

DIAGNOSTICKÉ ZOBRAZENÍ MIKROSVĚTA A MAKROSVĚTA NÁDORŮ

Jiří Ferda
Hynek Mírka
Petr Duras
Boris Kreuzberg

Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN, Plzeň

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Jiří Ferda, PhD.
Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN
Alej Svobody 80, 306 40 Plzeň
e-mail: ferda@fnplzen.cz

ÚVOD

Zobrazovací metody u onkologických nemocných prodělaly za posledních 40 let revoluční proměnu. Zatímco v sedmdesátých letech 20. století byla k dispozici v podstatě jen zobrazení pomocí konvenční radiodiagnostiky: skiagrafické snímky, konvenční tomografie, skiaskopická vyšetření anebo vyšetření invazivní pomocí angiografie, bronchografie, cholangiografie a pneumometody (pneumoencefalografie, pneumomediastinum, pneumoretroperitoneum), v průběhu sedmdesátých let byla započata doba výpočetní tomografie, magnetické rezonance a ultrazvuku. Nová vlna přichází však do českých zemí až v osmdesátých letech 20. století, kdy jsou ve větší míře instalovány výpočetní tomografy a ultrazvukové přístroje, éra magnetické rezonance je opožděna ještě více – masivnější instalace přístrojů se rozbíhá až v devadesátých letech 20. století.

Zcela převratným způsobem však dochází ke změně onkologického zobrazování po roce 2000. Z diagnostické praxe jsou zcela vytlačeny zastaralé zatěžující pneumometody a konvenční tomografie. S novým tisíciletím jsou ve světě do klinické praxe implementovány nové vyšetřovací postupy multidetektorové výpočetní tomografie, nové techniky zobrazení magnetickou rezonancí a poté i hybridní metody spojující v sobě radiodiagnostické postupy s postupy vyšetření nukleární medicíny. Nově se vymezuje místo angiografie v onkologické diagnostice.

Diagnostický význam ustupuje do pozadí, cévní morfologická diagnostika je téměř bez výjimky nahrazena CT-angiografií a MR-angiografií. Angiografie se stává především součástí intervenčních výkonů, ale se zavedením přímé digitalizace obrazu se objevují i zde nové diagnostické postupy. Dokonalejší metodiky akvizice dat a jejich zpracování s sebou přinášejí převratné možnosti zobrazení tkání na úrovni mikrostruktury, na molekulární úrovni a v oblasti funkční diagnostiky.

KLINICKÉ OTÁZKY V LÉČBĚ NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ A MOŽNOSTI JEJICH ZODPOVĚZENÍ ZOBRAZOVACÍMI METODAMI

Nejpřekotnějším vývojem v posledním desetiletí prochází výzkum nádorových tkání na úrovni mikrostruktury, mikrocirkulace, metabolismu, regulačních mechanismů a biologického chování tkání. Na základě těchto výzkumů je zkoušena nebo již i klinicky využívána celá paleta protinádorové léčby založené na úrovni ovlivnění mikrocirkulace, hormonální nebo tkáňové regulace a stimulace některých biologických aktivit obranných mechanismů organismu. Na úrovni cíleného zásahu do biologického, regulačního nebo metabolického procesu je tedy třeba také získat informace o nádorové tkáni pomocí zobrazovacích metod. I když většina nových postupů zobrazení na úrovni mikrostruktury, mikrocirkulace, metabolismu a biologického chování vychází z principů známých někdy již ze šedesátých či sedmdesátých let 20. století, teprve současné možnosti výpočetní techniky, detekčních systémů, postupů buněčné biologie a nových farmak odvolila vznik nové vlny zobrazovacích metod.

K převratným změnám tedy neodchází v péči o onkologické nemocné jen v diagnostickém zobrazení, výrazně se změnilo za posledních deset let také terapeutické přístupy. Klinické otázky týkající se plánování, strategie a sledování efektu léčby se neustále vyvíjejí spolu s potřebami onkologické terapie zvyšovat svoji efektivitu medicínskou i ekonomickou na jedné straně a na druhé straně kopírují možnosti současného diagnostického zobrazení na kladené otázky uspokojivě odpovědět. Položení těchto otázek a odpověď na ně napomáhají při zvolení optimálního způsobu léčby pro daného konkrétního nemocného s konkrétní diagnózou v daném klinickém stadiu onemocnění. Na jaké otázky čeká odpověď onkolog?

Je přítomno nádorové onemocnění?

Jak je onemocnění pokročilé?

Jak je nádorová tkáň diferencovaná?

Jaké jsou možnosti terapie?

Je možné předpovědět účinek terapie?

Jaká je odpověď na protinádorovou léčbu?

Jaké je aktivita nádorového onemocnění?

V současné době rozvoje diagnostických zobrazovacích metod často nelze na většinu otázek odpovědět provedením jediné ze zobrazovacích metod. Protože cesta ke správnému zodpovězení klinických otázek může být komplikovaná, je zapotřebí, aby byl diagnostický postup u nádorových onemocnění optimalizován. O optimalizaci diagnostických a terapeutických postupů se sice starají konference EBM (Evidence based medicine), ale vzhledem k tomu, že vývoj nových léčebných metod i vývoj diagnostických postupů je stále překotnější, často za nimi obecná doporučení EBM výrazně pokulhávají. Největší význam má stanovení standardních postupů diagnostiky a terapie v dané instituci, která se zabývá terapií nádorových onemocnění. Pravidelné semináře pro indikace diagnostických a léčebných postupů napomáhají nalézt nejpřínosnější postup v konkrétním individuálním případě, výrazně šetří čas nutný ke stanovení správné diagnózy, správného zařazení do stadia a k posouzení účinku terapie. Kromě toho pravidelné semináře dovolují pravidelně aktualizovat standardy v souladu s recentními možnostmi terapie i diagnostiky.

Cílem následujícího souhrnného sdělení je podat současný stav diagnostického zobrazení u nádorových onemocnění se zaměřením na metody zobrazení mikrostruktury a tkáňových funkcí a jejich možnosti v komplexní diagnostice nádorových onemocnění.

ZOBRAZENÍ ZMĚN NA ÚROVNI MIKROSTRUKTURY

Struktura nádorové tkáně se často výrazněji odlišuje od normální zdravé tkáně na úrovni mikrostruktury než na úrovni makrostruktury. Nejvýraznější rozdíly mezi tkání zdravou a nádorovou jsou způsobeny změnou architektury tkáně, dále změnou velikosti a počtu buněk, změnou velikosti a obsahu extracelulárního prostoru, změnou kapilární sítě a také změnami v chemickém složení tkáně. Kromě změn uvnitř vlastní nádorové tkáně se u maligních nádorů objevují v jejím okolí mikrostrukturální změny kvůli přítomnosti nádorové invaze do okolních tkání a reaktivních změn okolních tkání – peritumorózní zánětlivá reakce, otok, nádorem indukovaná aktivita buněčných elementů.

Protože zobrazovací metody nemají potřebné prostorové rozlišení na úrovni mikro- a nanometrů, je studium změn mikrostruktury odkázáno na posuzování změn fyzikální kvality tkáně. Nejdůležitějšími změnami mechanických vlastností tkáně jsou změny elasticity, dále dochází na termodynamické úrovni ke změnám difuze molekul.

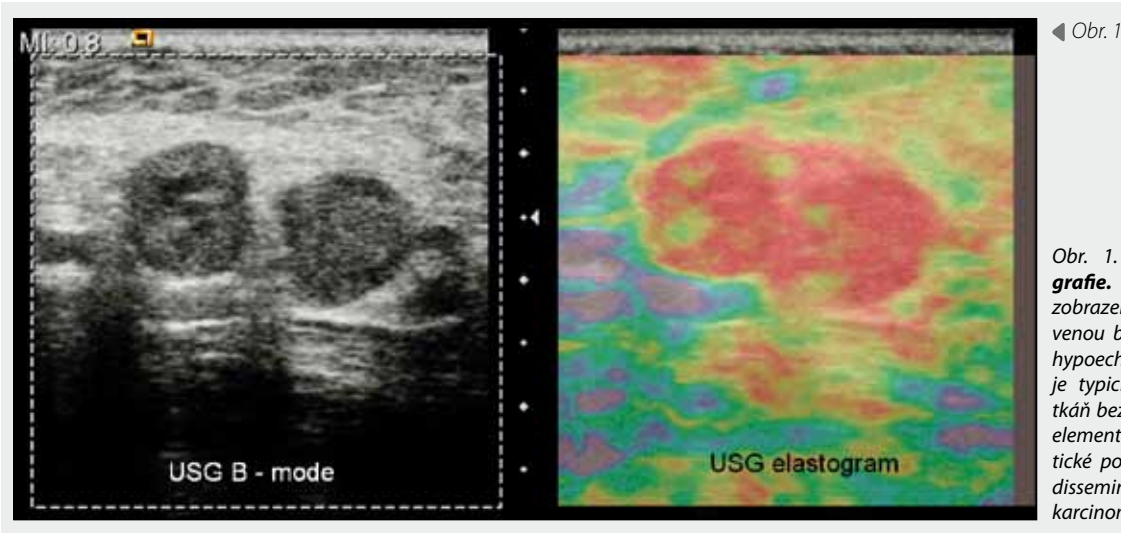
Mechanické vlastnosti tkáně

Mechanické kvality tkáně jsou závislé na složení, ale také na ohraničení jednotlivých struktur. Mechanické vlastnosti tkání maligních nádorů – především možnosti deformací působením mechanické energie – jsou ovlivněny vyšší buněčností, uniformitou struktury, změnou objemu extracelulárního prostoru a také snížením obsahu extracelulárně uložených elastinových a kolagenních vláken. Výsledkem je u maligních nádorů nižší elasticita, kterou lze sledovat pomocí ultrazvukové nebo magnetické rezonanční elastografie. Využití ultrazvuku k posuzování elasticity se přímo nabízí, neboť se jedná o využití mechanické (akustické) energie při studiu mechanických vlastností objektu – tedy změny tvaru a objemu tkáně. Ultrazvuková elastografie se v současnosti ponejvíce využívá u zobrazení měkkých tkání, kde je její použití technicky nejjednodušší. Hlavními indikacemi je zobrazení ložisek v prsu (1, 2). Maligní útvary vykazují menší elasticitu, která se jeví homogenně snížená v celém útvaru, nebo je dokonce většího rozsahu, než jsou makroskopicky patrné hranice útvaru – jedná se o známky mikroinvaze do okolí. Benigní léze jsou elastické a rozsah rigidnější tkáně je výrazně menší, zpravidla uloženy v centru. Kromě posuzování ložisek v prsu se ultrazvuková elastografie využívá i v diferenciální diagnostice maligních a benigních postižení mizních uzlin a k posuzování dignity uzlů ve štítné žláze (3). Zobrazení elasticity simuluje palpační vyšetření, přičemž je schopné posoudit i léze, které nejsou hmatné, a umožňuje kvantifikovat tuhost tkáně. Pro tyto účely je možné využít sonografii nebo magnetickou rezonanci. Ultrazvuková elastografie se v případě jater využívá především při neinvazivním posuzování fibrózy, ale omezeně je použitelná i pro hodnocení ložisek (hlavní limitací je omezený dosah). Real-time elastografie zobrazuje míru deformace jaterní tkáně po mechanické kompresi. Výstupem je barevná nebo černobílá mapa elasticity tkáně a u některých zařízení je možná i číselná kvantifikace. Je schopna posoudit fibrózu (s menší přesností než tranzientní elastografie) i ložiskové léze v blízkém poli. Nejnovější technikou, která je rovněž implementovatelná do standardních ultrazvukových přístrojů, je Acoustic Radiation Force Impulse Imaging (ARFI). Na rozdíl od předchozí využívá pouze ultrazvukové vlny bez mechanické komprese tkáně. Metoda je založena na měření rychlosti šíření střížné vlny vznikající při průchodu ultrazvuku tkání. Hlavní využití nachází při stagingu jaterní fibrózy. Dle prvních studií dosahuje výsledků srovnatelných s tranzientní elastografií a má méně limitací. Je možno ji rovněž použít při posuzování ložiskových lézí v blízkém poli.

MR elastografie je zatím méně rozšířenou variantou zobrazení elasticity tkání. Podobně jako u ultrazvukové tranzientní elastografie se zde hodnotí rychlost šíření mechanické vlny jaterním parenchymem. Využívá se technika fázového kontrastu. Podle dosavadních studií dosahuje metoda srovnatelných a v některých aspektech i lepších výsledků než ultrazvuková elastografie a lze ji rovněž aplikovat na difuzní i ložiskové léze.

Difuze molekul

Studium difuzivity ve tkáních se opírá o detekci mobility molekul vody, jež ve tkáních migrují vlivem neustálého Brownova pohybu. Úhrnná mobilita vodních molekul je úměrná počtu bariér v prostředí, nejvýznamnějšími překážkami difu-



Obr. 1

Obr. 1. **Ultrazvuková elastografie.** Oblast tuhé tkáně je zobrazena na elastogramu červenou barvou, přesahuje obrysy hypoechogenních uzlin. Nález je typický pro vysocebuněčnou tkáň bez elastických podpůrných elementů. Jedná se o metastatické postižení uzlin na krku při disseminaci acinocelulárního karcinomu přiřušní žlázy.

ze jsou ve tkáních lipofilní membrány (4–6). Složení buněčné stěny – fosfolipidová dvojvrstva – zamezuje volný pohyb molekul vody, difuze ve tkáni je tedy úměrná počtu buněčných stěn. Proto se stává vysoká buněčnost nejvýznamnějším faktorem omezené difuzivity v tkáni maligního nádoru. Další stavy, které ovlivňují pohyb molekul vody v tkáni nádoru, jsou intracelulární edém, snižující mobilitu vodních molekul selháním transportních aktivit buněčné stěny, a nekróza tkáně spojená s desintegrací buněčných membrán. Intracelulární edém a nekróza tkáně se u difuzních zobrazení projeví opačnými jevy – intracelulární edém dalším vystupňováním restrikce difuzivity, nekróza naopak větší difuzivity. Reakcemi na některé typy protinádorové léčby je právě nejprve intracelulární edém a poté dezintegrace tkáně, proto detekce změn difuzivity může být jednou z možností jak sledovat účinek protinádorové léčby (7).

Změny difuzivity v nádorové tkáni je možné sledovat magnetickou rezonancí s využitím tzv. difuzního vážení. Nejčastějšími aplikacemi difuzního zobrazení u nádorů je posuzování intrakraniálních útvarů, ale v současnosti jsou používána zobrazení abdominálních orgánů, prostaty, nádorů děložního čípku. Celotělová zobrazení difuze jsou vhodná při posuzování nádorové metastatické diseminace a při posuzování diseminace mnohočetného myelomu.

Základními parametry sledování difuze ve tkáních jsou difuzivita a dále prostorová predilekce difuze, tedy zohlednění jejího vektorového charakteru (4). Studium skalární složky difuze, vyjádřené pomocí aparentního difuzního koeficientu (ADC) je v současnosti především používána u diferenciaci mozkových nádorů, při studiu karcinomu prostaty a také při posuzování terapie na nádory děložního čípku a rekta. Při hodnocení účinku terapie u uzlinových metastáz dlaždicobuněčných karcinomů v oblasti hlavy a krku jde o slibnou alternativu časného posouzení účinku terapie.

Protože difuzivita je vektorovou veličinou, lze posouzením vektorové složky, podrobněji sledovat stav tkáně s predilekční tabulární, snopcovou nebo tubulární architekturou. Nejvýznamnější aplikací zobrazení tenzorů difuze, jak je zobrazení nazýváno, je zobrazení bílé mozkové hmoty. Zobrazení pomocí tenzorů difuze (DTI – diffusion tensor imaging) – především výpočtem tzv. frakční anizotropie (FA) ukazuje nejen zachování nebo porušení predilekce difuze, ale dovolu-

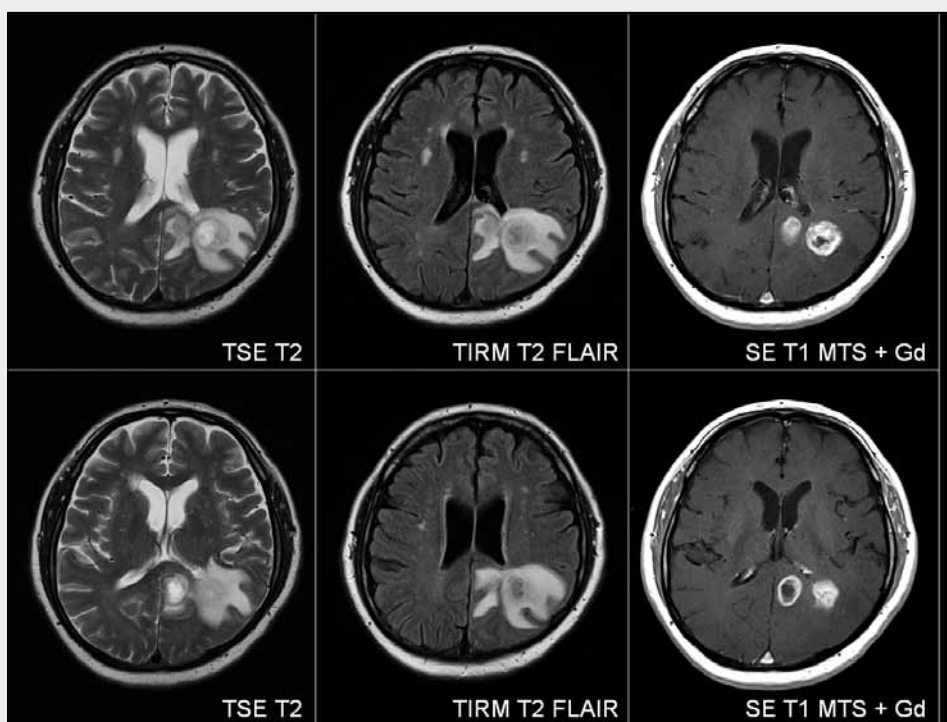
i prostorově rekonstruovat průběh důležitých traktů bílé hmoty (8–10). Zobrazení tenzorů difuze u mozkových nádorů je jednou z nejméně diskutovaných problémů nádorové diagnostiky vůbec. Velmi často bývá, především klinickými kolegy, zjednodušována podstata jevu a touha po vizuálně atraktivním zobrazení zastírá opravdovou komplexnost problému, kde se na změnách predilekce difuze podílejí změny myelinizace pochev – tedy změny mobility vody kolmo na dlouhou osu axonu, dále změny, kdy nádorové tkáně infiltrují podél jednotlivých vláken a zachovávají dlouho možnost predilekce difuze. V několika posledních letech dochází k explozivní expanzi metodiky DTI i mimo centrální nervovou soustavu – do oblasti ledvin, prsu, prostaty, svalové tkáně, jater a podobně, tyto postupy však zatím zdaleka nedosáhly stupně vývoje dostatečného ke klinickému využití (11, 12).

ZOBRAZENÍ ZMĚN NA ÚROVNI CIRKULACE

Cirkulační změny ve tkáních nádorů se dějí na několika úrovních. Na nejnižší úrovni z hlediska prostorového rozlišení je výměna molekul mezi extracelulárním intravaskulárním prostorem a extracelulárním extravaskulárním prostorem; mikrocirkulační změny se odehrávají dále na úrovni kapilární sítě, jde o změny perfuze, na makrocirkulační úrovni jde o změny na úrovni zásobení jednotlivých tkání nebo orgánů většími cévními kmeny.

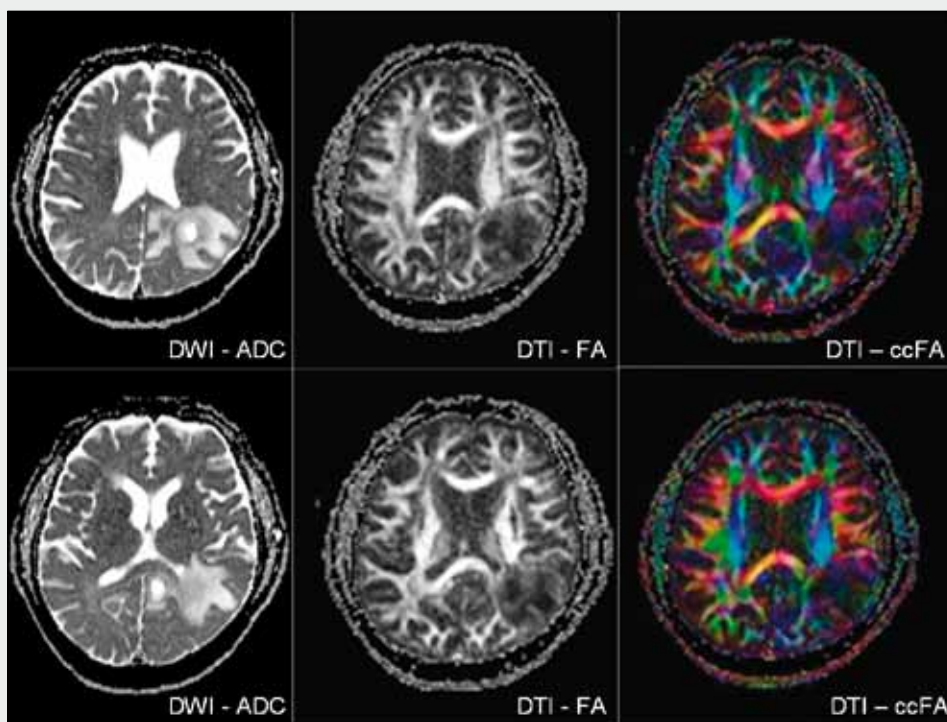
Extracelulární výměna molekul

Důležitou součástí tkáně je extracelulární prostor, pojem zdánlivě velmi abstraktní, v obecné rovině se jím u tkání myslí především prostor extracelulární extravaskulární. U zdravých tkání je v intersticiálním prostoru uložen mikroskelet tvořený elastinovými a kolagenními vlákny, nebo jsou naopak jednotlivé prostory mezi buňkami zcela minimalizované. Extracelulární prostor je u maligních nádorů relativně malý, avšak mobilita výměny molekul mezi intravaskulárním a extravaskulárním prostorem je výrazně větší než u tkání s normální mikrostrukturou. Na mobilitě výměny mezi extracelulárním

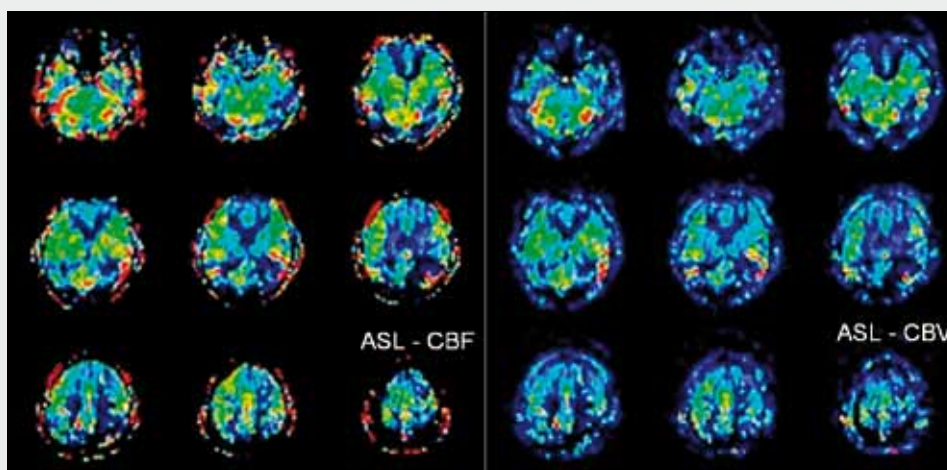


◀ Obr. 2A

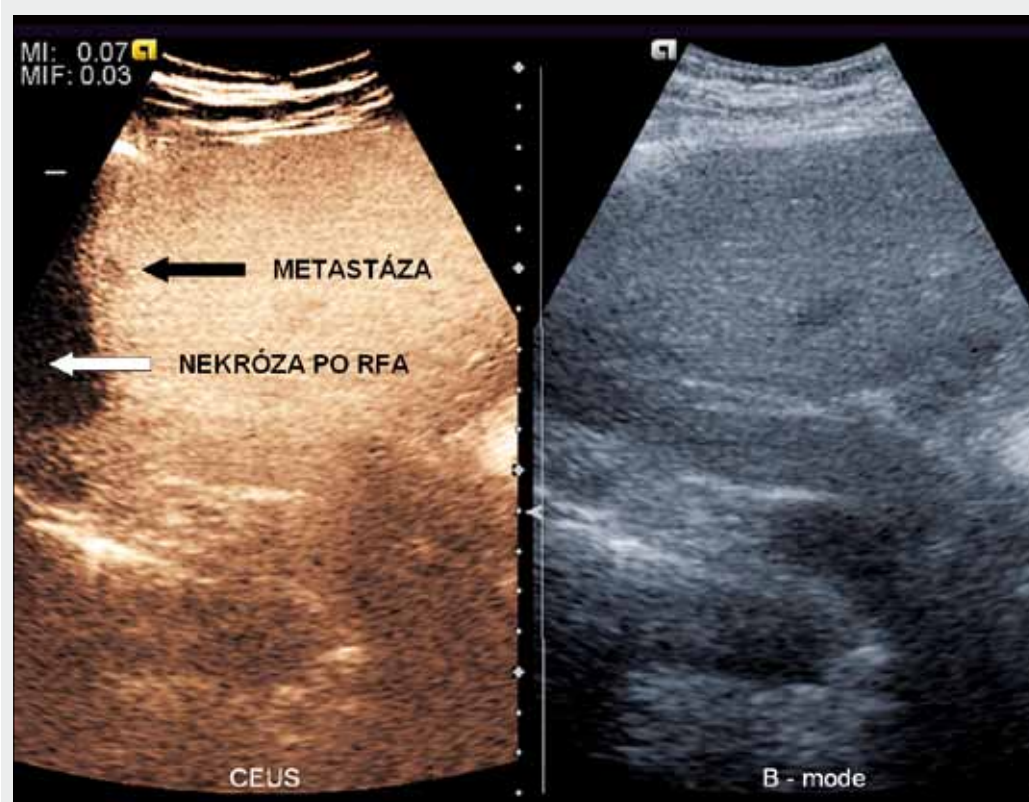
Obr. 2. Mozkový nádor: multimodalitní zobrazení magnetickou rezonancí.
 A – konvenční zobrazení TSE T2, TIRM T2 FLAIR a postkontrastní SE T1 MTC ukazují dvě ložiska v týlním laloku levé hemisféry s perifokálním edémem; B – difuzní zobrazení: ADC mapa s minimální restrikcí difuze v nádorové tkáni, mapy frakční anizotropie dokumentují vytlačení bílé hmoty po obvodu ložisek a snížení anizotropie v oblastech perifokálního edému – oba nálezy svědčí spíše pro nízkostupňový gliový nádor; C – perfuzní zobrazení neukazuje zvýšení průtoku krve ani v jednom z ložisek, také tento náález svědčí pro nízkostupňový gliom. Stereotakticky navedená biopsie a následné histologické vyšetření prokazují, že skutečně šlo o astrocytom gr. II gemistocytárního charakteru.



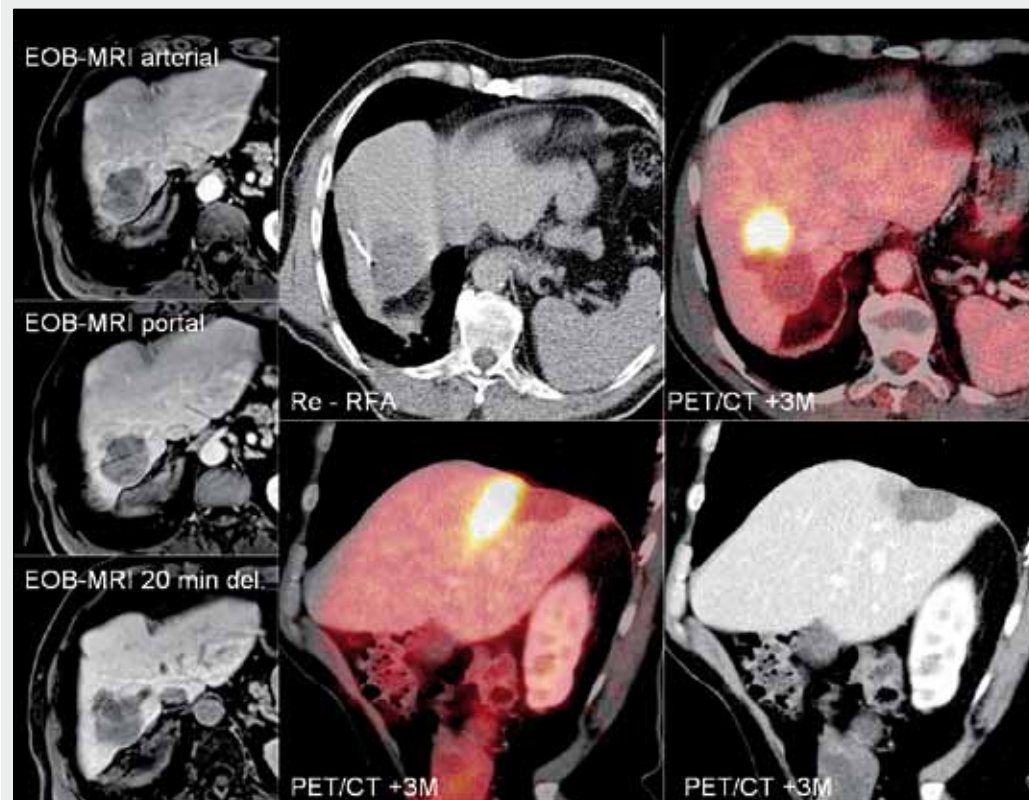
◀ Obr. 2B



◀ Obr. 2C



◀ Obr. 3A

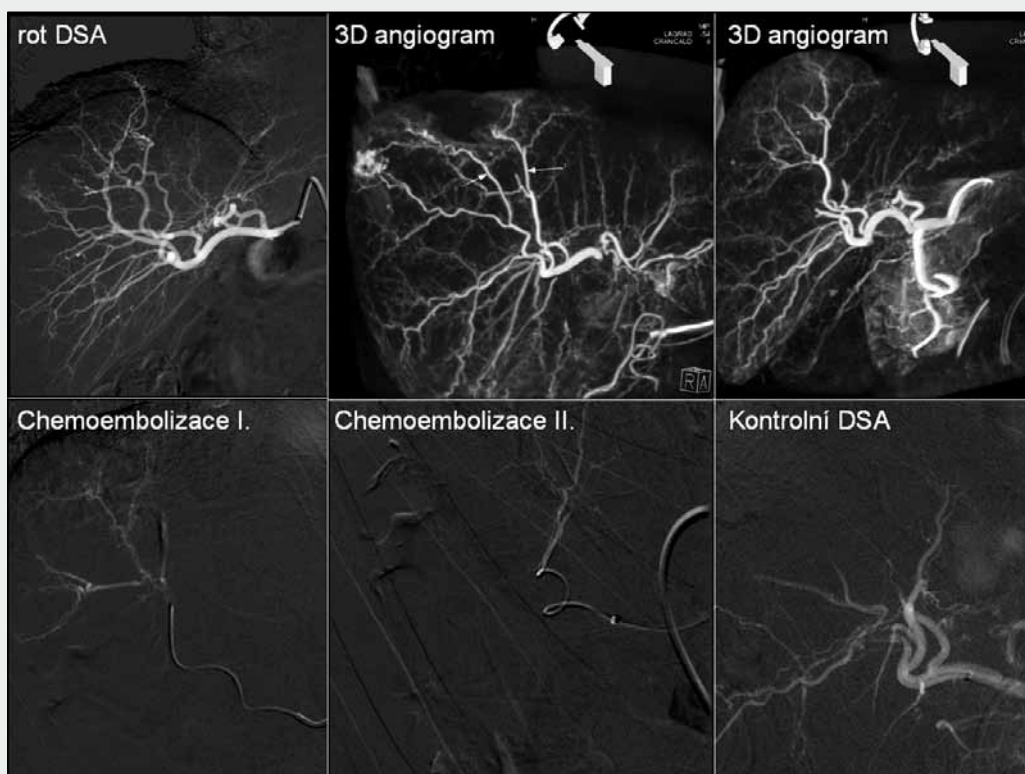


◀ Obr. 3B

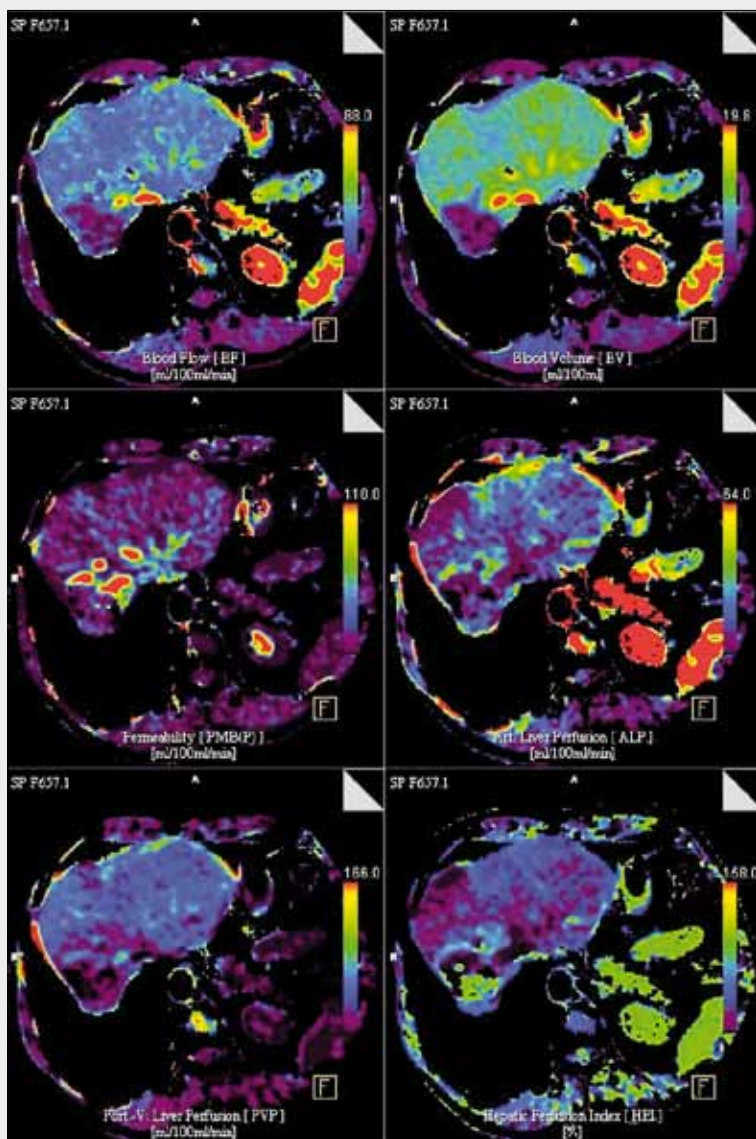
extravaskulárním a extracelulárním intravaskulárním prostorem se podílí také výrazně změněná mikrovaskulární architektura v maligní nádorové tkáni. U neovaskularizace z důvodu překotné výstavby stěny novotvořených cév, které mají inkompletně vytvořenou stěnu, je usnadněn pohyb molekul po koncentračním spádu mezi oběma součástmi extracelulárního prostoru. Proto se látka s extracelulárním chováním rychle do extravaskulárního prostoru dostává, nicméně rych-

le je z něj po koncentračním spádu zpět do látky mobilizována do intravaskulární komponenty.

Jiná situace je u tkání zdravých a u tkání benigních novotvarů, zde je extracelulární extravaskulární prostor podobný. Mobilita výměny molekul je u nich pomalejší, molekuly se pomaleji do extracelulárního prostoru dostávají kapilární sítí, pomaleji se distribuují v relativně velkém extracelulárním prostoru a pomaleji jej také opouštějí zpět do intravaskulární-



◀ Obr. 3C



◀ Obr. 3D

Obr. 3. Nemocný po resekcii tračnicku pro adenokarcinom a po provedení radiofrekvenční ablace (RFA) solitární metastázy v konvexitě jater. A – kontrolní ultrazvukové vyšetření s použitím echokontrastní látky po roce od provedení původní RFA prokazuje pupen viabilní metastázy naléhající na oblast nekrózy po RFA; B – metastatické postižení je potvrzeno magnetickou rezonancí s podáním hepatospecifické kontrastní látky ac. gadotericum, následně je provedena doplňující RFA transthorako-transdiafragmatickým přístupem, nicméně po třech měsících při kontrole pomocí ¹⁸F-FDG-PET/CT je patrná opět viabilní metastatickou tkáň plazící se podél okraje nekrózy po předchozích obou RFA; C – je přistoupeno k chemoembolizaci, kdy je nejprve provedena rotační arteriografie, poté rekonstruován trojrozměrný virtuální arteriogram, na něm nalezeny optimální projekce pro embolizaci dvou nutričních větví vyživujících metastázu. Podle trojrozměrného modelu byla embolizace navigována a obě povodí přívodných tepen byla úspěšně embolizována; D – na kontrolním objemovém perfuzním CTzobrazení jaterního parenchymu je vidět kompletní výpadek perfuze v oblasti metastázy.

ho prostoru; nebo naopak u tkání vysoce prokrvených, jako jsou například ledviny či játra, tkání procházejí, nebo jsou vylučovány do exkretčního vývodného systému.

Extracelulární prostor je studován pomocí kontrastních látek s extracelulární distribucí – jde o látky s hydrofilní, relativně malou molekulou – modelovými látkami jsou běžné jódomové ve vodě rozpustné kontrastní látky a dále cheláty gadolinia (bez lipofilní složky a bez vazby na krevní bílkoviny).

Změna koncentrace látky v čase nám podává informaci o mobilitě výměny molekul mezi oběma komponentami extracelulárního prostoru. Časové změny koncentrace studujeme pomocí dynamických vyšetření s opakujícím se zobrazením v rádech minut až desítek minut. Postačující je zobrazení s časovým rozlišením až desítek sekund – tedy zobrazení celých orgánů běžnými vyšetřovacími postupy spirální výpočetní tomografie nebo magnetické rezonance. Metodika je podobná u zobrazení magnetickou rezonancí i výpočetní tomografií – opakující se záznamy po změření denzity nebo intenzity tkáně dovolují sestavit (softwarově rekonstruovat) křivku změny distribuce látky ve tkáni. Typické maligní nádory bez schopnosti nádorové novotvorby vazivového stromatu mají rychlý vzestup koncentrace kontrastní látky, následovaný více či méně vyjádřeným zachováním stejné úrovně koncentrace (plateau) a postupným vymýváním kontrastní látky (wash-out). Tkáně benigní povahy mají naopak pomalejší lineární či exponenciální vzestup koncentrace látky, eventuálně velmi rychlý vzestup a rychlý pokles u tkání, kterou kontrastní látka jen prochází.

Dynamická zobrazení jsou v současné době používána při diferenciální diagnostice karcinomu prsu a karcinomu prostaty, u jaterních nádorů byl tento princip vyšetření již nahrazen buď studiem perfuze (CT), nebo buněčných funkcí (MRI), i když je používána podobná metodika sériového dynamického zobrazení

Perfuze tkání

Studium perfuze tkání je v podstatě studiem mikrocirkulace – stavu a funkce kapilárního řečiště ve tkáni. Hlavním parametrem, který je sledován je tranzitní čas, tedy změny, které se udávají v horizontu desítek sekund. Jedná se tedy o změny relativně velmi rychlé a to tak, že dynamické zobrazení, kterým máme zobrazit, posoudit a kvantifikovat perfuzi, musí mít dostatečné časové rozlišení 1–2 s. Perfuzní studie jsou vhodné k posouzení výrazně prokrvených tkání, dále změn prokrvení následkem léčby – embolizace, chemoembolizace, antineovaskularizační léčby (13–19). Také změna zásobení tkáně nádoru v játrech, jako je konverze portální na arteriální perfuze, je jev, který lze zjistit pomocí perfuzní studie.

Kromě kontrastních perfuzních metodik CT a MR je v současnosti možné, především u intrakraniálních nádorů (ale také u ischemických iktů), hodnotit perfuzi tkání po průchodu krevního objemu tepenné krve označeného předmagnetizací inverzním radiofrekvenčním pulzem – tzv. arterial spin labeling (ASL). Arterial spin labeling dovoluje dnes dokonce i selektivní určení složky perfuze z jednotlivých velkých kmenů, u mozkových nádorů dovoluje rozlišení podílu každé z karotid a eventuálně i vertebrobasilárního povodí. Arterial spin labeling má další výhodu i v tom, že není nutné aplikovat kontrastní látku.

Dynamické děje jsou většinou sledovány po intravenózní aplikaci kontrastní látky s podáním bolusu o malém objemu s velkou průtokovou rychlostí. Pomocí softwaru jsou pak

vyhodnoceny cirkulační parametry, jako je time-to-peak, time-to start a dále parametry perfuzní jako mena-transit-time, objem protékající krve (perfusion volume) a odvozený perfuzní parametr průtoku krve tkání (flow).

Kromě základních cirkulačních a perfuzních parametrů, dobře známých z perfuzního zobrazení mozkové tkáně u ischemických iktů (tissue blood flow – TBF, tissue blood perfusion – TBF, time to peak – TTP, mean transit time – MTT), jsou kalkulovány i specifické parametry, především permeabilita. Permeabilita je důležitým parametrem, který ukazuje na výstup kontrastní látky do extracelulárního extravaskulárního prostoru již v krátkém horizontu řádově jedné minuty. Zvýšení permeability je způsobeno narušením výstavby cévní stěny v maligní tkáni, která urychluje přestup molekul z intravaskulární do extravaskulární komponenty extracelulárního prostoru. Vysoká permeabilita je typická pro vysoce maligní nádory v mozkové tkáni, jako je glioblastom nebo mozkové lymfomy, dále jsou zmínky o využití tohoto parametru u nádorů oblasti hlavy a krku (především dlaždicobuněčných karcinomů) a nádorů muskuloskeletálních. Význam permeability u jiných tkání není dosud spolehlivě posouzen.

U jaterního parenchymu je významným pomocníkem v posuzování charakteru ložisek všeho druhu i možnost rozložení perfuze na arteriální a portální složku perfuze. Tato možnost je dána kalibrací perfuze pomocí perfuze sleziny jako referenční tkáně (13). Perfuzní zobrazení jater je v současné době významně vylepšeno výraznými pokroky v technice skenování pomocí MDCT – kyvadlovým pohybem stolu a multifázickým spirálním zobrazením. Kalkulace perfuzních parametrů se výrazně zjednodušila a zpřesnila kvůli výrazným pokrokům matematických algoritmů korigujících pohybové artefakty (15).

Význam perfuzního zobrazení tkání v současnosti narůstá s postupným rozšiřováním léčby, která ovlivňuje i reguluje biologické chování tkání (13, 14, 18).

Nejstarší z látek s regulačními účinky na tkáň maligního nádoru je imatinib, inhibitor tyrozinkinázy (TK) s protinádorovými účinky. Imatinib se váže na intracelulární váček s tyrozinkinázou, a tak inhibuje ATP vazbu a předchází fosforylaci a následnou aktivaci růstového receptoru a jeho stimulační účinek. Inhibice genu bcr-abl TK má za následek sníženou proliferaci a posílení apoptózy maligních buněk s pozitivitou Philadelphia (Ph+) hematologických malignit, jako je chronická myeloidní leukémie a akutní myeloidní leukémie. Efektem na c-kit TK inhibuje buněčnou proliferaci u onemocnění s overexpresí c-kit, jako jsou as mastocytóza a gastrointestinální stromální tumory (GIST). Novějšími jsou bevacizumab a sorafenib. Bevacizumab (Avastin, Roche) je humanizovaná monoklonální protilátka, která rozpoznává a blokuje vascular endothelial growth factor (VEGF), její základní indikací je léčba pokročilého kolorektálního karcinomu. Tím, že bevacizumab zabraňuje vazbě VEGF na receptor, normalizuje stavbu a funkci nádorového cévního řečiště, brání růstu primárního nádoru a jeho metastáz. Podobnou látkou užívanou pro léčbu pokročilého hepatocelulárního karcinomu a také pokročilého renálního karcinomu je sorafenib. Sorafenib (Nexavar, Bayer) je syntetická sloučenina s cíleným účinkem na signalizaci růstu (tzv. growth signaling) a zastavující angiogenezi blokadou enzymu RAF kinázy. Podobnými látkami účinkujícími na úrovni biologické regulace růstu je v současnosti zkoušeno několik set a několik desítek je v současnosti testováno v humánních klinických studiích.

Použitím objemových perfuzních vyšetření se naskýtá možnost jak již krátce po prvním nasazení léčby kontrolovat změny v prokrvení tkání a také posoudit, jak je léčba účinná. Vzhledem k tomu, že všechny ostatní metody ukazují změny ve tkáních až s latencí (PET/CT +¹⁸F-fluorothymidin dny, PET/CT+¹⁸F-fluorodeoxyglukóza i týdny, CT volumetrie týdny), je posouzení změn perfuze výrazným posunem v posouzení časné odpovědi na terapii. Vzhledem ke značné nákladnosti léčby vyvstává význam včasné kontroly efektu terapie (therapy response evaluation). Tím, že se nejpodstatnější změny odehrávají v prvních hodinách až dnech na úrovni tkáňové perfuze a nemají většinou odezvu na velikosti léze ani na úrovni jejího metabolismu, je perfuzní dynamické zobrazení jedinou metodou časné kontroly efektu léčby.

Statické zobrazení prokrvenosti tkání

Kromě dynamických metod studia prokrvení tkání existují i nové metody zobrazení pasivního – jde především o fyzikálně-chemickou analýzu distribuce jódové kontrastní látky ve tkáních pomocí CT se skenováním duální energií záření. Pasivní perfuzní mapa vyjadřuje úroveň nasycení tkáně jódovou kontrastní látkou nezávisle na počáteční denzitě tkáně, proto jde o metodu, která nekvantifikuje perfuzi, jen poukazuje na odlišnosti perfuze v rámci jednotlivých orgánů nebo jednotlivých tkání.

Podobně pasivně lze zobrazit tkáň i po intravaskulárním podání látky s intravaskulární distribucí – jedná se ve skutečnosti o zobrazení cévního systému, a to i na úrovni pod fyzikálním prostorovým rozlišením metody – tedy vlastně zobrazení tkání v závislosti na hustotě kapilární sítě. V praxi je možné takto využít především gadofosveset, kontrastní látku pro magnetickou rezonanci, která se vlivem vazby na albumin nedostává mimo cévní systém. V krevní plazmě je kontrastní látka ve stabilní setrvalé koncentraci po několik desítek minut a je možné tak její intravaskulární distribuci využít nejen pro zobrazení cév, ale i prokrvených tkání.

Dynamické zobrazení prokrvenosti tkání

Dynamické zobrazení prokrvenosti tkání dovoluje i ultrasonografie, a to dvojím způsobem. Dopplerovská ultrasonografie se uplatňuje v zobrazení prokrvení tkání pomocí barevného mapování nebo zobrazení pomocí dopplerovské „energie“, z dynamických parametrů je v maligních lézích pozorován především nízkoodporový tok u některých typů nádorů. Také změna architektury prokrvení mizních uzlin napomáhá v rozlišení maligní a reaktivní lymfadenopatie.

Druhým způsobem ultrazvukového zobrazení prokrvenosti tkání je použití kontrastní látky. Díky zvýšené odrazivosti mikrobublin vznikajících při aplikaci kontrastní látky do krve je možné sledovat prokrvení tkáně podobně, jako je tomu u dynamických vyšetření magnetickou rezonancí nebo výpočetní tomografií. Vyšetření s ultrazvukovou kontrastní látkou se liší tím, že lze pozorovat změny prokrvení tkání v reálném čase.

Zobrazení makrocirkulace

Dosud nejvyšší časové rozlišení při dynamickém zobrazení prokrvení tkání stále má angiografie, rozlišení mezi dvě-

ma fyzickými obrazy může být i méně než 100 ms. Také této nejstarší dynamické metody se nevyhnula vlna digitálního zpracování dat. S nástupem přímého digitálního zobrazení se objevuje také možnost semikvantitativní analýzy obrazových dat získaných při dynamické akvizici dat po nástřiku kontrastní látky. Zhodnocením časového vývoje denzity v jednotlivých pixelech lze získat vizualizaci rychlosti sycení tkáně kontrastní látkou v časovém horizontu sekvence získaných dat. Jde o vizualizaci barevnou škálou, která může být nápomocná především během terapeutických embolizačních výkonů u nádorových onemocnění k posouzení vlivu terapeutického zásahu na lokální makrocirkulaci.

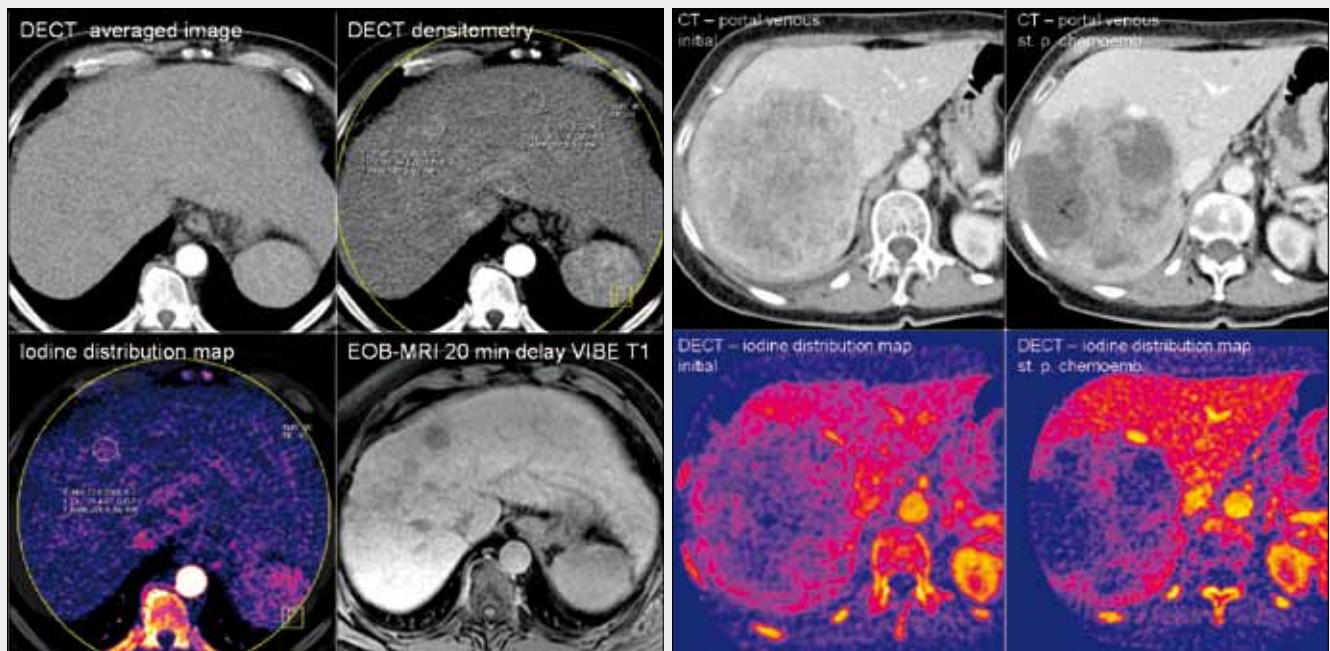
Trojrozměrná zobrazení cévního zásobení orgánů se stává důležitější především v době rozvoje resekčních metod, které zachovávají co možná největší část funkčně významné tkáně. Kromě jaterní chirurgie se jedná především o zobrazení cévního zásobení ledvin postižených nádorem a také zobrazení nádorů muskuloskeletálního aparátu. Nástup izotropního rozlišení dovoluje zobrazit i velmi drobné cévní kmeny se stejným rozlišením jako u angiografie, vícefázová zobrazení pak mohou být zdrojem informací nejenom o změnách tkání, ale také zdrojem dat pro zobrazení arteriálního a žilního systému daného orgánu nebo části těla.

Dynamické metody zobrazení prokrvení tkání jsou stále častěji používány i u výpočetní tomografie a magnetické rezonance v kombinaci s trojrozměrným izotropním nebo blízce izotropním zobrazením. Současné rychlé akviziční techniky dovolují provést objemová dynamická zobrazení ve velmi krátkém čase s časovým rozlišením do 1 s. Zobrazení také nazývána time-resolved imaging, tedy zobrazení jakoby v reálném čase bývají spojena i s trojrozměrnou rekonstrukcí dat, jde o trojrozměrná dynamická zobrazení neboli 4D CT angiografii (4DCTA) nebo 4D MR angiografii (4DcMRA). Trojrozměrná dynamická zobrazení slouží pro posouzení makrocirkulačních změn, ale zdrojová data mohou být použita i pro perfuzní analýzu.

Vlna trojrozměrnosti nemíjí ani angiografii klasickou. První možností prostorového zobrazení v angiografii je pomocí rotační akvizice dat se v současnosti využívá trojrozměrná rekonstrukce cévního systému nejen pro endovaskulární výkony v oblasti hlavy a krku, ale také pro rekonstrukci trojrozměrných angiogramů u orgánů v dutině břišní. Trojrozměrné angiogramy jsou využívány pro navigaci superselektivní katetrizace při embolizačních výkonech a při chemoembolizaci. Druhým způsobem prostorového zobrazení pomocí angiografického kompletu je zobrazení nazývané CT-like imaging nebo také flat-panel CT. Jde o využití dat získaných rotační akvizicí dat a rekonstrukcí planárních zobrazení podobně, jako tomu bylo u výpočetních tomografií z poloviny osmdesátých let 20. století. Tento typ zobrazení je využíván pro kontrolu terapeutického výkonu nebo také k navigaci perkutánní intervence na zobrazeném orgánu.

Cirkulace tkáňového moku

Pohyb tkáňového moku se děje uvnitř tkání a jeho odtok lymfatickou drenáží má význam pro lymfagenní propagaci nádorů. Přestože se dosud zkoušejí možnosti různých látek v magnetické rezonanci, především nanočástice oxidu železitého, není dosud do klinické praxe schválen přípravek, který by byl využitelný v širší praxi. Zato metody nukleární medicíny pro

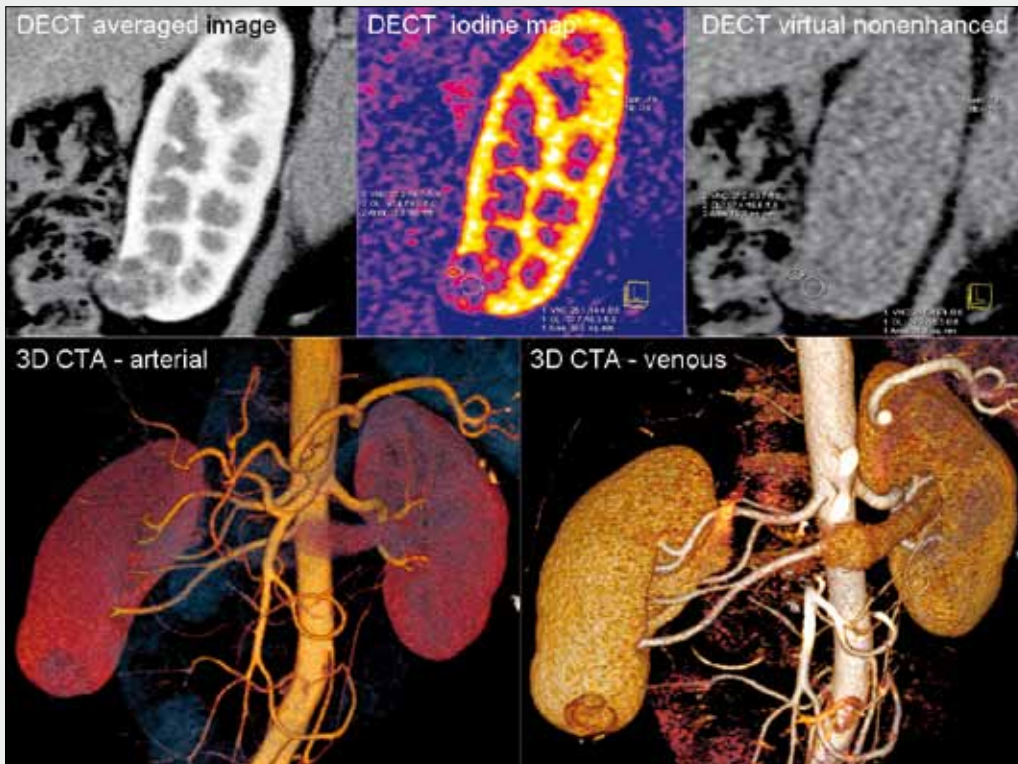


▲ Obr. 4

Obr. 4. **CT jater s použitím duální energie záření.** V terénu jaterní cirhózy je pomocí analýzy distribuce jódu nalezeno ložisko hyperperfuze v arteriální fázi, jedná se o drobný hypatocelulární karcinom. Ložisko v pozdní fázi MRI s podáním ac. gadotericum neakumuluje kontrastní látka, proto nález svědčí pro dediferencovaný hepatocelulární karcinom. Nález byl potvrzen z resekcího materiálu.

▲ Obr. 5

Obr. 5. **CT jater s použitím duální energie záření.** Mapa distribuce jódu ukazuje rozsáhlou nekrózu jaterní metastázy po provedení chemoembolizace lépe než konvenční obraz, na mapě distribuce jódu je eliminován vliv hyperdenzních struktur nekrotické tkáně.



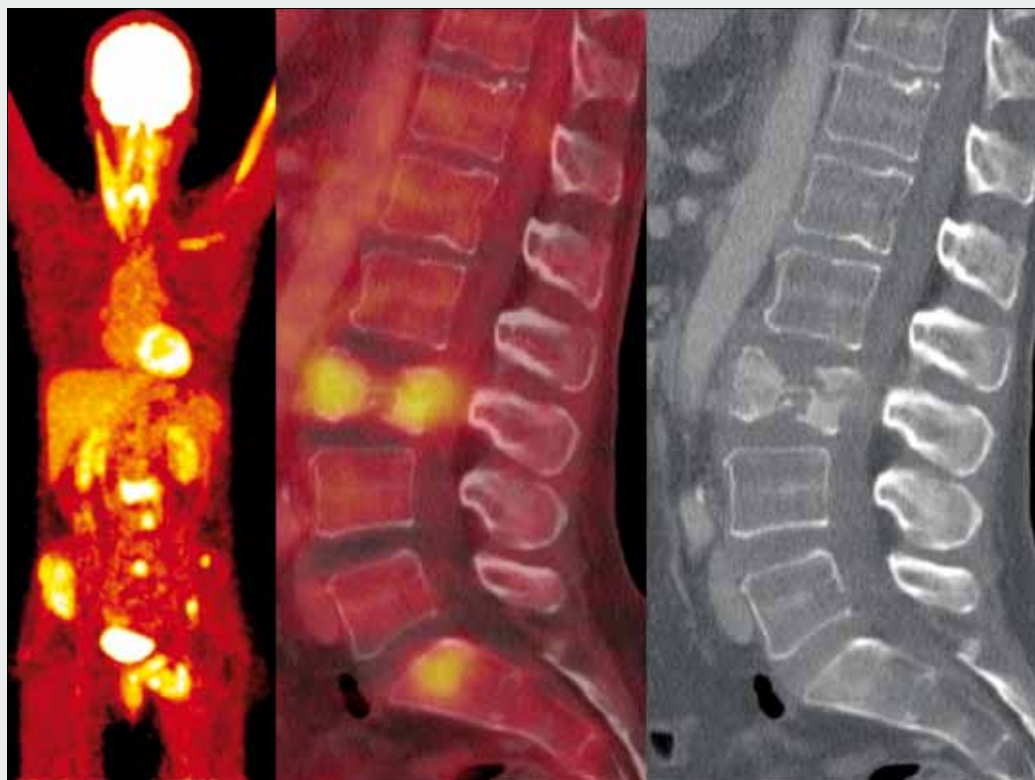
▲ Obr. 6

Obr. 6. **Komplexní využití CT s duální energií záření u nádoru ledviny.** Na mapě distribuce jódu je patrná nehomogenní hyperperfuze tumoru v dolním polu ledviny, na virtuálním nativním obrazu nejsou patrné žádné struktury odpovídající tukové tkáni. Pro plánování laparoskopické resekce byly rekonstruovány 3D angiogramy arteriálního venózního zásobení pravé ledviny – pro laparoskopickou resekci bylo důležité zobrazit přesně topografii všech šesti hlavních tepenných kmenů zásobujících ledvinu – po resekci byl histologicky zjištěn multicystický konvenční renální karcinom.



◀ Obr. 7A

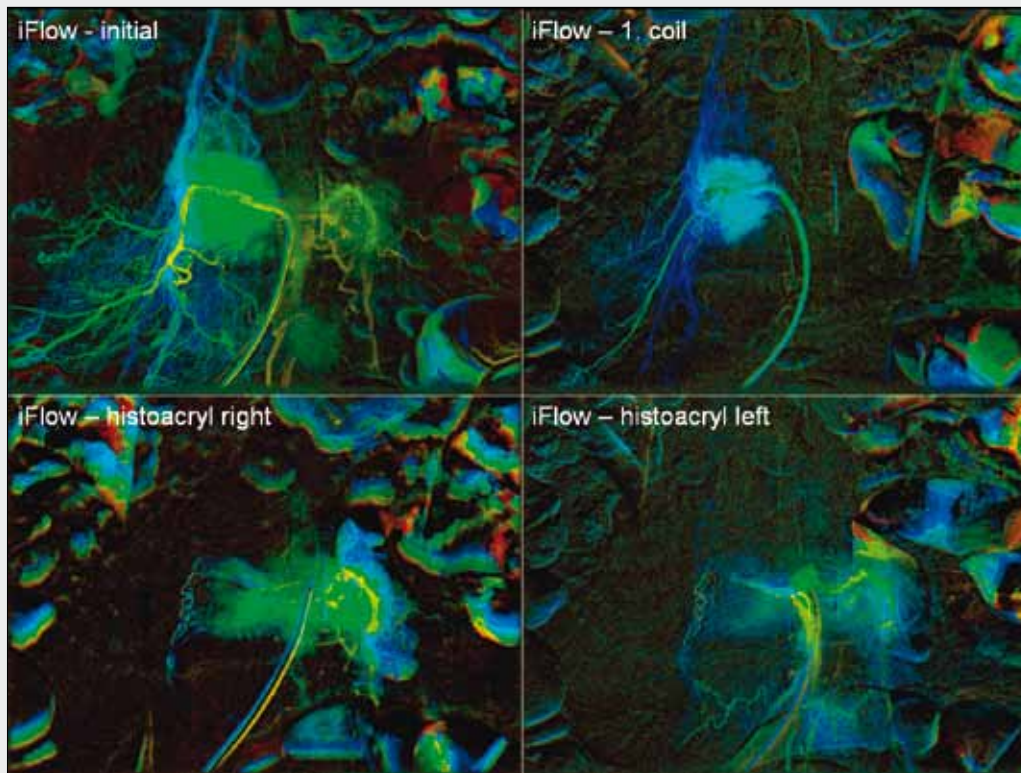
Obr. 7. Komplexní diagnosticko-terapeutický přístup k metastatickému postižení u renálního karcinomu. A – prosté snímky bederní páteře indikované pro bolesti zad, metastatická infiltrace ve třetím bederním obratli byla příčinou nestabilní kompresivní kolapsové fraktury; B – PET/CT prokazuje mnohočetné metastázy ve skeletu; C – vizualizace perfuze v oblasti metastázy ve třetím bederním obratli pomocí barevného mapování (iFlow) – na prvním obrazu patrný okresek patologické vaskularizace zásobený bederní tepnou a zkratem do dolní duté žíly. K prevenci vzniku ischemie pravého psoatu uzavřena muskulární větev spirálou – redistribuci perfuze s posílením toku krve do metastatické tkáně ukazuje obraz vpravo nahoře, v dolní řadě obrazů je patrná nejprve redistribuce perfuze po embolizaci pravé poloviny metastázy a poté vymizení perfuze z metastázy i v levé polovině; D – flat-panel CT: multiplanární a 3D obrazy rekonstruované z rotační akvizice dat C-ramenem angiografického kompletu posloužily pro kontrolu výsledku embolizace.



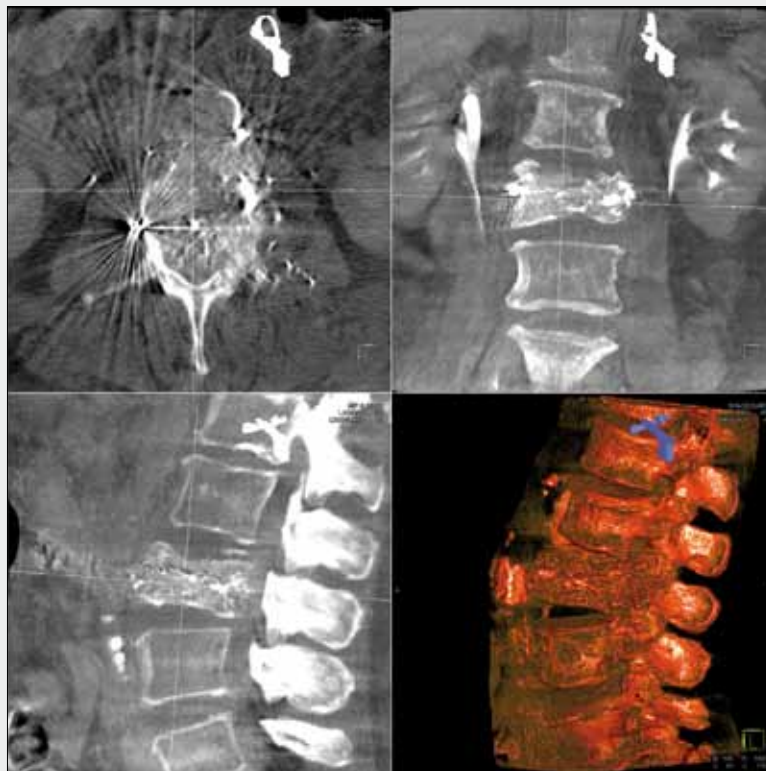
◀ Obr. 7B

zobrazení lymfatické drenáže disponují osvědčenou metodikou peritumorální injekční aplikace nanokoloidu značeného ^{99m}Tc . Koncept sentinelové či strážné mízní uzliny dovoluje sledovat, kterým směrem je odváděn tkáňový mok z oblasti nádoru lymfatickým systémem. Lymfadenektomie se pak provádí jen ve spádových uzlinách, které je možné detekovat sice i jen pomocí planárního záznamu gamakamerou. Pokud se však provede tomografický záznam SPECT a současně

i nízkodávkové CT, lze rekonstruovat trojrozměrné zobrazení k navedení cílené lymfadenektomie. Cílená lymfadenektomie má především význam v oblasti třísla a axily, kde nepřiměřeně radikální lymfadenektomie mívá za následek lymfedémy končetin. Vyšetření sentinelové uzliny nanokoloidem značeným ^{99m}Tc se rutinně provádí u karcinomu prsu, dále u nádorů vulvy a děložního čípku, ale i u melanoblastomu, vzácněji u orofaciálních nádorů a u nádorů kolorekta.



◀ Obr. 7C

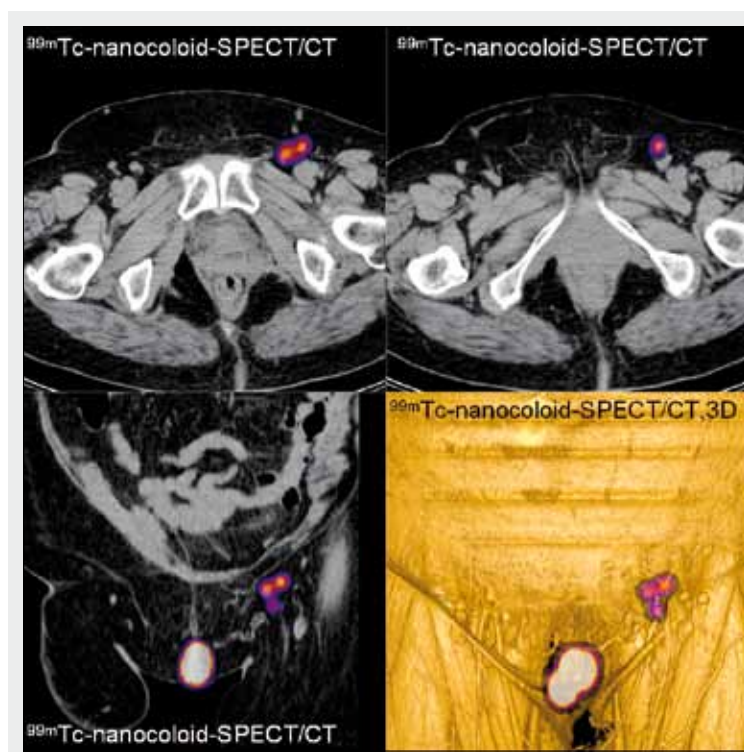


◀ Obr. 7D

ZOBRAZENÍ METABOLICKÉ A BUNĚČNÉ AKTIVITY

V nádorové tkáni dochází poškozením původního genetického vybavení nebo regulace exprese genů k narušení nebo ke změně některých buněčných metabolických pochodů, případně i komplexních buněčných funkcí. Odlišnosti metabolických pochodů i odlišnosti biologického chování tkání

není možné sledovat jednoduchými metodami – „fyzikálními“ (difuze, mechanické vlastnosti), „fyziologickými“ (perfuze, farmakodynamika) nebo „morfologickými“ (zobrazení s vysokým rozlišením). K zobrazování na úrovni buněčných funkcí je třeba mít k dispozici látku, jejíž distribuce v těle nebo ve tkáni bude odpovídat jejímu zapojení do metabolických nebo buněčných funkcí. Na rozdíl od kontrastních látek ve vlastním slova smyslu (jódomé kontrastní látky nebo chelá-



Obr. 8

Obr. 8. Zobrazení sentinelových uzlin pomocí peritumorální aplikace ^{99m}Tc -nanokoloidu a hybridního zobrazení SPECT/CT. Trojrozměrná rekonstrukce ukazuje excelentně topografickou situaci, kdy pouze tři mízní uzliny levého třísla jsou ve spádové oblasti tumoru, zatímco tři uzliny v levém tříslu laterálněji jsou ve spádové oblasti levé dolní končetiny.

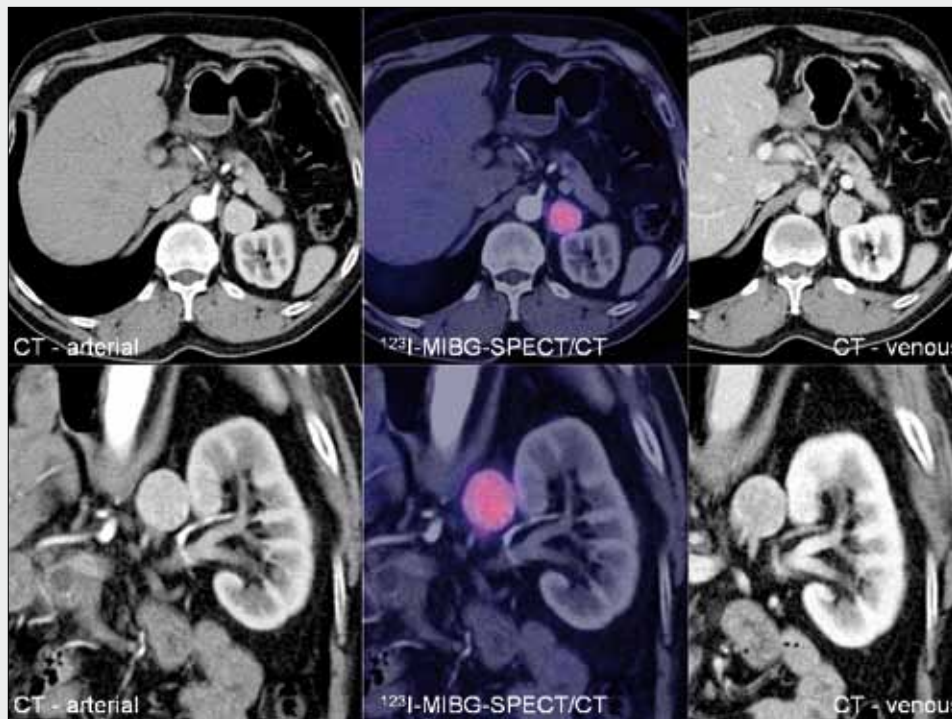
ty gadolinia) nejde o látky s pasivním pohybem v extracelulárním prostoru, ale jde o látky, které jsou využívány buněčným metabolismem jako substráty pochodů látkové přeměny, nebo jde o předmět fagocytózy. Látka (především jde tedy o substrát metabolických pochodů – angl. tracer – nosič) musí být snadno detekovatelná některou ze zobrazovacích metod, k tomu se většinou označí atomem vhodného chemického prvku. V současnosti jsou k dispozici v podstatě tři způsoby relativně snadného označení (angl. labeling) – označení pomocí radionuklidu prvku s gama rozpadem (detekovatelného pomocí jednofotonové emisní tomografie – SPECT); označení radionuklidem prvku pomocí rozpadu beta⁺ (detekovatelného pomocí pozitronové emisní tomografie – PET) a pomocí chemického prvku ovlivňujícího susceptibilitu tkáně (detekovatelný pomocí magnetické rezonance – MRI). Označením příslušné látky chemickým prvkem dochází buď k substituci na vazebném místě původního substrátu (například hydroxylové skupiny jsou nahrazovány ^{18}F v molekule deoxyglukózy), nebo tvoří chelátní vazbu (trojmocné ^{111}In v pentreotidu), nebo jde o lipofilizaci molekuly (navázání acetátové skupiny – acidum gadoxeticum), či dokonce nahrazení základního stavebního prvku jeho nestabilním radionuklidem (^{11}C v acetátu). Pro zobrazení na principu zachování fagocytózy buněk bývají využívány mikročástice oxidu železitého Fe_2O_3 . Ve výzkumném procesu jsou testovány stovky různých látek, které by mohly být užitečné ve zkoumání některých buněčných procesů. Ve vývoji nových zobrazení na základě metabolických a buněčných procesů platí bez výjimky zákony ortodoxního darwinismu – ve tvrdém konkurenčním tlaku odolává a je neúspěšnější jen nejuniverzálnější nebo neoriginálnější řešení. V roce 2010 jsou nejsilnější koncepty: metody vycházející z nukleární medicíny na straně jedné – zobrazení úrovně oxidační glykolýzy, zobrazení pomocí somatostatinových analog, a zobrazení osteoblastické aktivity – zobrazení funkčních hepatocytů magnetickou rezonancí na straně druhé.

Kvantifikace jednotlivých chemických substancí je vlastní spektroskopii pomocí magnetické rezonance. Spektroskopie se v posledních letech dostává do popředí při multimodálním posuzování změn v nádorové tkáni, její perspektivy mimo zobrazení mozkových nádorů, prsu a prostaty však teprve čekají na svoje klinické zhodnocení

Hybridní zobrazení PET/CT

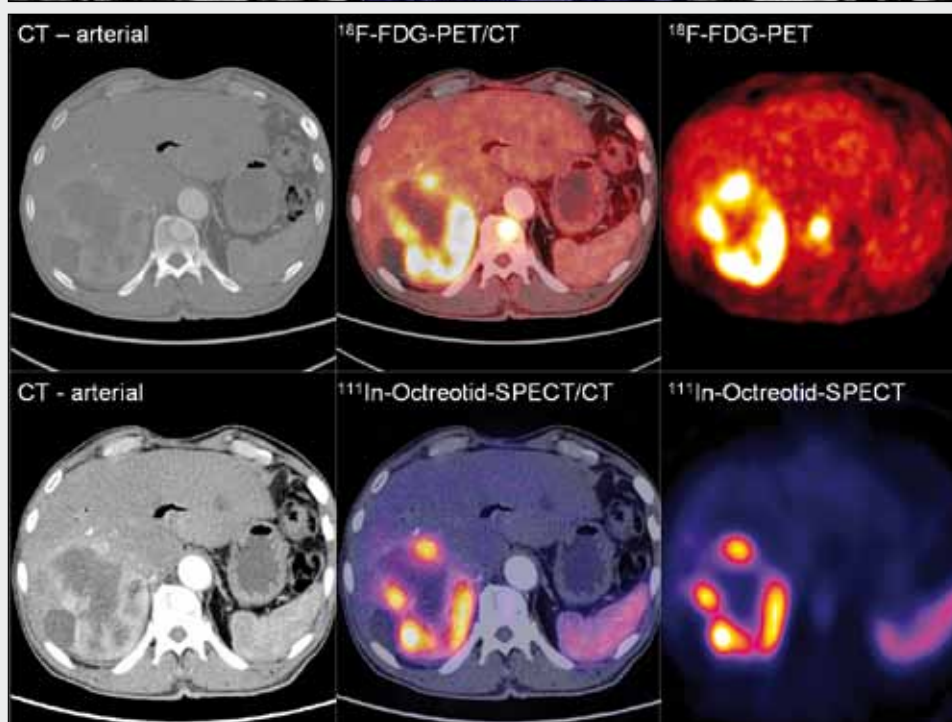
Hybridní zobrazení ve své podstatě kombinuje metabolické zobrazení se zobrazením morfologickým. Vzájemným prolutím – fúzí – informací metabolických a morfologických je umocněna diagnostická informace o zkoumané tkáni. CT subsystemy u přístrojů hybridních jsou nyní bez výhrady multidetektorové, proto je možné, spíše však nutné, využívat všech předností MDCT – zobrazení se submilimetrovým izotropním rozlišením, včetně HRCT plicního parenchymu a skeletu a dále fázová zobrazení po aplikaci jódové kontrastní látky intravenózně včetně možnosti rekonstrukce 3D modelů. Protože PET nevyniká prostorovým rozlišením (a ještě hůře je na tom SPECT), je v současnosti u nádorových onemocnění prováděno hybridním zobrazením PET/CT (případně SPECT/CT) (20–23).

Současným hybridním metodám vévodí ^{18}F -FDG-PET/CT jak v měřítku celosvětovém (20, 21), tak v měřítku České republiky. Důvodů je několik. ^{18}F -FDG – fluorodeoxyglukóza – je optimálním markerem oxidační glykolýzy z metabolického pohledu, většina nádorů má tzv. overexpresi glukózových přenašečů GLUT1 a GLUT3, vysokou aktivitu glukózo-6-fosfatázy a současně nedostatečnou výbavu fosfokinázou. To jsou důvody, proč se u většiny nádorových procesů ^{18}F -FDG hromadí v buňkách (výjimkou jsou některé mucin produkující adenokarcinomy, některé nádory ledvin, dobře diferencované karcinomy jater a karcinom prostaty). U některých nádorů – gliové nádory mozku, hepatocelulární karcinom, neuroendo-



◀ Obr. 9

Obr. 9. Hybridní zobrazení SPECT/CT s použitím arteriální i venózní fáze CT akvizice. ^{123}I -MIBG se akumuluje v útvaru v oblasti levé nadledviny, jedná se o typický nález u feochromocytomu.



◀ Obr. 10

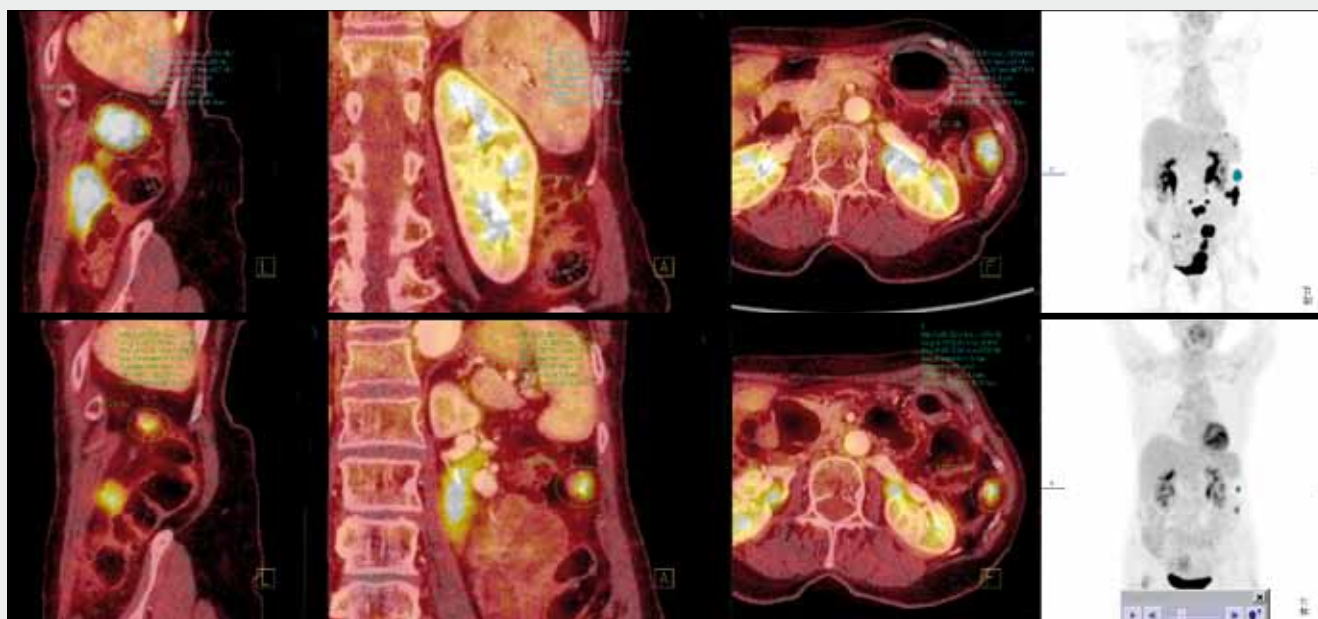
Obr. 10. Kombinovaný přístup k diagnostice neuroendokrinního nádoru – posouzení diseminace, stupně diferenciace a předpovědi možného účinku zamýšlené terapie. Hybridní zobrazení – PET/CT ukazuje vysoce metabolicky aktivní metastázu v jaterním parenchymu a osteosklerotickou FDG vysoce akumulující metastázu v obratlovém těle. Absence somatostatinových receptorů subtypu 2 v metastáze v obratlovém těle svědčí nejen pro metachronní rozsev, ale i o dediferenciaci nádoru při sekundárním rozsevu do skeletu. Nález predikuje špatnou odpověď metastáz ve skeletu na zamýšlenou antisomatostatinovou terapii.

krinní nádory – má význam hodnocení úrovně oxidativní glykolýzy i u posouzení stupně diferencovanosti nádorů. Nádory dobře diferencované nemají zvýšenou akumulaci radiofarmaka na rozdíl od nádorů nebo dokonce části nádorů, kde vysoká úroveň akumulace fluorodeoxyglukózy svědčí pro přítomnost nediferencovaných populací buněk.

^{18}F má téměř ideální fyzikální vlastnosti pro zobrazení pomocí PETu – dlouhý poločas rozpadu 112 minut. ^{18}F -FDG je relativně lehce vyrobitelná, transportovatelná mimo místo výroby a je relativně laciná. ^{18}F -FDG lze přirovnat v současné době s nadsázkou k jódové ve vodě rozpustné kontrastní látce v radiodiagnostice.

Dlouhodobě se zkoušejí i jiné látky označené ^{18}F , ale dosud žádná z nich nedokázala úspěch ^{18}F -FDG zopakovat. V České republice jsou k dispozici další dvě registrovaná radiofarmaka ^{18}F -fluorothymidin a ^{18}F -natriumfluorid (22). Obě mají své významné problémy použití.

^{18}F -fluorothymidin (^{18}F -FLT) je výstavní komponenta nukleotidu, který vstupuje do metabolických pochodů se specifickou výměnou za thymidin – aminokyselinu vlastní jen deoxyribonukleové kyselině (DNA). Hromadí se tedy v buňkách rychle se množících. Problém je v tom, že k vysoké akumulaci dochází nejen v maligních nádorech, ale i v buňkách s rychlou replikací – kostní dřev, populace leukocytů, jaterní buňky,



▲ Obr. 11

Obr. 11. **Therapy response evaluation – hodnocení odpovědi na terapii.** V prostředí CAD (computer aided diagnosis), které dovoluje současně hodnotit původní a kontrolní vyšetření hybridním zobrazením FDG-PET/CT (v dolní řadě původní, v horní kontrolní záznam po dvou měsících léčby), je možné přesně lokalizovat původní ložiska metastáz na peritoneu u karcinomu rekta a jejich progresi přes to, že byla podávána cílená chemoterapie. CAD přesně vyhodnotí rozdíly v objemu ložisek, v jejich denzitě i metabolické aktivitě, vyloučen je tak subjektivní vliv vyšetřujícíchho.

glie a podobně. ^{18}F -fluorothymidin sice není vhodný ke stagingu u většiny nádorových onemocnění, ale výrazně se může uplatňovat v krátké budoucnosti jako marker časně odpovědi nádoru na terapii, což je v řádu již několika hodin až dnů po nasazení chemoterapie nebo ozáření u epidermoidních karcinomů (karcinomy hlavy a krku, karcinom jícnu a bronchogenní karcinom). Nikoliv nevýznamným problémem je relativně vysoká cena ^{18}F -fluorothymidinu a absence úhrady od VZP.

^{18}F -natriumfluorid je vynikajícím markerem kostní novotvorby, zejména novotvorby u procesů indukujících osteoblastickou aktivitu, tedy u nádorové kostní diseminace karcinomu prostaty a karcinomu prsu. Náhradou OH^- skupin v hydroxyapatitu vzniká fluoroapatit a ve spojení s vysokým rozlišením CT jde o metodu s vysokou senzitivitou odhalení kostních metastáz a také sledování jejich vývoje při terapii bifosfonáty. ^{18}F -natriumfluorid není rovněž v současnosti hrazen VZP. Alternativním přístupem by mohlo být použití $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metylendifosfonátu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP) SPECT/CT. Cena radofarmaka je sice nižší, ale také výrazně nižší je prostorové rozlišení SPECT, eventuálně planárního záznamu gamakamerou u planární scintigrafie.

V zahraničí (některé státy Evropské unie – např. Německo) jsou dostupné i jiné fluorované látky (22): ^{18}F -DOPA – marker produkce biogenních aminů v endokrinně aktivních nádorech neuroektodermu, jako je adrenalin a noradrenalin, a ^{18}F -fluorocholin marker výstavby buněčných membrán vhodný pro uzlinový staging karcinomu prostaty nebo ^{18}F -fluoroestradiol k posouzení přítomnosti estradiolových receptorů u karcinomu prsu. Další látky jsou ve fázi zkoumání – ^{18}F -metaimidazol (^{18}F -MISO) marker tkáňové hypoxie k predikci špatné odpovědi nádorové tkáně na chemoterapii.

Kromě fluorovaných látek jsou k diagnostickému použití v EU k dispozici další látky v České republice neschválené, a tedy zatím nedostupné – ^{68}Ga -DOTATOC a ^{68}Ga -DOTATE analoga somatostatinových receptorů na bázi DOTA, kdy výhodou do budoucna může být získávání ^{68}Ga z germaniového generátoru. Výhoda galia spočívá ve trojmocnosti kationtu, který může být inkorporován do látek značených v současnosti ytriem nebo indiem. Bylo by tedy možné využít látek používaných v zobrazování jednofotonovou emisní tomografií k zobrazování s výrazně zlepšeným prostorovým rozlišením metabolického zobrazení (22).

^{11}C značené látky mají výhodu naprosté přirozenosti metabolické cesty. Jde o ^{11}C -acetát, substrát energetického metabolismu založeného na beta oxidaci mastných kyselin; ^{11}C -cholin stavební kámen fosfolipidové membránové dvojvrstvy (25). Významným nedostatkem všech ^{11}C značených látek je velmi krátký poločas rozpadu – jen 12 minut, a tedy nemožnost dopravy mimo centrum, kde je radiofarmakum připraveno. Proto je tato cesta vývoje omezena především technologickými a ekonomickými překážkami.

Hybridní zobrazení SPECT/CT

Již výše bylo zmíněno, že SPECT trpí především špatným prostorovým rozlišením, protože nádorová diagnostika v oblasti trupu vyžaduje často poměrně dlouhé akviziční doby, je problémem i geometrická nepřesnost emisního záznamu z důvodu fyziologických pohybů – dýchání a peristaltiky trávicí trubice (26, 27).

V nádorové diagnostice současnosti a v krátké budoucnosti mají význam pouze metodiky zobrazení endokrinně aktivních nádorů, zobrazení kostních nádorových procesů anebo lymfoscintigrafická metodika detekce sentinelové uzliny.

Diagnostika endokrinně aktivních nádorů je využívána především v podobě použití molekul analogických somatostatinu nebo prekurzorů biogenních aminů, samostatným problémem mimo rámec úrovně sdělení jsou nádory štítné žlázy a nádory přštítných tělísek.

Somatostatin je cyklický peptid s hormonálním účinkem, který je produkován hypothalamem, buňkami trávicí trubice a C-buňkami štítné žlázy. Jeho účinkem je regulace sekrece jiných hormonů – TSH, STH, inzulinu, sekretinu, glukagon, gastrinu. U řady nádorů se objevuje exprese genu pro somatostatinný receptor. Nejrozšířenější z látek analogických somatostatinu je ^{111}In označený octreotid ve formě ^{111}In -DTPA-octreotidu. Nevýhodou octreotidu je relativně nižší afinita k somatostatinným receptorům ve srovnání s jinými cyklickými oligopeptidy (výše zmíněné DOTATATE a DOTATOC), protože se váže dobře na nádorovou tkáň s vysokou hustotou somatostatinných receptorů subtypu SSTR 2, jako jsou gastrinomy, většina dobře diferencovaných karcinoidů. Méně se váže na špatně diferencovanou tkáň karcinoidu nebo na neuroendokrinní nádory pankreatu, jako je například glukagonom, a na jiné nádory s expresí genů pro receptory jiných subtypů. Zde je vyšší vazba takzvaných panspecifických látek, jako jsou látky na bázi DOTA. SPECT/CT provedené s ^{111}In -oktreotidem je vhodné provést jako plnohodnotné vyšetření CT s aplikací kontrastní látky, nebo SPECT záznam fúzovat s plnohodnotným dříve provedeným CT, přičemž CT součást SPECT/CT je provedena nízkodávkově a je použita ke korekci atenuace, jako je tomu u PET/CT. Význam spočívá v tom, že i tkáň s relativně nízkou hustotou somatostatinných receptorů subtypu S2 je pak možné přesně anatomicky lokalizovat – většina je výrazně vaskularizovaná v časně fázi po nitrožilním podání kontrastní látky; navíc korekce atenuace napomáhá identifikace akumulace radiofarmaka v hlouběji uložených tkáních, jako je oblast mezenteria a pankreatu. Somatostatinné receptory jsou charakteristické nejen pro nádory neuroendokrinní řady, ale i pro některé vzácnější tumory s hormonální aktivitou. Zhodnocení hustoty receptorů pomocí octreotidu má i přímý význam pro posouzení terapeutického efektu léčby antisomatostatinnými látkami, megadávkami ^{111}In -DTPA-octreotid (ozáření nádoru gama zářením vznikajícím rozpadem ^{111}In) nebo octreotidem označeným ^{90}Y (vysokoenergetické elektrony vznikající při beta-rozpadu ^{90}Y jsou využívány k brachyterapii).

Metaiodbenzylguanidyl (MIBG) je látka odvozená od anti-hypertenzivního antiadrenergního neuronového blokátoru guanetidinu, blízká se strukturou norepinefrinu. Je vychytávána v nádorech feochromocytom-neuroblastomové rodiny. Pro SPECT/CT je označena ^{123}I nebo ^{131}I , vychytává se v nádorové tkáni vycházející z paraganglií, dřeně nadledvin, v medulárním karcinomu štítné žlázy a také v neuroblastomu. Používá se v diferenciální diagnostice nádorových procesů v nadledvinách a dále při vyhledávání nádoru, který se projevuje klinicky záchvatovitou hypertenzí a zvýšeným odpadem vanilylmandlové kyseliny do moči. Protože 10 % nádorů bývá malých a uložených mimo oblast nadledvin, může SPECT/CT přispět v detekci ložisek. Také metaiodbenzylguanidyl je využíván k predikci účinku terapie ^{131}I -MIBG).

SPECT/CT s použitím $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metylendifosfonátu ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP) u kostních sekundárních nádorů postačí, pokud je provedeno jako doplňující záznam ke kostní scintigrafii v oblastech nejasného nálezu. Difosfonáty jsou markerem

osteoblastické aktivity a zvýšené kostní obnovy. CT vyšetření stačí, je-li provedeno nativně a nízkodávkovou technikou. Ve většině případů je možné tento postup použít i pro primární nádory, neboť vyšetření bývá doplněno MRI s vyšším kontrastním rozlišením, než by poskytlo CT vyšetření s kontrastní látkou.

Hodnocení buněčných funkcí magnetickou rezonancí

V posledním desetiletí byly používány látky, které měly po typickém extracelulárním období distribuce období distribuce tkáňově specifické. Tkáňově specifického účinku kontrastních látek bylo docíleno tím, že kontrastní látka byla extrahována specializovanými buňkami z extracelulárního prostoru.

Kontrastní látky na principu intravenózní aplikace mikročástic oxidu železitého byly užívány v detekci jaterní tkáně s funkční populací Kupferových buněk. Kupferovy buňky, jako součást retikuloendoteliárního systému, mají fagocytózu jako jednu ze svých základních funkcí. Mikročástice oxidu železitého se v nich akumulovaly a měly výrazný T2 efekt. Pomocí akumulace v Kupferových buňkách bylo možné detekovat dobře fokální nodulární hyperplazii. Díky rozvoji nových kontrastních látek pro MR a dále díky implementaci kontrastní ultrasonografie do široké klinické praxe však byla metoda využívající fagocytózu z jaterní diagnostiky eliminována. Přežívá jako excelentní metoda experimentálního značení buněk ve výzkumu.

Kontrastní látka pro zobrazení magnetickou rezonancí, která má k běžné molekule ligovanou acetátovou skupinu (acidum gadoxeticum), se díky své lipofilní součásti stala významným pomocníkem v diagnostice funkčnosti buněk hepatocytární povahy (6, 33). Kromě odlišení metastatických procesů v játrech (které pochopitelně nemají extrakční schopnosti pro lipofilní látky), lze stupeň akumulace ac. gadoxeticum použít v posouzení stupně diferenciaci hepatocelulárních karcinomů. Nediferencovaná tkáň postrádá funkční schopnosti tkáňově diferencované, a tak v pozdní fázi nevyčytává kontrastní látku. Zobrazení jater pomocí ac. gadoxeticum magnetickou rezonancí s výhodou kombinuje extracelulární fázi (provede se běžně dynamické vyšetření) s akumulací fází s odstupem 10 a 20 minut. Na rozdíl od jiných látek s duálním účinkem je extrakce hepatocytů v jaterních buňkách výrazně rychlejší.

Hodnocení metabolismu spektroskopii magnetickou rezonancí

Specifickou aplikací magnetické rezonance v zobrazení metabolismu nádorů je spektroskopie. Jako pomocná metoda k morfologickému a dynamickému zobrazení je využitelná jak v algoritmech vedoucích ke stanovení stagingu, tak k hodnocení účinku terapie a monitorování terapie (29). Rutinně je ve světě používána u nádorů mozku, poněkud méně i prsu a prostaty, v dalších aplikacích je zkoušena – jde o nádory měkkých tkání, gastrointestinálních a gynekologických nádorů. Kromě posuzování vlastních nádorů jde o metodu s možností posuzování i mizních uzlin. Současné a nejvíce se rozvíjející aplikace spektroskopie se týkají protonové spektroskopie magnetickou rezonancí (^1H -MRS), nověji jsou zkoumány možnosti i využití spektroskopie pomocí fosforu a natria.

V mozkové tkáni jsou sledovány prostorové změny distribuce koncentrace metabolitů obsahující jako svoji součást cholin (Cho), dále N-acetylaspartát (NNA) a kreatin. Vyšší koncentrace cholinu a jeho obrat ve tkáních souvisí s vysokou aktivitou výstavby buněčných membrán. N-acetylaspartát je metabolit vlastní neuronům a kreatin (resp. kreatin obsahující látky) je markerem energetického metabolismu buněk. Mohou být sledovány i další metabolity ve tkáni mozku, jako jsou laktát, lipidy, myo-inositol, glutamin, glutamát, alanin, jejich zastoupení může sloužit k diferenciaci diagnostice lézí. V klinické praxi lze pomocí spektroskopického nálezu navigovat stereoskopickou navigací – větší počet klinických studií ukázal, že pro stereotaktickou biopsii má největší význam odběr materiálu z místa s největší hodnotou poměru Cho/NNA (29, 30).

U karcinomu prsu je popisován význam detekce cholinu ve spektru, neboť zatímco v normální tkáni prsu není přítomen, v nádorových ložiscích karcinomu se vyskytuje ve vysoké míře; detekce cholinu slouží v diferenciaci diagnostice prsních lézí (29, 31).

V karcinomu prostaty je typicky přítomné zvýšení koncentrace cholinu díky vysoké membránové syntéze (jde o jev podobný vedoucí k použití ^{18}F -fluorocholinu a ^{11}C -cholinu

v PET/CT), naopak je přítomno snížení koncentrací metabolitu typického pro normálně diferencovanou tkáň – citrát (Cit). Spektrální analýza je však komplikovaná, neboť metabolismus se liší v periferní zóně a přechodných zónách (29, 32, 33). Pro periferní zóny se používá hodnocení poměru (Cho + Cr)/Cit standardizovanou škálou. V oblasti přechodné zóny jsou kritéria nejednoznačná.

ZÁVĚR

Diagnostické zobrazovací metody prodělávají nejvýraznější vývoj právě na úrovni kombinace zobrazení s excelentním prostorovým a kontrastním rozlišením a zobrazení zohledňujícím mikrostrukturální, biochemické, metabolické, regulační nebo mikrocirkulační změny. Znalosti možností multimodální diagnostiky dovolují v současnosti posuzovat v nádorové tkáni velmi důležité vlastnosti, které napomáhají k diferenciaci diagnostice, sledování odpovědi na terapii a sledování aktivity onemocnění. V onkologické diagnostice je neustále zapotřebí sledovat nové trendy vývoje snažit se je implementovat do klinické praxe tak, aby bylo možné co nejracionálněji zkvalitnit péči o onkologické nemocné.

LITERATURA

- Athanasίου A, Tardivon A, Tanter M, Sigal-Zafrani B, Bercoff J, Deffieux T, Gennisson JL, Fink M, Neuen-schwander S. Breast lesions: quantitative elastography with supersonic shear imaging—preliminary results. *Radiology* 2010; 256(1): 297–303.
- Itoh A, Ueno E, Tohno E, Kamma H, Takahashi H, Shiina T, Yamakawa M, Matsumura T. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis. *Radiology* 2006; 239(2): 341–350.
- Dighe M, Bae U, Richardson ML, Dubinsky TJ, Minoshima S, Kim Y. Differential diagnosis of thyroid nodules with US elastography using carotid artery pulsation. *Radiology* 2008; 248(2): 662–669.
- Huisman TA, Loenneker T, Barta G, Bellemann ME, Hennig J, Fischer JE, Il'yasov KA. Quantitative diffusion tensor MR imaging of the brain: field strength related variance of apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) scalars. *Eur Radiol* 2006; 16(8): 1651–1658.
- Kwee TC, Takahara T. Diffusion-weighted MRI for detecting liver metastases: importance of the b-value. *Eur Radiol* 2010 [Epub ahead of print].
- Shimada K, Isoda H, Hirokawa Y, Arizono S, Shibata T, Togashi K. Comparison of gadolinium-EOB-DTPA-enhanced and diffusion-weighted liver MRI for detection of small hepatic metastases. *Eur Radiol* 2010 [Epub ahead of print].
- King AD, Mo FK, Yu KH, Yeung DK, Zhou H, Bhatia KS, Tse GM, Vlantis AC, Wong JK, Ahuja AT. Squamous cell carcinoma of the head and neck: diffusion-weighted MR imaging for prediction and monitoring of treatment response. *Eur Radiol* 2010; 20(9): 2213–2220.
- Ferda J, Kastner J, Mukensnabl P, Choc M, Horemuzová J, Ferdová E, Kreuzberg B. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of glial brain tumors. *Eur J Radiol* 2010; 74(3): 428–436.
- Nucifora PG, Verma R, Lee SK, Melhem ER. Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology* 2007; 245(2): 367–384.
- Price SJ, Jena R, Burnet NG, Carpenter TA, Pickard JD, Gillard JH. Predicting patterns of glioma recurrence using diffusion tensor imaging. *Eur Radiol* 2007; 17(7): 1675–1684.
- Baltzer PA, Schäfer A, Dietzel M, Grässel D, Gajda M, Camara O, Kaiser WA. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of the breast: a pilot study. *Eur Radiol* 2010 [Epub ahead of print].
- Gürses B, Kabakci N, Kovanlikaya A, Firat Z, Bayram A, Uluğ AM, Kovanlikaya I. Diffusion tensor imaging of the normal prostate at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2008; 18(4): 716–721.
- Lewin M, Fartoux L, Vignaud A, Arrivé L, Menu Y, Rosmorduc O. The diffusion-weighted imaging perfusion fraction f is a potential marker of sorafenib treatment in advanced hepatocellular carcinoma: a pilot study. *Eur Radiol* 2010 [Epub ahead of print].
- Debbaut C, Monbaliu D, Casteleyn C, Cornillie P, Van Loo D, Masschaele B, Pirenne J, Simoens P, Van Hoorebeke L, Segers P. From Vascular Corrosion Cast to Electrical Analog Model for the Study of Human Liver Hemodynamics and Perfusion. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010 [Epub ahead of print].

15. **Zhang Q, Yuan ZG, Wang DQ, Yan ZH, Tang J, Liu ZQ.** Perfusion CT findings in liver of patients with tumor during chemotherapy. *World J Gastroenterol* 2010; 16(25): 3202–3205.
16. **Goetti R, Leschka S, Desbiolles L, Klotz E, Samaras P, von Boehmer L, Stenner F, Reiner C, Stolzmann P, Scheffel H, Knuth A, Marincek B, Alkadhi H.** Quantitative computed tomography liver perfusion imaging using dynamic spiral scanning with variable pitch: feasibility and initial results in patients with cancer metastases. *Invest Radiol* 2010; 45(7): 419–426.
17. **Choi SH, Chung JW, Kim HC, Baek JH, Park CM, Jun S, Kim MU, Lee ES, Cho HR, Jae HJ, Lee W, Park JH.** The role of perfusion CT as a follow-up modality after transcatheter arterial chemoembolization: an experimental study in a rabbit model. *Invest Radiol* 2010; 45(7): 427–436.
18. **Yang HF, Du Y, Ni JX, Zhou XP, Li JD, Zhang Q, Xu XX, Li Y.** Perfusion computed tomography evaluation of angiogenesis in liver cancer. *Eur Radiol* 2010; 20(6): 1424–1430.
19. **Clevert DA, Jung EM, Stock KF, Weckbach S, Feuerbach S, Reiser M, Jung F.** Evaluation of malignant liver tumors: biphasic MS-CT versus quantitative contrast harmonic imaging ultrasound. *Z Gastroenterol* 2009; 47(12): 1195–1202.
20. **Ebenhan T, Honer M, Ametamey SM, Schubiger PA, Becquet M, Ferretti S, Cannet C, Rausch M, McSheehy PM.** Comparison of [¹⁸F]-tracers in various experimental tumor models by PET imaging and identification of an early response biomarker for the novel microtubule stabilizer patupilone. *Mol Imaging Biol* 2009; 11(5): 308–321.
21. **Ferda J, Ferdová E, Záhlava J, Walter J, Mukensnabl P, Daum O, Kreuzberg B.** (18)F-FDG-PET/CT of orofacial tumors, a value of whole-body imaging approach. *Eur J Radiol* 2010; 73(2): 241–248.
22. **Kläsner BD, Krause BJ, Beer AJ, Drzezga A.** PET imaging of gliomas using novel tracers: a sleeping beauty waiting to be kissed. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10(5): 609–613.
23. **Larson SM, Schoder H.** New PET tracers for evaluation of solid tumor response to therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 53(2): 158–166.
24. **Mertens K, Slaets D, Lambert B, Acou M, De Vos F, Goethals I.** PET with (18)F-labelled choline-based tracers for tumour imaging: a review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 [Epub ahead of print].
25. **Fanti S, Nanni C, Lopci E, Castellucci P, Rubello D, Farsad M, Boschi S.** Imaging with (11)Carbon labelled PET tracers. *Nucl Med Commun* 2010; 31(7): 613–616.
26. **Kim EE.** Hybrid PET/CT and SPECT/CT Imaging: A Teaching File. *J Nucl Med* 2010 [Epub ahead of print].
27. **Flotats A, Knuuti J, Gutberlet M, Marcassa C, Bengel FM, Kaufmann PA, Rees MR, Hesse B.** On behalf of the Cardiovascular Committee of the EANM, the ESCR and the ECNC. Hybrid cardiac imaging: SPECT/CT and PET/CT. A joint position statement by the European Association of Nuclear Medicine (EANM), the European Society of Cardiac Radiology (ESCR) and the European Council of Nuclear Cardiology (ECNC). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010 [Epub ahead of print].
28. **Žižka J, Klzo L, Ferda J, Mrklovský M, Bukač J.** Dynamic and delayed contrast enhancement in upper abdominal MRI studies: comparison of gadoxetic acid and gadobutrol. *Eur J Radiol* 2007; 62(2): 186–191.
29. **Pinker K, Stadlbauer A, Bogner W, Gruber S, Helbich TH.** Molecular imaging of cancer: MR Spectroscopy and beyond. *Eur J Radiol* doi: 10.1016/j.ejrad.2010.04–028.
30. **Kallenberg K, Bock HC, Helms G, Jung K, Wrede A, Buhk JH, Giese A, Frahm J, Strik H, Dechent P, Knauth M.** Untreated glioblastoma multiforme: increased myo-inositol and glutamine levels in the contralateral cerebral hemisphere at proton MR spectroscopy. *Radiology* 2009; 253(3): 805–812.
31. **Baek HM, Chen JH, Nie K, Yu HJ, Bahri S, Mehta RS, Nalcioglu O, Su MY.** Predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by using MR imaging and quantitative 1H MR spectroscopy. *Radiology* 2009; 251(3): 653–662.
32. **Vilanova JC, Comet J, Barceló-Vidal C, Barceló J, López-Bonet E, Maroto A, Arzo M, Moreno A, Areal J.** Peripheral zone prostate cancer in patients with elevated PSA levels and low free-to-total PSA ratio: detection with MR imaging and MR spectroscopy. *Radiology* 2009; 253(1): 135–143.
33. **Scheenen TW, Heijmink SW, Roell SA, Hulsbergen-Van de Kaa CA, Knipscheer BC, Witjes JA, Barentsz JO, Heerschap A.** Three-dimensional proton MR spectroscopy of human prostate at 3T without endorectal coil: feasibility. *Radiology* 2007; 245(2): 507–516.