

Onkologie obecná, PET	
1	Obecná onkologie – diagnostika
1. Vysvětlit, co je cílem diagnostiky tumorů a jaké jsou obvyklé cesty, kdy se nádory projeví. 2. Popsat obvyklý postup onkologické diagnostiky od suspekce po kontrolu terapie. 3. Vysvětlit pojem grading. Jaký má vliv na biologické chování a zobrazovací charakter nádoru.	Onkologická diagnostika obecně - onkologická diagnostika není jedno vyšetření, ale postupný proces. Lékař musí zjistit, o jaký nádor jde, jak je biologicky agresivní, jak je rozšířený a jaká léčba dává největší smysl. - v praxi se k podezření na nádor dospěje několika cestami: - pacient má příznaky - nádor se najde náhodně při jiném vyšetření - zachytí se ve screeningu, nebo na něj upozorní laboratorní nález. - následují cílená vyšetření – klinické vyšetření, laboratoř, endoskopie, ultrazvuk, CT, MR nebo nukleárně medicínské metody. Už v této fázi se ale většinou stále mluví jen o suspekci. Definitivní diagnózu většiny solidních nádorů stanovuje až histologie nebo cytologie. Bez histologie není možné indikovat onkologickou léčbu !!! Typický postup v onkologii: 1. Podezření na nádor Příznaky, screening, náhodný nález nebo laboratorní odchylka. 2. Morfologické zobrazení a lokalizace nálezu UZ, CT, MR, endoskopie, případně PET/CT podle situace. Cílem je najít ložisko, popsat jeho velikost, vztah k okolí a vybrat místo k biopsii. 3. Histologické ověření Biopsie nebo operační vzorek určí typ nádoru. Bez histologie nelze u většiny nádorů bezpečně zahájit specifickou onkologickou léčbu. 4. Grading Patolog hodnotí, jak agresivně nádor vypadá pod mikroskopem. Obecně: dobře diferencovaný nádor se více podobá původní tkáni a bývá méně agresivní; špatně diferencovaný nádor se původní tkáni podobá málo a bývá agresivnější. 5. Staging Stanovení rozsahu nemoci: kde je primární nádor, zda jsou postiženy spádové uzliny a zda jsou přítomny vzdálené metastázy. Právě zde má zobrazování zásadní význam. 6. Volba léčby Léčba se volí podle typu nádoru, gradingu, stagingu, celkového stavu pacienta a dostupnosti cílených léčebných možností. 7. Kontrola efektu léčby a sledování, detekce rekurence Po léčbě se hodnotí, zda nádor vymizel, zmenšil se, stabilizoval nebo progreduje. Později se sleduje případná recidiva. Grading Grading popisuje biologickou agresivitu nádoru podle mikroskopického vzhledu. - patolog hodnotí hlavně: - jak moc se nádorové buňky podobají původní zdravé tkáni, - jak rychle se dělí, - jak výrazné mají buněčné atypie, - někdy i proliferační index, například Ki-67.

4. Vysvětlit pojem staging. Jaký má vliv na volbu terapie.

- **G1** – dobře diferencovaný nádor, obvykle pomalejší růst,
- **G2** – středně diferencovaný nádor,
- **G3** – špatně diferencovaný nádor, obvykle agresivnější,
- **G4** – dediferencovaný nádor.

Grading říká, jak se nádor biologicky chová. Neříká, kde nádor je. Malý nádor s vysokým gradingem může být nebezpečnější než větší, ale dobře diferencovaný nádor. Proto se při rozhodování o léčbě nehodnotí jen velikost.

Staging

- **Staging** znamená stanovení rozsahu nádorového onemocnění.
- Nejčastěji se používá systém **TNM**:
 - **T – tumor**
velikost a lokální rozsah primárního nádoru.
 - **N – nodes**
poškození regionálních lymfatických uzlin.
 - **M – metastases**
přítomnost nebo nepřítomnost vzdálených metastáz.

Stadia onemocnění

- **lokalizované onemocnění** – nádor je omezený na místo vzniku,
- **lokoregionální onemocnění** – nádor postihuje okolní tkáň nebo regionální uzliny,
- **metastatické onemocnění** – nádor se rozšířil do vzdálených orgánů.

Staging zásadně ovlivňuje léčbu. Lokalizovaný nádor může být léčitelný chirurgicky nebo radioterapií. Metastatické onemocnění často vyžaduje systémovou léčbu, například chemoterapii, hormonální léčbu, cílenou léčbu, imunoterapii nebo radionuklidovou terapii.

5. Diskutovat uplatnění NM v onkologické diagnostice. Jaké má výhody a nevýhody proti ostatnímu zobrazování.

Kde je místo nukleární medicíny v onkologii?

Nukleární medicína se v onkologii používá hlavně tam, kde nestačí samotná anatomie. CT a MR ukážou velikost, tvar a vztah ložiska k okolním strukturám. Nukleární medicína ukazuje **biologické vlastnosti tkáně**: metabolismus, expresi receptorů, transportní mechanismy nebo přítomnost cílové molekuly pro terapii.

Nejlepších výsledků dosahuje hybridní zobrazování – SPECT/CT, PET v kombinaci s CT či MR.

Proto může být přínosná hlavně v těchto situacích:

- při **stagingu**, kdy hledáme uzlinové nebo vzdálené metastázy,
- při **restagingu**, kdy znovu určujeme rozsah nemoci po léčbě nebo při podezření na progresi,
- při **hodnocení léčebné odpovědi**, protože metabolická změna může předcházet změně velikosti,
- při **detekci recidivy**, například při vzestupu nádorových markerů,
- při **výběru léčby**, pokud radiofarmakum ukazuje cíl pro terapii, například somatostatinové receptory nebo PSMA (**teranostika**)

Onkologie obecná, PET	
2	Pozitronová emisní tomografie (PET) v onkologii
1. Vysvětlit princip PET a vztah k radiologickým vyš. metodám. 2. Vysvětlit pojem hybridní zobrazení, proč je výhodné a jaké modalitty se kombinují.	Co PET zobrazuje? Pozitronová emisní tomografie patří mezi metody nukleární medicíny, tedy mezi metody, které zobrazují distribuci radiofarmaka v těle. Základní rozdíl oproti CT/MR je tento: - CT a MR ukazují hlavně anatomii: velikost, tvar, vztah k okolí. - PET ukazuje hlavně biologickou vlastnost tkáně: metabolismus, receptor, transportní mechanismus nebo jiný cílený proces. - PET se dnes prakticky vždy provádí jako hybridní vyšetření, nejčastěji PET/CT, méně často PET/MR. - PET má vyšší obrazovou kvalitu, vyšší detekabilitu lézí, široké spektrum radiofarmak, dynamický vývoj. Princip PET PET radiofarmakum obsahuje radionuklid, který emituje pozitron. Pozitron je kladně nabitá antičástice elektronu. Po emisi urazí v tkáni krátkou vzdálenost a setká se s elektronem. Při této interakci, označované jako anihilace, vzniknou dva fotony gama o energii 511 keV, které letí přibližně opačnými směry. PET kamera tyto dva fotony zachytí téměř současně. Tomu se říká koincidenční detekce. Z mnoha zachycených koincidencí se matematicky zrekonstruuje prostorová mapa rozložení radiofarmaka v těle. Ve zkratce: - pacientovi se podá radiofarmakum, - radiofarmakum se v těle distribuuje podle svých biologických vlastností, - PET kamera zaznamená záření z těla pacienta, - výsledkem je mapa/obraz akumulace radiofarmaka, - CT nebo MR část hybridního vyšetření pomůže přesně určit anatomickou lokalizaci a morfologii. PET část odpovídá na otázku: - je zde zvýšená nebo snižená akumulace radiofarmaka? - odpovídá to metabolicky aktivnímu nádoru, receptorové expresi nebo jiné cílové vlastnosti? CT část odpovídá na otázku: - kde přesně ložisko leží? jaký má vztah k okolním strukturám? - jak je velké? - má morfologický korelát? - nejde o fyziologickou strukturu nebo benigní změnu? PET radionuklidy Nejčastější pozitronové radionuklidy v klinické praxi jsou: ^{18}F - cyklotronový produkt, - poločas přeměny asi 110 minut, - příklady: FDG, NaF, FES, některé PSMA ligandy. ^{68}Ga

	• horší dostupnost, • logistická náročnost kvůli krátkým poločasům radionuklidů, • radiační zátěž, • nižší anatomické rozlišení než u CT/MR
Shrnutí	PET je tomografická metoda nukleární medicíny založená na detekci anihilačních fotonů. PET zobrazuje distribuci radiofarmaka, tedy biologickou vlastnost tkáně. V onkologii se PET téměř vždy provádí jako PET/CT nebo PET/MR. PET není „vyšetření na rakovinu obecně“; výsledek závisí na použitém radiofarmaku. FDG je nejčastější PET radiofarmakum, ale existují i cílenější radiofarmaka, například PSMA ligandy, analoga somatostatinu. SUV je pomocný semikvantitativní parametr ukazující míru akumulace ve zvolené oblasti. PET může zásadně změnit staging, léčebný plán nebo hodnocení odpovědi na léčbu, ale nenahrazuje histologii.

Onkologie obecná, PET	
3	FDG PET
1. Vysvětlit, co znamená FDG, a jaký je mechanismus zobrazení. 2. Vyjmenovat faktory, které ovlivňují míru akumulace FDG v nádoru. 3. Vysvětlit roli FDG PET v onkologii, hlavní význam. 4. Vyjmenovat 3 skupiny typicky FDG-avidních tumorů, kde se FDG má provádět. 5. Vyjmenovat 3 skupiny	FDG znamená ¹⁸F-fluorodeoxyglukóza. Je to analog glukózy značený pozitronovým radionuklidem ¹⁸F. Ukazuje distribuci metabolické aktivity, konkrétně využití glukózy v tkáních. Mnoho nádorů má zvýšený metabolismus glukózy. Mechanismus akumulace FDG • FDG se po i.v. aplikaci dostává krví do tkání. • do buněk vstupuje podobně jako glukóza, přes glukózové transportéry. • v buňce je fosforylována hexokinázou. • na rozdíl od běžné glukózy se dál významně nemetabolizuje. • zůstává proto v buňce „uvězněná“ jako FDG-fosfát. • čím vyšší je příjem a fosforylace glukózy v tkáni, tím vyšší bývá akumulace FDG. Nádorové buňky často využívají glukózu intenzivněji než okolní tkáň. Typicky to platí pro rychle rostoucí, dediferencované a biologicky agresivní nádory. FDG avidita závisí na histologii, diferenciaci, mitotické aktivitě, stromatu i genetických vlastnostech nádoru. Hlavní význam FDG PET/CT FDG PET/CT má v onkologii největší význam při stagingu, především lokalizaci vzdálených metastáz. FDG PET/CT ale nenahrazuje histologii. PET může výrazně zpřesnit rozsah onemocnění, ale diagnózu typu nádoru většinou definitivně stanovuje . FDG-avidní nádory (má se vyšetřovat) • plicní nádory ○ nemalobuněčný karcinom plic, ○ malobuněčný karcinom plic. • lymfomy ○ zejména Hodgkinův lymfom, ○ většina non-Hodgkinských lymfomů. • melanom. Kde má FDG PET/CT doplňkovou roli (může se dělat) U řady nádorů se FDG PET/CT používá selektivně podle konkrétní klinické otázky: • nádory GIT, • nádory hlavy a krku, • gynekologické nádory, • karcinom prsu, • nádory varlat, • nádory močových cest, • sarkomy. Nejde o automatické vyšetření „na každý nádor“. FDG PET/CT se indikuje tehdy, když má výsledek reálně změnit staging, léčbu nebo další postup.

nádorů, kde FDG PET není obvykle vhodná.

6. *Vyjmenovat příklady nenádorových stavů, kdy může být akumulace FDG zvýšená.*

7. *Popsat standardní přípravu na onkologické FDG PET.*

Nádory obvykle nevhodné pro FDG

- **nádory mozku**
problémem je vysoká fyziologická akumulace FDG v mozkové kůře. Nádorové ložisko se může ztrácet v aktivním pozadí.
- **nádory ledvin**
FDG se vylučuje močovým systémem a nádory ledvin mívají variabilní FDG aviditu.
- **karcinom prostaty**
většinou je vhodnější PSMA PET/CT; FDG může mít roli jen ve specifických situacích, např. u dediferencované nebo agresivní nemoci.

Zvýšená akumulace FDG ≠ nádor.

FDG se může výrazně akumulovat i při:

- infekci,
- sterilním zánětu,
- hojení,
- fibróze,
- pooperačních změnách,
- poradiačních změnách,
- aktivaci svalů,
- aktivaci hnědého tuku.

Nízká nebo chybějící akumulace FDG ≠ benigní nález.

Nízkou FDG aviditu mohou mít i malignity, například:

- dobře diferencované nádory,
- některé pomalu rostoucí nádory,
- část mucinózních nádorů,
- lepidické adenokarcinomy plic,
- typické karcinoidy,
- část karcinomů prostaty,
- některé renální tumory,
- velmi malá ložiska pod limitem rozlišení PET.

Příprava pacienta před onkologickým FDG PET/CT

Základní příprava:

- **lačnění přibližně 4–6 hodin**,
- neslazené tekutiny jsou povoleny,
- **inzulin až po vyšetření**, pokud to klinická situace dovolí,
- glykémie ideálně **pod 10 mmol/l**,
- vyšší glykémie není absolutní kontraindikace, ale může zhoršit kvalitu vyšetření,
- **bez fyzické zátěže 24 hodin před vyšetřením**,
- pacient má být v klidu a v teple.

Pokud je součástí PET/CT také diagnostické kontrastní CT, doplňuje se běžná příprava k podání kontrastní látky:

- anamnéza alergické reakce na jodovou kontrastní látku,
- (ne)přítomnost renální insuficience, zajištění dostatečné hydratace,
- přítomnost hypertyreózy,

8. <i>Popsat fyziologickou akumulaci FDG PET a variabilní nálezy.</i> 9. <i>Zmínit uplatnění FDG PET mimo onkologii.</i>	Co se stane při špatné přípravě • inzulin či jídlo před vyšetřením FDG se přesune do svalů, obraz může být špatně hodnotitelný. • fyzická námaha před vyšetřením zvýšená svalová akumulace, např. v dolních končetinách, pažích, šíji nebo paravertebrálních svalech. • chlad aktivace hnědého tuku, typicky v krku, nadklíčcích, mediastinu a paravertebrálně. • hyperglykémie kompetice glukózy a FDG, horší kontrast ložisek Fyziologická akumulace FDG • v mozku, • variabilně v myokardu, v trávicí trubici od jícnu po střevo • mírně v játrech a slezině, • v ledvinách, močovodech a močovém měchýři (aktivní moč) • ve svalech po zátěži, • v hnědém tuku, • v hojících se tkáních. FDG mimo onkologii • zánět a infekce, • vaskulitidy, • horečka nejasné etiologie, • zobrazení metabolismu mozku u demencí.
Shrnutí	FDG PET/CT zobrazuje metabolismus glukózy pomocí ^{18}F-fluorodeoxyglukózy. FDG se dostává do buněk podobně jako glukóza, je fosforylována a zůstává v buňce zachycena. Vysoká akumulace proto často odpovídá zvýšené metabolické aktivitě, typicky u biologicky agresivních nádorů, ale není specifická pouze pro malignitu. FDG PET/CT má největší význam při stagingu, restagingu, hodnocení léčebné odpovědi a při hledání recidivy. Dobře funguje například u plicních nádorů, lymfomů a melanomu; u některých diagnóz má jen selektivní nebo doplňkovou roli. Nevhodná je u nádorů mozku, karcinomu prostaty, ledviny. Zvýšená akumulace FDG může být také u zánětu, infekce, hojení, svalové aktivity nebo hnědého tuku. Naopak nízká akumulace FDG nevylučuje nádor, zejména u dobře diferencovaných, pomalu rostoucích, mucinózních nebo velmi malých ložisek. Správná příprava pacienta, zejména lačnění, kontrola glykémie, klid a vynechání fyzické zátěže, je zásadní pro výtěžnost vyšetření.