDŮ.....	26
3.1 Laboratorní vyšetření.....	26
3.2 Lokalizační metody.....	29
3.2.1 <i>Radiodiagnostická vyšetření</i> .....	29
3.2.2 <i>Ultrasonografické vyšetření</i> .....	29
3.2.3 <i>Endosonografické vyšetření (EUS)</i> .....	29
3.2.4 <i>Echokardiografie</i> .....	30
3.2.5 <i>Magnetická rezonance MRI</i> .....	30
3.2.6 <i>Endoskopické vyšetření</i> .....	30
3.2.7 <i>Bioptická vyšetření</i> .....	31
3.2.8 <i>Explorativní laparotomie</i> .....	31
3.2.9 <i>PET - pozitronová emisní tomografie</i> .....	31
3.2.10 <i>Somatostatinová receptorová scintigrafie (SRS) – octreoscan</i> .....	32
4 HYBRIDNÍ PŘÍSTROJE .....	33
4.1 PET/CT .....	33
4.1.2 <i>Metodika vyšetření</i> .....	35
4.1.3 <i>Akvizice a rekonstrukce dat</i> .....	35

4.2 SPECT/CT <sup>111</sup> In-octreotid .....	36
4.2.1. <i>Princip zobrazení</i> .....	36
4.2.2 <i>SPECT</i> .....	37
4.2.3 <i>MDCT</i> .....	38
PRAKTICKÁ ČÁST .....	40
5 KAZUISTIKY .....	40
Kazuistika 1 .....	40
Kazuistika 2 .....	43
Kazuistika 3 .....	46
Kazuistika 4 .....	52
Kazuistika 5 .....	57
6 DISKUZE .....	62
ZÁVĚR .....	64
PERSPEKTIVY	
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A PRAMENŮ	
SEZNAM ZKRATEK	
SEZNAM OBRÁZKŮ	
SEZNAM TABULEK	
SEZNAM PŘÍLOH	
PŘÍLOHY	

# ÚVOD

Endokrinologie se zabývala dříve pouze jednotlivými morfologicky definovanými endokrinními orgány. Později se však ukázalo, že tuto schopnost má i celá řada orgánů, jejichž hlavní funkce je odlišná. První popis těchto endokrinních buněk pochází z roku 1914, kdy bylo zjištěno, že v gastrointestinálním traktu se nachází řada chromafinních buněk, které jsou schopny vychytávat a metabolizovat dusíkaté sloučeniny, byly označeny jako APUD systém (Amine - Prekurzor - Uptake - and Dekarboxylation). Tato biochemická aktivita má za následek vznik aminů a peptidů, které se pak uplatňují při tvorbě neurotransmiterů jako je dopamin, histamin, serotonin.

Z gastrointestinálního traktu a dalších orgánů mohou vznikat endokrinně aktivní nádory, jejichž produkty pak často vyvolávají specifické klinické syndromy. Dřívější název APUDomy, používaný pro všechny endokrinně aktivní nádory GIT, je dnes již považován za lingvisticky nevhodný. Ačkoliv je tato biochemická funkce typická pro tyto nádory, všechny nádory tuto funkci nevlastní a proto je dnes doporučováno používat termín neuroendokrinní nádory. Termín APUD je nahrazen pojmem difúzní neuroendokrinní systém (DNES) a APUDom je nahrazován termínem neuroendokrinní gastroenteropankreatický nádor.

Gastrointestinální neuroendokrinní nádory tvoří nejpočetnější skupinu neuroendokrinních nádorů, tvoří zhruba 2% maligních nádorů GIT. Nejčastějším zástupcem těchto nádorů je **karcinoid**, který představuje zhruba polovinu neuroendokrinních nádorů.

Vzhledem k výskytu tohoto onemocnění a nečastějším zastoupením tímto typem nádoru se ve své práci věnuji právě karcinoidu, s jehož problematikou bych ráda seznámila čtenáře v teoretické části spolu s principy hybridního zobrazení pomocí SPECT/CT a PET/CT. Hlavním cílem mé práce je na jednotlivých kazuistikách vybraných pacientů ukázat na přínos těchto metod v diagnostice karcinoidu, porovnání obou metod v rámci validity vyšetření, závislé na vlastnostech daného nádoru.



# TEORETICKÁ ČÁST

## 1 KARCINOIDY

První známka o karcinoidech pochází od Langerhans z roku 1867, ale karcinoidy jako neoplazie byly popsány poprvé Lubarshem v roce 1888, který je uvádí ve Virchows Archives, kde popisuje pitevni nálezu nemocného s mnohočetným tumorem ilea. Později bylo zjištěno, že tyto tumory se mohou vyznačovat specifickými klinickými symptomy. Ransom je kazuisticky popsal o dva roky později u nemocného s karcinoidem metastazujícím do jater provázeným bronchokonstrikcí a průjmy. Termínem karzinoid jej pojmenoval jako první Oberndorfer v roce 1907. Chtěl tak vyjádřit jejich relativní benignitu v porovnání s gastrointestinálními adenokarcinomy. Původ karcinoidů z argentařinných enterochromařinných buněk GIT poprvé prostudoval Gosset a Mason v roce 1914. V roce 1930 Cassidy popsal poprvé flush, ještě bez pochopení souvislosti s karcinoidem. Koncepce difúzního endokrinního systému (DES) a jeho vztahu ke karcinoidním nádorům pochází od Feyrtera (1938). Popis serotoninu z roku 1948 byl následován množstvím studií týkajících se endokrinní podstaty karcinoidu.<sup>1</sup>

Karcinoidy byly zpočátku považovány za benigní nádory, teprve v roce 1949 uvedli Pearson a Fidgeřald studii zahrnující 140 pacientů, ve které bylo i několik nemocných s metastazujícími karcinoidy, čímž bylo prokázáno možné maligní chování tohoto nádoru. V roce 1953 byl z karcinoidu ilea izolován serotonin. V roce 1954 popsali Pernov a Waldenstrom kompletní karcinoidový syndrom s flushem, průjmy, bronchospazmem a poškozením srdečních chlopní pravého srdce. O rok později referoval Page o produkci velkého množství hydroxyindoloctové kyseliny u těchto nemocných.<sup>1</sup>

Důležitým mezníkem v poznání endokrinních buněk GIT bylo zjištění jejich schopnosti dekarboxylovat 5-hydroxytryptofan na 5-hydroxytryptamin (serotonin) a jejich označení jako APUD (amine precursoruptake and decarboxylation) buňky. Neurosekreční granula, představující specifickou funkční strukturu endokrinních buněk i NET, byla identifikována pomocí elektronové mikroskopie v 70. letech minulého století.<sup>2</sup>

## 1.2 Incidence

Karcinoidy se vyskytují cca v počtu 1,5/100 tis. obyvatel. Nejvíce (podle údajů světové literatury) bývají karcinoidy lokalizovány v tenkém střevě. Situace v naší republice je však odlišná. Nádory tenkého střeva jakéhokoli druhu jsou řídké a tvoří pouze 1 % všech nádorů gastrointestinálního traktu (GIT). V této skupině ale karcinoidy zaujímají významné místo svým 50 % zastoupením mezi malignitami tenkého střeva. Jejich velikost v době diagnózy je velmi důležitým ukazatelem, který je v přímé relaci k jejich schopnosti šíření. U nádorů, které jsou větší než 2 cm, je pravděpodobnost metastazování do různých orgánů (játra, plíce, kůže, mozek, srdce) větší než 50 %. Přibližně 20 % (1/5) karcinoidů tenkého střeva vzdáleně metastazuje a zhruba u 1/3 z nich se vyvine karcinoidový syndrom. Z těchto číselných údajů je zřejmé, že karcinoidový syndrom se vyskytuje poměrně zřídka. V USA je ročně diagnostikováno asi 5 případů klinicky aktivního karcinoidu na 1 milion osob běžné populace. Asi 2/3 těchto případů karcinoidového syndromu mají svůj původ v primárním tumoru gastrointestinálního traktu. Výskyt karcinoidů podle lokalizace je uveden v tabulce 1. Existují také velmi neobvyklé a extrémně vzácné lokalizace primárního výskytu karcinoidů, žlučník a žlučové cesty, vaječníky, varlata, močový měchýř, prostata, mléčná žláza, thymus.<sup>3</sup>

Tab. 1 Výskyt karcinoidů podle lokalizace a procenta výskytu

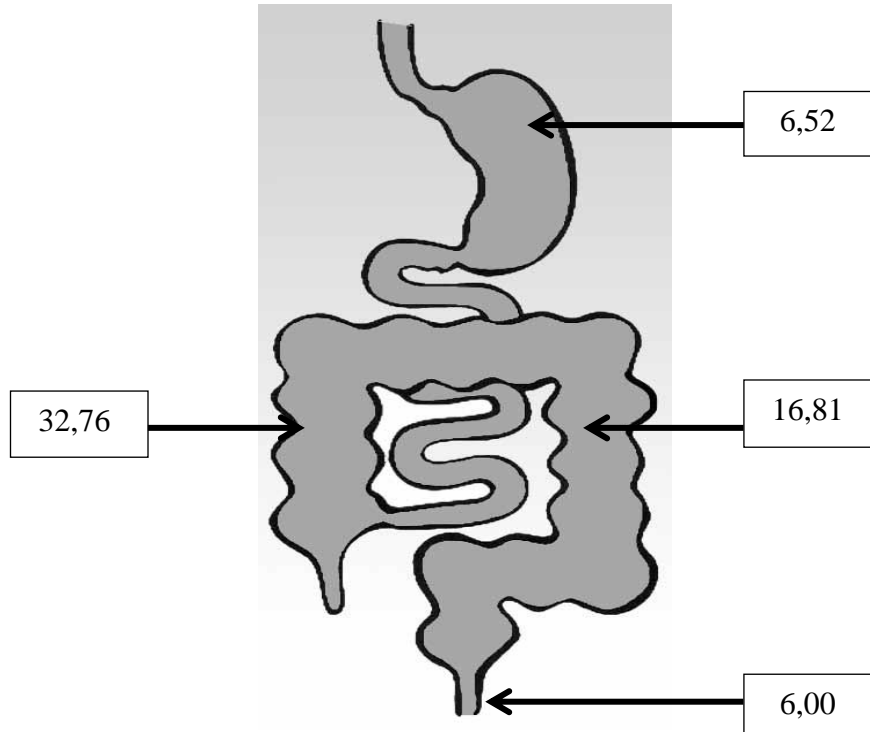
lokalisace karcinoidů	výskyt (%)
žaludek	2-4
pankreas	2-3
tenké střevo	39
tlusté střevo	5-7
apendix	26
rektum	15
játra	> 1
bronchiální systém plic	10

Zdroj: <http://neuroendokrinni-nadory.cz/downloads/sbornik-karcinoid.pdf>

10–20 % ze všech GIT karcinoidů bývá občas spojeno s výskytem některého dalšího nekarcinoidového typu nádoru, např. s typickým karcinomem tlustého střeva. Karcinoidy, které se vyskytují v appendixu, bývají ze všech těchto nádorů nejméně zhoubné, vzdáleně metastazují jen zřídka. Bývají diagnostikovány náhodně při chirurgickém výkonu pro appendicitidu (cca 1/200–300 případů) a kolem 87 % lidí s takto diagnostikovaným a odstraněným nádorem přežívá déle než 5 let. Druhou nejvíce příznivou benigní skupinu tvoří karcinoidy rekta s 5letým přežitím v 72 %. Jsou-li však již v době diagnózy přítomny vzdálené metastázy, klesá 5leté přežití na hodnotu 27 %, není-li onemocnění léčeno.<sup>3</sup>

Výskyt karcinoidů v trávicím traktu se v České republice proti světovým údajům výrazněji liší, a to zejména pokud jde o lokalizaci v tenkém a tlustém střevě. (Obr. 1) V české populaci (potvrzují to i údaje starší, od r. 1984) je výskyt karcinoidů v tlustém střevě včetně appendixu výrazně vyšší (cca dvojnásobný) proti lokalizaci v tenkém střevě. Výskyt plicních karcinoidů v naší republice je zcela ve shodě se světovými údaji a pohybuje se v rozmezí 10–13 % všech typů karcinoidů.<sup>3</sup>

Obr. 1 Výskyt karcinoidů v GIT, Česká republika v letech 1994–1999 (NOR ČR)



Zdroj: <http://www.neuroendokrinni-nadory.cz/downloads/sbornik-karcinoid.pdf>

### 1.3 Rozdělení karcinoidů

Donedávna používané rozdělení karcinoidů podle klasifikace Williamse a Sandlera z roku 1963 se opírá o odvození tumorů z různých úseků embryonálního střeva. Toto dělení se ve světle současných poznatků jeví jako poněkud překonané, je však jednoduché, srozumitelné, a proto se s vědomím určité nepřesnosti používá i v recentní literatuře. Tato klasifikace dělí karcinoidy na tři skupiny – karcinoidy vycházející z předního úseku embryonálního střeva (foregut karcinoidy), karcinoidy ze středního úseku (midgut karcinoidy) a karcinoidy ze zadního úseku embryonálního střeva (hindgut karcinoidy).<sup>4</sup>

K foregut karcinoidům patří karcinoidy bronchů a plic, žaludku, proximální části duodena a pankreatu. K midgut karcinoidům se řadí karcinoidy postihující úsek zažívacího traktu od distální části duodena až po střední část colon transversum. K hindgut karcinoidům patří nádory postihující colon descendens a rektum.<sup>1</sup> (Tab. 2)

Protože biologické i klinické vlastnosti nádorů v těchto skupinách jsou často dosti odlišné, byla od roku 2000 zavedena nová WHO klasifikace. (Příloha 2, 3) Ta modifikuje názor na biologické chování neuroendokrinních nádorů (tedy i karcinoidů), zavádí novou terminologii a pojem klinicko – patologických korelací s ohledem na velikost nádoru, způsob jeho růstu a metastazování.<sup>4</sup>

Tab. 2 Lokalizace karcinoidů

	Lokalizace	Procento zastoupení
Foregut karcinoidy	Respirační trakt, thymus, žaludek proximální duodenum, pankreas	10 - 15 % ( 15 - 25 % )
Midgut karcinoidy	Ileum, jejunum, apendix, proximální část tlustého střeva	50 - 70 % ( 40 - 50 % )
Hindgut karcinoidy	Distální část tlustého střeva a rektum	15 - 20 % ( 20 - 25 % )

Zdroj: LOUTHAN, Oldřich. *Neuroendokrinní nádory-klinické pohledy*. Praha: Grada, 2005, 344 s. ISBN 80-247-1162-1

### 1.3.1 *Karcinoidy horního úseku gastrointestinálního traktu*

**Karcinoidy žaludku** jsou relativně vzácné. Představují asi 4 % všech karcinoidů gastrointestinálního traktu a jen 0,2 % maligních nádorů žaludku. Vznik žaludečního karcinoidu bývá dáván do souvislosti s jiným onemocněním žaludku, doprovázeným zvýšenou produkcí gastrinu. Jde především o chronickou atrofickou gastritidu, spojenou s enterální metaplazií žaludeční sliznice, nebo o hyperplazii endokrinních buněk. V řadě případů se však karcinoid vyskytuje bez souvislosti s jiným žaludečním onemocněním. Tyto nádory mívají horší prognózu než karcinoidy vznikající v terénu chronické atrofické gastritidy. Predilekční lokalizací žaludečních karcinoidů je fundus. Makroskopicky jsou nádory nejčastěji polypózní, bývají spojeny s mikronodulární hyperplazií endokrinních buněk, relativně často jsou mnohočetné. Mikroskopicky sestávají převážně z anastomozujících pentlicovitých a trabekulárních struktur nebo tvoří drobná solidní hnízda. Někdy se vyskytují i acinární nebo rozetovité struktury. Karcinoidy lokalizované ve fundu vykazují většinou argyrofilií. K nejčastějším humorálním působkům produkovaným žaludečními karcinoidy patří somatostatin, serotonin, ACTH, glukagon, VIP a gastrin. Asi 15 % žaludečních karcinoidů je atypických, tj. vykazují špatnou diferenciaci, jsou značně buněčné, převážně solidně uspořádané. Atypické karcinoidy se vyskytují v těle i v antru. Karcinoidy žaludku metastazují nejčastěji do regionálních lymfatických uzlin, metastazování do dalších orgánů je vzácné.<sup>3</sup>

**Duodenální karcinoidy** jsou rovněž vzácné, představují cca 1–2 % všech karcinoidů gastrointestinálního traktu. Makroskopicky tvoří většinou plošné prominence, a jsou proto relativně často mylně považovány za ektopickou pankreatickou tkáň. Karcinoidy lokalizované v oblasti Vaterovy ampuly působí často biliární obstrukci. Mikroskopická stavba duodenálních karcinoidů je převážně insulární, popřípadě trabekulární, kombinovaná s glandulárními strukturami. Nádory nevykazují argentařinitu, i barvení podle Grimelia bývá negativní. Z humorálních působků produkovaných duodenálními karcinoidy je nejčastější somatostatin, který je téměř výhradně produkován právě nádory v této lokalizaci. K dalším působkům, které mohou být duodenálními karcinoidy produkovány, patří stejně jako v žaludku ACTH, glukagon a gastrin, duodenální karcinoidy však neprodukují serotonin. Biologické chování karcinoidů v této lokalizaci je blízké karcinoidům žaludečním.<sup>3</sup>

Duodenální karcinoidy bývají indolentní v případě, že jsou malé, menší jak 2 cm v průměru. Metastázy se vyskytují zhruba ve 20 % případů a karcinoidový syndrom je vzácnější. Duodenální karcinoidy se objevují většinou v proximálních dvou třetinách duodena. Ve 34 % se nachází v D1 a ve 41 % v D2. Klinicky se mohou projevovat bolestmi břicha, krvácením z horní části gastrointestinálního traktu, ikterem a v 5 % jsou spojeny s Zollingerovým – Ellisonovým syndromem. <sup>1</sup>

### **1.3.2 Karcinoidy středního úseku gastrointestinálního traktu**

**Karcinoidy tenkého střeva** představují nejpočetnější skupinu (cca 50 %) gastrointestinálních karcinoidů. Vzhledem k tomu, že adenokarcinomy tenkého střeva se vyskytují vzácně, patří karcinoidy k nejčastějším maligním nádorům vyskytujícím se v této lokalizaci (60 %). Relativně méně se vyskytují v jejunu, vzácně v Meckelově divertiklu, nejčastější jsou v ileu. Asi ve 30–41 % jsou mnohočetné. Makroskopicky mají karcinoidy tenkého střeva většinou charakter intramurálních modulů, často vytvářejí i plošné slizniční prominence („knoflíkovitý” tvar), vzácněji jsou polypózní. Velikost nádorů se nejčastěji pohybuje mezi 1 až 3,5 cm. Větší nádory mohou růst cirkulárně a zužovat lumen střeva. Mikroskopicky mívají relativně uniformní stavbu, jsou tvořeny malými insulárními strukturami, anastomozujícími pruhy, někdy se mohou vyskytnout i struktury tubulární nebo cystické. Často bývá v nádorech bohaté fibrovaskulární stroma. Nádorové buňky vykazují příznačnou argentařinitu i argyrofilii. Imunohistologicky byla v karcinoidech tenkého střeva prokázána produkce řady humorálních působků. Nejčastější je serotonin, dále byla popsána produkce gastrinu, kalcitoninu, dopaminu, noradrenalinu, substance P, enteroglukagonu, ACTH, VIP a somatostatinu. Většina nádorů produkuje více než jeden humorální působek. K nejčastějším kombinacím patří serotonin a substance P nebo serotonin spolu se substancí P a enteroglukagonem. Biologické vlastnosti karcinoidu tenkého střeva jsou dány především jeho velikostí a způsobem růstu. Nádory menší než 1 cm metastazují pouze ve 2 %, zatímco přibližně 80 % nádorů větších než 2 cm zakládá metastázy. Karcinoidy rostoucí v povrchních úsecích střevní stěny (sliznice, submukóza) metastazují v cca 40 %, nádory infiltruující i hlubší vrstvy střevní stěny metastazují v téměř 90 %. Metastázy se najdou nejčastěji v regionálních lymfatických uzlinách a v játrech. Generalizace nádoru do dalších orgánů mimo dutinu břišní je spíše raritní. <sup>3</sup>

Většina karcinoidů tenkého střeva vyvolává obtíže. Mohou se vyskytovat obtíže plynoucí ze střevní obstrukce, intermitentní bolesti břicha, poruchy pasáže stolice, subileózní stav, u většiny tumorů až ileózní stav. Krvácení a ulcerace nádoru bývají vzácné. Méně často dochází k difuznímu ztluštění střevní stěny vlivem infiltrace nádoru. U karcinoidů tenkého střeva dochází k fibroprodukcí v mezenteriu, což způsobuje strangulaci střeva, střevní obstrukci, blokádu cévního mesenterického zásobení s ischemizací střeva či jeho infarzací. V tom případě mají bolesti charakter abdominální angíny. Může dojít k váhovému poklesu. Obtíže mohou postupně narůstat, v počáteční fázi, která může trvat i několik let, jsou však obtíže netypické, nenápadné, vágní a proto diagnóza karcinoidu v této střevní lokalizaci nebývá stanovena dříve než za 2 roky.<sup>1</sup>

**Karcinoidy céka** a proximálního úseku tlustého střeva jsou svými morfologickými a biologickými vlastnostmi prakticky identické s karcinoidy tenkého střeva, dosahují však obvykle větší velikosti, ve většině případů více než 2 cm.<sup>3</sup>

Zvláštní skupinu karcinoidních nádorů gastrointestinálního traktu představují **karcinoidy appendixu**. Jsou relativně časté, tvoří 34 % všech karcinoidů gastrointestinálního traktu, jsou nejčastějšími epitelovými nádory appendixu (90 %). Bývají diagnostikovány především jako náhodný nález při apendektomii (od 0,06 do 0,69 %). Makroskopicky jsou převážně malých rozměrů, většinou kulovité, pravidelné, lokalizované v apikální části appendixu. Nádory lokalizované ve středním nebo proximálním úseku appendixu mohou obliterovat lumen. Mikroskopicky převažují drobně insulární, popřípadě tubulární nebo rosetovité struktury. Vzhledem k tomu, že spektrum humorálních produktů je obdobné jako v jiných úsecích středního úseku střeva, vykazují nádorové buňky apendikálních karcinomů argentaafinitu i argyrofilii. Zvláštností karcinomů appendixu jsou jejich příznivé biologické vlastnosti. Metastazování těchto nádorů je vzácné, pouze v 1–9 % případů jsou zjištěny metastázy, a to převážně pouze v regionálních lymfatických uzlinách. Metastazování do vzdálenějších orgánů je krajně neobvyklé. Vzhledem k příznivým biologickým vlastnostem jsou karcinoidy appendixu klasifikovány jako nádory pouze potenciálně maligní, na rozdíl od karcinoidů v jiných lokalizacích, které jsou klasifikovány jako nádory maligní.<sup>3</sup>

### **1.3.3 Karcinoidy dolního úseku gastrointestinálního traktu**

**Karcinoidy distální části tlustého střeva** jsou poměrně vzácné. Tvoří 7 % všech gastrointestinálních karcinoidů. Bývají větších rozměrů, stejně tak jako karcinoidy céka a proximálního úseku tlustého střeva, nejčastěji kolem 5 cm. Makroskopicky jsou většinou miskovité s centrální ulcerací, nebo polypózní. V mikroskopickém obrazu převažují struktury trabekulární, popřípadě smíšené trabekulární a solidně-tubulární formace. Většina nádorových buněk vykazuje argyrofilii, argentafinní reakce bývá obvykle pouze fokální. Karcinoidy v této lokalizaci mohou produkovat řadu humorálních působků, nejčastější jsou pankreatický polypeptid, somatostatin a glukagon. Značná část nádorů produkuje více působků. Biologické vlastnosti jsou méně příznivé než u nádorů v jiných lokalizacích. To je dáno mimo jiné i skutečností, že nádory zůstávají relativně dlouho asymptomatické a mohou tedy dosáhnout větších rozměrů.<sup>3</sup>

**Karcinoidy rekta** tvoří cca 4 % všech karcinoidů gastrointestinálního traktu. Jsou většinou menších rozměrů, méně než 2 cm. Lokalizovány bývají na přední stěně, popřípadě na stěnách bočních. Jejich makroskopický obraz, histologická stavba i produkce humorálních působků jsou prakticky identické jako u ostatních karcinomů dolního úseku gastrointestinálního traktu. Biologické vlastnosti rektálních karcinoidů jsou relativně příznivější než karcinoidů lokalizovaných v tenkém nebo tlustém střevě. To může být mimo jiné dáno i okolností, že rektální karcinoidy vyvolávají poměrně brzy klinickou symptomatologii.<sup>3</sup>

Příznaky rektálního karcinoidu je krvácení, zácpa nebo bolest, karcinoidový syndrom je velmi vzácný.<sup>1</sup>

### **1.3.4 Bronchopulmonální karcinoidy**

Azzopardi a Williams v roce 1960 popsali bronchopulmonální karcinoidy jako tumory, které mají vztah k foregut karcinoidům. Vyskytují se v 1 - 6 % ze všech primárních plicních neoplazií. Jsou zastoupeny v 10 - 12 % všech karcinoidů. Vycházejí z neuroendokrinních buněk lokalizovaných v bronchiální sliznici. Z hlediska biologických vlastností zahrnují benignější formy v podobě typických karcinoidů až po maligní atypické formy a nej malignější formu plicních neuroendokrinních nádorů,



jímž je malobuněčný karcinom plic. Typický plicní karcinoid je dobře diferenciovaný neuroendokrinní nádor.<sup>1</sup>

Chování bronchopulmonálního, dobře diferencovaného karcinoidu je spíše indolentní, méně agresivní, takže metastázy se vyskytují pouze v 15 %. Nádor zakládá metastázy v regionálních mediastinálních lymfatických uzlinách, v játrech, vzácněji pak v kostech a kůži. Vzhledem k poměrně malé tendenci k metastazování dobře diferencovaných nádorů je procento 5 ti letého přežití poměrně vysoké, činí přes 90 %.<sup>1</sup>

Asi 1/3 případů plicních karcinoidů jeví atypické histologické rysy, takové histologické podtypy se označují jako dobře diferencované plicní neuroendokrinní karcinomy.<sup>1</sup>

Maligních je 35 - 40 % bronchiálních karcinoidů, vykazují vyšší proliferační schopnost. Dobře diferencované typy karcinoidů rostou spíše jako centrální neoplazie, tedy lokalizované perihilózně. Naproti tomu atypické formy se vyskytují spíše v periférii. Atypické formy se vyznačují agresivním růstem, vykazují 4 krát větší tendenci k metastazování do uzlin 50 - 60 %. Vysoký mitotický pool, pleiomorfni vzhled jader, lymfatická a vaskulární invaze signalizují maligní potenciál. Metastázy neuroendokrinního bronchiálního karcinomu jsou často extrahepatální, nacházejí se v kostech, mozku a jsou nezdědka přítomny již v časnější fázi onemocnění. Atypické tumory se objevují u starších osob, v 6. dekádě věku, dorůstají větších rozměrů než dobře diferencované formy.<sup>1</sup>

Nádor se manifestuje kašlem, hemoptýzou, bolestí na prsou, může nastat obstrukce bronchu s atelektázou, objevují se recidivující pneumonie, hemoptýza. Na rentgenovém snímku bývá kruhové zastínění připomínající někdy minci. Bývají lokalizovány perihilózně. Bronchopulmonální karcinoidy se mohou manifestovat pestrými neuroendokrinními projevy. Produkují mimo serotonin též ACTH, GHRH (growth hormone releasing hormone). Při produkci kortikotropinu dochází k rozvoji Cushingova syndromu., ten ovšem představuje jen 1% ze všech případů tohoto syndromu. Existují sporadické reference o akromegalii vyvolané produkcí GHRH.<sup>1</sup>

Foregut karcinoidy produkují serotonin v menším procentu než midgut karcinoidy. V případě, že bronchiální karcinoidy vytvářejí serotonin, manifestují se karcinoidovým syndromem. Karcinoidový syndrom se objevuje asi v 5 %. V případě produkce biologicky aktivních hormonů se může karcinoidový syndrom objevit i bez přítomnosti metastáz, neboť hormony jsou derivovány cestou plicních žil do velkého oběhu.<sup>1</sup>

### **1.3.5 Karcinoidy ovariální a testikulární**

Jsou lokální léze patrné při ultrazvukovém vyšetření nebo CT, při větších rozměrech jsou hmatné. Metastázy do jater se dají zobrazit CT, magnetickou rezonancí či izotopovým vyšetřením. Biochemické parametry zůstávají dlouho v pásmech normy. U ovariálních karcinoidů prorůstajících do retroperitonea se může objevit karcinoidový syndrom i bez přítomnosti jaterních metastáz.<sup>1</sup>

## 2 PŘEHLED KLINICKÝCH PROJEVŮ KARCINOIDŮ

Nádory jsou většinou malých rozměrů, mohou být dlouho asymptomatické. Asymptomatické bývají karcinoidy apendixu. V případě, že nádory různé primární lokalizace dosáhnou významnější velikosti, mohou se manifestovat mechanicky, tlakem na nádorové masy. Dostavují se poruchy střevní obstrukce při zevní kompresi střevní kličky nádorem či projevy obstrukce při intraluminárním šíření či strangulací vazivem, zejména jde-li o tumor tenkého střeva. Karcinoidy žaludku se mohou projevit krvácením – okultní krvácení s anemizací, hematemézí či melénou. U karcinoidů pankreatu se může rozvinout obstrukční ikterus. Krvácení karcinoidů tlustého střeva a rekta se může někdy projevit enteroragií. Další klinické projevy pochází z metastazování. Metastázy jsou někdy podstatně větší než nádor. <sup>1</sup>

### 2.1 Karcinoidový syndrom

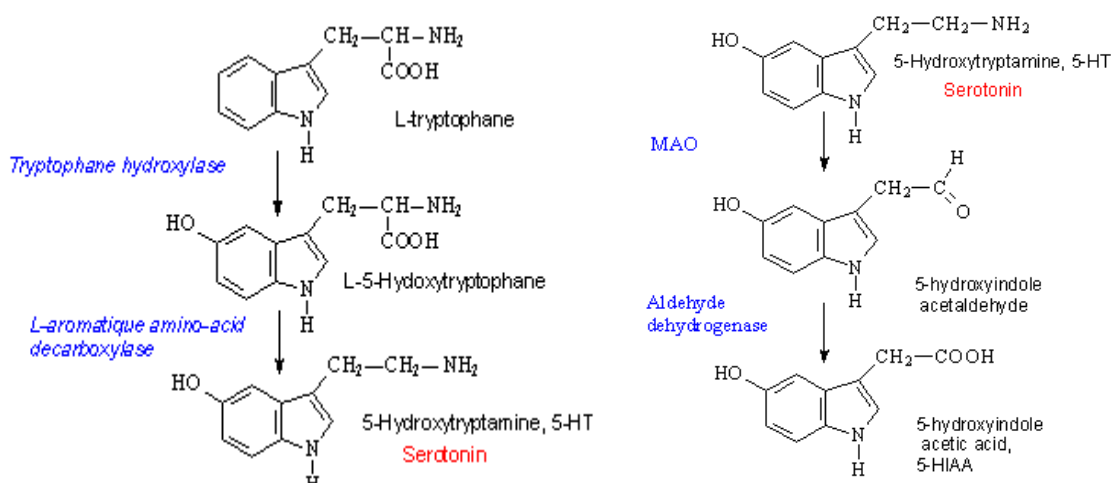
Karcinoidy produkují četné gastrointestinální peptidy a další látky, které mohou vyvolávat karcinoidový syndrom. Karcinoidový syndrom byl rozpoznán poprvé v roce 1953 Lembeckem a popsán teprve v roce 1954 Thorsonem, tedy skoro půl století po popsání karcinoidu. Jde o dobře definovaný klinický syndrom, který zahrnuje kožní flush, průjmy, břišní křeče, tachykardie, poškození srdečních chlopní, zejména trikuspidální chlopně, bronchokonstrikci, hypotenzi, někteří popisují i hypertenzi. <sup>1</sup>

Byly zjištěny různé hormonální a vazoaktivní látky participující na vzniku karcinoidového syndromu. Za vznik karcinoidového syndromu odpovídá serotonin a jeho metabolity, bradykininy, z beta-pre-pro-tachykininu odvozené peptidy substance P a neurokinin A, dále tachykininy, prostaglandiny, neuropeptid K a další endokrinně aktivní látky. Serotonin vyvolává průjmy, je známo, že i za experimentálních podmínek, po podání v i.v. infuzi zvyšuje tonus a motilitu jejunu a zvyšuje střevní sekreci. Dále je odpovědný za fibrotické procesy a poškození chlopní pravého srdce. Tryptofan je metabolizován na 5-hydroxytryptamin (serotonin) (Obr. 2). Ten je syntetizován a skladován v nádorové tkáni a vylučován do cévního řečiště. Pacienti s karcinoidovým syndromem mají zvýšený pool serotoninu, zvýšené koncentrace serotoninu v séru a trombocytech a vyšší hladiny 5-HIO v moči. Větší část secernovaného serotoninu je vychytána a uskladněna v trombocytech, menší část se nachází volně v plazmě. Většina

serotoninu je konvertována enzymy monoaminoxidázou a aldehyddehydrogenázou na 5-hydroxyindoloctovou kyselinu, která je vylučována v moči. <sup>1</sup>

Schopnost karcinoidů vyvolávat karcinoidový syndrom se liší podle lokalizace primárního nádoru a jeho tendence zakládat metastatická ložiska. Nejčastějším původcem bývají midgut karcinoidy, protože jsou nejčastější a často metastazují. Proto karcinoidový syndrom bývá v 75–87 % podmíněn midgut karcinoidy. Foregut karcinoidy jej vyvolávají ve 2-9 %, hindgut karcinoidy v 1-8 % a karcinoidy neznámé primární lokalizace v 2-15 %. Pokud karcinoidy vyvolávají karcinoidový syndrom, pak jde o tumory, které se vyskytují v ileu v 45 %, v bronších v 30 %, v ovariu v 10 %, v žaludku v 5 % případů. U karcinoidového syndromu lze očekávat, že nemocný má karcinoid ilea nebo jejuny s metastázami do jater s 60 % pravděpodobností. <sup>1</sup>

Obr. 2 Biosyntéza serotoninu a jeho degradace



Zdroj: <http://www.pharmacorama.com/en/Sections/Serotonin>

### 2.1.1 Projevy karcinoidového syndromu

Mezi hlavní projevy karcinoidového syndromu patří **kožní flush**. Kožní flush se vyskytuje v 25-73 % případů metastazujícího karcinomu. V typické podobě se projevuje náhlým vznikem červeného anebo červenofialového erytému horní části těla, především pak v obličeji a na krku. Pacient jej vnímá jako pocit horka a svědění. K flushi se může připojit průjem, bušení srdce, slzení, edém obličeje či spojivek. K flushi může dojít zcela spontánně anebo je vyprovokován některými vlivy.

U nemocných, kteří trpí flushem již delší dobu, se nezdá vytvářet na postižených oblastech těla teleangiektázie. Existují dva typy flushu, nemocní s karcinoidovým syndromem u midgut karcinoidů mají světle červený či růžový flush, který se nejprve objevuje v obličeji a šíří se na trup a končetiny. Nemocní s foregut karcinoidy mají tmavší flush purpurového zbarvení, který postihuje horní část trupu a končetiny. Nutno zmínit, že v řadě případů ke vzniku flushu dochází bez zjevné příčiny. První ataky flushu v časnějších fázích onemocnění jsou prchavé, doba jejich trvání nepřesahuje 5 minut. Později je jejich výskyt prolongovaný trvá i hodiny, u pokročilejších onemocnění může být flush i fixovaný, permanentně hnědočervené barvy a pacient pak nepocítuje v jeho souvislosti žádné subjektivní potíže. <sup>1</sup>

**Průjem** se vyskytuje ve 32-78 %. Průjmy mohou být těžké i oslabující. Většinou se vyskytuje spolu s flushem (85 %), nebo průjmu flush předchází, ve zbývajících 15 % vzniká průjem samostatně. Vzhled stolice většinou bývá vodnatý, stolice bývá méně často zpěněná a někdy objemná se steatoreou. Steatorea však není častá. Typická není ani příměs krve ve stolici. Bolestmi břicha trpí 10-15 %, ta však není nutně vázána na průjem. <sup>1</sup>

**Histaminový syndrom** – histamin je produkován hlavně gastrickými karcinoidy, jeho hyperprodukce způsobuje kožní projevy charakteru flushu světle červené barvy a lakrimace. <sup>1</sup>

**Astmoidní potíže** se vyskytují v 8-25 %. Pozorujeme příznaky bronchiální epizodické bronchokonstrikce se spastickým poslechovým náletem a expirační dušností. Bronchokonstrikce s dušností bývá spojena s flushem. V případě karcinoidové krize může dojít k těžké generalizované bronchokonstrikci. <sup>1</sup>

**Pelagra-like syndrom** vzniká v důsledku deplece niacinu, amidu kyseliny nikotinové. Organismus část niacinu syntetizuje z tryptofanu, který je však ve zvýšené míře spotřebováván nádorem (až 60 % zásob) a metabolizován na 5-HIO. Pelagra-like syndrom se vyskytuje v přítomnosti velké nádorové masy, která využívá značné množství tryptofanu. Syndrom připomíná projevy pelagry, projevuje se symptomy označenými 3D (diarea, demence, dermatitida). Syndrom není vždy správně rozpoznáván a léčen, neboť průjem a kožní změny bývají přičítány karcinoidovému syndromu. Po delším průběhu se na kůži exponované slunečnímu záření vytvářejí teleangiektázie, chronický erytém a na akrálních částech těla hyperkeratózy a hyperpigmentace zvané pelagroidní dermatitida. Objevují se též změny na ústní a gastrointestinální sliznici, deprese, bolesti hlavy, zmatenost až demence. Neléčená

pelagra je závažná, neboť dochází k dezintegraci celého energetického metabolismu. Syndrom se vyskytuje ve 2-6 % případech karcinoidu.<sup>5</sup>

**Ostatní projevy karcinoidu:** bolesti kloubů, artritida, oftalmologické poruchy v průběhu flushu vedoucí k cévním okluzím a retroperitoneální fibróza. Dále pozorujeme hypotenzi vyvolanou např. produkcí bradykininu. Hypertenze nebývá častá, někdy se při karcinoidové krizi popisuje vzestup krevního tlaku.<sup>5</sup>

**Gastrointestinální projevy:** objevují se pocity nadýmání, flatulence, které se ovšem mohou objevit i v rámci vedlejších účinků analoga. Při karcinoidu se mohou dostavit projevy subileózního až ileózního stavu. Ileus je mechanický, vyvolaný buď obstrukcí lumen tenkého střeva nádorem, nebo strangulací střeva.<sup>5</sup>

## 2.2 Karcinoidová krize

Jde o komplikaci potenciálně ohrožující život. Pozoruje se hlavně u foregut karcinoidů s intenzívními klinickými projevy nebo u nemocných s midgut tumorem, kteří mají enormně zvýšený odpad 5-HIO přesahující 1000 mikromol/den. Ke vzniku karcinoidové krize může dojít zcela spontánně, anebo může být vyprovokována stresem, chemoterapií, anestézií či manipulací s tumorem při chirurgickém výkonu.<sup>1</sup>

Mezi klinické projevy karcinoidové krize patří extenzívní flush, bolesti břicha, frekventní průjmy, tachykardie. Hodnoty krevního tlaku mohou být vyšší, častěji ale zaznamenáme hlubokou hypotenzi. Vyskytuje se i generalizovaný spasmus dýchacích cest. Přidružuje se porucha vědomí od lehké alterace ve smyslu kvantitativním až po kóma.<sup>1</sup>

## 2.3 Karcinoidové srdeční onemocnění

Vyskytuje se podle různých údajů u 10 - 50 % případů karcinoidového syndromu. U pacientů s karcinoidovým srdečním onemocněním jsou hladiny 5-HIO a neuropeptidu K vyšší než u nemocných bez srdečního postižení. Existují 3 typy srdečního postižení, které se vyskytují individuálně anebo v kombinaci. U **prvního typu** jde o městnavé srdeční selhání způsobené nadměrnou stimulací srdce vazoaktivními látkami produkovanými nádorem. Ve většině případů nenacházíme na srdci žádné anatomické změny. Tento typ high-output srdečního selhání bývá u karcinoidového syndromu

a nereaguje na digitalis a další léky. Ke zlepšení dochází až po supresi zmíněných peptidů. **Druhý typ** postižení představují metastázy v myokardu či perikardu. Metastázy jsou drobné a jejich průkaz je intra vitam obtížný. Mohou vést ke vzniku arytmií. **Třetí typ** je relativně nejčastější a představuje chlopenní postižení. Obvykle vzniká insuficience trikuspidální chlopně, méně často je postižena pulmonální chlopeň, i když může dojít i k postižení mitrální chlopně, které bývá častější u karcinoidů plic. Na pulmonální chlopni je převažující lézí stenóza, zatímco na trikuspidální chlopni se rozvíjí insuficience. Převaha léze pravého srdce se vysvětluje sekrecí patogenních substancí z jaterních metastáz karcinoidu do jaterních žil.<sup>5</sup>

Patogeneze srdečního onemocnění není zcela jasná, ale určitou roli hraje serotonin. Podkladem je endokardiální fibróza vedoucí ke ztluštění a retrakci chlopní. Vývoj srdečního postižení je asociován s vysokými hladinami 5-HIO, ale snížení sekrece 5-HIO nemá za následek regresi srdečních lézí. U insuficience trikuspidální chlopně nacházíme holosystolický šelest nad dolním sternem, zesilující v maximálním inspiriu. Chlopenní vadu prokážeme echokardiograficky, rovněž hypertrofii a později dilataci pravé komory a dilataci pravé síně. Postupně se objevují projevy pravostranné srdeční insuficience. I když primární tumory a jejich metastázy mohou mít indolentní chování, stává se karcinoidové postižení pravého srdce a jeho klinické projevy dříve nebo později dominujícím projevem v rámci karcinoidového syndromu. Kardiální insuficience významně zhoršuje kvalitu života nemocného a zkracuje přežití. Přežití nemocných s rozvinutou karcinoidovou srdeční nemocí je asi 2 roky, naproti tomu u srovnatelného onemocnění bez srdečního postižení je 3leté přežití v 68 % případů.<sup>5</sup>

## 3 DIAGNOSTIKA KARCINOIDŮ

### 3.1 Laboratorní vyšetření

Při podezření na karcinoid je užíváno obvykle jako jedna z prvních laboratorních metod vyšetření 5-hydroxyindolactové kyseliny (5-HIO) ve 24hodinovém sběru moči. Tryptofan je metabolizován na 5-hydroxytryptamin (serotonin), který je vylučován do cévního řečiště. Pacienti s karcinoidovým syndromem mají zvýšené koncentrace serotoninu v séru a trombocytech. Většina serotoninu je konvertována na 5-hydroxyindolactovou kyselinu, která je vylučována v moči. 5-HIO je vyšetření s omezenou senzitivitou, ale s prakticky 100% specificitou. 5-HIO je vyšetřována po třídenní dietě, která neobsahuje potraviny či léky, jež by falešně zvyšovaly hladinu serotoninu. Následujících 24 hodin pacient sbírá moč do nádoby s přidanou kyselinou chlorovodíkovou jako konzervačním činidlem. Je třeba dodržet přesný 24hodinový sběr moči, pacient přináší do laboratoře veškerou nasbíranou moč, aby byla eliminována chyba domácího měření objemu moči.<sup>5</sup>

Hodnoty odpadů od 50 do 80 mikromol denně jsou považovány pro midgut karcinoidy za málo průkazné, jde o tzv. šedou zónu. Cut-off hodnota se pohybuje kolem 130 mikromol/den. Vysoké hodnoty bývají u diferencovaných, hormonálně aktivních karcinoidů tenkého střeva, provázených karcinoidovým syndromem. U foregut karcinoidů a hindgut karcinoidů jsou hodnoty i nižší či normální, odpady zde jsou od 50-150 mikromol/den. Provokační testy se v praxi u karcinoidů neosvědčily.<sup>5</sup>

V případech významného zvýšení 5-HIO existuje pozitivní korelace mezi hmotností nádoru a hladinou 5-HIO v moči. Hladina 5-HIO je vcelku dobrý indikátor pokročilosti onemocnění. Slouží i k monitorování průběhu a efektivity léčby, ať již radikality chirurgického výkonu, případné pooperační recidivy anebo progresu po předchozí úspěšné odpovědi na konzervativní terapii. Zvýšení odpadu 5-HIO v moči mohou vyvolat banány, ananas, kiwi, různé druhy vlašských ořechů, ořechy ze stromu hickory, avokádo, pekanový ořech, dále švestky, rajčata. Záleží ovšem i na množství požitých potravin.<sup>5</sup>

Foregut karcinoidy vyvolávají atypické karcinoidové syndromy se zvýšenou hladinou 5-hydroxytryptofanu v séru, ale s normální hladinou serotoninu v séru v důsledku deficitu enzymu DOPA-dekarboxylázy. V případě, že u klinicky



suspektního karcinoidu je normální hladina 5-HIO, je třeba vyšetřit močové metabolity tryptofanu. Pacienti s tímto typem foregut karcinoidu mají v moči vyšší odpady serotoninu a 5-hydroxytryptofanu, ale normální nebo jen lehce zvýšené hodnoty 5-HIO.<sup>5</sup>

**Neuronspecifická enoláza** je jedním z 5 cytoplazmatických izoenzymů glykolytického enzymu enolázy. Vyskytuje se v několika dimerických izoenzýmech, kdy neuron-specifická enoláza je izoenzym gg (neboli gama-gama). Používá se jako imunohistochemický a sérový marker, může sloužit jako i prediktor odpovědi na léčbu. Nebyl prokázán vztah mezi rozsahem nádoru a stupněm zvýšení hladiny NSE, na rozdíl od sérového chromograninu A (CgA), kde takový vztah prokázán byl. Tyto rozdíly CgA a NSE se vysvětlují odlišnou intracelulární lokalizací, neboť CgA je lokalizován v neurosekrečních granulích, kdežto NSE je cytoplazmatický enzym. Množství NSE nekoreluje s granulární denzitou dané tkáně.<sup>5</sup>

Je tedy vhodným markerem pro diagnostiku chudě granulovaných neoplazií, jakými jsou málo diferencované neuroendokrinní karcinomy. Zvýšení NSE se objevuje při porušení integrity buněčné membrány. Zvýšení NSE lze proto očekávat spíše u agresivnějších, rychleji rostoucích a méně diferencovaných forem NET nádorů, které podléhají častěji rozpadům buněk a nekrotizacím. Byla skutečně prokázána asociace mezi hladinami NSE a rozsahem nekrotizace tumoru. Falešně vyšší hodnoty bývají u renální insuficience. Pro diagnostiku NET však nevykazuje enzym vysoký stupeň diagnostické přesnosti, a proto někteří autoři využívají z onkomarkerů jen S-CgA a 5-HIO.<sup>5</sup>

**Chromogranin A** je významným laboratorním ukazatelem. CgA je hlavní člen rodiny graninů. Je produkován a secernován endokrinními a neuroendokrinními buňkami spolu s peptidovými hormony a neurotransmitery. CgA je začleněn do četných intracelulárních a extracelulárních procesů. CgA je lokalizován v denzních sekrečních granulích skladujících peptidové hormony a ve vezikulách obsahujících katecholaminy. Ve tkáňových vzorcích umožňuje průkaz CgA potvrdit neuroendokrinní povahu těchto nádorů.<sup>5</sup>

U většiny CgA produkcujících nádorů jsou hladiny cirkulujícího peptidu výrazně nad hranicí normy, která v naší laboratoři činí 95 ng/ml, a výskyt falešně pozitivních a falešně negativních výsledků nebývá častý. Nejčastějším důvodem falešně pozitivních nálezů je renální insuficience. Hladiny CgA lze stanovit radioimunoesejí (RIA), ELISA metodou (enzyme-linked immunosorbent assay) a nověji pomocí imunoradiometrické eseje (IRMA).<sup>5</sup>

Senzitivita CgA je u neuroendokrinních tumorů 70-95 % a specificita 70-80 %. Vyšetření je nejpřesnější u nádorů s intenzivní sekreční aktivitou, zejména u metastazujících midgut karcinoidů a u pankreatických tumorů. <sup>5</sup> (Tab. 3)

Existuje přímá korelace mezi celkovou hmotností nádoru a plazmatickou hladinou CgA. Dále existuje vztah k histotypu, neboť nejvyšší hodnoty exprimuje karcinoid, i se stonásobně zvýšenými hodnotami proti normě. Naproti tomu byly zvýšené hladiny málokdy popsány u malých neuroendokrinních nádorů typu inzulinomu, paragangliomů a adenomů hypofýzy. Existuje i úměrnost mezi hladinou CgA a biologickou aktivitou nádoru, ale tyto faktory jsou nezávislé a dominantním prvkem je funkční aktivita nádorové tkáně. U extenzivního postižení jsou hladiny CgA významně vyšší než u lokalizovaného onemocnění. Naproti tomu u NSE nebyl prokázán vztah mezi rozsahem nádorového postižení a hladinou NSE v séru. Úloha CgA jako indikátoru rozsahu onemocnění je limitována, neboť jeho hladiny jsou významně zvýšeny u dobře diferencovaných, lokalizovaných tumorů s četnými denzními sekrečními granuly, zatímco u velkých, ale málo diferencovaných neuroendokrinních karcinomů s malým počtem sekrečních granul bývá CgA zvýšen jen málo. Existuje korelace mezi denzitou sekrečních granul v nádorové tkáni a sérovou koncentrací CgA. Vysoká hladina CgA je nezávislým prognostickým faktorem špatné prognózy u pokročilých stavů. Zdá se, že molekula CgA slouží jako růstový faktor pro buňky NET. CgA je tedy spíše spojen s proliferační aktivitou než se sekretorickou schopností nádoru. <sup>5</sup>

Tab. 3 Validita chromograninu A jako markeru neuroendokrinních nádorů

NET	Validita
Midgut karcinoidy	87 %
Foregut karcinoidy	79 %
Tumory buněk pankreatických ostrůvků	72-100 %
Nefunkční tumory buněk pankreatických ostrůvků	62 %
Gastrinomy	100 %
Malobuněčný karcinom plic	39-75 %
Feochromocytom	80-90 %
Medulární karcinom štítné žlázy	50-100 %

Zdroj: LOUTHAN, Oldřich. *Neuroendokrinní nádory-klinické pohledy*. Praha: Grada, 2005, 344 s. ISBN 80-247-1162-1

## **3.2 Lokalizační metody**

### **3.2.1 Radiodiagnostická vyšetření**

Přesnost vyšetření je limitována vlastnostmi nádoru (nepatrná velikost, lokalizace v orgánech, které jsou obtížně přístupné vyšetření - např. pankreas či duodenální stěna). **RTG** nekontrastní vyšetření nemají v diagnostice NET větší význam. RTG kontrastní vyšetření - enteroklýza je nadále užitečnou zobrazovací kontrastní metodou vyšetření tenkého střeva, hlavně při podezření na karcinoidy v oblasti jejunu a ilea. V případě subileózních stavů při stenóze tenkého střeva se doporučuje použít kontrastní látku v podobě vodního roztoku (př. Telebrix) než baryovou kaši. Nicméně vyšetření je zatíženo poměrně vysokým procentem falešně negativních nálezů.<sup>1</sup>

CT vyšetření slouží k průkazu jaterních metastáz, retroperitoneálních tumorů, tumorů ovaria, nádorů mediastina, thymu, slinivky, plic. CT vyšetření je též předepsáno při použití RECIST kriterií. CT vyšetření je v diagnostice NET přesnější nežli transabdominální sonografie. CT enteroklýza poskytuje v diagnostice karcinoidu tenkého střeva přesnější nález než standardním způsobem prováděná enteroklýza. CT kolonografie je vhodné k průkazu NET tlustého střeva.<sup>6</sup>

Angiografické vyšetření – selektivní angiografie a. coeliaca, a. mesenterica. Je možné vyšetření jaterního cévního řečiště pro detekci jaterních metastáz. Technicky náročnější a v případě detekce rozměrově malých tumorů limitované vyšetření.<sup>6</sup>

### **3.2.2 Ultrasonografické vyšetření**

Transabdominální sonografie může mít limitovanou validitu v diagnostice NET drobných nádorů. Je vhodné k průkazu jaterních metastáz. Někdy nelze odlišit jaterní hemangiom od metastatického ložiska v játrech. Používá se běžně ke kontrolním vyšetřením u pacientů s NET.<sup>1</sup>

### **3.2.3 Endosonografické vyšetření (EUS)**

EUS může detekovat léze již o velikosti 3 mm. Podle různých studií je senzitivita 80-85 % a specificita až 95 %. Metoda je výhodná pro předoperační lokalizaci léze,

u lézí ve stěně duodena, např. u duodenálních gastrinomů. Dále je EUS výhodná u lézí v hlavě pankreatu, hlavně inzulinomů, které je obtížné detekovat pomocí somatostatinové receptorové scintigrafie. Má nejvyšší přesnost v detekci pankreatických gastrinomů, ale jen 50 % senzitivitu u extrapancreatických gastrinomů. EUS má vyšší senzitivitu v detekci endokrinních pankreatických tumorů než transabdominální ultrazvukové vyšetření, MRI a CT. Endosonografické vyšetření u NET žaludku, duodena či rekta umožňuje posoudit hloubku postižení stěny orgánu, což má výhodu v odhadu stagingu. Před EUS je třeba obvykle provést přípravné vyšetření transabdominálním sonografickým vyšetřením nebo CT. EUS není tedy lokalizační metodou první volby. <sup>6</sup>

### **3.2.4 Echokardiografie**

U karcinoidů produkujících ve velkém množství serotonin či transformující růstový faktor beta (TGFbeta), kdy dochází k fibroprodukcí a poškození trikuspidální chlopně u karcinoidů metastazujících do jater a derivujících serotonin cestou dolní duté žíly do pravé síně na cílovou trikuspidální chlopeň. U plicních karcinoidů derivujících serotonin cestou plicních žil do levé síně dochází k insuficienci mitrální chlopně. V obou případech může dojít ke vzniku karcinoidové srdeční nemoci s insuficiencí zmíněných chlopní. <sup>6</sup>

### **3.2.5 Magnetická rezonance MRI**

Validita vyšetření je srovnatelná s CT. Jde o vyšetření komplementární s CT. Ložisko v játrech, které při USG vyšetření echogenitou připomíná hemangiom, může být dosti spolehlivě odlišeno od tumoru MRI. Nemocní jsou ušetřeni rizik zátěže kontrastní látkou a radiačním zářením. MRI vyšetření lze použít k potvrzení CT nálezu anebo v případě, že suspektní léze nebyla potvrzena na CT. <sup>6</sup>

### **3.2.6 Endoskopické vyšetření**

Je v diagnostice NET významné, 75% případů NET se nachází v GEP oblasti. Uplatňuje se gastroduodenoskopie, kolonoskopie, jejunoskopie, bronchoskopie. U vyšetření celého tenkého střeva je perspektivně výhodná dvoubalónková

0enteroskopie. Kapslová enteroskopie je efektivní pro diagnostiku tumorů tenkého střeva hlavně v oblasti ilea, které není dostupné horní endoskopií. V ileu se z NET nejčastěji nachází klasický midgut karcinoid. Kapslová enteroskopie je přesnější metodou v této indikaci v porovnání s CT enteroklázou. Nevýhodou metody je vyšší cena, časová náročnost na hodnocení záznamu a nemožnost provedení biopsie. <sup>6</sup>

### **3.2.7 Bioptická vyšetření**

Provádí se v kombinaci s endoskopií či transprietální biopsie např. jaterních ložisek za sonografické či CT kontroly. U NET je výtěžnost metody stejná jako u jiných neoplazií. Histologické vyšetření je samozřejmě zásadní pro diagnostiku NET a východisko k léčbě, se stanovením imunohistochemických charakteristik a proliferační aktivity nádoru. Aspirační biopsie s cytologií přichází v úvahu např. u bronchiálního NET. <sup>6</sup>

### **3.2.8 Explorativní laparotomie**

Explorativní laparotomie je indikována v případě, že se nedaří prokázat nádor jinými metodami. Některé NET mají malé rozměry a i zkušený chirurg může mít problém s jejich nalezením při operačním výkonu, např. v pankreatu. Detekci nádoru nebo jeho metastáz usnadňují intraoperační ultrazvukové vyšetření, intraoperační endoskopie, transiluminace či intraoperační lokalizace pomocí izotopového vyšetření s použitím hand-held gama sondy, je-li k dispozici. Problémy vznikají v detekci malých tumorů v blízkosti jater, kde působí rušivě vliv radiofarmaka přirozeně akumulovaného v jaterní tkáni. <sup>6</sup>

### **3.2.9 PET - pozitronová emisní tomografie**

V klinické praxi se užívá 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza (<sup>18</sup>FDG). <sup>18</sup>FDG je z krve transportována do tkání stejnými metabolickými dráhami jako glukóza a je analogicky fosforylována na <sup>18</sup>FDG-6-fosfát. Rozlišovací schopnost systému je nad 5 mm velikost ložiska. Maligní tumory mívají obvykle výrazně zvýšenou konzumpci glukózy, proto našla <sup>18</sup>FDG PET uplatnění při určování lokalizace a rozsahu onemocnění, při monitorování efektivity léčby a při pátrání po recidivě malignity. U NET, které mají

většinou nižší metabolický obrat, je senzitivita tohoto vyšetření nižší a procento falešně negativních výsledků je tedy vyšší. <sup>6</sup>

### **3.2.10 Somatostatinová receptorová scintigrafie (SRS) – octreoscan**

Tato izotopová zobrazovací metoda je významnou metodou v diagnostice a stagingu NET neoplazií a při výběru léčebné taktiky. Je používáno somatostatinové analogon octreotid značené izotopem <sup>111</sup>In a konjugované s dietyltriaminopentaoctovou kyselinou (<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe-octreotid, DTPAOC), zkráceně se nazývá <sup>111</sup>In pentetreotid. Octreoscan umožňuje detekci primárních neoplasií exprimujících somatostatinové receptory, i jejich případných metastáz, umožňuje další sledování nemocného a hodnocení efektu léčby. Jde o neinvazivní vyšetření, využívající vazbu analogu na buněčné somatostatinové receptory a v důsledku této vazby vychytání transportovaného radiofarmaka na buňky tkání, nesoucích tyto receptory. Výťažnost octreoscanu vzrůstá po doplnění konvenčními zobrazovacími metodami (CT, sonografické vyšetření či endosonografické vyšetření). Pokud jde o malé nádory < 1 cm je problémem tyto nádory zobrazit pouze konvenční zobrazovací technikou. Výsledek vyšetření je nejcennější, je-li vychytaná radioaktivita v tumoru vysoká, s nízkou aktivitou pozadí. Faktory, které určují tuto podmínku (lesion-background ratio), jsou počet a denzita dostupných receptorů, afinita radiofarmaka k receptorům, schopnost radiofarmaka proniknout k nádoru a fyziologická aktivita receptorů v blízkosti nádoru. Nevýhodou octreoscanu je skutečnost, že octreotid se váže na somatostatinové receptory SSTR2 a SSTR5, méně SSTR3, ale zbývající na dva subtypy (SSTR1 a 4) prakticky nikoli. Positivita octreoscanu je tedy závislá na přítomnosti SSTR2 a SSTR5. <sup>6</sup>

Přítomnost somatostatinových receptorů umožňuje predikovat efekt terapie somatostatinovými analogy a to jak neznačenými, tak značenými radioaktivními izotopy. V případě, že pomocí SRS zobrazíme příslušný neuroendokrinní nádor, lze předpokládat, že docílíme léčebného efektu aplikací somatostatinového analogu a lze předpokládat, že SRS negativní tumor nebude zřejmě odpovídat na léčbu. <sup>1</sup>

## 4 HYBRIDNÍ PŘÍSTROJE

Na přelomu tisíciletí začaly být do klinické praxe zaváděny metody hybridního zobrazení, zahrnující v sobě postupy výpočetní tomografie a metody nukleární medicíny. V první vlně byly jak ve světě, tak v České republice instalovány systémy pro zobrazení **PET/CT**, teprve ve druhé polovině první dekády 21. století se začínají objevovat instalace dedikovaných hybridních přístrojů **SPECT/CT**.<sup>8</sup>

### 4.1 PET/CT

Koncept hybridního zobrazení pomocí pozitronové emisní tomografie (PET) a výpočetní tomografie pochází z 2. Poloviny 90. let minulého století. První systém spojující obě modalities (PET/CT) v jediný přístroj byl uveden do provozu v roce 1998, komerční výroba PET/CT - skenerů se datuje od roku 2001. V krátké době zaujaly hybridní systémy většinu trhu PET a nové instalace jsou obsazovány prakticky jen hybridními systémy.<sup>7</sup>

#### 4.1.1 Princip zobrazení PET/CT

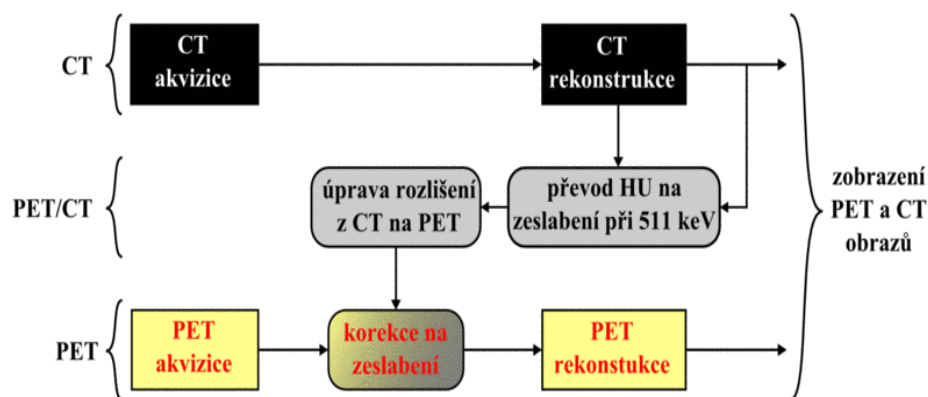
PET je způsob zobrazení, který využívá  $\beta^+$  rozpadu některých radionuklidů, z nichž je nejvíce využíván izotop fluoru  $^{18}\text{F}$  s poločasem rozpadu 110 minut, ostatní izotopy mají velmi krátký poločas a jsou k běžné diagnostice nevhodné. Rozpadem vzniká kromě neutrina kladně nabitá částice pozitron, který ve velmi krátké době a v krátké vzdálenosti od mateřského atomu reaguje s elektronem. Takzvanou anihilací vzniká dvojice kvant gama záření o energii 511 keV. Charakteristickou vlastností takto vzniklého záření je, že se šíří navzájem pod úhlem  $180^\circ$ , toho využívá takzvaný koincidenční způsob registrace detektorovou soustavou. PET subsystém je u moderních přístrojů vybaven vysoce citlivými detektory vyrobenými z lutecium-ortosilikátu (LSO) umístěnými na statickém gantry po celém obvodu  $360^\circ$ . Materiál detektorů je citlivý k vysokoenergetickému gama záření vznikajícího anihilací. Pomocí PET je možno získávat informace o metabolických přeměnách ve zdravé a patologické tkáni.<sup>7</sup>

Nejčastěji využívaným nosičem pro PET je  $^{18}\text{F}$ -deoxyglukóza ( $^{18}\text{F}$ -FDG), která je analogon glukózy a díky vzájemné kompetici umožňuje mapovat glykolytickou aktivitu

ve tkáních. Tkáňový transportér přenáší  $^{18}\text{F}$ -FDG do buňky, v níž je hexokinázou fosforylována na  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-P. Nemůže však dokončit glykolýzu, a protože v patologických tkáních, především v nádorových buňkách je nízká aktivita glukózo 6 fosfatázy, hromadí se v nich. Patologická tkáň je tak zdrojem koincidenčního záření vznikajícího rozpadem  $^{18}\text{F}$ . Pro  $^{18}\text{F}$ -FDG je charakteristický vysoký metabolický obrat. Fyziologicky se  $^{18}\text{F}$ -FDG hromadí v mozku, srdečním svalu, játrech a ledvinném parenchymu. Z nádorových tkání vykazují nejvyšší obrat  $^{18}\text{F}$ -FDG vysoce maligní lymfomy, melanoblastom, kolorektální karcinom a skvamózní karcinomy, vysokou většinu nádorů pankreatu, nádory varlete, bronchogenní karcinom a také většina renálních karcinomů, nízká aktivita je typická pro mucin produkující nádory a pro karcinom prostaty. <sup>7</sup>

CT vyšetření je možno provést zcela plnohodnotně jako u samostatných CT přístrojů. Pokud je integrován do hybridního skeneru multidetektorový přístroj, je možné využít všech jeho předností včetně fázového zobrazení či provedení CT angiografie. Základní ideou zobrazení PET/CT je fúze anatomického zobrazení pomocí výpočetní tomografie a zobrazení metabolické aktivity nosiče značeného radionuklidem  $\beta^+$  rozpadem. Subsystem výpočetní tomografie neslouží jen k prostému CT vyšetření, ale je využíván i v rekonstrukčním algoritmu dat PET pro takzvanou korekci atenuace, to znamená vyrovnání zeslabení aktivity hluboko uložených struktur vyvolaného absorpcí záření ve tkáních. <sup>7</sup> (Obr. 3)

Obr. 3 Využití CT pro korekci atenuace



Zdroj: <http://www.lf.upol.cz/menu/struktura-lf/kliniky/klinika-nuklearni-mediciny/pedagogicka-cinnost/fyzikalni-zaklady-zobrazovani-v-nuklearni-medicine-a-radiacni-ochrana/pozitronova-emisni-tomografie/>



#### **4.1.2 Metodika vyšetření**

Vyšetření provádíme na 16řadém systému Biograph 16, Siemens, vybaveném detektory LSO v sousém systému integrovaného PET a CT gantry.<sup>7</sup> (Příloha 1)

Nemocný před vyšetřením lační, může pít jen neslazené nápoje. U nemocných, kteří trpí diabetem, je třeba glykémii kompenzovat do hodnoty 10 mmol/l, aby se mohla uplatnit kompetice <sup>18</sup>F-FDG a glukózy. Bezprostředně před aplikací <sup>18</sup>F-FDG je glykémie změřena. Intravenózně je aplikována <sup>18</sup>F-FDG o aktivitě kolem 400 MBq (v závislosti na hmotnosti), následuje akumulční fáze 60 minut, kdy nemocný v klidu leží na lůžku, aby mohla <sup>18</sup>F-FDG vstupovat jen do tkání se zvýšeným metabolismem glukózy. Svalový tonus a eventuelní pohyb zvyšuje nechtěnou akumulaci <sup>18</sup>F-FDG v příčně pruhované svalovině. Během akumulční fáze probíhá perorální příprava, kdy nemocný frakcionovaně pije 1 000 ml osmoticky aktivní vodný roztok cukerného alkoholu manitolu v koncentraci 2,5 %.<sup>7</sup>

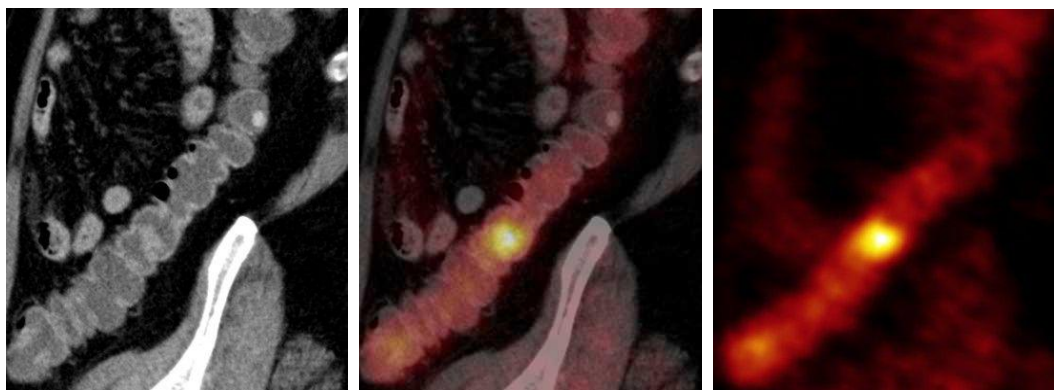
#### **4.1.3 Akvizice a rekonstrukce dat**

Pro akvizici dat je využita kolimace 16 × 0,75 mm s posunem stolu 18 mm/rot, při periodě rotace gantry 500 ms. Pokud není kontraindikací intravenózní aplikace jodové kontrastní látky, je vyšetření provedeno jako postkontrastní. Dvoupístovým přetlakovým injektorem aplikujeme 100 ml neiontové jodové kontrastní látky s koncentrací nejméně 350 mgI/ml průtokem 3 ml/s s proplachem 50 ml fyziologického roztoku. Data jsou rekonstruována v poli 700 mm pro korekci atenuace PET dat a dále v poli 420 mm pro zobrazení trupu pomocí tenkých řezů šíře 1 mm a algoritmem rekonstrukce pro měkké tkáně a pro HRCT. Rozsah vyšetření se volí od báze lební po proximální třetinu steh. Akvizice emisního PET skenu probíhá v několika úrovních (tzv. postelích z angl. „bed position“) v pozicích o šíři 15 cm. V jedné pozici jsou načítána data 3 minuty, celý sken obsahuje 7 pozicí, tedy přibližně 21 minut. Souběžně jsou rekonstruována data s korekcí atenuace a následně potom data nekorigovaná.<sup>7</sup>

Hodnocení hybridního zobrazení provádí v součinnosti zkušený radiolog a lékař nukleární medicíny. Jsou detekovány fokusy hypermetabolizmu a úroveň jejich aktivity, ložiska jsou anatomicky lokalizována v 3D prostředí softwaru pro fúzi CT a PET dat. (Obr. 4) CT pomáhá jednak lokalizovat fokusy patologické akumulace <sup>18</sup>F-FDG, také

však slouží k odlišení fyziologické akumulace. Samotné CT vyšetření zahrnuje hodnocení parenchymových orgánů, jako jsou ledviny, játra, slezina, pankreas, dále cévní soustava, mediastinum a retroperitoneum, vývodné cesty močové. Pro hodnocení plicních ložisek a intersticia a pro zobrazení kostních změn je využita rekonstrukce dat CT-algortmem pro vysoké rozlišení (HRCT).<sup>7</sup>

Obr. 4 Dysplastický adenom sestupného tračníku PET/CT (zleva CT, fúze, PET)



Zdroj: WinMedicalc FN Lochoťín

## 4.2 SPECT/CT <sup>111</sup>In-octreotid

### 4.2.1. Princip zobrazení

Hybridní zobrazení SPECT/CT s aplikací <sup>111</sup>In-octreotidu využívá kombinaci morfologického zobrazení multidetektorovou výpočetní tomografií a zobrazení hustoty somatostatinových receptorů pomocí analoga somatostatinu <sup>111</sup>In-octreotidu. Hybridní zobrazení SPECT/CT zahrnuje jak vyšetření provedená na dedikovaném hybridním přístroji (Příloha 1), tak off-line fúze CT a SPECT zobrazení, provedených separátně.<sup>8</sup> (Obr. 5)

Somatostatin je cyklický hormon peptidové povahy, který je vylučován mozkem, především hypothalamem, trávicím ústrojím a C-buňkami štítné žlázy. Somatostatin má široké spektrum účinků na různé typy orgánů a orgánových soustav. Hlavními účinky jsou regulace sekrece jiných hormonů, jako je TSH, růstový hormon, vazoaktivní intestinální peptid, sekretin, inzulin a glukagon. Receptory somatostatinu jsou exprimovány mnoha nádory, dominují ale nádory neuroendokrinního původu

vycházející z tkání, které jsou pod přímým regulačním účinkem somatostatinu. Somatostatinový receptor existuje v pěti subtypech (SSRS1 – SSRS5), kdy pro některé nádory jsou typické exprese jen některých subtypů, nebo dokonce jen jediného subtypu.<sup>8</sup>

Přirozenými ligandy somatostatinových receptorů jsou somatostatin-14 a somatostatin-28, tyto se však pro diagnostické zobrazení nedají použít, protože mají biologický poločas pouze jen něco kolem 180 s. Pro diagnostické účely je jednou z nejstarších látek a dosud ve světovém měřítku, ale i v měřítku České republiky, nejvíce používané analogon somatostatinu **octreotid** ve formě <sup>111</sup>In-DTPA-octreotidu. Fyziologicky je <sup>111</sup>In-octreotid vylučován ledvinami a játry, proto také v těchto orgánech je patrná při časném i pozdním záznamu SPECT jeho vysoká akumulace.<sup>8</sup>

<sup>111</sup>In-octreotid je svými fyzikálními vlastnostmi radioizotop využitelný pro detekci gamakamerou včetně použití SPECT. Jedná se o trojmocný kation charakteristický gama rozpadem na základě zachycení elektronu. Poločas rozpadu <sup>111</sup>In je 2,8 dne a je charakteristický vyzařováním gama záření na dvou energetických hladinách 171 keV a 245 keV.<sup>8</sup>

Obr. 5 Zobrazení karcinoidu pomocí SPECT/CT (zleva: SPECT, fúze, CT)



Zdroj: WinMedicalc FN Lochoťín, NM

#### 4.2.2 SPECT

Pro receptorovou scintigrafii <sup>111</sup>In-octreotidem se provádí vyšetření dvoudenním protokolem s časným a s pozdním záznamem. Hybridní zobrazení SPECT/CT s aplikací <sup>111</sup>In-octreotidu využívá především pozdní záznam po 24 hodinách od aplikace radiofarmaka, kdy je výraznější odstup signálu z patologické akumulace od oblasti

fyziologické akumulace radiofarmaka v trávicí trubici. Poločas rozpadu 2,8 dne je k tomu velmi výhodný, protože zatímco ve střevech je akumulace dočasná, v nádorové tkáni přetrvává vysoký stupeň vazby, a proto také vysoká akumulace. Vlastnímu SPECT záznamu předchází vždy celotělový záznam, který lokalizuje fokusy vysoké akumulace  $^{111}\text{In}$ -octreotidu, na oblasti vysoké akumulace je pak zaměřeno tomografické zobrazení SPECT. Rozlišení SPECT záznamu je díky fyzikální podstatě zobrazovací techniky relativně malé pohybuje se mezi 5–10 mm. K relativně málo přesné fokusaci ložiska vysoké akumulace přispívají také pohybové artefakty z dýchání a střevní peristaltiky, neboť akvizice dat v jedné pozici dosahuje cca 15–20 minut v závislosti na typu systému a požadovanému prostorovému rozlišení.<sup>8</sup>

#### **4.2.3 MDCT**

MDCT zobrazení následuje po provedení pozdního SPECT záznamu po 24 hodinách; důvodem je přesnější fúze zobrazení a také přesnější využití dat k případnému výpočtu obrazů s korekcí atenuace. V případě, že v době relevantní k hybridnímu zobrazení bylo provedeno již dříve plnohodnotné MDCT, provádí se jen zobrazení bez aplikace kontrastní látky, data se používají jen k výpočtu obrazů s korekcí atenuace. Pokud není k dispozici CT provedené v době relevantní k SPECT záznamu, je MDCT provedeno s co možná nejvyšším prostorovým rozlišením v ose Z. Minimální požadované rozlišení vhodné pro detekci malých neuroendokrinních nádorů je 1,5 mm v ose Z, tomu odpovídá minimální požadavek na rekonstrukci axiálních obrazů v šíře vrstvy do 2,5 mm, s překrýváním vrstev (incrementem) 1,5 mm. Pro diagnostické zobrazení jsou data rekonstruována s rekonstrukčním algoritmem pro abdominální orgány se středním až vyšším potlačením denzitních rozhraní. Naopak pro potřeby korekce atenuace postačují obrazy šíře 5 mm bez překrývání s rekonstrukčním algoritmem pro maximální potlačení denzitních rozhraní. Korekce atenuace má u malých lézí významný vliv na kvalitu záznamu, neboť atenuace záření o nižších energiích 171 keV a 245 keV je ve tkáních vyšší než u vysoce penetrantního anihilačního záření o energii 511 keV, v případě PET/CT.<sup>8</sup>

Při aplikaci kontrastní látky je dodržována metodika dvoufázového zobrazení, kdy data jsou získávána v arteriální fázi se zpožděním 20–25 s od aktuálního začátku intravenózní aplikace jodové kontrastní látky, resp. ve zpoždění 35–45 s pro časovou venózní fázi. Kontrastní látku podáváme v objemu 100 ml jodové kontrastní látky

minimálně o koncentraci 350 mgI/ml (například iomeprol), průtokem 3 ml/s. Následuje proplach 50 ml fyziologického roztoku o stejném průtoku, jako je podávána kontrastní látka. Pokud je aplikována kontrastní látka o jiné koncentraci, je nutné upravit objem a průtok tak, aby byl zachován příkon jodu v úrovni 1–1,2 gI/s. <sup>8</sup>

# PRAKTICKÁ ČÁST

Cílem praktické části této bakalářské práce bude demonstrovat na vybraných kazuistikách přínos hybridního zobrazení pomocí SPECT/CT <sup>111</sup>In-octreotidu a PET/CT, jejich význam v stagingu a restagingu nádoru, v detekci vzdálených metastáz a výhody jejich vzájemného doplňování. Problematika validity těchto vyšetření v závislosti na biologických vlastnostech karcinoidu bude předmětem diskuze.

## 5 KAZUISTIKY

### Kazuistika 1

muž, 68 let

#### Anamnéza pacienta

**Rodinná anamnéza:** Otec zemřel na rakovinu plic. Matka zemřela na nádor slinivky břišní. Sourozenci žádní.

**Osobní anamnéza:** Arteriální hypertenze od mládí, současně bez farmakoterapie, bez úrazů, operací, choroby KV, TEN, DM nejuje, námahu toleruje bez problémů, alergie na biseptol.

**NO:** Pacient podstoupil 1. 6. 2007 CT vyšetření břicha s nálezem postižení aborálního ilea, mezenterální lymfadenopatie a nejasných ložisek v jaterním parenchymu vícečetně, nemající vzhled hemangiomů. Pro podezření na metastázy bylo doporučeno MR vyšetření.

#### Podstoupená vyšetření

**CT enteroklýza 29. 6. 2007:** Nález na tenkém střevě, zejména v oblasti ilea je v.s M. Crohn. Ložisko před bifurkací aorty může být uzlina, nutno však zvažovat i tumor, v úvahu přichází zejména karcinoid, doporučen octreotidový scan. V játrech cysty a hemangiom.

**MRI jater 27. 9. 2007:** Byly prokázány vícečetné hypovaskulární metastázy v játrech, vícečetné cysty a jeden hemangiom. Nález na tenkém střevě v okolí pupku byl popsán jako tumor, vzhledem na vícečetné postižení TK a meta v uzlině nebo další nádorový

uzel v přilehlé části radixu mezenteria. Vzhledem k charakteru metastáz se nález jevil nepravděpodobný jako karcinoid, ale spíše jako multilokulární GIST.

**Chirurgický zákrok 31. 10. 2007:** Resekce ilea

**Boioptický nález 1. 11. 2007:** Karcinoid tenkého střeva, který prorůstá celou šíří tenkého střeva až k perikolické tukově vazivové tkáni. Angioinvasze v nádoru přítomna. Bylo vyšetřeno 7 lymfatických uzlin, ve dvou z nich mikrometastázy ve splavech.

**RTO konsilium 11. 12. 2007 :** Plánovaná paliativní chemoterapie

**RTO ambulance 21. 12. 2007:** Plánovaná paliativní chemoterapie. Vyžádání kompletních odběrů, včetně clearance kreatininu a stanovení odpadu HIOK.

**RTO konsilium 3.1 2008 :** U nemocného je indikována paliativní chemoterapie, vzhledem k postupné dediferenciaci nádoru CIS-DDP + etopozid + ev. FU.

**Sono břicha 13. 3. 2008 :** Pacient po přerušení IV. Série CHT v důsledku opakované hypertenze. Játra lehce zvětšena s difúzní steatózou v pravém laloku v S5 tři metastázy vel. 5, 2,5 a 2 cm. V S4 minimálně dvě na sebe naléhající cysty vel. do 3 cm.

**MR jater 12. 5. 2008 :** Pacient po třech sériích paliativní chemoterapie s nálezem ojedinělého hemangiomu v S8, vícečetných metastáz v obou lalocích. Nález stacionární.

**MR jater 9. 2. 2009 :** Nález stacionární

**RTO ambulance 25. 3. 2010 :** Pacient v dobrém stavu, bez projevů karcinoidového syndromu, váhu drží, bolesti nejuje.

**MR jater 3. 5. 2010 :** Zvětšena ložiska metastáz v játrech, počet stejný, hemangiom a cysty jsou stacionární.

**Hospitalizace 1. 6. 2010 :** Pacient ve dnech 2. - 4. 6. 2010 podstoupil I. sérii adjuvantní CHT dle de Gramonte.

**Hospitalizace 24. 6. 2010:** Pacient přijat k II. sérii CHT dle DG, průběh bez potíží 27. 6. 2010 propuštěn do domácího ošetření.

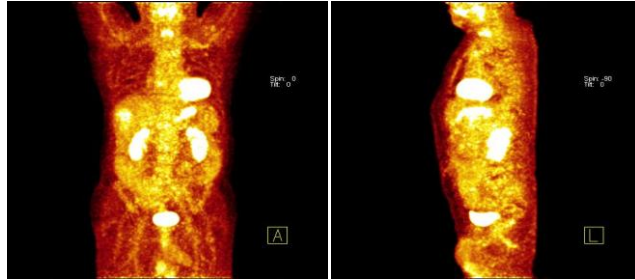
**MR jater 17. 9. 2010 :** Pacient po VI. Sérii CHT dle DG, ložiska bez podstatných změn ve srovnání s MR 3. 5. 2010, počet ložisek stejný, ostatní nález stacionární.

**PET/CT 24. 3. 2011**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 80 min po aplikaci <sup>18</sup>FDG o aktivitě 358 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 4,9 mmol/l. CT bylo provedeno po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno dvoufázově v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: Pouze největší z mnohočetných jaterních metastáz mírně zvýšeně akumuluje FDG, v ostatním rozsahu vyšetření přesvědčivé známky FDG akumulující viabilní neoplazie nejsou prokázány. (Obr. 6) V případě zvážení terapie somatostatinovými analogy bylo doporučeno ještě zvážit doplnění vyšetřením s  $^{111}\text{In}$ -octreotidem k posouzení prognózy jejího efektu.

Obr. 6 PET/CT MIP - ložisko akumulace FDG v játrech



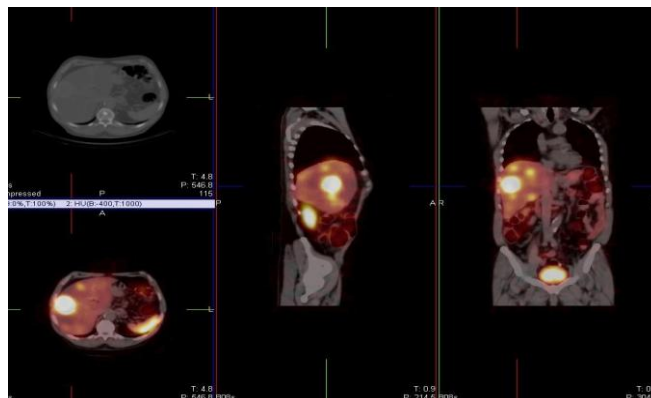
Zdroj: WinMedicalc FN Lochotín

### **SPECT/CT $^{111}\text{In}$ -octreotid 27. 7. 2011**

Průběh vyšetření: Byl proveden celotělový planární záznam a vyšetření metodou SPECT cílené na hrudník a břicho za 4 hod. a 24 hod. po aplikaci  $^{111}\text{In}$  pentetretidu o aktivitě 119 MBq, pozdně nativní CT v identickém rozsahu. Před pozdními záznamy bylo pacientovi podáno projímadlo. Vyšetření bylo provedeno přístrojem SPECT/CT za použití kolimátoru pro střední energie.

Závěr: Známky vícečetného ložiskového procesu v jaterním parenchymu se zvýšenou hustotou somatostatinových receptorů. (Obr. 7) Největší a nejintenzivnější ložisko bylo prokázáno v S8 jater.

Obr. 7 SPECT/CT - zvýšená akumulace  $^{111}\text{In}$ -octreotidu v játrech



Zdroj: KIS FN Lochotín



**RTO ambulance 13. 2. 2012** : Pacient podstoupil terapii Sandostatinem LAR 30 mg i.m., stav dobrý, nález beze změny.

**SPECT/CT 22. 2. 2012** : V porovnání s vyšetřením ze dne 7. 11. 2012 je nález bez podstatných změn.

**Souhrn:** V červnu 2007 pacient podstoupil vyšetření CT břicha, které odhalilo nejasná ložiska v jaterním parenchymu a postižení aborálního ilea a mezenteriální lymfadenopatii. Toto bylo potvrzeno následovnou CT enteroklýzou a magnetickou rezonancí, kde byla tyto ložiska rozlišena v podobě hypovaskulárních metastáz a v ileu potvrzeno tumorózní postižení. Ve FN Motol pak podstoupil resekci ilea a bioptické vyšetření prokázalo typický karcinoid s postižením uzlin. Z důvodu opakované hypertenze bylo nutné přerušit u pacienta paliativní CHT indikovanou RTO Plzeň v r. 2008. Kontrolní vyšetření MR neprokazovala žádné změny až do roku 2010, kdy došlo ke zvětšení metastáz v játrech a pacient prodělává v měsících 6-8 /2010 šest sérií adjuvantní chemoterapie. Kontrolní MR neprokázala žádné změny a proto byl pacient odeslán na vyšetření PET/CT, kde byla prokázána pouze u jedné z jaterních metastáz mírně zvýšená akumulace FDG, což může vypovídat o uspokojivém efektu terapie.

Na tomto pracovišti NM pacient ještě podstoupil vyšetření SPECT/CT <sup>111</sup>In-octreotidem pro zvážení efektu terapie Sandostatinem LAR, která se potvrdila jako vhodná, pro prokázanou zvýšenou hustotu somatostatinových receptorů. Pacient je v současnosti léčen tímto přípravkem.

## **Kazuistika 2**

žena, 54 let

### **Anamnéza pacienta**

**Rodinná anamnéza:** Otec zemřel, matka vdova, zdravá, 2 sourozenci zdraví

**Osobní anamnéza:** Pacientka po pravostranné nefrektomii pro afunkci (2001), po parciální resekci prsu pro duktální invazivní karcinom (2003), po adjuvantní chemoterapii FAC (2004), po pooperační RT pravého prsu a svodné lymfatiky (2004), nekuřačka, bez alergií

**NO:** V květnu 2010 pacientka navštívila ambulanci chirurgické kliniky pro bolesti břicha v epigastriu, zvracení, a průjmu.

### Podstoupená vyšetření

**Sono břicha 24. 5. 2010:** Vyšetření neprokázalo žádné nápadnosti, játra bez ložisek, žlučové cest nerozšířeny, při kořenu mesenteria byla detekována uzlina vel. 20x15 mm.

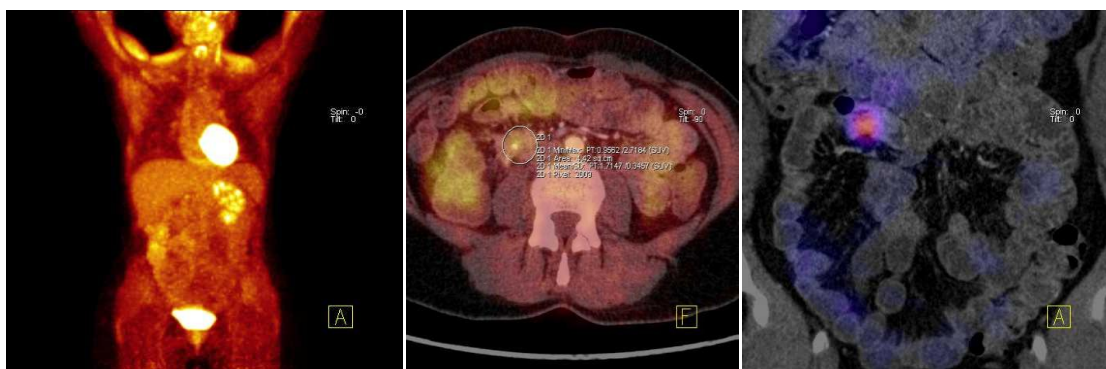
**CT břicha 27. 5. 2010:** U pacientky byla prokázána chronická pankreatitis v oblasti hlavy pankreatu s podezřením na TU v této oblasti. Z tohoto důvodu byla objednána na PET/CT.

### PET/CT 24. 6. 2010

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 60 min po aplikaci  $^{18}\text{F}$ FDG o aktivitě 295 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 6,1 mmol/l. CT bylo provedeno po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacientka 30 min po podání kontrastní látky nejevila známky alergické reakce a byla propuštěna z oddělení.

Závěr: Pro důvodné podezření na karcinoid pod pankreatem v mezenteriu bylo doporučeno doplnění vyšetřením SPECT/CT  $^{111}\text{In}$ -Octreotidem k posouzení přítomnosti somatostatinových receptorů a odhalení eventuálně dalších satelitních ložisek, případně postižení tenkého střeva, na nějž bylo podezření v oblasti ilea. (Obr. 8)

Obr. 8 PET/CT - akumulující ložisko FDG v mesenteriu



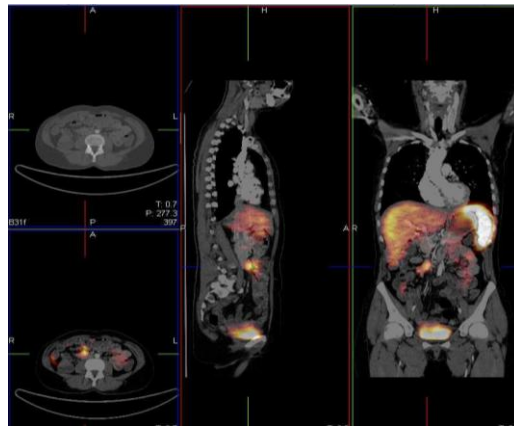
Zdroj: KIS FN Lochotín KZM

### SPECT/CT $^{111}\text{In}$ -octreotid 30. 6. 2010

Průběh vyšetření: Byl proveden celotělový planární záznam a vyšetření metodou SPECT cílené na hrudník a břicho za 5 hod. a 24 hod. po aplikaci  $^{111}\text{In}$ -pentetretotidu o aktivitě 103 MBq, pozdně nativní CT v identickém rozsahu. Před pozdními záznamy bylo pacientovi podáno projímadlo. Vyšetření bylo provedeno přístrojem SPECT/CT za použití kolimátoru pro střední energie.

Závěr: Vyšetření prokázalo ložiskový proces se zvýšenou hustotou somatostatinových receptorů, který při korelaci s CT odpovídal lokalizaci útvaru pod hlavou pankreatu v mezenteriu a infiltraci v ileu v těsné blízkosti mezenterální infiltrace. Jedná se tedy nejspíše o karcinoid. (Obr. 9)

Obr. 9 SPECT/CT - akumulující ložiska <sup>111</sup>In-octreotidu v mesenteriu



Zdroj: KIS FN Lochotín

**Chirurgická klinika 24. 8. 2010:** Nález byl indikován k laparotomii a výkonu dle nálezu-resekcí ilea a lymfadenektomií.

**Chirurgická klinika 9. 9. 2010:** Pacientka podstoupila chirurgický zákrok, ileocekální resekci. Po operaci pasáž GIT byla časně obnovena, pacientka je v dobrém celkovém stavu.

**Bioptické vyšetření 10. 9. 2010:** Histologický nález tumoru tenkého střeva prokázal konvenční solidně trabekulární karcinoid o průměru 1,5 cm infiltrativně rostoucí do zevní vrstvy svaloviny a těsně pod mukózu, přítomna je lymfogenní propagace tumoru.

V tukové tkáni zastižena objemná lymfatická uzlina průměru 1,5 cm s metastázou karcinoidu. Dalších 8 uzlin bylo nalezeno v tukové tkáni kolem střeva, ve 4 uzlinách metastáza karcinoidu.

#### **PET/CT 4. 1. 2011**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 80 min po aplikaci <sup>18</sup>F-FDG o aktivitě 232 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 5,1 mmol/l. CT záznam byl proveden dvoufázově po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 80 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu od baze lební až po oblast třísel

za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacientka 40 min po podání kontrastní látky nejevila známky alergické reakce a byla propuštěna z oddělení.

**Závěr:** Vyšetření neprokázalo přesvědčivé známky recidivy karcinoidu či karcinomu prsu.

**Souhrn:** V květnu 2010 pacientka navštívila ambulanci chirurgické kliniky pro bolesti břicha, průjem. Po odebrání vzorků krve podstupuje sono břicha, kdy pro nejasný nález dále podstupuje CT břicha. Toto vyšetření prokázalo u pacientky chronickou pankreatitidu a v důsledku podezření na tumor v dané lokalizaci je objednávána chirurgickou klinikou na vyšetření PET/CT. Tímto vyšetřením bylo prokázáno tumorózní postižení pod pankreatem v mezenteriu s podezřením na infiltraci ilea. Pro důvodné podezření na karcinoid, pacientka podstupuje též scintigrafické vyšetření pomocí <sup>111</sup>In octreotidu, které podezření na karcinoid potvrzuje a i jeho lokalizaci. Pacientka prodělává na chirurgické klinice FN lochotín ileocekální resekci s lymfadenopatií a její stav je dobrý. Biopsické vyšetření potvrzuje karcinoid s postižením přilehlých tukových uzlin. Pacientka se dostavuje po třech měsících na kontrolní vyšetření PET/CT, které neprokázalo žádné známky recidivy karcinoidu a ani karcinomu prsu.

### **Kazuistika 3**

muž, 71 let

#### **Anamnéza pacienta**

**Rodinná anamnéza:** nevýznamná

**Osobní anamnéza:** V minulosti opakované ledvinové koliky vpravo. V r. 1985 operace pravé tříselné kýly, nyní recidiva. Exkuřák od r. 1975, dříve 10-15 cigaret denně, po dobu 20 let, alkohol 2-3 piva denně, léky trvale neužívá, alergie neguje.

**NO:** V květnu 2001 pro dýchací potíže pacient odeslán praktickým lékařem na RTG vyšetření, kde ze snímků byly odečteny dvě oválná, ostře ohraničená zastření v pravém plicním laloku.

#### **Podstoupená vyšetření**

**Bronchoskopie 15. 5. 2005:** Obraz tumoru vyrůstajícího ze subsegmentu B10 vpravo, který byl histologicky potvrzen jako atypický karcinoid.

**CT plic a mediastina 20. 5. 2001:** Byl potvrzen resektabilní primární plicní tumor vycházející z dolního lobárního bronchu vpravo, bez mediastinální lymfadenopatie.

**Chirurgická klinika 30. 5. 2001:** Pacient podstupuje pravou dolní lobektomii. Pooperační průběh byl klidný, po vynětí drenu přetrvává pouze drobný PNO v pravém hrotu, které nevyžaduje další chirurgickou péči. Pacient je přeložen na kliniku TRN k doléčení.

**Klinika TRN 20. 10. 2003:** Byla provedena kontrola BFSK, která byla bez známek recidivy tumoru.

**Klinika TRN 6. 5. 2004:** Byla provedena kontrola BFSK, která byla bez známek recidivy tumoru.

**Klinika TRN 12. 5. 2005:** Byla provedena kontrola BFSK, která byla bez známek recidivy tumoru. Hraniční odpad HIOK v moči byl zvýšený.

**Klinika TRN 5. 6. 2006 :** bronchoskopické vyšetření odhalilo několik drobných granulací v pravé plicí, v blízkosti pahýlu. Byly odebrány vzorky pro histologické vyšetření.

**Bioptické vyšetření 6. 6. 2006:** Excize z bronchu zastihuje krevní koagulum a drobné fragmenty respirační sliznice prostoupené karcinoidem.

**CT plic a mediastina 26. 6. 2006:** Nález byl bez přesvědčivých známek recidivy a generalizace do lymfatického systému.

**Chirurgická klinika 3. 7. 2006:** Pacient podstupuje pravou střední lobektomii a resekci spojné průdušky. Pacient v uspokojivém pooperačním stavu předán klinice TRN.

**CT hrudníku 19. 7. 2006:** Hydroaerický útvar v pravém plicním vrcholu je nejspíše jen pooperační dutinou s tekutinou. Hydroaerické útvary uložené vpravo bazálně paravertebrálně a ve ventrolaterální části hrudní dutiny jsou empyemové dutiny.

**CT plic a mediastina 21. 7. 2006:** Drenáž empyémů hrudníku pod CT kontrolu.

**Chirurgická operace 22. 7. 2006:** Pleurostomie, otevření pleurálního abscesu, drenáž

**Chirurgická operace 1. 8. 2006:** Otevřená drenáž empyemové dutiny vpravo, pacientovi byl zaveden dren, longety.

**CT plic a mediastina 6. 11. 2009:** Nález na plicích a mediastinu je od předchozího vyšetření bez podstatných změn. Nově hypodenzní ložisko pravého laloku je podezřelé z metastázy primárního onemocnění.

#### **PET/CT 9. 12. 2009**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 60 min po aplikaci <sup>18</sup>FDG o aktivitě 400 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 5,6 mmol/l. CT bylo provedeno po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT

přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: U pacienta bylo detekováno solitární metabolicky aktivní ložisko v játrech, jednoznačně označeno jako metastáza. (Obr. 10) Dále pak mnohočetné divertikly tračnicku, dva metabolicky aktivní fokusy v descentu až stigmatu, nález svědčí pro zánětlivou iritaci divertiklů.

Obr. 10 PET/CT - ložisko akumulující FDG v játrech



Zdroj: WinMedicalc FN Lochotín KZM

**Scintigrafie <sup>111</sup>In-octreotidem 7. 1. 2010:** Solitární ložisko jen mírně zvýšené akumulace radiofarmaka v pravém laloku jater. Může se jednat o metastázu karcinoidu s nízkou koncentrací somatostatinových receptorů.

**Chirurgická klinika 18. 2. 2010:** Pacient podstupuje RFA tří ložisek v pravém laloku a v S4 jater. Pacient bez potíží, afebrilní. Dimise 23. 2. 2010.

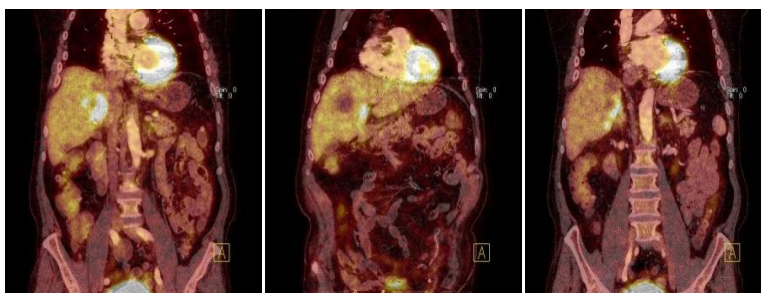
**CEUS jater 29. 3. 2010:** V pravém laloku jsem celkem 3 nekrózy po RFA, další ložiska nejsou patrna. Nález je bez známek recidivy.

#### **PET/CT 6. 5. 2010**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 70 min po aplikaci <sup>18</sup>FDG o aktivitě 394 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 6,0 mmol/l. CT bylo provedeno po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno dvoufázově v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: Nález svědčí pro známky non ablace v okolí centrálně uloženého ložiska po RFA na pomezí S8/S4/S1, dále hypermetabolické metastázy v S6 a v S4 jater. (Obr. 11) Jiné akumulující známky generalizace maligního onemocnění nejsou patrné.

Obr. 11 PET/CT - hypermetabolické metastázy v S6 a S4



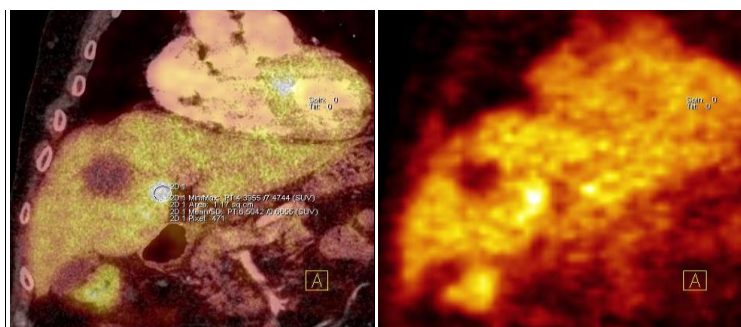
Zdroj: WinMedicalc FN Lochotín KZM NM

### **PET/CT 28. 7. 2010**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 80 min po aplikaci  $^{18}\text{F}$ FDG o aktivitě 483 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 5,6 mmol/l. CT bylo provedeno dvoufázově po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno dvoufázově v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: Vymizela metabolická aktivita v ložisku metastázy v S6 jater, parciální regrese velikosti i metabolické aktivity v ložisku na pomezí S8/S4/S1 dále v ložisku S4 jater. Nově patrné drobné hypermetabolické ložisko vzhledu metastázy v S3 jater. (Obr. 12)

Obr. 12 PET/CT - hypermetabolické ložisko v S3 jater



Zdroj: KIS FN Lochotín

### **SPECT/CT $^{111}\text{In}$ -octreotid 29. 9. 2010**

Průběh vyšetření: Byl proveden celotělový planární záznam a vyšetření metodou SPECT cílené na hrudník a břicho za 4 hod. a 24 hod. po aplikaci  $^{111}\text{In}$  pentetreotidu o aktivitě 103 MBq, pozdně nativní CT v identickém rozsahu. Před pozdními záznamy bylo pacientovi podáno projímadlo. Vyšetření bylo provedeno přístrojem SPECT/CT

za použití kolimátoru pro střední energie. Podáno 100 ml KL Iomeron 350, pacient bez známek alergické reakce.

**Závěr:** Vyšetření prokazuje lemm zvýšené hustoty somatostatinových receptorů okolo ložiska na pomezí S8/S4/S1 jater. V obdobné lokalizaci, ale ve větším rozsahu byla popisována i patologická akumulace FDG při PET/CT ze dne 28. 7. 2010. V plicích patologická ložiska se zvýšenou hustotou somatostatinových receptorů neprokazujeme.

**Angiografie 27. 10. 2010:** Bylo prokázáno vícečetné postižení jater. Po výkonu třesavka, pacient byl oběhově i kardiopulmonálně stabilizován, podán kortikoid. Zřejmě se jednalo o alergickou reakci na kontrastní látku.

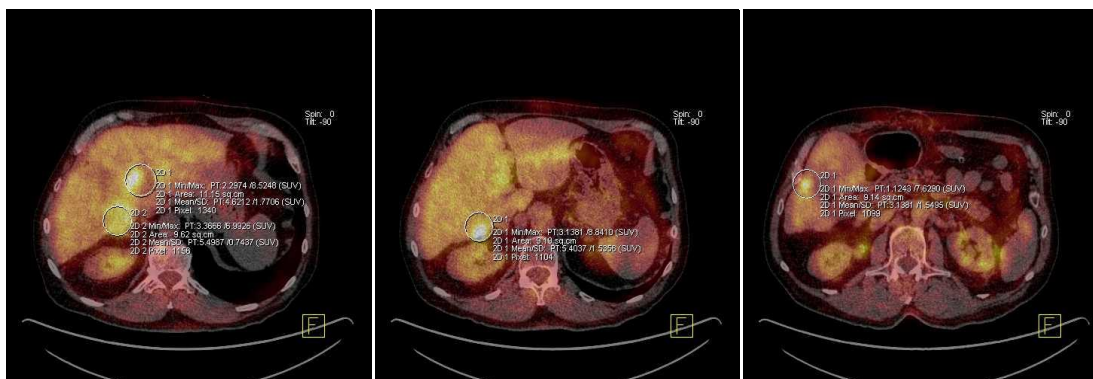
**Klinika TRN 28. 10. 2010:** Pacient nadále pokračuje v léčbě Sandostatinem LAR 30 a podstupuje 3 sérii chemoterapie COMBAT.

### **PET/CT 7. 3. 2011**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 60 min po aplikaci <sup>18</sup>FDG o aktivitě 339 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 5,9 mmol/l. CT bylo provedeno dvoufázově po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno dvoufázově v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

**Závěr:** Ve srovnání s předchozím PET/CT vyšetřením se nově objevují metastatická ložiska v obou jaterních lalocích. (Obr. 13) Přetrvává zvýšená metabolická aktivita na pomezí S8/S4/S1 a dále v ložisku S4 jater. Nově zvýšená metabolická aktivita se zvýšenou sklerotizací v pravém příčném výběžku obratle těla C5 může signalizovat další metastázu eventuelně vystupňované artropatické změny.

Obr. 13 PET/CT - nově objevená ložiska v obou jaterních lalocích



Zdroj: KIS FN Lochotín KZM



**Klinika TRN 2. 6. 2011:** Pacient podstupuje 4. cyklus CHT Vepesid cis DDP, bez potíží.

**Magnetická rezonance 28. 6. 2011:** Ve srovnání s minulým vyšetřením je nález meta procesu v játrech v mírné progresi, zejména v levém laloku v S4, kde se objevilo několik dalších ložisek velikosti do 5 mm a ložisko v S3 se zvětšilo.

**Magnetická rezonance 3. 8. 2011:** V jaterním parenchymu jsou mnohočetná ložiska metastáz ve všech lalocích, největší v S4 centrálně, velikost 51 mm. Ve srovnání s minulým vyšetřením je počet ložisek beze změn. Největší ložisko se mírně zvětšilo ze 48 na 51 mm, ostatní ložiska jsou mírně zvětšená o 1-2 mm.

**MR jater 11. 11. 2011:** další mírná progrese nálezů jak do velikosti, tak četnosti ložisek.

**Bronchoskopické vyšetření 29. 12. 2010:** V excizi z bronchu jsou zastiženy částky tumoru tvořeného poměrně uniformními buňkami s eosinofilní cytoplazmou, se solidně alveolárním uspořádáním, výraznou vaskularizací, mírnou jadernou polymorfii a hojnějšími mitózami. Nádorové buňky jsou chromogranin pozitivní. Nález je uzavřen jako atypický karcinoid.

**Souhrn:** Pacient v roce 2001 navštívil pro dýchací potíže praktického lékaře a byl jím odeslán na RTG vyšetření, kde se objevily na snímcích dvě oválná zastření. Bronchoskopickým vyšetřením a následovným CT plic bylo potvrzeno tumorózní postižení v oblasti dolního bronchu vpravo. Histologie potvrdila smíšený převážně typický karcinoid. Pacient podstupuje na chirurgické klinice pravou dolní lobektomii a poté je bez potíží propuštěn do domácího ošetřování. Pravidelné kontroly a bronchoskopická vyšetření neprokazují žádné známky recidivy až do června roku 2006, kdy bronchoskopií a biopsií vyšetřením excize z bronchu byly opět naleznuty drobné fragmenty respirační sliznice prostoupené karcinoidem. Pacient musí proto podstoupit další lobektomii středního laloku vpravo a resekci spojné průdušky. Toto je doprovázeno komplikacemi a to pooperačně vytvořenými empyemovými dutinami a rozsáhlou bronchopneumonií, které jsou řešeny pleurostomií a otevřenými drenážemi. Pacient do roku 2009 je podroben pravidelným kontrolám, které svědčí o uspokojivém nálezů. Na CT vyšetření plic a mediastina v r. 2009 bylo u pacienta detekováno ložisko v podobě metastázy v játrech a doplněno o vyšetření PET/CT, které toto potvrdilo. Z tohoto důvodu je pacient podroben RFA jater tří ložisek v játrech a kontrolním vyšetřením PT/CT s odstupem 3 měsíců, byla detekována ještě další dvě hypermetabolická ložiska v této oblasti.

Vyšetřením pomocí  $^{111}\text{In}$ -octreotidu bylo potvrzeno, že jedná o metastázy karcinoidu, díky prokázané hustotě somatostatinových receptorů. Pacient podstupuje léčbu Sandostatinem LAR 30 a chemoterapii. U pacienta dochází postupem času k mírné progresi jak v počtu, tak ve velikosti metastatického postižení jater, což potvrzují nadále výsledky PET/CT, magnetické rezonance a angiografie. Doplnující octreoscan opět potvrzuje somatostatinové receptory v těchto místech a tudíž karcinoid. Koncem roku 2011 bronchoskopické a následné bioptické vyšetření potvrzuje recidivu v plicích.

## **Kazuistika 4**

muž, 55 let

### **Anamnéza pacienta**

**Rodinná anamnéza:** rodiče nevýznamná, prarodiče karcinom plic a GIT

**Osobní anamnéza:** prodělal běžná dětská onemocnění, přechodil žloutenku typu A, interní choroby neguje, operace nosních mandlí v dětství, krčních ve 20 letech, alergie neguje, exkuřák 4 roky, předtím 23 let 20 cigaret denně

**NO:** V březnu 2003 nemocný navštívil neurologickou kliniku. Před dvěma týdny prodělal chřipku s vysokými teplotami, údajně mu byla zjištěna i pleuritida. Po odebrání ATB jej začalo bolet na pravém podžebří, tato bolest trvá a stupňuje se.

### **Podstoupená vyšetření**

**Scintigrafie skeletu 4. 4. 2003:** U pacienta byla detekována dvě ložiska zvýšeného metabolického obratu ve skeletu. Doporučeno PET vyšetření v Praze na Homolce ke stanovení případného TU origa.

**CT vyšetření 13. 4. 2003:** Morfologický korelát scintigrafických změn na skeletu se nepodařilo prokázat, nebyl potvrzen ani jejich případný zdroj v oblasti hrudníku. Doporučeno scintigrafické vyšetření s odstupem času.

**Scintigrafie skeletu 30. 6. 2003:** Ve srovnání se záznamy ze dne 4. 4. 2003 stacionární nález v levé clavicule, výraznější regrese nálezu IX. žebra vpravo.

**Scintigrafie skeletu 27. 3. 2006:** Stacionární nález v levé clavicule, nově ložisko v obratlovém oblouku L4 vlevo, dle lokalizace se spíše jedná o projev spondylarthrosy než TU proces.

**Klinika TRN 30. 8. 2007:** Nemocný t.č. po úrazu hrudníku, sériová fraktura žeber vlevo, nyní náhodný nález kulovitěho útvaru v oblasti srdečního stínu velikosti 3,5 mm v průměru.

**CT plic a mediastina 19. 9. 2007:** U pacienta detekován nevelký maligní tumor v dolním pólu levého hilu, který se jeví jako resektabilní. Toto však poněkud zpochybňuje nález zvětšené uzliny v levém hilu a vícečetné uzliny nezvětšené v mediastinu.

**Bronchoskopické vyšetření 27. 9. 2007:** Obraz atrofické tracheobronchitidy

**CT plic a mediastina 29. 10. 2007:** Byla potvrzena lehká progresivní expanze vlevo v S10 centrálně i sféricky deformované uzliny v levém hilu.

**Chirurgická klinika 13. 11. 2007:** Pacient podstupuje dolní lobektomii vlevo, je bez potíží, kardiopulmonálně kompenzován, plíce dýchá v celém rozsahu.

**Bioptické vyšetření 13. 11. 2007:** Histologicky byl potvrzen atypický karcinoid

**Scintigrafie <sup>111</sup>In-octreotidem 18. 12. 2007:** Nález negativní, nebyly prokázány signifikantní ložiska charakteristická pro přítomnost karcinoidu v plicích ani mimo plicích lokalizacích.

**Scintigrafie <sup>111</sup>In-octreotidem 27. 11. 2008:** Nález beze změny, nedošlo k vývoji ložisek patologické kumulace radiofarmaka, která by svědčila o přítomnosti karcinoidu či jiného APUDomu.

**CT plic a mediastina 1. 6. 2009:** Stav po dolní lobektomii, nález je bez známek recidivy či generalizace primárního onemocnění.

**Sonografické vyšetření 4. 6. 2009:** Játra při středně pokročilé steatóze v mírné hepatomegalii, levá ledvina v pars intermedia 15 mm velký angiomiolypom, ostatní nález v normě.

**Scintigrafie <sup>111</sup>In-octreotidem 18. 6. 2009:** Nález negativní, nebyly prokázány signifikantní ložiska charakteristická pro přítomnost karcinoidu v plicích ani mimo plicích lokalizacích.

**PET/CT 13. 8. 2009**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 60 min po aplikaci <sup>18</sup>FDG o aktivitě 462 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 6,4 mmol/l. CT bylo provedeno po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno dvoufázově v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: V rozsahu vyšetření neprokázána FDG akumulující viabilní neoplazie.

#### **PET/CT 4. 8. 2010**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 60 min po aplikaci <sup>18</sup>F<sub>2</sub>FDG o aktivitě 460 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 6,3 mmol/l. CT bylo provedeno po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno dvoufázově v rozsahu od baze lební až po oblast třísels za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: V rozsahu vyšetření neprokázána FDG akumulující viabilní neoplazie. Bylo doporučeno doplnění oktreotidového skenu vzhledem k vzrůstající hladině HIO.

#### **SPECT/CT <sup>111</sup>In-octreotid 8. 12. 2010**

Průběh vyšetření: Byl proveden celotělový planární záznam a vyšetření metodou SPECT cílené na hrudník a břicho za 4 hod. a 24 hod. po aplikaci <sup>111</sup>In-pentetreotidu o aktivitě 149 MBq. CT vyšetření provedeno po podání 100 ml kontrastní látky, pacient bez známky alergické reakce. Před pozdními záznamy bylo pacientovi podáno projímadlo. Vyšetření bylo provedeno přístrojem SPECT/CT Symbia za použití kolimátoru pro střední energie.

Závěr: Vyšetření neprokazuje přesvědčivé ložiskového procesu se zvýšenou hustotou somatostatinových receptorů

#### **PET/CT 17. 3. 2011**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 70 min po aplikaci <sup>18</sup>F<sub>2</sub>FDG o aktivitě 423 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 5,7 mmol/l. CT bylo provedeno po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno dvoufázově v rozsahu od baze lební až po oblast třísels za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: Ložisko karcinoidu na peritoneu vlevo nad úrovní hřebene kosti kyčelní, útvar se proti předchozímu PET/CT zvětšil a zvýšil svoji metabolickou aktivitu. I další dvě ložiska uložená na peritoneu vlevo (na úrovni dolního pólu levé ledviny) těsně ventrokranialním okraji ocasu pankreatu jsou podezřelá z karcinoidu. V horní třetině levé ledviny denzní, mírně zvýšené metabolicky aktivní ložisko podezřelé z tumoru, proto je vhodné doplnění MR vyšetření levé ledviny k upřesnění nálezu.

**Magnetická rezonance 23. 3. 2011:** Nález je důvodně podezřelý z vícečetných papilárních RCC, vpravo jeden, vlevo dva. Ve střední části levé ledviny ještě cysta. Dva

tumorky v levé polovině břicha mohou být skutečně hledanými neuroendokrinně aktivními útvary. V oblasti ocasu pankreatu není možné vyloučit dva drobné tumorky.

**Urologická klinika 15. 6. 2011:** Pacient podstupuje resekci duplexního tumoru retroperitonea a translumbální resekci duplexního tumoru levé ledviny.

**Bioptické vyšetření 16. 6. 2011:** Všechny resekované částice byly histologicky popsány jako metastáza karcinoidu.

#### **PET/CT 15. 9. 2011**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 60 min po aplikaci  $^{18}\text{F}$ FDG o aktivitě 393 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 6,0 mmol/l. CT bylo provedeno dvoufázově po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 80 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno dvoufázově v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: Ložisko v horním polu pravé ledviny se proti minulému vyšetření zvětšilo, pooperační změny na levé ledvině a perirenálně. Nález na pankreatu je stacionární. Ložiska na peritoneu odstraněna, bez zřetelných reziduí.

#### **PET/CT 22. 2. 2012**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 60 min po aplikaci  $^{18}\text{F}$ FDG o aktivitě 389 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 5,8 mmol/l. CT bylo provedeno dvoufázově po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 80 ml neionické kontrastní látky. Vyšetření bylo provedeno dvoufázově v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: Výše uvedená ložiska v horním pólu pravé ledviny poblíž arteria gastroepipolica a v tukové tkáni retrorenálně vlevo mohou být všechna disseminací karcinoidu.(obr. 14)

Obr. 14 PET/CT - akumulace FDG v tukové tkáni a v horním pólu levé ledviny

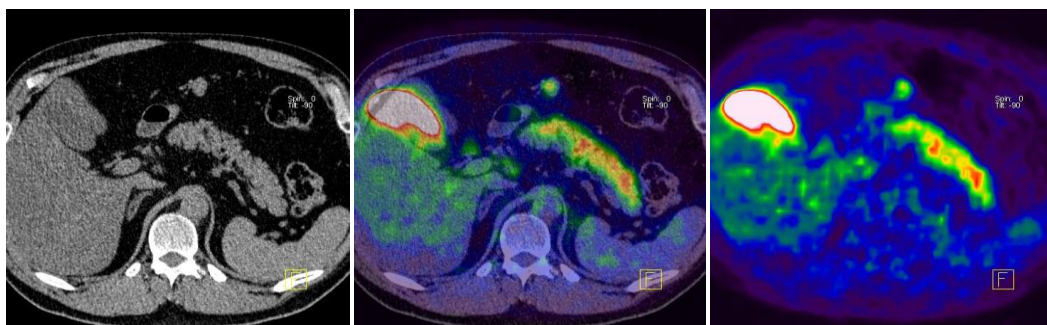


Zdroj: KIS FN Ložotín

### PET/CT $^{18}\text{F}$ -DOPA 5. 3. 2012

Ložiska v horním pólu pravé ledviny poblíž arteria gastroepipolica a v tukové tkáni retrorenálně vlevo mohou být všechna disseminací karcinoidu. Nález na pankreatu je stacionární.

Obr. 15 PET/CT  $^{18}\text{F}$ -DOPA - akumulace v pankreatu a tukové tkáni



Zdroj: KIS FN Lochotín

**Souhrn:** Pacient navštívil v roce 2003 neurologickou kliniku pro bolesti v podžebří. Podstupuje scintigrafické vyšetření, kde mu byla detekována dvě ložiska zvýšeného metabolického obratu ve skeletu. CT vyšetření, však tyto nálezy nepotvrdilo a pacient je nadále sledován pravidelnými kontrolními vyšetřeními. V roce 2007 po úraze a sériové zlomenině žebér byl u pacienta na RTG snímcích nález kulovitěho útvaru v oblasti srdečního stínu. Následné CT plic prokázalo nevelký maligní tumor v dolním pólu levého hilu, který se jevil jako resekovatelný. Pacient podstupuje dolní lobektomii vlevo a biopsií je potvrzen atypický karcinoid. Do roku 2010 prodělává kontrolní vyšetření pomocí CT, scintigrafie a PET/CT, všechna vyšetření nevypovídají o recidivě onemocnění. V roce 2011 PET/CT vyšetření však detekuje ložisko karcinoidu na peritoneu vlevo nad úrovní hřebene kosti kyčelní a další dvě ložiska uložená na úrovni dolního pólu levé ledviny, proto bylo vhodné doplnění MRI vyšetření levé ledviny k upřesnění nálezu. Nález MRI je důvodně podezřelý z vícečetných papilárních RCC, vpravo jeden, vlevo dva. Dále potvrzuje dva tumorky v levé polovině břicha a nevyklučuje v oblasti ocasu pankreatu dva drobné tumorky. Pacient podstupuje resekci duplexního tumoru retroperitonea a translumbální resekci duplexního tumoru levé ledviny. Všechny resekované částice byly histologicky popsány jako metastáza karcinoidu. S tříměsíčním odstupem se na PET/CT potvrzuje zvětšení ložiska v horním pólu pravé ledviny a taktéž potvrzuje nález v oblasti pankreatu. Další vyšetření PET/CT s odstupem půl roku potvrzuje nález z minulého vyšetření, bylo doplněno vyšetřením

PET/CT DOPA, které ložiska potvrzují, a nález obohacuje o detekci dalších drobných ložisek.

## Kazuistika 5

muž, 64 let

### Anamnéza pacienta

**Rodinná anamnéza:** Otec zemřel v 60 letech, prodělal tři krát IM, matka zemřela v 78 letech na Ca tlustého střeva. Pacient je bezdětný.

**Osobní anamnéza:** Pacient prodělal v r. 1998 operace pravého a levého menisku, před lety operaci pupeční kýly, kuřák 10 cigaret denně.

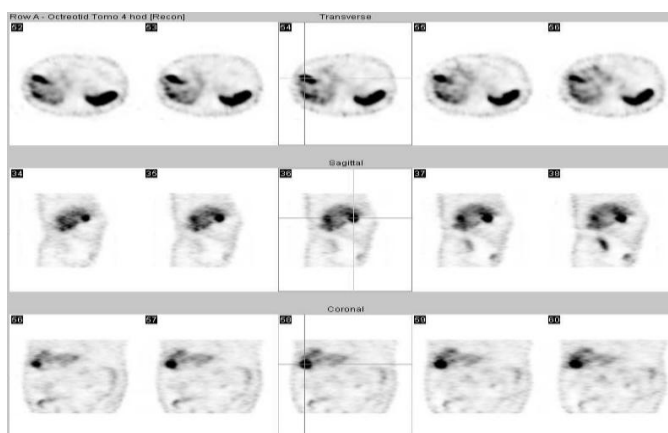
**NO:** V roce 2000 pacient podstupuje explorativní laparotomii s resekcí Meckelova divertiklu a s extirpací uzliny mezenteria metastaticky postižené karcinoidem, primární zdroj nenalezen.

### Podstoupená vyšetření

**CT AG ledvin 30. 5. 2007:** V jaterním parenchymu byla objevena mnohočetná ložiska s podezřením na metastázy karcinoidu.

**Scintigrafie <sup>111</sup>In-octreotidem 11. 7. 2007:** Nejméně 4 ložiska v pravém laloku jater vyznačují zvýšenou kumulaci značeného derivátu somatostatinu. (Obr. 16) Jednoznačně primární ložisko nebylo detekováno, jako podezřelé místo bylo označeno střevo na rozhraní pravého meso a hypogastria.

Obr. 16 SPECT <sup>111</sup>In-octreotid - ložiska v pravém laloku jater



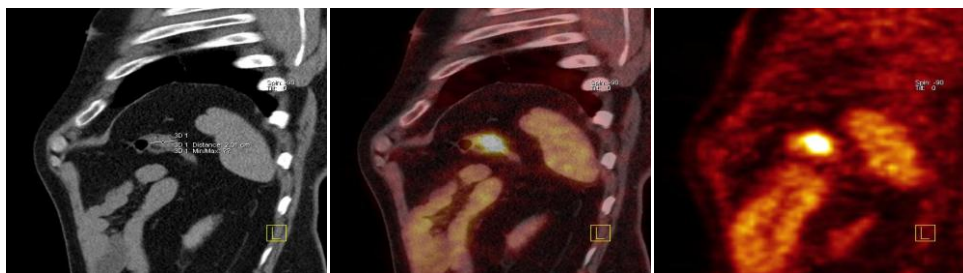
Zdroj: KIS FN Lochoťín KZM

### **PET/CT 9. 8. 2007**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 70 min po aplikaci  $^{18}\text{F}$ FDG o aktivitě 535 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 5,7 mmol/l. CT bylo provedeno dvoufázově po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky po předchozí premedikaci 4 mg Dithiadenu. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: U pacienta byl detekován hypervaskularizovaný endokrinní TU v aborálním úseku ilea, metabolicky aktivní TU na aborálním úseku lineární flexury, (Obr. 17) ložiskový proces v parenchymu jater.

Obr. 17 PET/CT - akumulace FDG na aborálním úseku lineární flexury



*Zdroj: KIS FN Lochoťín KZM*

**Chirurgická klinika 29. 8. 2007:** Pacient podstupuje resekci ilea

**Bioptické vyšetření 30. 8. 2007:** V části tenkého střeva je v submukóze uložený typický karcinoid solidní úpravy, místy solidně trabekulární s demoplazií.

**Kolonoskopické vyšetření 11. 9. 2007:** Odstranění polypu lineární flexury tračnicku

**CT 14. 4. 2008:** Ložiskový proces v játrech, metastatické postižení

**RTO 22. 5. 2008:** U nemocného podána monoterapie CBDCA: Cycloplatin 600 mg i.v. 1.den

**Sono břicha 28. 5. 2008:** U pacienta detekovány v pravém jaterním laloku 4 částečně nekrotizované metastázy splývající v S7 až 10 cm.

**CT 30. 9. 2008:** Progrese metastatického postižení jaterního parenchymu

**Sono břicha 2. 4. 2009:** V játrech drobná nehomogenní, obsahující řadu hypoechogenních a cysticky vyhlížejících laločnatých v konvolut splývajících lézí.

**RTO 24. 6. 2009:** U nemocného přetrvávají příznaky karcinoidového syndromu, proto byla u pacienta zahájena léčba sandostatinem.



**Sono břicha 5. 3. 2010:** Játra jsou prostoupena převážně cystickými útvary velikosti do 85 mm, relativně málo je postižený levý jaterní lalok.

#### **PET/CT 20. 5. 2010**

Průběh vyšetření: PET záznam byl proveden za 90 min po aplikaci  $^{18}\text{F}$ FDG o aktivitě 535 MBq. Glykémie před aplikací v hodnotě 5,4 mmol/l. CT bylo provedeno dvoufázově po perorálním podání 1 litru 2,5 % roztoku manitolu a 100 ml neionické kontrastní látky po předchozí premedikaci 4 mg Dithiadenu. Vyšetření bylo provedeno v rozsahu od baze lební až po oblast třísel za použití PET/CT přístroje Biograph HiRez/16 slice. Pacient 30 min po podání kontrastní látky nejevil známky alergické reakce a byl propuštěn z oddělení.

Závěr: Pro důvodné podezření na hypervaskularizovaný endokrinní TU v tenkém střevě na úrovni mezogastria bylo doporučeno doplnění octreotidem. Ložiskový proces v parenchymu jater je v progresi. Metastázy v několika uzlinách v oblasti radixu mezenteria a ve fossa ischio-rectalis vlevo. (Obr. 18)

Obr. 18 PET/CT - akumulující ložiska v mezenteriu, infiltrát ve fossa ischio-rectalis a neakumulující ložiska v játrech v progresi

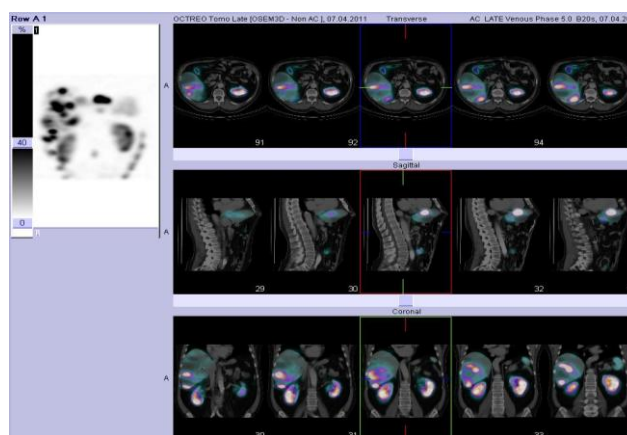


Zdroj: KIS Lochotín KZM

#### **SPECT/CT $^{111}\text{In}$ -octreotid 6. 4. 2011**

Průběh vyšetření: Byl proveden celotělový planární záznam a vyšetření metodou SPECT cílené na hrudník a břicho za 4,5 hod. a 24 hod. po aplikaci  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidu o aktivitě 146 MBq, pozdně CT po podání 100 ml neionické kontrastní látky v identickém rozsahu. Před pozdními záznamy bylo pacientovi podáno projímadlo. Vyšetření bylo provedeno přístrojem SPECT/CT za použití kolimátoru pro střední energie.

Obr. 19 SPECT/CT - ložiskové postižení v oblasti jater a mesenteria



Zdroj: KIS FN Lochotín KZM

**Závěr:** Vyšetření prokázalo ložiskový proces se zvýšenou hustotou somatostatinových receptorů především v oblasti břicha a jater, dále v uzlinách mesenteria. (Obr. 19)

**RTO 23. 5. 2011:** Pacient je léčen chemoterapií, aplikace Sandostatinu 60 mg i.m.

**RTO 26. 1. 2012:** Pacient pokračuje v léčbě CHT COMBAT.

**Souhrn:** Nemocný v roce 2000 podstoupil resekci Mackelova divertiklu, kdy byla u něj zjištěna metastaticky postižená uzlina karcinoidem bez zjištění orriga. Původně zvažovaná léčba sandostatinem pro asymptomatický průběh onemocnění nakonec nemocnému podána nebyla a nemocný byl předán do péče GIT poradny při chirurgické klinice. Na CT v roce 2007 bylo zjištěno vícečetné metastatické postižení jater. Scintigrafické vyšetření potvrzuje 4 ložiska v pravém laloku jater vyznačující se zvýšenou kumulací značeného derivátu somatostatinu s podezřením na orriga ve střevě na rozhraní pravého meso a hypogastria. Následné PET/CT vyšetření pacienta prokázalo hypervaskularizovaný endokrinní TU v aborálním úseku ilea, metabolicky aktivní TU na aborálním úseku lineární flexury, dále ložiskový proces v parenchymu jater. Pacient podstupuje na základě této diagnózy resekci ilea a koloskopii s odstraněním polypu v oblast lineární flexury. Pro metastatické postižení jater je pacient dále sledován a podstupuje sonografická vyšetření, CT vyšetření jater. U nemocného byla podána monoterapie CBDCA. U pacienta se objevují výrazné příznaky karcinoidového syndromu a proto u něj byla zahájena léčba Sandostatinem. Na PET/CT vyšetření v roce 2010 bylo pro důvodné podezření na hypervaskularizovaný endokrinní TU v tenkém střevě na úrovni mezogastria doporučeno doplnění octreotidem. Ložiskový proces v parenchymu jater je v progresi. SPECT/CT <sup>111</sup>In-octreotid prokázalo ložiskový proces se zvýšenou hustotou somatostatinových

receptorů především v oblasti břicha a jater, dále v uzlinách mesenteria. Pacient podstupuje chemoterapii COMBAT.

## 6 DISKUZE

Na vybraných kazuistikách pacientů jsem se snažila ukázat díky přehledu podstoupených vyšetření průběh jejich onemocnění a uplatnění SRS  $^{111}\text{In}$ -octreotidu a PET/CT ( $^{18}\text{F}$ FDG) v různých stádiích tohoto onemocnění. U všech pacientů byl diagnostikován karcinoid. Dva pacienti byli postiženi karcinoidem bronchopulmonálním, ostatní karcinoidem GIT, převážně ilea.

U obou pacientů s bronchopulmonálním karcinoidem se uplatňuje PET/CT vyšetření v diagnostice metastatického postižení a SPECT/CT  $^{111}\text{In}$ -octreotid jako doplňující vyšetření k prokázání metastáz karcinoidu. U pacientů s karcinoidovým postižením GIT se PET/CT uplatňuje opět jak v detekci metastáz karcinoidu, v monitorování efektu terapie (kazuistika 1), tak i v detekci primárního onemocnění karcinoidem (kazuistika 2). Významnou roli u těchto pacientů zaujímá i vyšetření SPECT/CT  $^{111}\text{In}$ -octreotidem indikované pro zvážení léčby Sandostatinem (kazuistika 1) a prokázáním karcinoidu (kazuistika 2). U posledního pacienta byla náhodně zjištěna metastáza karcinoidu a pomocí PET/CT naleznuto primární ložisko v ileu spolu s metastatickým postižením jater, toto potvrzuje i následné vyšetření pomocí SPECT/CT  $^{111}\text{In}$ -octreotidu.

Z výše uvedeno vyplývá uplatnění těchto metod v diagnostice karcinoidu, nicméně obě tyto metody mají omezenou validitu. Přes výhody vysokého rozlišení PET/CT, je stávajícím problémem akumulace  $^{18}\text{F}$ FDG, která je v NET na podobné úrovni jako je v normálním parenchymu jater či v pankreatu. Toto způsobuje minimální kontrast mezi akumulacemi.  $^{18}\text{F}$ FDG se vysoce akumuluje v anaplastických formách NET pankreatu a ve vysoce maligních, agresivních variantách karcinoidů. Nežádka je při negativitě PET/CT ( $^{18}\text{F}$ FDG) vysoká akumulace  $^{111}\text{In}$ -octreotidu.<sup>8</sup>

$^{111}\text{In}$ -octreotid má vysokou afinitu k SSRS2, nízkou afinitu k SSRS3 a SSRS5, k SSRS1 a SSRS4 afinitu nevykazuje vůbec. Proto  $^{111}\text{In}$ -octreotid lze využít jen k zobrazení tkání, které mají vysokou denzitu SSRS2. Z nádorů s nejvyšší denzitou SSRS2 se jedná o karcinoidy vycházející ze středního střeva (midgut carcinoids) s pozitivitou akumulace  $^{111}\text{In}$ -octreotidu ve více než 75 % a gastrinom s pozitivitou vyšší než 90 %. Tato metodika může tedy selhávat z důvodu nízké denzity somatostatinových receptorů subtypu 2.<sup>8</sup>

Další problém může nastat při malém objemu nádorové tkáně. Jak již bylo zmíněno v teoretické části, nevýhodou SPECT s aplikací  $^{111}\text{In}$ -octreotidu je špatné prostorové rozlišení (10 mm). I nádory typického vzhledu v CT obrazu i lokalizace by mohly na SPECT záznamu bez fúze zobrazení uniknout. S nízkým prostorovým rozlišením vznikají problémy se správnou fúzí morfologického CT obrazu a SPECT dat. I když jsou použita in line fúzovaná data systémem SPECT/CT, bývá často problematické lokalizovat ložiska akumulace  $^{111}\text{In}$ -octreotidu do správných anatomických oblastí. Vzácné nejsou ani odlišné exprese SSRS2 v primárním nádoru a v metastázách, kdy vzácněji je možné se setkat s absencí akumulace  $^{111}\text{In}$ -octreotidu v primárním nádoru a s jeho vysokou akumulací v jaterních ložiscích. Provedení plně hodnotného CT vyšetření dovolí odhalit i nádorové procesy, které mají velmi nízkou nebo žádnou akumulaci  $^{111}\text{In}$ -octreotidu. <sup>8</sup>

## ZÁVĚR

Základní ideou hybridních systémů PET/CT a SPECT/CT je možnost fúzování anatomického obrazu CT s metabolickou aktivitou nosiče značeného radionuklidem. Obě zobrazovací metody se tak vhodně doplňují a výrazně tím zvyšují jejich diagnostický přínos.

SPECT/CT  $^{111}\text{In}$ -octreotid je vhodnou metodou pro průkaz primárních karcinoidů i jejich metastáz, s výhodou pro extrahepatální metastatická ložiska. Její důležité zastoupení je v identifikaci pacientů, kteří mohou profitovat z léčby analogy somatostatinu prostřednictvím průkazu somatostatinových receptorů.

PET/CT  $^{18}\text{F}$ FDG vyšetření umožňuje stanovit rozsah maligního onemocnění, odhalit postižení lymfatických uzlin a přítomnost vzdálených metastáz. Napomáhá ke stanovení optimální strategie léčby a s monitorováním výsledků léčby. Pomocí PET lze odhalit i přítomnost neznámého primárního ložiska při známém metastatickém postižení nebo zobrazit malignitu při vysokém podezření na její přítomnost.

Obě tyto metody mají veliké uplatnění v diagnostice karcinoidů a vzhledem k problematice jejich validity závislé na biologické povaze a různému stupni diferenciaci a glukozového metabolismu neuroendokrinních tumorů, ale i k vyloučení případných jiných lézí, se jeví jako optimální obě metodiky kombinovat.

## PERSPEKTIVY

V současnosti se na pracovišti NM ve FN Lochotín zavádí nový přípravek  $^{99m}\text{Tc}$ -TEKTROTYD. Toto radiofarmakum je určené pro diagnostiku patologických lézí, ve kterých dochází k nadměrné expresi somatostatinových receptorů (zejména subtypu 2 a do menší míry i subtypů 3 a 5) a které mohou být zobrazovány pomocí označeného ligandu. Vzhledem k příznivým fyzikálním vlastnostem technecia je možné použít vyšších aktivit, získat tak lepší kvalitu obrazu s vyšší sensitivitou. Neméně důležitým faktem je cenová dostupnost tohoto preparátu, která je zhruba poloviční oproti  $^{111}\text{In}$  octreotidu.

Další vývoj nastal v diagnostice NET pomocí PET/CT zaváděním nového radiofarmaka  $^{18}\text{F}$ -DOPA, které se uplatňuje v detekci neuroendokrinních nádorů s nízkou denzitou somatostatinových receptorů.

Některé zahraniční studie mají příznivé výsledky v kombinaci obou těchto metod v rámci diagnostiky NET. Zda se budou v diagnostice NET tyto metody kombinovat i na tomto pracovišti je otázka blízké budoucnosti.

## SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A PRAMENŮ

- 1 LOUTHAN, Oldřich. *Neuroendokrinní nádory-klinické pohledy*. Praha: Grada, 2005, 344 s. ISBN 80-247-1162-1
- 2 Kooperativní skupina pro neuroendokrinní nádory. [Online]. *Historie*. [cit. 2. 2. 2012]. Dostupné z:  
<http://www.neuroendokrinni-nadory.cz/pro-odborniky/definice-a-historie-net/>
- 3 PETRUŽELKA, Luboš. aj. *Karcinoid* [Online]. [cit. 7. 2. 012]. Dostupné z:  
<http://www.neuroendokrinni-nadory.cz/downloads/sbornik-karcinoid.pdf>
- 4 BARKMANOVÁ, Jaroslava. karcinoidy. *Onkologie* [Online]. 2009, **3**, 336-342. ISSN 1803- 5345. [cit. 2. 3. 2012]. Dostupné z:  
<http://www.onkologiecs.cz/pdfs/xon/2009/06/04.pdf>
- 5 LOUTHAN, Oldřich. Neuroendokrinní nádory. *Zdravotnické noviny* [Online]. 2006, **4**. ISSN 1214-7664. [cit. 12. 1. 2012]. Dostupné z:  
<http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/neuroendokrinni-nadory-264345>
- 6 LOUTHAN, Oldřich. *Diagnostika neuroendokrinních nádorů* [Online]. [cit. 12. 1. 2012]. Dostupné z:  
<http://www.neuroendokrinni-nadory.cz/downloads/diagnostika-nen-techniky.pdf>
- 7 FERDA, Jiří. aj. Možnosti zobrazení nádorů urogenitálního traktu pomocí 18FDG–PET/CT. *Urologické listy* [Online]. 2006, **4**. ISSN 1801-7484 [cit. 20. 2. 2012]. Dostupné z: <http://www.urologickelisty.cz/urologicke-listy-clanek?ida=2199>
- 8 FERDA, Jiří. aj. Hybridní zobrazení SPECT/CT s <sup>111</sup>In-oktreotidem. *Česká radiologie* [Online]. 2010, **64**, 249-258. ISSN 1210-7883. [cit. 18. 2. 2012]. Dostupné z: <http://www.cesradiol.cz/detail.php?stat=314>
- 9 FERDA, Jiří, MÍRKA, Hynek a BAXA, Jan. *Multidetektorová výpočetní tomografie: Technika vyšetření*. 1. vydání Praha 5: Galén, 2009. 212 s. ISBN 978-80-7262-608-3.
- 10 OEHR, P., BIERSCAK, H., COLEMAN, R.E. *PET and PET-CT in onkology*. Springer, 2004, 350 s. ISBN 3-540-43125-X
- 11 LUKÁŠ, K. a ŽÁK, A. *Gastroenterologie a hepatologie*. Praha: Grada, 2007, 380 s. ISBN 978-80-247-1787-6
- 12 ČIHÁK, Radomír. *Anatomie 3*. Druhé, upravené a doplněné vydání. Praha: Grada, 2004, 692 s. ISBN 80-247-1132-X



- 13 KLENER, Petr. *Klinická onkologie*. Praha: Galén. 2002, 686 s. ISBN 80-7262-151-3
- 14 CZERNIN, Johannes. et al. *Atlas off PET/CT: Imaging in oncology*. Springer - Verlag Berlin Heidelberg, 2004. ISBN 3-540-20952-2
- 15 CONTI, Peter.S. a CHAM, Daniel.K. *PET/CT A Case – Based Approach*. Springer, 2005, 304 s. ISBN 0-387-20858-5
- 16 FERDA, Jiří. *CT Angiografie*. 1. vydání: Galén, 2004. ISBN 80-7262-281-1

## **SEZNAM ZKRATEK**

ACTH - adrenokortin

APUD - systém (Aminoacid Precursor Uptake and Decarboxylation)

CgA - chromogranin A

CT - počítačová tomografie

DES – difúzní endokrinní systém

DNES - difúzní neuroendokrinní systém

FDG - fluorodeoxyglukosa

GIT - gastrointestinální trakt

IM – infarkt myokardu

MRI - magnetická rezonance

NET- neuroendokrinní tumory

NES - neuroendokrinní systém

NSE - neuronspecifická enoláza

PET - pozitronová emisní tomografie

SRS - somatostatinová receptorová scintigrafie

SSRS1- SSRS5 –subtypy somatostatinových receptorů 1-5

SST-14 - somatostatin-14

SST-28 - somatostatin-28

WHO - World Health Organization (Světová zdravotní organizace)

ZES - Zollingerův–Ellisonův syndrom

3D - trojrozměrný

5-HIO/5-HIAA /5-HIOK - 5-hydroxyindolactová kyselina

5-HTP - 5-hydroxytryptofan

## SEZNAM OBRÁZKŮ

Obr. 1 Výskyt karcinoidů v GIT, Česká republika v letech 1994–1999 (NOR ČR).....	13
Obr. 2 Biosyntéza serotoninu a jeho degradace .....	22
Obr. 3 Využití CT pro korekci atenuace .....	34
Obr. 4 Dysplastický adenom sestupného tračníku PET/CT.....	36
Obr. 5 Zobrazení karcinoidu pomocí PECT/CT.....	37
Obr. 6 PET/CT MIP ložisko akumulace FDG v játrech .....	42
Obr. 7 SPECT/CT zvýšená akumulace <sup>111</sup> In octreotidu v játrech.....	42
Obr. 8 PET/CT akumulující ložisko FDG v mesenteriu .....	44
Obr. 9 SPECT/CT akumulující ložiska <sup>111</sup> In octreotidu v mesenteriu .....	45
Obr. 10 PET/CT kumulující ložisko FDG v játrech .....	48
Obr. 11 PET/CT hypermetabolické metastázy v S6 a S4 .....	49
Obr. 12 PET/CT hypermetabolické ložisko v S3 jater .....	49
Obr. 13 PET/CT Nově objevená ložiska v obou jaterních lalocích .....	50
Obr. 14 PET/CT akumulace FDG v tukové tkáni a v horním pólu levé ledviny .....	56
Obr. 15 PET/CT DOPA akumulace v pankreatu a tukové tkáni .....	56
Obr. 16 SPECT <sup>111</sup> In octreotid ložiska v pravém laloku jater .....	58
Obr. 17 PET/CT akumulace FDG na aborálním úseku lineární flexury.....	58
Obr. 18 PET/CT- akumulující ložiska v mezenteriu, infiltrát ve fossa ischio rectalis a neakumulující ložiska v játrech v progresi .....	59
Obr. 19 SPECT/CT ložiskové postižení v oblasti jater a mesenteria .....	60

## **SEZNAM TABULEK**

Tab. 1 Výskyt karcinoidů podle lokalizace a procenta výskytu.....	12
Tab. 2 Lokalizace karcinoidů .....	14
Tab. 3 Validita chromograninu A jako markeru neuroendokrinních nádorů .....	28

# SEZNAM PŘÍLOH

Příloha č. 1 - PET/CT Biograph 16 Siemens

- SPECT/CT Symbia 6 Siemens

Příloha č. 2 - Klinickopatologický staging WHO endokrinních nádorů žaludku

- Klinickopatologický staging WHO endokrinních nádorů ilea, céka, colon  
a rekta

- Klinickopatologický staging WHO endokrinních nádorů apendixu

Příloha č. 3 - Klinickopatologický staging WHO endokrinních nádorů duodenna a

horního jejunu

## Příloha č. 1

### PET/CT Biograph 16 Siemens



*Zdroj: Fotografie z pracoviště NM FN Lochotín*

### SPECT/CT Symbia 6 Siemens



*Zdroj: Fotografie z pracoviště NM FN Lochotín*

## Příloha č. 2

### Klinickopatologický staging WHO endokrinních nádorů žaludku <sup>1</sup>

1 Dobře diferencovaný endokrinní nádor – karcinoid
1.1 Karcinoid z ECL – buněk
1.1.1 ECL karcinoid I. typu asociovaný s typem gastritidy A
1.1.2 ECL karcinoid II. typu asociovaný s ZES
1.1.3 Sporadický ECL karcinoid
1.2 EC cell karcinoid
1.3 Karcinoid z G buněk
2 Malobuněčný karcinom – špatně diferencovaný endokrinní tumor
3 Tumoriformní léze: hyperplazie, dysplazie

### Klinickopatologický staging WHO endokrinních nádorů ilea, céka, colon a rekta <sup>1</sup>

1 Dobře diferencovaný tumor – karcinoid
1.1 Benigní chování; tumor omezen na mukózu-submukózu, 0 angioinvaze $\leq 1$ cm v tenkém střevě a $\leq 2$ cm v tlustém střevě
1.2 Neurčitě chování: nefunkční omezený na mukózu-submukózu, $> 1$ cm v tenkém střevě či $> 2$ cm v tlustém střevě či angioinvaze
2 Dobře diferencovaný endokrinní karcinom – maligní karcinoid, low – grade malignita, hluboká Invaze do muscularis propria či za ní nebo metastázy
3 Málo diferencovaný endokrinní karcinom – malobuněčný karcinom, high grade malignita
4 Smíšený endokrinní – exokrinní karcinom, střední či high grade malignita

### Klinickopatologický staging WHO endokrinních nádorů apendixu <sup>1</sup>

1 Dobře diferencovaný endokrinní nádor – karcinoid; benigní chování, nefunkční, omezený na Apendix, 0 angioinvaze $\leq 2$ cm
1.1.1 Serotonin produkující tumor
1.1.2 Enteroglukagon produkující tumor – nejisté chování, nefunkční, omezený na subserózu, $> 2$ cm nebo angioinvaze
2 Dobře diferencovaný endokrinní karcinom – maligní karcinoid,
2.1 Low – grade malignita invadující do mezoapendixu anebo dále, s/bez metastáz
2.2 Serotonin produkující karcinoid s/bez karcinoidového syndromu
3 Smíšený exokrinní – endokrinní karcinom
3.1 Low grade malignita goblet – cell karcinoid (karcinom z pohárkových buněk)

## Příloha č. 3

### Klinickopatologický staging WHO endokrinních nádorů duodena a horního jejunu <sup>1</sup>

<p>1 Dobře diferenciováný endokrinní nádor – karcinoid</p> <p>1.1 Benigní chování: nefunkční, omezené na mukózu – submukózu ≤ 1 cm, 0 angioinvaze</p> <p>1.1.1 Gastrin produkující tumor (proximální duodenum)</p> <p>1.1.2 Serotonin produkující tumor</p> <p>1.1.3 Gangliocytární paragangliom jakékoli velikosti a rozsahu (ampulární oblast)</p> <p>1.2 Nejisté chování: omezený na mukózu – submukózu &gt; 1 cm anebo angioinvaze</p> <p>1.2.1 Gastrin produkující hormon, funkční (ZES) nebo nefunkční Sporadický anebo asociovaný s MEN 1</p> <p>1.2.2 Somatostatin produkující hormon ampulární oblasti s/bez Recklinghausenovy nemoci</p> <p>1.2.3 Serotonin produkující nefunkční tumor<sup>1</sup></p>
<p>2 Dobře diferenciováný endokrinní karcinom – maligní tumor</p> <p>2.1. Low - grade maligní, prorůstající submukózou nebo metastázy</p> <p>2.2 Gastrin produkující karcinom, buď funkční (ZES), nebo nefunkční, sporadický, či asociovaný s MEN 1</p> <p>2.3 Somatostatin produkující karcinom, ampulární oblast s/bez Recklinghausenovy nemoci</p> <p>2.4 Serotonin produkující karcinoid, nefunkční anebo funkční s karcinoidovým syndromem, jakéhokoliv rozsahu či velikosti</p> <p>2.5 Maligní gangliocytární paragangliom</p>
<p>3 Málo diferenciováný endokrinní karcinom – malobuněčný karcinom</p>
<p>4 High – grade maligní tumor, ampulární oblast</p>

*Zdroj: LOUTHAN, Oldřich. Neuroendokrinní nádory-klinické pohledy. Praha: Grada, 2005, 344 s. ISBN 80-247-1162-1*