

Univerzita Pardubice
Fakulta Zdravotnických studií

Molekulární zobrazení nádorů se somatostatinovými receptory

Renata Stará

Bakalářská práce

2014

Univerzita Pardubice
Fakulta zdravotnických studií
Akademický rok: 2012/2013

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(PROJEKTU, UMĚLECKÉHO DÍLA, UMĚLECKÉHO VÝKONU)

Jméno a příjmení: **Renata Stará**
Osobní číslo: **Z11293**
Studijní program: **B5345 Specializace ve zdravotnictví**
Studijní obor: **Radiologický asistent**
Název tématu: **Molekulární zobrazení nádorů se somatostatinovými receptory**
Zadávající katedra: **Katedra informatiky, managementu a radiologie**

Z á s a d y p r o v y p r a c o v á n í :

1. Sběr informací, studium literatury.
2. Stanovení cílů a metod práce.
3. Konzultace s vedoucím práce.
4. Vypracování teoretické části.
5. Vypracování praktické části.
6. Závěrečná diskuze, zhodnocení výsledné práce.

Rozsah grafických prací: dle doporučení vedoucího

Rozsah pracovní zprávy: 35 stran

Forma zpracování bakalářské práce: tištěná/elektronická

Seznam odborné literatury:

1. KUPKA, K., KUBINYI, J., ŠÁMAL, M. a kol. Nukleární medicína. Praha: Nakladatelství P3K, 2007. ISBN 978-80-903584-9-2
2. DIENSTBIER, Z., ŠILAR, J. Nukleární medicína. 2. vyd. Praha: Avicenum, 1980, 225 s.
3. MYSLIVEČEK, M., MYSLIVEČEK, M., HUŠÁK, V. Nukleární medicína. Trendy soudobé endokrinologie. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2007, 131 s. ISBN 978-802-4417-233
4. HUŠÁK, V. Radiační ochrana pro radiologické asistenty. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2009, 138 s. ISBN 978-80-244-2350-0
Věstník č. 9/2011. Národní radiologické standardy MZ ČR


Vedoucí bakalářské práce:

Ing. Jiří Kulíš


Katedra informatiky, managementu a radiologie

Datum zadání bakalářské práce: 1. října 2012

Termín odevzdání bakalářské práce: 9. května 2014


prof. MUDr. Arnošt Pellant, DrSc.
děkan

L.S.


Ing. Jana Holá, Ph.D.
vedoucí katedry

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorský zákon, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Souhlasím s prezenčním zpřístupněním své práce v Univerzitní knihovně.

V Pardubicích dne

Renata Stará

Poděkování

Ráda bych poděkovala Ing. Jiřímu Kulířovi, vedoucímu fyzikálně-elektronického úseku Oddělení nukleární medicíny Fakultní nemocnice Hradec Králové za odborné vedení mé bakalářské práce.

Anotace

Práce se věnuje molekulárnímu zobrazení nádorů se somatostatinovými receptory. Popisuje i principy současné přístrojové techniky a možností využití molekulárního zobrazení.

Klíčová slova

Nukleární medicína, molekulární zobrazení, somatostatinové receptory, nádory

Title

Molecular imaging of tumors with somatostatin receptors

Annotation

The thesis focuses on the molecular imaging of tumors with somatostatin receptors. It also describes the principles of contemporary instrumentation and the possibility of using molecular imaging.

Keywords

Nuclear medicine, molecular imaging, somatostatin receptors, tumors

Obsah

SEZNAM ILUSTRACÍ.....	8
SEZNAM ZKRATEK	9
0 ÚVOD.....	10
1 ÚVOD DO STUDIA NUKLEÁRNÍ MEDICÍNY	11
1.1 ZÁKLADNÍ FYZIKÁLNÍ POJMY	11
1.1.1 Atom a jeho stavba.....	11
1.1.2 Radioaktivita.....	12
1.1.3 Interakce záření s hmotou.....	13
1.1.4 Detekce ionizujícího záření.....	15
1.2 RADIOFARMAKA	16
1.3 SCINTIGRAFICKÉ VYŠETŘENÍ.....	17
1.3.1 Druhy scintigrafie:.....	18
1.3.2 Kolimátory	19
1.4 EMISNÍ TOMOGRAFIE.....	20
1.4.1 SPECT(Single Photon Emission Copmputerised Tomography – jednofotonová emisní počítačová tomografie).....	20
1.4.2 PET (pozitronová emisní tomografie).....	21
1.4.3 Molekulární zobrazení	21
1.5 BIOLOGICKÉ ÚČINKY IONIZUJÍCÍHO ZÁŘENÍ A RADIAČNÍ OCHRANA.....	22
1.5.1 Mechanismus biologického účinku	22
1.5.2 Deterministické účinky.....	23
1.5.3 Stochastické účinky.....	25
1.5.4 Biologické účinky po aplikaci radiofarmak	25
1.5.5 Radiační ochrana pracovníků.....	26
1.5.6 Radiační ochrana pacientů v nukleární medicíně.....	26
2 ONKOLOGICKÁ DIAGNOSTIKA SE SOMATOSTATINOVÝMI RECEPTORY	27
2.1 SOMATOSTATINOVÉ RECEPTORY	27
2.2 TUMORY SE SOMATOSTATINOVÝMI RECEPTORY.....	27
2.2.1 Neuroendokrinní tumory NET.....	27
2.2.2 Tumory CNS.....	30
2.2.3 Další nádory	32
2.3 ZOBRAZOVACÍ DIAGNOSTIKA - TEORIE A PRAXE	34
2.3.1 Scintigrafie somatostatinových receptorů.....	34
3 DISKUSE	40
4 ZÁVĚR.....	41
5 POUŽITÁ LITERATURA	42

Seznam ilustrací

OBRÁZEK 1 - BOHRŮV MODEL ATOMU	12
OBRÁZEK 2 - FYZIKÁLNÍ POLOČAS ROZPADU ($T^{1/2}$)	13
OBRÁZEK 3 – IONIZAČNÍ KOMORA	15
OBRÁZEK 4 – SCINTILAČNÍ DETEKTOR	15
OBRÁZEK 5 - SPECT/CT	20
OBRÁZEK 6 - KOLIMÁTORY	12
OBRÁZEK 7 – SPECT/CT	20
OBRÁZEK 8 – ^{111}In -PENTETREOTID CELOTĚLOVÁ SCINTIGRAFIE KARCINOID V LEVÉM PLICNÍM BRONCHU	36
OBRÁZEK 9 – $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TEKTROTID CELOTĚLOVÁ SCINTIGRAFIE KARCINOID HLAVY PANKREATU + CYSTA V P LALOKU JATER	38
OBRÁZEK 10 - $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -DEPREOTID CELOTĚLOVÁ SCINTIGRAFIE NEMALOBUNĚČNÝ CA PLIC TUMOR V LEVÉ PLÍCI A METASTÁZY V HILOVÝCH LŮ BILAT.	39

Seznam zkratek

Použitá zkratka	Význam
SPECT	Single Photon Emission Copmputerised Tomography
PET	Pozitronová emisní tomografie
CT	Computed tomography (počítačová tomografie)
DNA	Kyselina deoxyribonukleová
LET	Linear energy transfer (lineární přenos energie)
ca	Karcinom
i.v.	Intra venosně
MR	Magnetická rezonance

0 Úvod

Tato bakalářská práce se zabývá scintigrafickými metodami používanými v nukleární medicíně. Zaměřuje se na poměrně nové a dosud se rozvíjející odvětví značení molekul za pomoci radionuklidů. Jelikož počet onkologicky nemocných má stále se zvyšující tendenci, je potřeba včasná diagnostika těchto onemocnění, aby bylo možné včasné zahájení léčby a tím i zlepšení prognózy nemocných. A právě nukleární medicína hraje v této oblasti významnou roli.

1 Úvod do studia nukleární medicíny

Nukleární medicína je obor zabývající se diagnostikou a léčbou pomocí otevřených radioaktivních zářičů. Tyto zářiče mohou být ve formě roztoku, suspenze, aerosolu a jiné.

K diagnostice jsou využívány zářiče gama a pozitronové zářiče se sekundárním uvolňováním anihilačního záření. Pro terapii se používají beta a alfa zářiče. V současnosti je ve větší míře využívána zobrazovací diagnostika. Zde jsou využívány zobrazovací metody scintigrafie (podle scintilačního detektoru tvořícího základ klasické scintilační kamery) a gamagrafie (podle záření gama emitovaného radionuklidu používanými v diagnostice). Vyšetřovací metody nukleární medicíny jsou založeny na tzv. indikátorovém neboli stopovacím principu. Stopovací princip objevil chemik Gyorgy Hevesy (1885 – 1966) v roce 1913. Tento princip je založen na shodném chování izotopů: chemická reakce radioaktivních izotopů je stejná jako izotopů stabilních. Radioaktivní izotopy jsou však „viditelné“ díky ionizujícímu záření, jenž vzniká při radioaktivních přeměnách. Toto záření se šíří do okolí a je možné jej měřit za pomoci detektorů gama záření. Molekuly a jejich části označené radioaktivními prvky lze sledovat a měřit jejich množství. Za objev stopovacího principu a jeho využití dostal G. Hevesy v roce 1943 Nobelovu cenu za chemii.

V následujících 50 letech se velmi rychle rozvíjela přístrojová technika, radiofarmacie a díky tomu se scintigrafie rozšířila do všech klinických oborů medicíny. A však díky novým poznatkům o dějích na molekulové úrovni se mění metodologie medicíny. A právě nukleární medicína je nejlépe připraveným lékařským oborem pro přenos poznatků molekulární biologie a genetiky do klinické praxe. Za pomoci scintigrafie a vhodného radiofarmaka lze in vivo selektivně a kvantitativně vyšetřit funkci transportních či metabolických cest, enzymové a receptorové vazby, či reakce antigenu s protilátkou. Moderní radiofarmaka stále častěji charakterizují jejich účinky na molekulové úrovni, díky čemuž se uplatňují jak v diagnostice, tak terapii. Příkladem je kvantitativní vyšetření progesteronových receptorů u karcinomu prostaty, na základě kterého lze odhadnout účinek hormonální léčby. (*nukleární medicína; Karel Kupka, Josef Kubinyi, Martin Šámal a kol.; 2007; str. 13*)

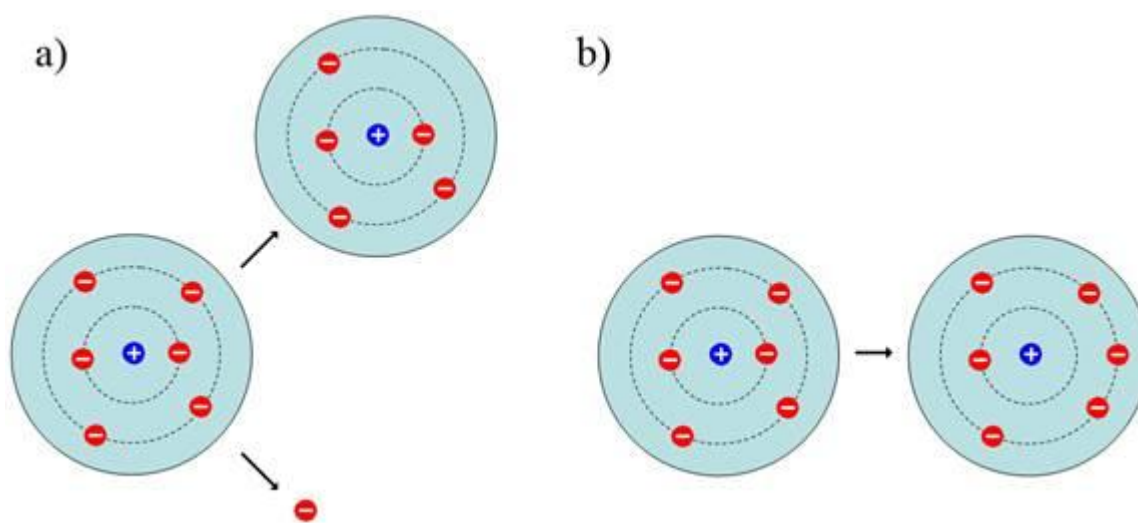
1.1 Základní fyzikální pojmy

1.1.1 Atom a jeho stavba

Atom se skládá z jádra a obalu. Atomové jádro tvoří kladně nabitá částice – protony a částice bez náboje - neutrony. Počet protonů vyjadřuje tzv. protonové číslo Z . Hmotnostní číslo je vyjádřeno počtem protonů a neutronů v jádře a označuje se A . Atomy, jež mají stejný

počet protonů a neutronů se nazývají nuklidy. Tyto nuklidy jsou stabilní v čase. Nuklidy, které mají stejný počet protonů, ale rozdílný počet neutronů nazýváme izotopy. Izotopy se nacházejí na stejném místě v periodické tabulce a mají i stejné chemické vlastnosti. Tyto izotopy jsou buď stabilní, nebo nestabilní. Nestabilní nazýváme radionuklidy. Radionuklidy se přeměňují tzv. radioaktivní přeměnou. Radioaktivní přeměna je změna počtu neutronů či protonů, která vede ke změně (snížení) vazebné energie jádra, jež se předává emitovanému typu záření. Nestabilita závisí na vzájemném působení odpuzivé elektrické síly a jaderné síly.

Atom je znázorněn na obrázku 1.



Obrázek 1 - Bohrov model atomu¹

Podle Bohrova modelu viz. výše. Dojde-li k dodání elektrické energie (např. interakcí s gama zářením) a tato energie je větší než vazebná energie dané dráhy, může dojít k excitaci (vyražení elektronu z jedné kovalentní dráhy na jinou vnější, viz obr. 1b) nebo ionizaci (vyražení elektronu ven z atomu, viz obr. 1a). U ionizace se atom přemění na kladný ion a elektron.

1.1.2 Radioaktivita

Radioaktivita je jev, kdy dochází k samovolné vnitřní přeměně složení nebo energetického stavu atomových jader, přičemž je emitováno vysokoenergetické záření. Jádra vykazující tuto vlastnost se nazývají radionuklidy. (<http://astronuklfyzika.cz/JadRadFyzika2.htm>)

Radionulidy dělíme na přirozené (^{226}Ra , ^{222}Rn , ^{40}K) a umělé (cyklotron, reaktor).

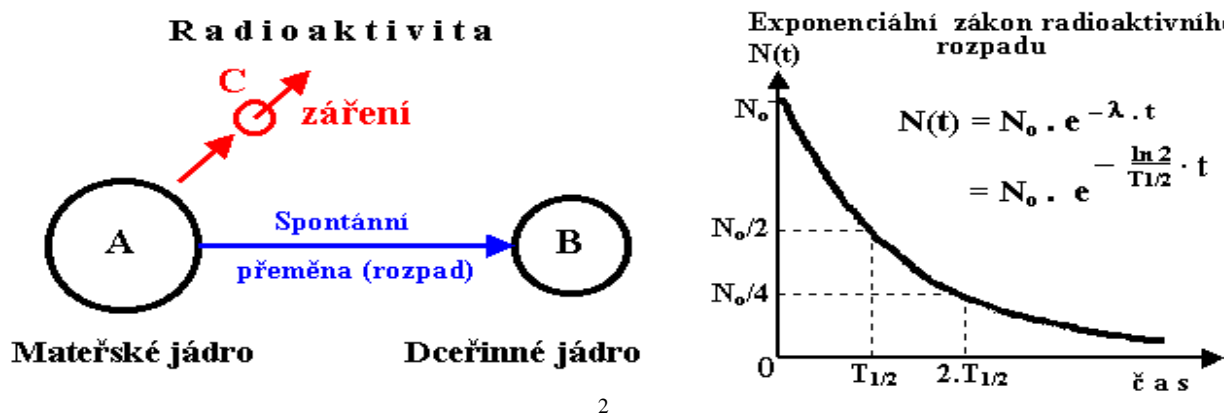
Jádro, které se přeměňuje, nazýváme mateřské (M) a jádro, jenž vzniká, dceřiné (D).

¹ REICHL, Jaroslav a Martin VŠETIČKA. *Encykopedie Fyziky* [online]. Copyright, 2006-2014 [cit. 2014-05-01]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/>

Jádra se mohou přeměňovat emisí alfa či beta částice, uvolňováním fotonu gama záření nebo elektronovým záchytem.

Přeměna radionuklidů je náhodný proces, a z tohoto důvodu můžeme hovořit pouze o průměrném počtu jader atomů, která se přemění za určitý časový úsek. Tento počet přeměn v čase nazýváme aktivita. Jednotkou aktivity je 1 Becquerel (1Bq), jenž je popsán jako jeden rozpad za sekundu. Historickou jednotkou je 1 Curie (1Ci). Vztah mezi jednotkami je $1\text{Ci} = 37\text{GBq}$.

Doba, za kterou se rozpadne právě jedna polovina jader, se nazývá poločas rozpadu ($T^{1/2}$).



Obrázek 2 - Fyzikální poločas rozpadu ($T^{1/2}$)

1.1.3 Interakce záření s hmotou

Interakce ionizujícího záření, nepostížitelného lidskými smysly, s prostředím je základem detekce a dozimetrie, radiobiologie, radiochemie a všech aplikací v různých oborech (*klinická radiobiologie Kuna, Navrátil a kol. 2005 str.12*). Všechny druhy radioaktivního záření mohou při svém průchodu hmotou reagovat s jejími atomy a tím způsobit excitaci nebo ionizaci. To je také důvod, proč je radioaktivní záření nazýváno ionizující záření.

Interakce s hmotou je také závislá na typu záření. Jedním z ovlivňujících faktorů interakce záření s hmotou je i náboj částic ionizujícího záření. Z tohoto pohledu můžeme rozdělit ionizující záření na přímo ionizující a nepřímo ionizující. Přímě ionizující záření definujeme jako tok částic, jež mají elektrický náboj a přímo vyruší elektrony atomů hmoty jíž procházejí a tím dochází k ionizaci. Do tohoto typu záření spadá alfa, beta a jimi emitované elektrony, pozitrony, alfa částice a další. Nepřímě ionizující záření je tok částic bez náboje, které svou energii nejdříve předávají nabitým částicím, které potom excitují nebo ionizují

² DOC. MUDR. JIŘÍ DOLEŽAL. *Nukleární medicína: přednášky*. 2013-2014.

jádra hmoty, kterou procházejí. Je to záření gama, X záření (neboli rentgenové), neutronové záření a další.

Při průchodu hmotou ztrácí gama záření energii především fotoefektem, Comptonovým rozptylem nebo tvorbou pozitronových párů.

Interakce záření α

Vzniká emisí alfa částice, neboli héliového jádra (dva protony a dva neutrony). Tím se sníží počet jaderných částic o čtyři. Příkladem této přeměny je radioaktivní rozpad radonu. Toto záření má dosah ve tkáni několik μm , proto jsou vhodné pro terapii.

Interakce záření β^-

Při průchodu elektronu hmotným prostředím jsou atomy excitovány či ionizovány. Při těchto interakcích se mění směr dráhy elektronu. Energie elektronů určuje jejich dosah v prostředí. Při průchodu elektronu prostředím může vznikat brzdné záření. Toto záření je elektromagnetické a počet fotonů, jež vznikají, závisí na energii elektronů. Toto záření má spojité spektrum energií a je uplatňováno při vyšších energiích elektronů.

Dolet ve tkáni je několik mm. Je vhodné pro terapii.

Interakce záření β^+

Po podobných drahách jako elektrony se pohybují i pozitrony. Pokud jsou tyto pozitrony zbrzděny (ztratí energii), dojde při jejich setkání s elektronem prostředí k anihilaci tohoto elektronu a pozitronu. Tyto částice zanikají a přemění se na dva fotony gama o energii 511 keV, které z místa anihilace vyletují v protilehlém směru, po přímkových drahách v úhlu 180° .

Interakce záření γ

Fotoefekt je proces, při kterém foton gama záření předá veškerou svou energii elektronu prostředí, jímž prochází.

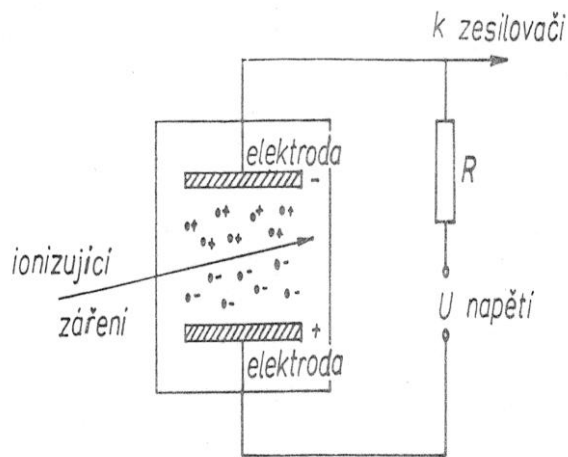
Comptonův rozptyl se od foto efektu liší tím, že primární foton gama předá elektronu pouze část energie a zbytek si ponechá nově vzniklý sekundární foton gama. Tento foton může ztratit zbytek energie opět comptonovým rozptylem nebo fotoefektem.

Elektron-pozitronové páry mohou vznikat, pokud má záření gama energii větší než 1 MeV viz. interakce záření β^+ .

(nukleární medicína, Kupka, Kubinyi, Šámal a kol. 2007, str. 21) .

1.1.4 Detekce ionizujícího záření

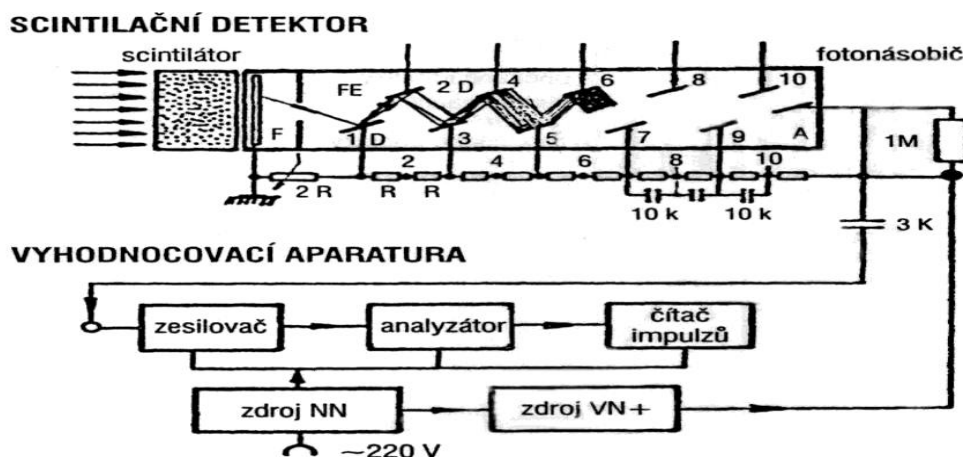
Ionizační komora pracuje na principu ionizace plynu. Má malou citlivost pro záření gama. Hlavní uplatnění v nukleární medicíně nachází při kontrole aktivity radiofarmak před aplikací pacientovi.



Obrázek č. 3 – Ionizační komora

Geigerův-Müllerův detektor pracuje, také na principu ionizace plynu (argonu), ale při vyšším napětí má malou citlivost na gama záření, ale vysokou detekční účinnost pro záření beta. A **proporcionální xenonový detektor** pracuje na stejném principu (xenon), ale s ještě vyšším napětím než předchozí detektor. Má vysokou účinnost pro záření beta a gama. Oba tyto detektory se uplatňují pro ochranu dozimetrii.

Scintilační detektory



Obrázek č. 4 – Scintilační detektor

3

^{3,4} DOC. MUDR. JIŘÍ DOLEŽAL. *Nukleární medicína: přednášky*. 2013-2014.

Registrují gama záření dopadající na scintilační krystal (jodid sodný aktivovaný thaliem). Zde dochází k fotoefektu či Comptonovu jevu, při kterém je z krystalu uvolněn elektron, který způsobí excitaci atomů detekční látky a následným vznikem záblesků viditelného světla. Počet fotonů v jednom záblesku, je přímo úměrný energii, kterou foton gama ztratil detekční látkou. Fotony pokračují přes fotonásobiče na fotokatodu. Zde vznikne fotoelektron, jenž dopadne na první dynodu a způsobí emisi několika sekundárních elektronů. Na každé dynodě se tento proces opakuje, až vznikne tok elektronů, který vytvoří proudový nebo napěťový impuls. Tyto impulzy jsou dále elektronicky zpracovány. Po zesílení jejich amplitudy postupují impulzy do amplitudového analyzátoru. Zde jsou tříděny podle výšky tvořené horní a dolní diskriminační hladinou. Analyzátozem lze také změřit scintilační spektrum zářiče gama, jenž se skládá z jednoho či více fotopíků. Při vyšetření v nukleární medicíně se analyzátor nastavuje tak, aby jeho okno obsahovalo fotopík gama zářiče. Před každým měřením je nutné změřit pozadí přístroje. (*nukleární medicína, Kupka, Kubinyi, Šámal a kol. 2007, str. 36-37; Mysliveček, Kamínek, Koranda, Hušák, 2007 str. 29-31*)

1.2 Radiofarmaka

Radiofarmaka jsou přípravky, které obsahují chemickou sloučeninu, jejíž účinnou složkou je radionuklid.

Radionuklidy pro potřeby nukleární medicíny se vyrábějí třemi způsoby:

A) Výroba v jaderných reaktorech

- Ozařování neradioaktivních prvků neutrony, které vznikají při štěpení obohaceného ^{235}U (^{99}Mo , ^{131}I , ^{133}Xe , ^{153}Sm)
- Separace štěpných produktů obohaceného ^{235}U , (^{99}Mo , ^{131}I)

B) Cyklotrony (urychlovače částic)

V cyklotronech jsou kladně nabitě částice urychlovány elektrickým polem a jejich dráha je zakřivena magnetickým polem takovým způsobem, že se pohybují po spirále se zvětšujícím se poloměrem až narazí na připravený terč. Zde jadernými reakcemi vznikají požadované radionuklidy (^{111}In , ^{67}Ga , ^{123}I , ^{201}Tl , ^{81}Rb , ^{18}F a jiné).

C) Eluční generátory

Základem elučního generátoru je olovem stíněná kolona obsahující oxid hlinitý s adsorbovaným ^{99}Mo ($T_{1/2}$ 66 hodin). ^{99}Mo se přeměňuje beta⁻ rozpadem na $^{99\text{m}}\text{Tc}$, které je velmi slabě vázáno na oxid hlinitý a je vymýváno elucí sterilním fyziologickým roztokem do sterilní olovem stíněné vakuované lahvičky. Generátor je použitelný dva týdny. A obdobně fungují generátory pro další radionuklidy (^{99}Mo –

^{99m}Tc ; ^{81}Rb – ^{81m}K ; ^{68}Ge – ^{68}Ga ; ^{90}Sr – ^{90}Y). (přednášky nukleární medicína; Doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.)

Radiofarmaka jsou aplikována (parenterálně, perorálně, inhalačně) na pracovištích NM z diagnostických nebo terapeutických důvodů. Ideální RF musí být snadno dostupné, musí mít přiměřenou cenu dostatečně vysokou měrnou aktivitu.

U radiofarmak sledujeme:

Radionuklidovou čistotu

Ověřujeme příměsi jiných radionuklidů za pomoci spektrometrie. Jedná se o podíl aktivity deklarovaného radionuklidu a celkové aktivity zářiče. Vyjadřujeme ji v procentech.

Radiochemickou čistotu

Poměr aktivity radionuklidu obsaženého v zářiči v určité chemické formě a celkové aktivity tohoto radionuklidu. Vyjadřujeme ji v procentech.

Chemickou čistotu

Jedná se o poměr hmotnosti látky v dané chemické formě a celkové hmotnosti látek obsažených v zářiči. Vyjadřujeme ji v procentech.

Sterilitu

Radiofarmakum nesmí obsahovat choroboplodné zárodky.

Apyrogenitu

Radiofarmakum nesmí obsahovat látky způsobující horečku.

1.3 Scintigrafické vyšetření

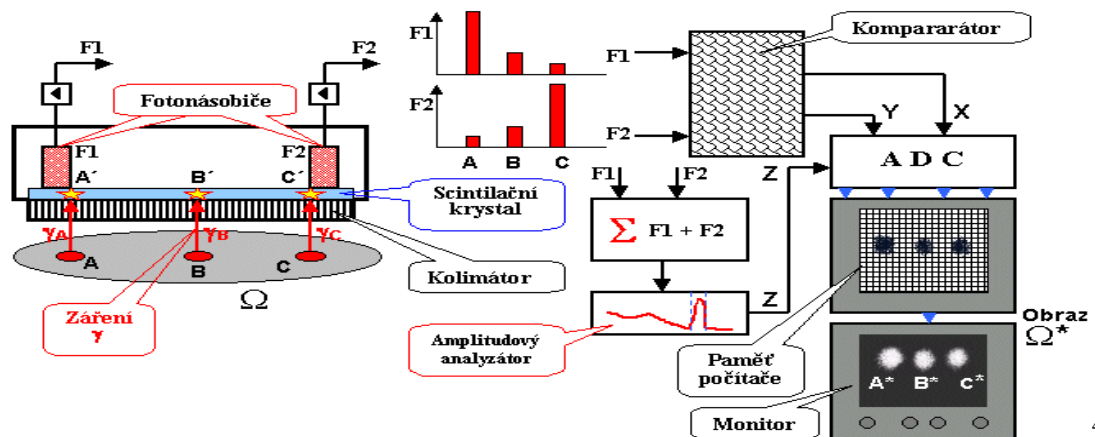
Je základní diagnostikou užívanou v nukleární medicíně. Charakteristické je pro scintigrafii, že zobrazuje funkci (i její poruchy) vyšetřované oblasti.

Jedná se o radioizotopovou diagnostiku in vivo, tj. aplikujeme pacientovi vhodné radiofarmakum do organismu, kde je dále distribuováno podle farmakokinetiky daného radiofarmaka. Tato kinetika je dána chemickou skladbou radiofarmaka a určuje jeho začlenění do metabolických procesů. Takto aplikovaný radionuklid umožňuje svým vyzařováním zevní detekci distribuce této látky pomocí scintigrafie či sledování jeho množství v odebraných vzorcích (tělní tekutiny př. krev, moč).

Při terapii poté radionuklid vykonává biologické účinky na buňky tkáně, v níž se akumuluje.

Scintigrafické vyšetření se provádí pomocí scintilační gamakamery. Tato kamera snímá fotony gama záření současně z celého zorného pole. Tyto jsou převáděny na elektronické impulzy s jejichž pomocí je poté vytvářen scintigrafický obraz distribuce radionuklidu

v tomto zorném poli. A právě rozložení distribuce respektive jeho akumulace závisí na intenzitě místních metabolických funkčních dějů.



Obrázek 5 - Scintilační gamakamera

1.3.1 Druhy scintigrafie:

Statická – je prostý dvourozměrný scintigram vyšetřované oblasti po určité době od aplikace radiofarmaka. Tato doba je stanovena tak, aby se radiofarmakum na akumulovalo ve všech buňkách vyšetřované tkáně.

Na snímku hodnotíme místa s nižším počtem nashromážděných impulsů jako místa se sníženou funkcí (hypofunkcí). Oproti tomu místa s větším počtem impulsů mohou znamenat zvýšenou funkci (hyperfunkci). A však toto hodnocení je závislé na druhu aplikovaného radiofarmaka. Právě u zobrazování nádorů dochází k akumulaci radiofarmaka v patologickém ložisku.

Dynamická – série dvourozměrných (statických) scintigramů vyšetřované oblasti, snímaných postupně v různých časech.

Dochází k zachycení jednotlivých fází distribuce a akumulace radiofarmaka ve vyšetřované oblasti. Ihned po jeho aplikaci a bývá doplněna s časovým odstupem stacionární scintigrafií. Jelikož je zde zachycen průběh vyšetření, jsme schopni použít výpočtové křivky funkce vyšetřované oblasti.

Určité množství záření gama, je při průchodu tkání pacienta absorbováno a to vede k poklesu četnosti detekovaných fotonů gama v gamakameře. Z tohoto důvodu jsou ideální radionuklidy o energii kolem 150 keV. U statické scintigrafie většinou nemusíme provádět

⁴ DOC. MUDR. JIŘÍ DOLEŽAL. *Nukleární medicína: přednášky*. 2013-2014.

korekci, avšak u dynamické scintigrafie je korekce nezbytná pro kvantifikaci dat a výpočet hodnot klinických parametrů.

Metody korekce absorpce:

- Geometrická metoda – Changova
- Transmisní metoda
- Comptonovský rozptyl záření gama

(přednášky nukleární medicína; Doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.)

1.3.2 Kolimátory

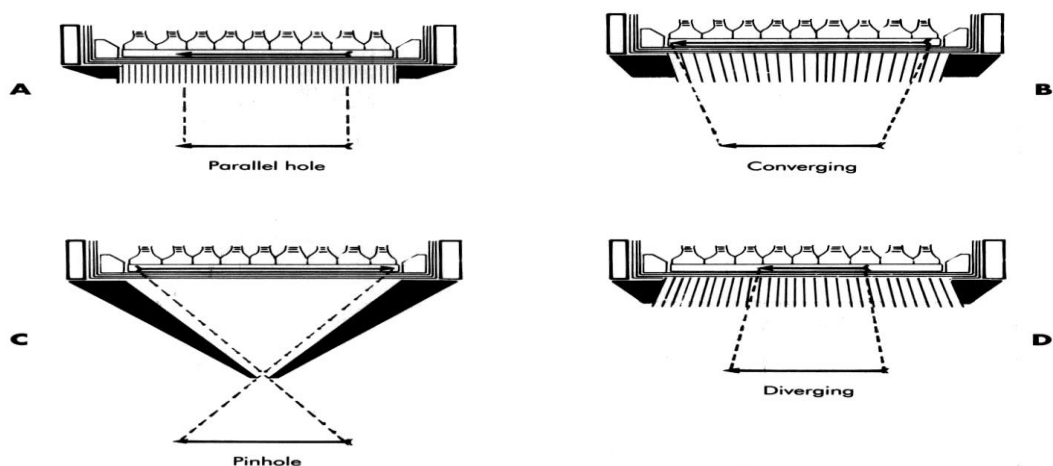
U scintigrafie závisí do značné míry kvalita obrazu na kolimátoru jenž je primárním „optickým členem“ scintilační kamery. Kolimátor je clona ze stínícího materiálu (olovo, wolfram), jenž vymezuje směr fotonů dopadajících na scintilační krystal a též zorné pole kamery. (přednášky nukleární medicína; Doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.)

Kolimátor je deska s větším počtem rovnoměrně rozmístěných otvorů určitého tvaru, velikosti a směru s výjimkou pinhole, jenž má pouze jeden otvor.

Dělení kolimátorů:

- S vysokou senzitivitou
- S vysokým rozlišením
- S ultra vysokým rozlišením

(přednášky nukleární medicína; Doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.)



5

Obrázek 6 – Kolimátory

⁶DOC. MUDR. JIŘÍ DOLEŽAL. *Nukleární medicína: přednášky*. 2013-2014.

1.4 Emisní tomografie

Umožňuje trojrozměrné zobrazení distribuce radiofarmaka v organismu

Druhy emisní tomografie:

- SPECT
- PET
- Hybridní SPECT/CT
- Hybridní PET/CT někdy PET/CT/MR

1.4.1 SPECT(Single Photon Emission Copmputerised Tomography – jednofotonová emisní počítačová tomografie)

Tomografická scintigrafie SPECT je série planárních obrazů vyšetřovaného místa, jenž jsou snímány z mnoha různých úhlů. Díky detektoru kamery, který obíhá po orbitě 0^0 - 360^0 kolem pacienta.

Z těchto obrazů jsou počítačovou rekonstrukcí, rekonstruovány tomografické obrazy řezů vyšetřovaného objektu. Série těchto obrazů vytváří celkový trojrozměrný obraz distribuce radiofarmaka. (*přednášky nukleární medicína; Doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.*)



Obrázek 7 - SPECT/CT

SPECT/CT

Kombinace SPECT a CT umožňuje fúzi funkčních a anatomických (morfologických) obrazů. Hybridní SPECT/CT zlepšují diagnostický potenciál vyšetření a poskytují synergické efekty z obou metod. SPECT i CT jsou uspořádány za sebou.

⁷ DOC. MUDR. JIŘÍ DOLEŽAL. *Nukleární medicína: přednášky*. 2013-2014.

Hybridní systém poskytuje vyšší kvalitu vzájemné registrace obou vyšetření, než prostá fúze obrazů z dedikovaného SPECT a CT. *(přednášky nukleární medicína; Doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.)*

1.4.2 PET (pozitronová emisní tomografie)

Je metoda scintigrafického zobrazení distribuce pozitronových (beta+) radionuklidů. *(přednášky nukleární medicína; Doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.)*

Využívá interakce záření β^+ , při níž dochází k spojení pozitronu s elektronem za vzniku dvou kvant anihilačního záření o energii 511keV (viz str. 14).

Však k započítání této dvojice fotonů dojde pouze tehdy, pokud dopadnou na detektor současně. V opačném případě nejsou započteny do výsledného obrazu.

Scintilační kamera PET má prstencově uspořádané scintilační detektory (např. krystaly tvořené germaniovou solí bismutu nebo fluoridem barnatým) po celém obvodu. Kolimace těchto detektorů je prováděna elektronicky a z tohoto důvodu není potřeba používat olověné kolimátory. Detektorový prstenec bývá o průměru 60 – 80 cm. Scintilační krystaly mají rozměry 4x4 mm a jsou upevněny do bloků spolu s fotonásobiči.

(přednášky nukleární medicína; Doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.)

PET/CT

Princip je stejný jako u SPECT/CT.

1.4.3 Molekulární zobrazení

Nukleární medicína byla téměř vždy v popředí vývoje postupů, principů a především využití výpočetní techniky pro záznam a zpracování obrazové informace. Klinické využití tomografického zobrazení (SPECT a PET) či využití kombinovaného anatomického a funkčního zobrazení a hybridních přístrojů pro SPECT/CT a PET/CT jsou jedny z novinek, které nám přinesla právě nukleární medicína. A v ní mají také veliký integrační potenciál, díky kterému docházelo a stále dochází k sblížování zobrazovacích metod.

Umožňuje neinvazivní zobrazení, identifikaci a kvantifikaci biologických procesů na celulární a subcelulární úrovni v intaktních živých organismech. *(nukleární medicína, Kupka, Kubinyi, Šámal a kol. 2007, str. 58)*

Cílem molekulárního zobrazení je odhalení abnormalit , jenž jsou podstatou onemocnění právě již na molekulární úrovni. Také rozpoznat úroveň vyjádření specifických genů, proteinů, jejich umístění a změny v průběhu času nebo po terapeutickém zákroku. A toto je právě rozdíl oproti konvenčnímu radiodiagnostickému zobrazení, které dokumentuje až výsledné patologické poškození na makroskopické úrovni.

Základem molekulárního zobrazení je definovat cílovou strukturu, jenž má být zobrazena. Nezbytná je znalost molekulárních mechanismů daného onemocnění a tím i znalost genů a proteinů jejichž výskyt je u něj patologicky zvýšený či snížený. Sledováním těchto mechanismů se zabývá genomika (molekulární organizace, struktura genomu) a proteomika (soubory proteinů, jejich interakce). Většina onemocnění, jenž je podmíněna vlivy vnějšího prostředí a interakcí genetických předpokladů se projevuje větším počtem změněných genů a proteinů.

Pro zhoubné nádory, bývá typická zvýšená, nebo snížená exprese určitých proteinů a genů, pro některé z těchto nádorů, jsou tyto změny specifické. Nezbytné je určit proteiny a geny, jenž jsou příčinou, ne důsledkem patologických změn. Pouze tyto jsou vhodné pro molekulární zobrazení a následnou specifickou terapii. Po určení cílové skupiny je potřeba vybrat vhodný indikátor. Molekuly těchto indikátorů se všeobecně skládají ze dvou částí. Každá z těchto částí má různou funkci, ač tyto funkce mohou někdy splývat. Jedna z částí slouží k dosažení cílové skupiny a vazbě na ni (targeting). A druhá část molekuly signalizuje polohu vazebné části (signalling). Jako u farmaka je potřeba, aby se indikátor nahromadil v cílové skupině v dostatečném množství pro detekci. Někdy se signalizace vytvářející kontrast spustí teprve po té, když se indikátor naváže na cílovou skupinu. A tímto je zároveň potlačeno pozadí, jelikož nenavázané molekuly nesignalizují. Další typy signalizace jsou zaměřeny na exprese genů.

Detekce za pomoci SPECT či PET je prováděna za pomoci radioindikátorů analogů jenž mají záměrně změněnou chemickou strukturu. Analoga a velké biomolekuly (peptidy, protilátky, RNA, syntetické molekuly) je možné značit právě radionuklidy a to s velmi dobrými výsledky. Nevýhodou je malé prostorové a časové rozlišení, použití ionizujícího záření, obtížné potlačení pozadí, nespecifická vazba indikátoru a také setrvávání rezidui indikátoru ve vylučovacích cestách. (*nukleární medicína, Kupka, Kubinyi, Šámal a kol. 2007, str. 58-61*)

1.5 Biologické účinky ionizujícího záření a radiační ochrana

1.5.1 Mechanismus biologického účinku

Již od objevu rentgenových paprsků získáváme poznatky o škodlivosti ionizujícího záření.

Podle energie fotonů gama či rentgenového záření může při jejich průchodu tkání dojít ke třem událostem:

- Průchod tkání bez interakce
- Úplná absorpce fotoefektem

- Částečná absorpce při Comptonově rozptylu

Při posledních dvou procesech dochází k absorpci energie rentgenového či gama záření ve tkáni. Tento stav charakterizujeme veličinou nazývanou absorbovaná dávka. Tu označujeme D , a jednotkou je J/kg , pokud byla tato dávka absorbována z ionizujícího záření nazýváme ji gray ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J}\cdot\text{kg}^{-1}$, v praxi používáme mGy a μGy).

Tato absorpce probíhá u dějů excitace a ionizace atomů a molekul.

Účinek dělíme na :

- Přímý při němž dochází k ionizaci přímo v molekule DNA či jiné makromolekule. Nejčastěji k němu dochází při průletu částic s vysokým LET.
- Nepřímý nastává, když dochází k radiolýze vody a vzniku volných radikálů H a OH , které interagují s biologicky důležitými molekulami jenž poškozují. Nejzávažnější následek je poškození DNA. A nejčastěji k němu dochází při průletu částic s nízkým LET.

Jedním ze základních poškození buněčného jádra je úplný zlom dvojitá DNA. Takové poškození způsobují částice s vysokým LET, jako jsou částice alfa a neutrony.

Při průchodu částic s nízkým LET může vzniknout zlom jednoho vlákna v molekule DNA. Při poškození molekuly DNA může dojít k:

- Reprodukční smrti buňky, která se projevuje při časném poškození buňky a znemožňuje dělení buňky.
- Genetické mutaci, k níž dojde při poruše DNA a tím i změně genetické informace. V tomto případě se jedná o poškození zárodečných žláz.
- Mutaci somatické, která také vzniká změnou genetické informace při poškození DNA. Avšak tato mutace má blízký vztah k maligním transformacím, jenž se uplatňují v procesu karcinogeneze.
- Reparačním dějům, což jsou obnovné mechanismy, při nichž jsou odstraňována vzniklá poškození.

Tyto děje jsou závislé na radiosenzitivitě buněk. Radiosenzitivita buněk je různá. Nejvyšší vykazují rychle se dělící a málo diferencované buňky (kostní dřeň, samčích gonád, střevní epitel) naopak nejnižší vykazují diferencované buňky s minimálním dělením či bez dělení (nervové buňky, myokard).

1.5.2 Deterministické účinky

Jedná se o lokalizované poškození jenž vykazuje:

- Dávkový práh (dávka při které dojde k poškození tkáně) se u různých tkání liší

- S rostoucí dávkou se zvyšuje i závažnost poškození tkání
- Účinek vzniká v krátké době (dnů až týdnů)
- Poškození může být reparovatelné či progresivní a trvalé

Akutní nemoc z ozáření

Při jednorázovém celotělovém ozáření, či ozáření větší části těla větší dávkou vzniká akutní nemoc z ozáření. Ta má několik forem:

- Hematologická dřeňová forma, která vzniká při celotělovém ozáření dávkou 3 – 4 Gy. Ale lehčí forma se objevuje již při dávce 1 Gy. Ze začátku se projevuje skleslostí, nauzeou, bolestí hlavy, apatií, průjmy. Po několikadenním období latence se objevuje zhoršení stavu, horečka a případně sepse s možným krvácením do kůže a sliznic, zhroucení imunitních a obranných mechanismů organismů, poškození krevetvorby.
- Střevní (gastrointestinální) forma se projevuje při celkové dávce 6 - 10 Gy. Časné příznaky jsou výrazné a zhoršení nastupuje již po několika dnech. Příznaky jsou krvavé průjmy, krvácení do střev, ileus nebo střevní perforace a nezřídka selhání oběhového systému.
- Kardiovaskulární forma se projevuje okolo 20 Gy. Kdy jsou časné příznaky natolik závažné, že se brzy objevuje metabolický rozvrat, srdeční selhání, maligní arytmie, kardiogenní šok a kóma.
- Neuropsychická forma vzniká při dávce nad 50 Gy. Výrazné nespecifické příznaky přecházejí v dezorientaci, apatii, poruchy dechu, selhávání oběhu, křeče a bezvědomí. Vždy končí smrtí.

Akutní lokální poškození

- Radiační dermatitis vzniká, pokud byl zdroj záření blízko kůže či v přímém kontaktu s ní. Dělíme ji na erytematózní (2-4 Gy). Po několika týdenní latenci se objevuje zarudnutí spojené se zánětlivou exsudací v korigiu poté také dočasná epilace. Deskvamativní, která vzniká při ozáření cca 20 Gy. A nekrotickou u dávek nad 50 Gy. U níž dochází k poškození hlubších vrstev kůže, infekci a tvorbě vředů.
- Zákal oční čočky může vzniknout po jednorázovém ozáření 1,5 – 2 Gy. Nebo při dlouhodobé expozici.

- Poškození embrya či plodu nezávisí pouze na dávce, ale i na uplynulé době od oplodnění.

1.5.3 Stochastické účinky

Pro tyto účinky neexistuje dávkový práh. Patří jsem vznik zhoubných nádorů a genetické (dědičné) účinky. Mohou vznikat i u opakovaných nižších dávek neboť tyto dávky se sčítají. Jejich frekvence se zvyšuje se stoupající dávkou, ale jejich závažnost nikoli. Jejich výskyt v populaci je možné předvídat, ale není možné je rozpoznat v jednotlivých případech.

Koncepce radiační ochrany u stochastických účinků je založena na platnosti lineární bezprahové závislosti pravděpodobnosti těchto účinků na efektivní dávce. (*nukleární medicína, Kupka, Kubinyi, Šámal a kol. 2007, str. 25*)

Efektivní dávka (E) = zohledňuje nerovnoměrnost ozáření člověka při styku se zdroji ionizujícího záření. Je to součet součinů ekvivalentních dávek (střední absorbovaná dávka jednotka $1 \text{ Sv} = 1 \text{ J} \cdot \text{kg}^{-1}$ x radiační váhový faktor) a tkáňových váhových faktorů (rozdílná radiosenzitivita orgánů).

Tato koncepce vychází z přímky u které je předpokládána linearita závislosti přibližně do 100 mSv.

1.5.4 Biologické účinky po aplikaci radiofarmak

Radiační zátěž těchto účinků je vyjádřena ekvivalentní dávkou, která se pohybuje v rozmezí 1 mSv-100 mSv. Efektivní dávka charakterizující celotělové nerovnoměrné ozáření v rozmezí 1mSv-20 mSv. U takové radiační zátěže se u vyšetřovaných osob se mohou vyskytnout deterministické účinky, které jsou při diagnostice nežádoucí. Kdežto v případě terapie se jich snažíme docílit v patologické tkáni.

Celoživotní radiační riziko vzniku stochastických účinků v nukleární medicíně hodnotíme tak, že koeficient rizika úmrtí na zhoubné nádory vynásobíme ekvivalentní dávkou pro dané vyšetření. Výše rizika závisí na věku pacienta. S rostoucím věkem klesá.

Obecné zásady v radiační ochraně

Všechna pracoviště s ionizujícím zářením se řídí zásadami v souladu s následujícími předpisy:

Zákon č. 18/1997 Sb., o mírovém užívání jaderné energie a ionizujícího záření (atomový zákon) a o změně a doplnění některých zákonů, ve znění pozdějších předpisů.

Vyhláška č. 307/2002 Sb., o radiační ochraně, ve znění pozdějších předpisů.

Cílem radiační ochrany je zcela vyloučit deterministické účinky ionizujícího záření a omezit pravděpodobnost vzniku stochastických účinků míru přijatelnou pro jednotlivce a společnost. K tomuto vedou následující kroky:

- Princip zdůvodnění = jednání musí být odůvodněno přínosem (musí převyšovat rizika)
- Princip optimalizace = použití co nejnižší dávky s co nejvyšším účinkem
- Princip překročení limitu = nesmějí být překročeny stanovené limity

1.5.5 Radiační ochrana pracovníků

- Ochrana vzdáleností = dávka (respektive dávkový příkon) ionizujícího záření klesá s druhou mocninou vzdálenosti od zdroje záření.
- Ochrana časem = obdržená dávka roste s dobou vystavení záření.
- Ochrana stíněním = mezi zdroj záření a pracovníka se umísťuje stínící vrstva vhodného materiálu.

1.5.6 Radiační ochrana pacientů v nukleární medicíně

- Volba alternativních vyšetřovacích metod bez ionizujícího záření (sonografie, magnetická rezonance)
- Kontrola aktivity a kvality radiofarmaka před aplikací
- Respektování diagnostických referenčních úrovní a volba optimalizované aktivity radiofarmak
- Ovlivňování kinetiky radiofarmak
- Kontrola kvality vyšetřovacích přístrojů

(nukleární medicína, Kupka, Kubinyi, Šámal a kol. 2007, str. 28)

2 Onkologická diagnostika se somatostatinovými receptory

2.1 Somatostatinové receptory

Somatostatinové receptory se nacházejí na povrchu mnoha nádorových buněk a tumorů neuroendokrinního původu.

Mobilní povrchové proteiny, které vážou somatostatin a spouštějí intracelulární změny, mají vliv na chování buněk. Somatostatin je hormonem hypotalamickým, slinivky břišní a centrální a periferní nervový mediátor. Aktivované receptory somatostatinu na buňkách hypofýzy uvolňují růstový hormon, regulují využití živin a jejich absorpci u endokrinní a gastrointestinální buňky a plní úlohu neurotransmiteru.

Máme pět typů somatostatinových receptorů:

- SST₁ (SSTR1) – př. rakovina žaludku, pankreatu
- SST₂ (SSTR2) – př. srdeční hypertrofie
- SST₃ (SSTR3) – spřažen s G proteinem
- SST₄ (SSTR4) – př. ca plic, proti nádorová terapie
- SST₅ (SSTR5) – př. hepatocelulární ca

2.2 Tumory se somatostatinovými receptory

Dělíme je do skupin:

- 1) Neuroendokrinní tumory – pituitární adenomy, karcinoid, pheochromocyty, endokrinní pankreatické tumory (gastrinom, glukagonom, VIPomy).
- 2) Tumory CNS (astrocytom, meningiom a neuroblastom)
- 3) Další nádory (medulární ca štítné žlázy, malobuněčný a nemalobuněčný ca plic, lymfomy, ca prsu, ca ledviny).

2.2.1 Neuroendokrinní tumory NET

Jedná se o heterogenní skupinu poměrně vzácných nádorů, které se liší od běžných nádorů histogenetickým původem, mikroskopickým obrazem i biologickým chováním.

Charakteristická je pro tyto nádory endokrinní diferenciace buněk, jenž je spojená se schopností produkovat, hromadit a uvolňovat biologicky aktivní látky hormonální povahy. Těchto hormonálních látek vylučovaných neuroendokrinními tumory dnes známe více jak 30. Některé tyto nádory produkují i větší počet těchto látek. Tvorba a uvolňování takovýchto hormonálních látek ovlivňuje i příznaky pacienta. Mohou způsobovat zrudnutí, průjem,

dušnost, bušení srdce, pokles hladiny cukru a další. (<http://www.onko.cz/lekar-neuroendokrinni-nadory/>)

Nejčastěji se vyskytují v trávicím traktu nebo plicích. Rychlost růstu a tvoření metastáz se u jednotlivých nádorů liší. Příznaky těchto nádorů mohou být závislé na místním růstu nádoru, ale také na nadprodukcí biologicky aktivních látek. A z těchto důvodů může být klinický obraz onemocnění velmi pestrý.

Karcinoid

Tvoří až polovinu neuroendokrinních nádorů. A 0,4 – 1 % všech gastrointestinálních nádorů. Ve 20 % se vyskytuje mimo střevo (thymus, plíce, žaludek), ve středním úseku střeva se vyskytuje v 65 % (jejunum, ileum, apendix) a v 15 % se vyskytuje v distálním tlustém střevě a v rektu.

Lokalizace a histologie karcinoidu

Karcinoid je charakteristický neurosekrečními granuli, histochemicky se barví chromem a stříbrem. Výskyt nádorových buněk endokrinního charakteru, prokazuje diagnózu karcinoidu. K takovému to určení, se využívá právě afinita plazmatických složek buněk karcinoidu k solím stříbra.

Patologicko-anatomické dělení podle místa lokalizace:

1) Horní skupina – foregut

Tato skupina je specifická výskytem v thymu, respiračním traktu, pankreatu, žaludku, duodenu. Buňky jsou barvitelné stříbrem.

Vyznačují se sníženou produkcí serotoninu. Tyto nádory jsou jen zřídka spojené s karcinomovým syndromem. Nádory respiračního traktu mohou produkovat jiné peptidové hormony, např. ACTH, inzulin, gastrin. Jedná se převážně o nádory maligní.

2) Střední skupina – midgut

Vyskytují se v jejunu, ileu, apendixu, Mecklově divertiklu a ascendentním kolon. Buňky jsou převážně barvitelné stříbrem. Nádory vyskytující se v ileu a jejunu jsou často maligní. Oproti tomu nádory apendixu, které jsou nejčastější formou (30 %) a často jsou nalezeny náhodou při apendektomii jako tumory do 1 cm, bývají zřídka maligní. Zato karcinoidy tenkého střeva jsou potencionálně vždy maligní a metastazují do jater a regionálních uzlin.

U nádorů menších než 1 cm je riziko metastáz 6 %, mezi 1 – 2 cm 30 – 50 % a nad 2 cm již 80 %.

3) Dolní skupina – hindgut

Tyto tumory se vyskytují v příčném a sestupném tlustém střevě a v rektu. Nejsou stříbrem barvitelné. Často jsou hormonálně neaktivní, ale chovají se maligně. Pro náhodně objevené

nádory při apendektomii je typické, že jsou nefunkční a benigní. Bronchogenní karcinoidy jsou také nejčastěji benigní. Oproti nim karcinomy thymu jsou maligní.

Příznaky karcinoidu

Hormony jenž mohou být tvořeny karcinoidy: ACTH, gastrin, cg, somatostatin, pankreatický polypeptid, serotonin, histamin, tachykininy. Klasický karcinomový syndrom je nejčastěji vyvolán produkcí serotoninu, histaminu a tachykininů. U lokalizace midgut se karcinoidový syndrom projevuje až při jaterních metastázách. Až u jedné třetiny nemocných vzniknou kardiální potíže. Vznikající změnami na pravém srdci. Klasickým markrem karcinoidu je serotonin.

Karcinoidový syndrom

- 1) Kožní příznaky - flush (zarudnutí), cyanóza
- 2) Gastrointestinální příznaky - koliky, intermitentní průjem, subileózní stavy
- 3) Respirační příznaky - bronchiální astma, tachypnoe
- 4) Kardiální příznaky – trikuspidální a pulmonální stenóza, pravostranné srdeční selhání

(diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob; Adam, Vorlíček, Vaniček a kol.; str. 143-144)

Nejčastěji se zřetelný karcinoidový syndrom projevuje u karcinoidu tenkého střeva. A bývá zvýrazněn po námaze, jídle či alkoholu.

Mimostřevní karcinoidy

U tohoto typu karcinomů se projevuje karcinomový syndrom méně často. Zato způsobují jiné obtíže př. akromegalii, Cushingův syndrom, recidivující vředy duodena.

Karcinoidy distálního úseku střeva (colon a rektum)

Obvykle nevykazují žádnou hormonální aktivitu. Projevují se krvácením, tumorózním zduřením a obstrukcí střeva.

Gastrinom

Je v 50-90 % maligní a nejčastěji metastazuje do jater. Nejčastěji se vyskytuje v pankreatu poté v duodenu, hilu sleziny, játrech, žaludku, omentálních a pankreatických uzlinách. Produkuje gastrin, jenž vyvolává recidivující vředovou chorobu žaludku a duodena se sklonem k penetraci. Často se vyskytují průjmy, chronická hypersekrece a hyperacidita žaludeční šťávy.

Inzulinom

Vzniká z beta buněk Langerhansových ostrůvků. Nejčastěji se vyskytuje solitární benigní adenom nebo hyperplazie beta buněk. Nejčastější výskyt je v pankreatu.

Jeho hlavním projevem je hypoglykémie. Způsobuje somnolenci až kóma, zrakové poruchy, agresivitu nebo letargii. Aktivace kontraregulačních hormonů vede k úzkosti, pocení, bledosti, tachykardii, hypertenzi a k bolestem hlavy. (*diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob; Adam, Vorlíček, Vaniček a kol.; str. 143-144*)

Glukagonom

Vzniká z A buněk pankreatu. Je často maligní a metastazuje do jater. Projevuje se migrujícím nekrotickým erytémem, který se manifestuje jako četné eroze a krusty v intinách, perineu, a gluteální oblasti. (*diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob; Adam, Vorlíček, Vaniček a kol.; str. 148*) Dalšími projevy jsou stomatitida, úbytek hmotnosti, průjem, flebitidy a tromboembolismus.

VIPom (pankreatogenní cholera, WDHA syndrom = Watery Diarrhea, hypokalemie, achlorhydrie)

Nejčastěji tento syndrom způsobuje nádor jen zřídka hyperplazie endokrinních buněk pankreatu. Vyskytuje se v pankreatu a to nejčastěji v kaudě (50 %). Jeho růst je pomalý, ale se špatnou prognózou. Dále se může vyskytovat ve dřeni nadledvin, retroperitoneu, bronších a nervových gangliích. Metastazuje převážně do jater.

Klinické příznaky jsou: vodnatý průjem, hypokalémie, hypo- až achlorhydrie. Způsobuje acidózu a hypokalemii. Pro určení diagnózy je nezbytné prokázání zvýšené hladiny VIP (norma 7 pmol/l)

Somatostatinom

Množství produkovaného somatostatinu nemá vliv na klinické příznaky, ale určuje jej místo lokalizace. Projevy jsou totožné s obecným maliním onemocněním (hubnutí, nechutenství) a diabetem. I u tohoto typu nádoru dochází k hypokalémiím. Diabetes bývá lehký a tudíž i zvladatelný dietními opatřeními. Nádory v oblasti duodena a ampuly mohou způsobovat až obstrukci biliárních cest a na rozdíl od nádorů pankreatu nemají celkové projevy maligních onemocnění. Zpravidla se jedná o nádory maligní s tendencí metastazovat do jater.

Průkazem je zvýšená hladina somatostatinu (norma na lačno 5-18 pmol/l) popřípadě s tolbutaminovým testem.

2.2.2 Tumory CNS

Astrocytom

Nejčastější gliom (nádor CNS vycházející z podpůrné nervové tkáně neuroglie, glie) mozku.

Astrocytom (typ I)

Jedná se o relativně benigní (nezhoubný) nádor. Nejčastěji se projevuje ve středním věku a to většinou epileptickými záchvaty. Méně často se projevuje psychickými změnami.

Vyskytuje se libovolně v mozku, nejčastěji však v bílé hmotě s frontálním šířením do spánkového laloku nebo ve tvaru motýla do druhého čelního laloku. Někdy je problémem odlišení astrocytomy od ischemického infarktu. Chybějící nebo minimální klinické projevy způsobují, že nemocní často odmítají biopsii a tím spíše operaci.

Maligně se zvrhávající astrocytom (anaplastický astroblastom typu III)

Od astrocytomy typu I se liší progresí psychické nebo ložiskové symptomatiky. Molekulárně genetické metody prokazují v poslední době závislost zvrhávání astrocytomy do anaplastického astroblastomu na určité genové mutaci.

(<http://www.zbynekmlcoch.cz/informace/medicina/neurologie-nemoci-vysetreni/nadory-mozku-gliomy-astrocytom-glioblastom-priznaky-lecba-diagnostika-prognoza>)

Meningeom

Jedná se o typ mozkového nádoru, jenž vzniká z buněk mozkových plén. Díky faktu, že mozkové pleny přecházejí i na míchu jako tzv. míšní obaly, můžeme lokalizovat meningeomy v dutině lebeční, ale i v páteřním kanálu. Ve většině případů jsou tyto nádory nezhoubné, ale nemocný může být ohrožen jejich růstem. Klinické projevy jsou závislé na velikosti a lokalizaci nádoru. Malé meningiomy nemusí jevit žádné či minimální klinické příznaky, avšak větší mohou svým růstem a utlačovat okolní tkáň a tím způsobit nejrůznější neurologické projevy. Například je epilepsii, poruchy hybnosti a citlivosti částí těla, dvojité vidění, inkontinenci moči a někdy i úniky stolice, změny osobnosti, demence apod. Méně často se projevují i příznaky nitrolebního přetlaku (zvracení, bolesti hlavy). Nádory, jenž rostou v páteřním kanálu, mohou svým růstem utlačovat míchu, tím způsobit ochrnutí trupu a dolních končetin.

Neuroblastom

Jedná se o maligní embryonální nádor dětského věku. Vzniká z buněk nervové rýhy sympatického nervového systému, můžeme jej tedy lokalizovat po celé délce výskytu sympatických ganglií. Nejčastěji lokalizace je v břišní dutině (70 %), polovina vychází z dřene nadledvin a polovina ze sympatických ganglií v retroperitoneu a z viscerálních sympatických ganglií břišní a pánevní oblasti, 30 % z ganglií krčních a hrudních.

Je značně biologicky variabilní – od spontánní regrese nebo léčbou indukované diferenciaci (ganglioneuroblastom → ganglioneurom) až po vysoce maligní chování.

(*Molekulární markery v diagnostice neuroblastomu; bakalářská práce; Renata Spěšná; str.10*)

Jedná se o jeden z nejčastějších nádorů dětského věku.

Klinické příznaky jsou systémové. Únava, celková slabost, nechutenství, úbytek na váze, změny chování, anemie. Nejčastějším klinickým příznakem je zvětšení břicha. Malé neuroblastomy bývají bez příznaků a z tohoto důvodu mívají již 2/3 dětí při stanovení diagnózy metastázy. Tyto vyvolávají bolesti kostí a kloubů (metastázy v metafýzách dlouhých kostí a kostní dřeně). Objevují se také bolesti periorbitální (jelikož očníce je preferenčním místem metastáz) a různé neurologické potíže (př. slabost dolních končetin, obrny, poruchy vyprazdňování stolice) způsobené útlakem míchy při prorůstání nádoru do páteřního kanálu. Také mohou metastazovat do lymfatických uzlin a u novorozenců a kojenců do jater a kůže.

2.2.3 Další nádory

Medulární ca štítné žlázy

Vzniká z C buněk produkujících kalcitonin. Tvoří méně než 10 % všech diferencovaných nádorů. Kalcifikace bývají přítomné asi u poloviny nemocných. Diagnóza je určena po imunohistochemickém průkazu kalcitoninu v nádoru. Neliší se od jiných ca štítné žlázy. Postiženy jsou nejčastěji střední a horní póly laloků štítné žlázy a při nálezu primárního tumoru bývají již postiženy uzliny. Klinické příznaky jsou např. časté zčervenání pokožky, intolerance alkoholu, průjmy a po provokaci pentagastrinem či infuzí kalcia se výrazně zvyšuje hladina kalcitoninu. Laboratorní vyšetření ukazuje především na zvýšený kalcitonin, CEA (karcinoembryonální antigen), může se zvýšit serotonin, prostaglandiny, histamin, ACTH, l-dopa a další proteohormony a biogenní aminy, u některých nemocných může vzniknout paraneoplastický Cushingův syndrom.

Malobuněčný a nemalobuněčný ca plic

Malobuněčný karcinom plic je možné charakterizovat rychlým růstem, brzy vytváří vzdálené metastázy, což je důvod omezených chirurgických možností léčby.

Nemalobuněčný karcinom plic je v ČR druhým nejčastějším zhoubným novotvarem u mužů a šestým u žen. Projevuje se pomalejším růstem ve srovnání s malobuněčným karcinomem, v praxi bývá větší možnost chirurgického odstranění za předpokladu, že nádor již nevytvořil metastatická ložiska.

Počáteční stadium u obou typů může být zcela bez příznaků. V pokročilejších stadiích bývají projevy a příznaky různorodé.

Klinické příznaky jsou: teplota, únava, nechutenství, váhový úbytek, ten bývá z počátku pozvolný. A v pozdějších stádiích se objevuje déletrvajícím a neustupujícím kašlem, chrapt, dušnost, vykašlávání krvavého hlenu, horečka, bolesti v krajině hrudní, prudký úbytek na váze, celková schvácenost.

Jedním z prokázaných faktorů je dědičnost a z tohoto důvodu je vhodný screening genetickými testy u rodin zatížených tímto onemocněním.

Lymfomy

Vznikají z lymfocytů.

Z praktického hlediska je nejčastěji dělíme na dvě skupiny – Hodgkinův lymfom a skupinu Non-Hodgkinských lymfomů. Thomas Hodgkin byl anglickým lékařem, který v 19. století popsal nemocného s lymfomem.

Hodgkinův lymfom vzniká z B lymfocytů.

Non-Hodgkinské lymfomy tvoří různorodější skupinu.

Dělíme je na lymfomy vznikající z B lymfocytů (B-lymfomy tvoří až 80 %) a z T lymfocytů (T-lymfomy). Nejčastějšími typy lymfomů jsou difúzní velkobuněčný lymfom řady B (v ČR tvoří více než 40 % všech typů lymfomů), folikulární lymfom (také z B lymfocytů, tvoří asi 20 %), lymfomy z buněk marginální zóny (velmi často se vyskytuje mimo uzliny, nejčastěji postihuje zažívací trakt a tvoří asi 8-10 % lymfomů), lymfom z plášťových buněk (B lymfom, tvoří zhruba 5 %), lymfom typu chronické lymfatické leukémie (B lymfom, 5 %), periferní T lymfomy (jsou lymfomy vycházející z T lymfocytů, jednotlivé podtypy tvoří dohromady 10-15 % všech lymfomů).

Stanovení přesného typu lymfomu, který se často ještě dělí na další varianty je nesmírně důležité, protože jednotlivé lymfomy mají často odlišný typ chování, to znamená, že někdy je nutné zahájit co nejdříve intenzivní léčbu, jindy je možné nemocného jen sledovat a léčbu zahajovat až v případě obtíží. (<http://www.mou.cz/maligni-lymfomy/t3097>)

Jelikož se lymfomy mohou mít různé lokalizace, mohou mít i různé příznaky.

Dělíme je na příznaky:

Místní – zvětšení uzlin a možný útlak okolních tkání. Například otoky při zablokování lymfatických cest, častěji však vznikají kvůli útlaku žil, které může vést k vzniku krevních sraženin. Také může docházet k útlaku dýchacích cest, které vede ke kašli, dušnosti a pocitům plnosti břicha. Mohou vznikat výpotky v dutině hrudní a břišní. Dalšími projevy mohou být: vředová choroba žaludeční, průjmy, žloutenka při poškození jater a neurologické projevy při poškození mozku.

Celkové – jako u jiných maligních onemocnění.

Ca prsu

Jedná se o nejčastější zhoubný nádor u žen (až 20 % maligních onemocnění u žen)

Jedná se o různé histologické formy maligních nádorů, jenž vznikají z epitelových buněk mléčné žlázy. Liší se klinickým i radiologickým nálezem, biologickými vlastnostmi a aktivitou. Společná je u nich infiltrace prsní žlázy maligními buňkami, invaze do okolních tkání a tvoření vzdálených metastáz. Na základní symptomy se většinou přijde při samovyšetření prsu.

Patří jsem: změna tvaru a velikosti prsu, retrakce bradavky či kůže, edém či erytém kůže, asymetrie bradavek, ulcerace a ekzém bradavky, výtok z bradavky (může být s příměsí krve), bolest prsu, hmatná rezistence prsu či axily.

Ca ledviny

Tyto nádory se vyskytují jak maligní, tak benigní onemocnění renálního parenchymu ledviny. Nejčastěji se vyskytuje adenokarcinom (až 85 % zhoubných nádorů ledvin), jenž vzniká z buněk proximálních tubulů. Incidence tohoto onemocnění v ČR posledními lety významně stoupá. Jen 1/3 pacientů mívá při určení této diagnózy, již metastázy.

U tohoto onemocnění máme příznaky:

Specifické: Jedná se nejčastěji o hematurii (až 60 % nemocných). Také bolesti v bederní krajině (45 % nemocných) nebo hmatný tumor v místě ledviny (35 % nemocných), přítomnost krve v moči, ale tyto příznaky se projevují pouze v pokročilých stádiích onemocnění. Může docházet k poruchám průchodnosti spermatické žíly a tím ke vzniku varikokély.

Nespecifické: Kachexie (hubnutí a silná celková sešlost). Až 1/3 pacientů mívá paraneoplastické symptomy (hypertenze, polycytemie,...). Objevuje se i hepatosplenomegalie s jaterní dysfunkcí (Staufferův syndrom), zvýšená teplota a leukopenie. Často se objevují zánětlivé reakce a od nich febrilie a subfebrilie nejasného původu, noční pocení. Málo časté bývají kardiologické příznaky (tachykardie, extrasystolie). Nejčastější jsou plicní metastázy (50-60 %), v kostech (20 %) a játrech (15 %) či CNS (8 %).

2.3 Zobrazovací diagnostika - teorie a praxe

Před každým vyšetřením je nutné mít od pacienta podepsaný informovaný souhlas. Také je důležitá řádná edukace pacienta.

2.3.1 Scintigrafie somatostatinových receptorů

Různé radioaktivně značené analogy somatostatinu, jsou užívány jako radiofarmakum pro zobrazení somatostatinových receptorů.

- a) ^{111}In -pentetreotid – subtyp receptorů 1, 2, 3
- b) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tektrotid – subtyp receptorů 1, 2, 3
- c) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -depreotid – subtyp receptorů 4, 5

(přednášky nukleární medicína; Doc. MUDr. Jiří Doležal, Ph.D.)

a) ^{111}In -pentetreotid

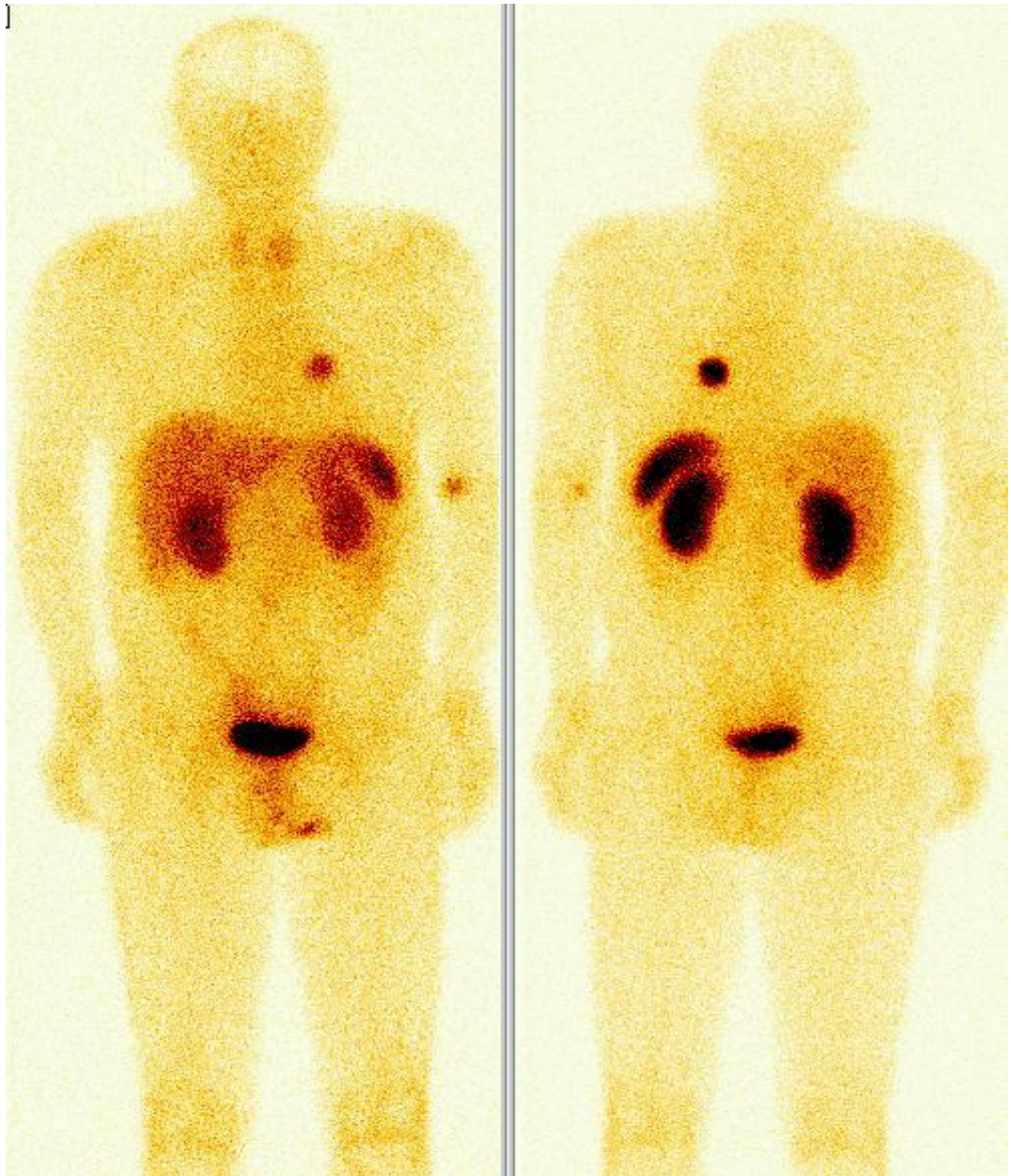
Somatostatinový analog pentetreotid je radioaktivně označován pomocí ^{111}In (T $1/2$ 67 hodin). Neboli radiofarmakum OctreoScan.

Pacientovi je i.v. aplikována aktivita 150 MBq. A 4 hodiny po aplikaci popřípadě i 24 hod, 48 hod, eventuelně i 72 hod se provádí celotělová scintigrafie doplněná SPECT či SPECT/CT dutiny břišní a hrudní, popřípadě i hlavy. Toto vyšetření se projevuje vysokou senzitivitou pro detekci pituitárního adenomu, endokrinních tumorů (gastrinom, glucagonom, vipom senzitivita 90-100 %), karcinoidu (až 100 %), medulárního ca štítné žlázy, malobuněčného ca plic (100 %), meningeomu, neuroblastomu a lymfomů (90 %). A však pro detekci inzulinomu je senzitivita u scintigrafie s ^{111}In -pentetreotidem nižší než 50 % a tudíž podezření na tento typ onemocnění je kontraindikací k tomuto vyšetření. Dalšími kontraindikacemi jsou gravidita a laktace.

Pokud na toto vyšetření bezprostředně navazuje chirurgický zákrok, může být použita radioaktivní navigace za pomoci intraoperační gama sondy. Také průkaz zvýšené koncentrace somatostatinových receptorů v nádoru indikuje k medikamentózní léčbě analogy somatostatinu či podání terapeutického radiofarmaka, jenž se váže právě na tyto receptory.

Příprava pacienta

Tři dny (minimálně jeden den) před vyšetřením je potřeba vysadit analogy somatostatinu. Dále se doporučuje premedikace laxativy a jejich podávání během vyšetření pomáhá k zprehlednění oblasti břicha a zároveň snížení radiační zátěže.



Obrázek č. 8 - ^{111}In -pentetreotid
celotělová scintigrafie karcinoid v levém plicním bronchu⁷

Úloha radiologického asistenta

Kontrola údajů pacienta dle žádanky na vyšetření (jméno, příjmení, rodné číslo). Příprava pacienta před i.v. aplikací (při mé praxi prováděli i.v. aplikaci lékař) a případné zodpovězení otázek. Pacient je poté pozván k vyšetření za 4 hodiny. Radiologický asistent sdělí pacientovi, v kolik hodin má přijít. Těsně před vyšetřením vyzve pacienta, aby si došel na toaletu (snížení

⁷ DOC. MUDR. JIŘÍ DOLEŽAL. *Nukleární medicína: přednášky*. 2013-2014.

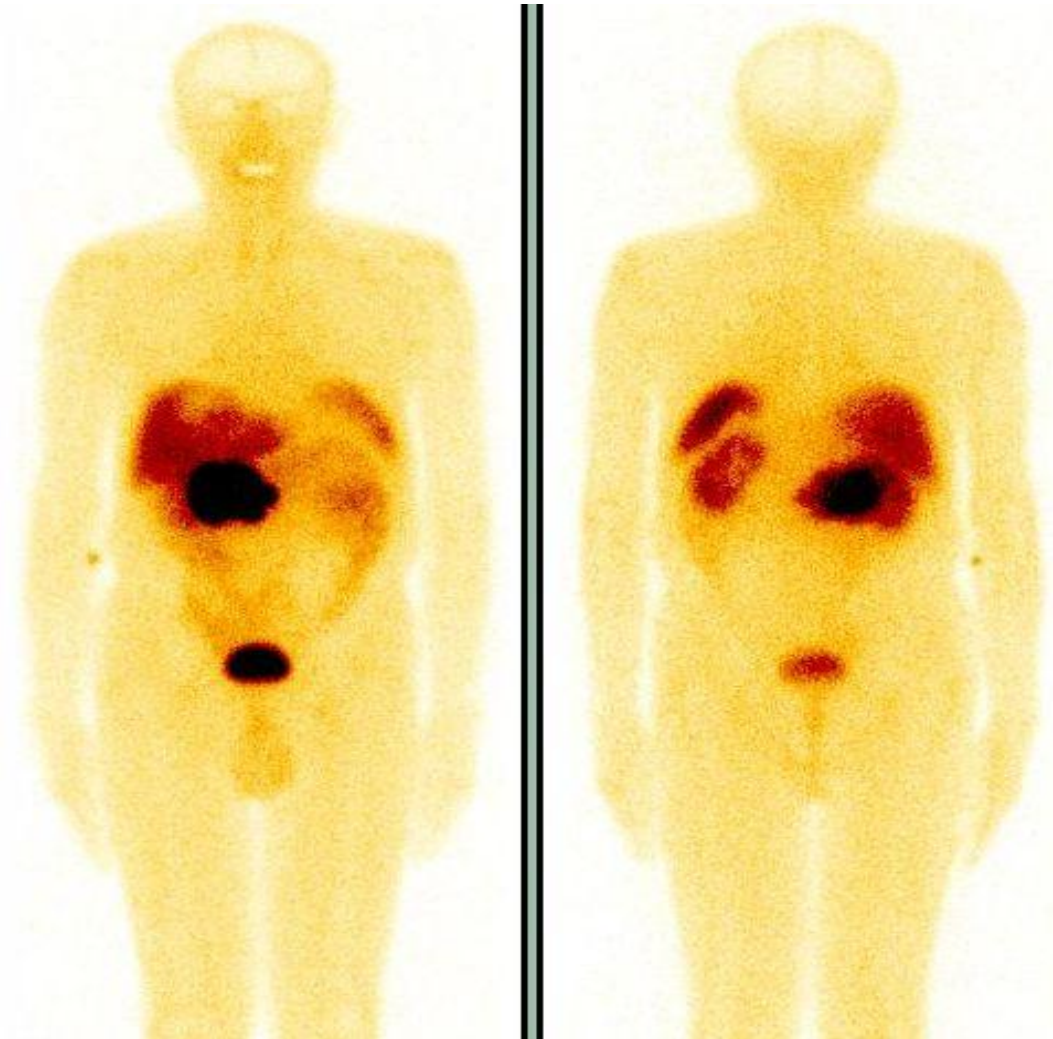
radiační zátěže na rizikový orgán – močový měchýř a zpřehlednění distribuce radiofarmaka v pánvi). Po příchodu pacienta z toalety jej vyzve k vysvlečení všech částí oblečení s kovovými součástmi, náramků, řetízků a náušnic, případně pacientovi pomůže. Poté pacienta uloží na vyšetřovací stůl, přikryje jej a zafixuje pásy. Během uložení informuje pacienta o průběhu vyšetření, kdy se detektory kamery budou přibližovat a vzdalovat a tudíž je potřeba, aby v klidu ležel a hlavně se nehýbal. Po ukončení vyšetření pomůže pacientovy sestoupit ze stolu a poučí jej o možnostech snížení radiační zátěže způsobené vyšetřením, jako zvýšený příjem tekutin pro rychlé vyloučení radiofarmaka z organismu, případně mu pomůže s oblékáním.

Po odchodu pacienta vydezinfikuje stůl a připraví jej pro další vyšetření.

b) ^{99m}Tc -tektrotid

Tektrotid radioaktivně značíme ^{99m}Tc . Pacientovi je aplikována aktivita 800 MBq i.v. Celotělová scintigrafie je prováděna po 10 minutách a po 2-3 hodinách od aplikace. A doplňujeme ji SPECT či SPECT/CT

Toto vyšetření se vykazuje vysokou senzitivitou pro zobrazení neuroendokrinního karcinomu a karcinoidu a však nevýhodou je různorodá fyziologická akumulace radiofarmaka v játrech a také jeho vylučování do střeva.



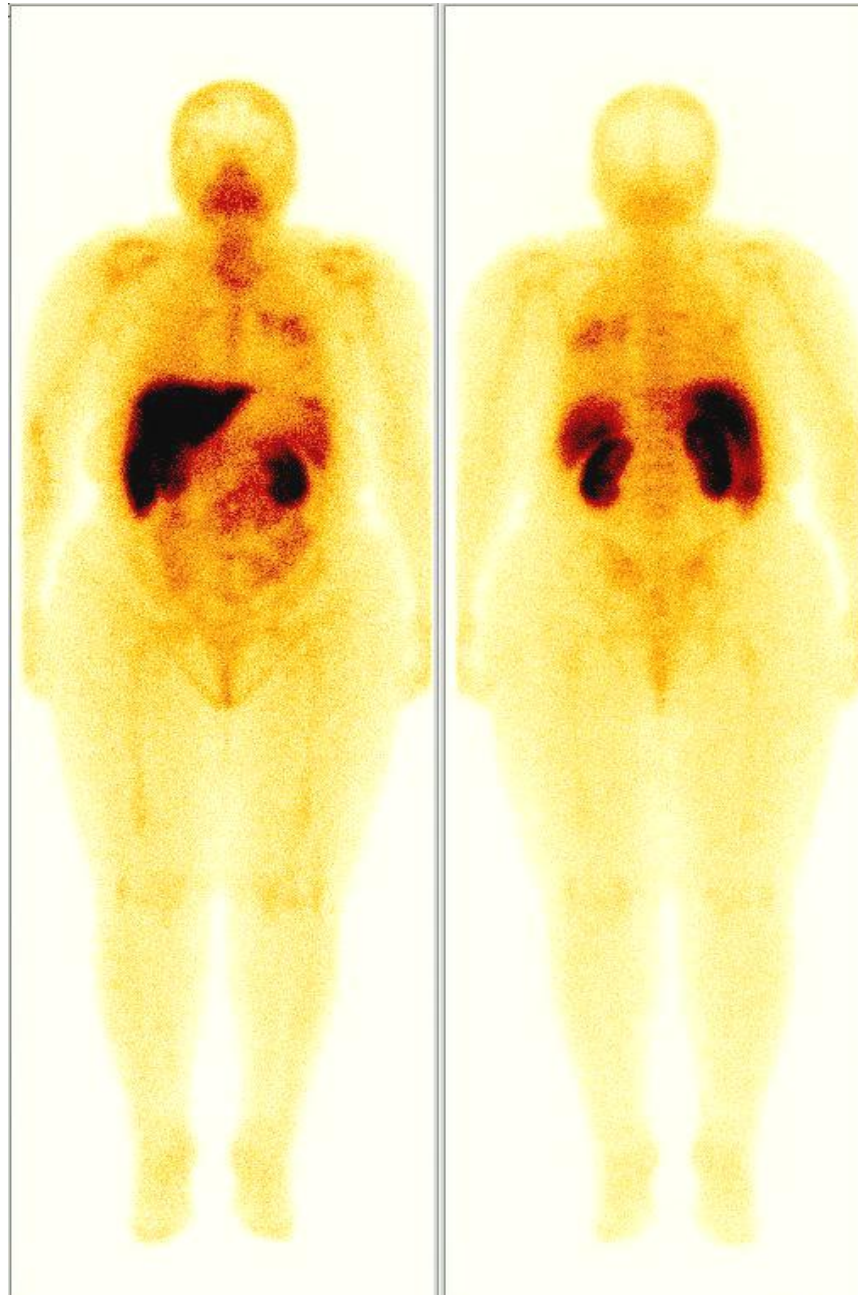
Obrázek č.9 - ^{99m}Tc -tektrotid
celotělová scintigrafie karcinoid hlavy pankreatu + cysta v P laloku jater⁸

c) ^{99m}Tc -depreotid

Somatostatinový analog depreotid je radioaktivně označován pomocí ^{99m}Tc ($T_{1/2}$ 6 hodin). Pacientovi je podána i.v. aktivita 800 MBq. Čtyři hodiny po podání radiofarmaka se provádí celotělová scintigrafie doplněná SPECT či SPECT/CT.

Toto vyšetření je specifické vysokou senzitivitou (více jak 90 %) při detekci nemalobuněčného ca plic. Jelikož dochází k hepatobiliárnímu vylučování, je toto vyšetření nevhodné pro zobrazení nádorů dutiny břišní.

⁸ DOC. MUDR. JIŘÍ DOLEŽAL. *Nukleární medicína: přednášky*. 2013-2014.



Obrázek č. 10 - ^{99m}Tc -depreotid
celotělová scintigrafie nemalobuněčný ca plic tumor v levé plíci a metastázy v hilových LU bilat. ⁹

¹⁰DOC. MUDR. JIŘÍ DOLEŽAL. *Nukleární medicína: přednášky*. 2013-2014.

3 Diskuse

Pro diagnostické zobrazení nádorů, je možné využít i jiné zobrazovací metody. Jako jsou například magnetická rezonance, ultrazvuk (diagnostické metody bez ionizujícího záření) či CT.

Scintigrafie, případně doplněna SPECT či SPECT/CT v porovnání s nimi, má své výhody i nevýhody. Jednou z jejích velkých výhod je včasná detekce nádorů. Oproti ní MR či CT jsou schopny tyto nádory detekovat až později, když jsou větší. Ultrazvuk je tímto také omezen a navíc jej limituje dosah ve tkáni. Jelikož se scintigrafii je možné detekovat tyto nádory dříve i jejich případné metastázy a díky tomu je ve většině případů lepší prognóza pro pacienta. Jednou z velkých nevýhod tohoto vyšetření je poměrně velká radiační zátěž oproti již zmiňovaným vyšetřením a také menší rozlišovací schopnost než CT a MR. Toto je způsobeno tím, že pacient má zářič aplikován do těla. Tím je vystaven ionizujícímu záření po celou dobu než je radiofarmakum fyziologicky vyloučeno. Další velikou nevýhodou je jeho cena. Pohybující se i v řádech desetitisíců. Ale i přes tyto nevýhody, je bezesporu velikým přínosem pro diagnostiku. A právě díky kombinaci s molekulárním zobrazením se dá očekávat i jeho další vývoj, který z něj jistě učiní jedno z nejvýznamnějších diagnostických vyšetření.

4 Závěr

Tématem mé bakalářské práce je molekulární zobrazení nádorů se somatostatinovými receptory. Toto téma mě zaujalo, jelikož se jedná o odvětví, které se dynamicky rozvíjí a umožňuje včasnou diagnostiku a tím i následnou léčbu. Cílem mé práce bylo přiblížit přístrojovou techniku a jí prováděná vyšetření.

Pro pochopení jednotlivých vyšetření a funkce přístrojů, jsem se nejprve zaměřila na základní fyzikální pojmy z oblasti nukleární medicíny. Jsou zde popisovány přístroje pro detekci ionizujícího záření.

Dále se věnuji jednotlivým druhům vyšetření tj. scintigrafii, SPECT, PET a stručně radiofarmakům, což jsou látky používané při těchto vyšetřeních.

Jelikož ionizující záření může být pro organismus škodlivé, zabývám se také způsoby snížení rizik s tímto zářením spojených a principy radiační ochrany.

V další části práce se věnuji způsobu funkce somatostatinových receptorů, jež se nacházejí v určitých typech nádorů. A dále zde popisuji nádory, které lze vyšetřit za pomoci vyšetření jež popisuji v další kapitole.

V závěru práce se věnuji právě jednotlivým typům vyšetření, z nichž jsem při praxi ve Fakultní nemocnici Hradec Králové měla možnost vidět pouze ^{111}In -pentetrotid-OctreoScan. Jinak se lze v praxi setkat i s ostatními popsányými vyšetřeními.

5 Použitá literatura

- [1] KUPKA, Karel; KUBINYI, Josef; ŠÁMAL, Josef a kol. *Nukleární medicína*. 1.vyd. P3K, 2007, ISBN 978-80-903584-9-2
- [2] ADAM, Zdeněk; VORLÍČEK, Jiří; VANÍČEK, Jiří a kol. *Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob*. 2.vyd.; Grada Publishing a.s., 2004; ISBN 80-247-0896-5
- [3] MYSLIVEČEK, Miroslav; *Nukleární medicína v diagnostice nádorů a zánětů*. 1.vyd.; Olomouc 2007; ISBN 80-244-0509-1
- [4] MYSLIVEČEK, Miroslav; HUŠÁK, Václav; KORANDA, Pavel; 1.vyd. 1995; ISBN 80-7067-511-X
- [5] MYSLIVEČEK, Miroslav. *Nukleární medicína*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2007, 131 s. Skriptum (Univerzita Palackého). ISBN 978-802-4417-233.
- [6] HUŠÁK, Václav. *Radiační ochrana pro radiologické asistenty*. 1. vyd. Olomouc: Univerzita Palackého, 2009, 138 s. ISBN 978-802-4423-500.
- [7] ZDENĚK, Dienstbier a Šilar JOSEF. *Nukleární medicína*. 2. vyd. Praha: Avicentrum, 1980.
- [8] Prim. MUDr. CHODACKI, Aleš; MUDr. ŠVEC, Jiří; Ing. VOTRUBA, Michal *Otreoscan – scintigrafická detekce neuroendokrinních tumorů*. Praktická radiologie 3/2009
- [9] prof. MUDr. VÁCLAV, Zamrazil, DrSc.; Endokrinologický ústav, Praha, Subkatedra endokrinologie IPVZ, Praha; *NEUROENDOKRINNÍ TUMORY EUROENDOKRINNÍ ; INTERNÍ MEDICÍNA PRO PRAXI* 2007; 9(11)
- [10] *KLINICKÝ STANDARD KOMPLEXNÍ PÉČE O PACIENTY S BRONCHOGENNÍM MALOBUNĚČNÝM KARCINOMEM PLIC*; Česká pneumologická a fizeologická společnost ČLS JEP, zastoupená Prof. MUDr. Vítězslavem Kolkem DrSc. a prof. MUDr. Janou Skříčkovou, CSc. a kolektiv spoluautorů Národního referenčního centra; 4/2012
- [11] HRAZDIRA, I. ; *MOLEKULÁRNÍ ZOBRAZENÍ – významný doplněk moderních zobrazovacích metod*, Biofyzikální ústav Lékařské fakulty MU v Brně
- [12] FERDA, Jiří; FERDOVÁ, Eva; MALÁN, Alexander; ZÁHLAVA, Jan; *HYBRIDNÍ ZOBRAZENÍ SPECT/CT S ¹¹¹IN-OKTRETIDEM*; Ces Radiol 2010; 249-258
- [13] TÁBORSKÁ, Kateřina; *Somatostatinová receptorová scintigrafie ^{99m}Tc-*

EDDA/HYNIC-TOC- první klinické zkušenosti v české republice; Nukleární medicína, molekulární výzkum, diagnostika a terapie; 1/2012

- [14] *WikiSkripta* [online]. 2014 [cit. 2014-05-01]. Dostupné z: <http://www.wikiskripta.eu/index.php/Home>
- [15] MASARYKŮV ONKOLOGICKÝ ÚSTAV. *MOÚ - Masarykův onkologický ústav* [online]. c 2009-2014 [cit. 2014-05-01]. Dostupné z: <http://www.mou.cz/nadory-plic/t2036>
- [16] Receptory somatostatinu. *Symptomy příznaky nemocí* [online]. c 2009-2014 [cit. 2014-05-01]. Dostupné z: <http://www.symptomy.cz/mesh/kod?id=D017481>
- [17] RNDR. VOJTĚCH ULLMANN. *Jaderná a radiační fyzika, nukleární medicína* [online]. 2014 [cit. 2014-05-01]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/strana2.htm>
- [18] Onkologie (rakovina, nádory). MLČOCH, MUDr. Zbyněk, MUDr. Kateřina PIŠTOROVÁ, Monika PROXOVÁ, DIS., MUDr. Michal ŠNAJDR a MUC. Eva PIVOŇKOVÁ. *Příznaky - projevy* [online]. c 2012-2014 [cit. 2014-05-01]. Dostupné z: <http://www.priznaky-projevy.cz/onkologie>
- [19] US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. *PubMed* [online]. 2014 [cit. 2014-05-01]. Dostupné z: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- [20] *SÚJB - Státní úřad pro jadernou bezpečnost* [online]. 2014 [cit. 2014-05-01]. Dostupné z: <http://www.sujb.cz/>
- [21] DOC. MUDR. JIŘÍ DOLEŽAL. *Nukleární medicína: přednášky*. 2013-2014.
- [22] REICHL, Jaroslav a Martin VŠETIČKA. *Encykopedie Fyziky* [online]. Copyright, 2006-2014 [cit. 2014-05-01]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/>