

Radionuklidové zobrazovací metody používané v endokrinologii

P. Vlček, K. Michalová, K. Táborská, P. Sýkorová

Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. lékařské fakulty UK a FN Motol, Praha, přednosta doc. MUDr. Petr Vlček, CSc.

Souhrn: Autoři podávají přehled o současných možnostech využití metod nukleární medicíny v diagnostice a terapii v endokrinologii. V oblasti hypotalamo-hypofyzárního systému jde o využití analoga somatostatinových receptorů, v tyreologii kromě stanovení nádorových markerů je v monitorování zhoubných nádorů užíváno technecium značeného MIBI či radiojodu 131. Novou možností před plánovanou léčbou nádorů štítné žlázy je využití rhTSH. V diagnostice neuroendokrinních tumorů se používá ¹²³I-MIBG, při pozitivní scintigrafii lze podat terapeutický ¹³¹I-MIBG. V diagnostice příštítných tělísek je upřednostňována před metodami subtrakčními dvoufázová scintigrafie MIBI. U pokročilých málo diferencovaných zhoubných nádorů se s výhodou využívá pozitronové emisní tomografie.

Klíčová slova: zobrazovací metody – radiofarmaka – štítná žláza – příštítná tělíska – neuroendokrinní tumory

Radionuclid screening in endocrinology

Summary: The study provides an overview of current possibilities for use of nuclear medicine methods in endocrine diagnostics and therapy. Somatostatin receptor analogue is applied to the hypothalamus-hypophysis system, analogue medium to is used, in thyroid diagnostics, besides the determined tumour markers, technetium-labelled MIBI radioiodine 131 is used to determine and monitor carcinomas. Recently, rhTSH before starting thyroid carcinoma treatment is used. Neuroendocrinology tumours are suspected through ¹²³I-MIBG; when scintigraphy is positive, therapeutic ¹³¹I-MIBG can be administrated. In diagnostics of the pituitary gland, two-step scintigraphy of MIBI is preferably used rather than subtraction methods. In patients with late or not significantly differentiated malignant tumours, positron emission tomography is of benefit.

Key words: screening methods – radiologic media – thyroid gland – pituitary gland – neuroendocrine tumours

Úvod

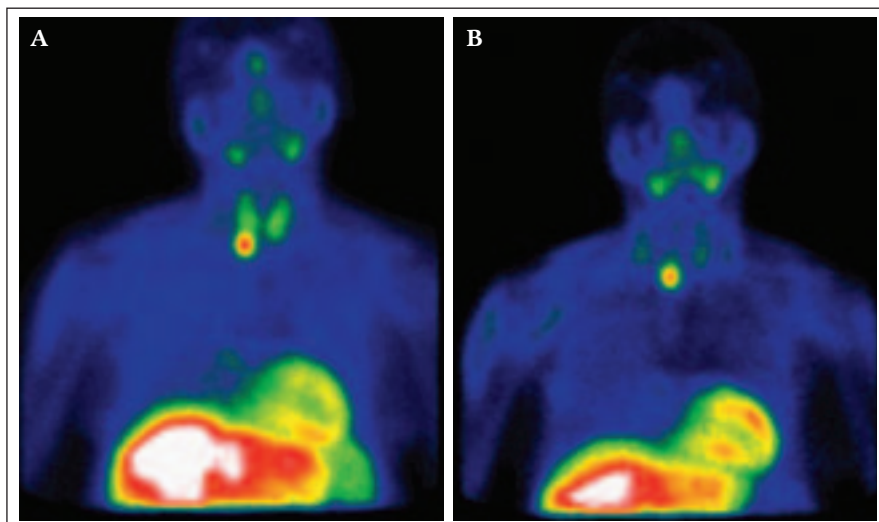
Je jen málo disciplín medicíny, kde by poznatky získané v jednom oboru přímo ovlivnily rozvoj oboru druhého, tak, jak je tomu u endokrinologie a nukleární medicíny. Vyšetření štítné žlázy pomocí radionuklidů patřilo k prvním diagnostickým nukleárně-medicínským počínům poloviny 20. století. Pomocí metod radioimunologické analýzy byly stanoveny prakticky všechny hormony včetně některých jejich metabolitů. Zobrazovací metody v nukleární medicíně, které jsou založeny na schopnosti metabolicky aktivní tkáň vychytávat a akumulovat dané radiofarmakum, zejména v endokrinologii v posledních

letech dosáhly velkého rozmachu. Postupným zdokonalováním přístrojové techniky a moderním vybavením pracovišť se otevřely nové možnosti pro využití otevřených zářičů v diagnostice i léčbě. Nukleární medicína se tak může uplatnit při posuzování **funkčních poruch**, kdy dochází ke změně sekrece hormonů dané endokrinní žlázy, ať již ve smyslu snížené produkce (hypofunkce) či nadměrného vylučování daného hormonu (hyperfunkce), současně dobře hodnotí **morfologické změny**.

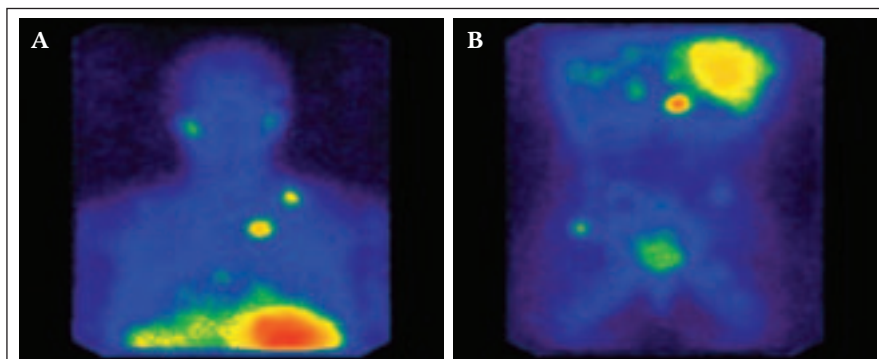
Zobrazovací metody

V oblasti **hypotalamo-hypofyzárního systému** nemáme v současné době

k dispozici radiofarmakum, které by se selektivně vychytávalo v oblasti adenohypofýzy či neurohypofýzy. U některých nádorů adenohypofýzy lze prokázat somatostatinové receptory – lze tedy pro lokalizační diagnostiku nádorů použít **¹¹¹In-pentetreotidu**, analoga somatostatinu. Dopaminové receptory D2 jsou přítomny u některých prolaktinomů. U nádorů secernujících gonadotropiny lze použít SPECT metodu v rámci receptorové diagnostiky pomocí aplikovaných ligandů, např. **¹²³I-epidepridu**. Laboratorními RIA metodami lze vyšetřit prakticky všechny hormony hypotalamu, hypofýzy i hormony cílových endokrinních žláz



Obr. 1. Časné a pozdní MIBI.

Obr. 2. Diagnostická scintigrafie ^{123}I -MIBG

(např. ACTH, TSH, PRL, FSH, STH, LH a další).

Nemoci štítné žlázy jsou nejčastějšími endokrinopatiemi ve většině zemí světa. V oblasti s jodovým deficitem mohou postihovat až 80–90 % obyvatelstva, ve vyspělých zemích v průměru asi 5 % populace. Význam tyreopatií nespočívá pouze v četnosti výskytu, ale i v dalších faktorech: výrazně častěji jsou postiženy ženy než muži, onemocnění stoupá s věkem, u žen po 45.–50. roce věku bývají častější autoimunitní tyreopatie. Nedostatek jodu či selénu v potravě stejně jako vyšší radiace prostředí patří mezi významné faktory uplatňující se v etiopatogenezi tyreopatií. Problematikou jodového deficitu se zabývaly rozsáhlé epidemiologické studie. Profesor Zamrazil se významnou měrou zasloužil o zdokumentování a řešení jodového deficitu v Čes-

ké republice (studie probíhají od počátku 90. let minulého století) a navázal tak na rozsáhlé epidemiologické studie doc. Šilinka et al z poloviny minulého století.

Štítná žláza produkuje denně kolem 100 μg tyroxinu a 10 μg trijodtyroninu, vlastního biologicky účinného hormonu štítné žlázy. Cílem funkční diagnostiky je rozlišení funkčních poruch, tj. hypotyreózy a hyperthyreózy. **In vitro** metody se začaly vyvíjet již v 50. letech minulého století. Původní mikrochemické testy byly překonány a postupně nahrazeny metodami založenými na principu radiosaturační analýzy. Zpočátku se vyšetřovaly pouze celkové hladiny tyreoidálních hormonů, postupně se přešlo k hodnocení funkce štítné žlázy pomocí plazmatické hladiny **TSH** metodami 2. a 3. generace. V případě abnormálního výsledku se měření

doplňuje o stanovení volné frakce tyroxinu (**fT₄**) a trijodtyroninu (**fT₃**), neboť celkové hladiny T₄ či T₃ neodrážejí jednoznačně funkční stav organismu. Z dalších významných produktů tyreocytů je pro diagnostiku recidiv nádorů štítné žlázy nezbytné stanovení tyreoglobulinu v séru. Tyreoglobulin má význam nádorového markeru, je-li jeho koncentrace po totální tyreoidektomii a radioablací radiojodem zvýšena. V případě štítné žlázy in situ je jeho význam nízký, pouze extrémně zvýšené hladiny mohou vzbudit podezření z nádorové diseminace. RIA metodou se zpočátku rovněž stanovoval **imunoreaktivní kalcitonin (iCT)**. Jeho vysoké hladiny bývají spojeny s přítomností medulárního karcinomu štítné žlázy (nádorový marker). Pro posouzení některých tyreopatií má zásadní význam vyšetření **protilátek proti tyreoglobulinu (antiTgl)** a proti **tyreoidální peroxidáze (antiTPO)**. Zvýšená hladina těchto protilátek svědčí pro autoimunitní původ onemocnění. Chronická Hashimotova autoimunitní tyreoiditida bývá v dospělosti nejčastější příčinou hypotyreózy. Hladiny **protilátek proti TSH receptoru (TRAK)** vypovídají o aktivitě Graves-Basedowovy choroby. Zvýšené hladiny jsou u aktivní tyreoidální autoimunitní orbitopatie (TAO), spojené s očními komplikacemi, protruzí, diplopií či lagofthalmem.

Funkce štítné žlázy bývá hodnocena i podle měření akumulace s ^{131}I . Smyslem tohoto **akumulačního testu** bylo odlišení eutyreózy od hyperthyreózy. Nejznámějším byl **Wernerův supresní test**, který byl založen na stanovení útlumu akumulace po 5–7denním podávání trijodtyroninu v dávce 60–100 μg denně. U pacientů s tyreotoxikózou nedošlo k očekávanému poklesu akumulace na polovinu, v některých případech paradoxně docházelo ke zvýšení akumulace. Tento test byl však zatížen nepřesnostmi, zejména snadným arteficiálním ovlivněním akumulace léky bohatými

na jod (amiodaron, jodované kontrastní látky apod), po kterých došlo k masivnímu zajištění organizmu. V současné době za jedinou indikaci pro provedení akumulčního testu jsou považovány stavy po chirurgickém výkonu pro karcinom štítné žlázy, kdy stanovení akumulace ve zbytkové tkáni štítné žlázy má význam pro výpočet léčebné dávky radiojodu.

V současné době je základní zobrazovací metodou v tyreologii sonografie, zejména pro svou neinvazivnost a dostupnost. Ultrazvukové vyšetření využívá sond s frekvencí 7,5–10 MHz, metoda umožňuje s vysokou spolehlivostí určit celkový objem štítné žlázy, stanovit základní morfologické změny v jejím parenchymu, od prosté uzlové přestavby až po rozsáhlá degenerativně změněná cystická ložiska. Pomocí průtokové dopplerovské metody lze rozhodnout u hypertyreózy o aktivitě procesu. Sonografie má však i své limity, a to zejména v posouzení retrosternálních partií štítné žlázy. V tomto případě využíváme možnosti standardních zobrazovacích metod – RTG horní hrudní apertury či počítačové tomografie horního mediastina.

Metody nukleární medicíny jsou však stále nepřekonané v několika indikacích: průkaz funkční autonomie uzlů, diagnostika retrosternálních strumy, průkaz ektopické tkáně štítné žlázy (např. lingvální strumy), stavy po chirurgii na štítné žláze s reziduem akumulující tkáně štítné žlázy, monitorování a vyhledávání lokálních a vzdálených metastáz u diferencovaného karcinomu štítné žlázy.

^{99m}TcO₄/pertechnetat sodný patří kromě radiojodu k nejpoužívanějším radionuklidům v diagnostice štítné žlázy. Jeho fyzikální vlastnosti jsou optimální pro scintigrafii, vykazuje malou radiační zátěž a je dobře dostupný. Pro průkaz metastatického poškození u karcinomu štítné žlázy je však nevhodný (krátký fyzikální poločas, poněkud odlišná distribuce radionuklidu). Normální záznam

ukazuje štítnou žlázu jako symetrický útvar motýlovitého tvaru lokalizovaný mezi jugulem a chrupavkou štítnou s homogenní distribucí radiofarmaka. Pokud se vyskytnou ložiska se sníženou či chybějící aktivitou, jde o tzv. „studené uzly“ (fotopenické oblasti), jsou-li zachycena ložiska se zvýšenou aktivitou, jde o „horké uzly“. Funkční autonomie bývá spjata s nálezem horkých uzlů. Difúzní snížení akumulace ve štítné žláze může být způsobeno zánětlivým poškozením štítné žlázy, masivním „zajodováním“ organizmu (zablokování akumulace látkami s vysokým obsahem jodu).

Radiojodu 123 a 131 se využívá v tyreoidální diagnostice zhoubných nádorů. Pro diagnostickou scintigrafii je výhodnější ¹²³I, vzhledem k získání kvalitnějších snímků, nevýhodou je jeho vysoká cena. Radiojod ¹³¹I je cenově dostupnější, jde o směsí β a γ zářič o dlouhém fyzikálním poločasu, který lze tedy využít i v terapii diferencovaného karcinomu štítné žlázy. Před vlastní scintografií radiojodem je nezbytné upozornit nemocného, aby před vyšetřením neužíval jod, který by mohl zablokovat akumulaci radionuklidu ve štítné žláze. Rovněž nesmí užívat léky s vysokým obsahem jodu, např. amiodaron či dezinfekční preparáty typu Jodisol, některé oční kapky apod. Rovněž by neměl absolvovat RTG vyšetření, při kterých se používají kontrastní látky obsahující jod.

Při dlouhodobém monitorování nemocných s papilárním a folikulárním karcinomem lze využít metody, u které není nutné vysadit hormonální substituci. Výhodná je celotělová scintigrafie pomocí ^{99m}Tc-MIBI (metoxyizobutylizonitril), což je radiofarmakum, které pro akumulaci využívá svých lipofilních vlastností a míra akumulace je závislá na počtu mitochondrií v cytoplazmě buněk, takže v metabolicky aktivní tkáni se vychytává více podaného radiofarmaka [5].

V poslední době v dlouhodobém sledování nemocných se stále více osvědčuje podání **rekombinantního humánního TSH (rhTSH)**, které umožní provést diagnostickou radiojodovou scintigrafii, aniž by předtím musel nemocný na 4 týdny vysazovat hormony štítné žlázy [2]. Tato nesmírná výhoda pro pacienta je však zastíněna ekonomickou náročností, takže větší využití rhTSH je v našich podmínkách značně limitováno. V současné době je rhTSH schvalován zdravotními pojišťovnami jako příprava před léčebnou aplikací radiojodu u nemocných s aktivním nádorovým procesem, zvýšeným tyreoglobulinem a současně přítomnými lokálními či vzdálenými metastázami.

Diagnostika medulárního karcinomu štítné žlázy (MTC) je poněkud odlišná. Jde o nádor, který vychází z parafolikulárních buněk, jeho základ nutno hledat v neurální liště. Představuje kolem 5–8 % všech tyreoidálních malignit. Vyskytuje se sporadicky, kdy je diagnostikován na podkladě klinické symptomatologie, avšak asi u čtvrtiny nemocných s tímto nádorem prokazujeme familiární výskyt onemocnění. Podkladem této familiární formy MTC je zárodečná bodová mutace RET protoonkogenu na 10. chromozómu. Vzhledem k tomu, že MTC neakumuluje radiojod, je základním léčebným opatřením chirurgem provedená totální tyreoidektomie. Na radikalitě výkonu pak závisí další osud nemocného [6].

Z radiofarmak se používá pro pooperační celotělový screening ^{99m}Tc-alkalinizovaná dimerkapto-jantarová kyselina (^{99m}Tc-DMSA). Radiofarmakum se běžně neakumuluje v normální štítné žláze, proto je vhodné pro vyšetření pacientů s vyšší pooperační hladinou kalcitoninu pro průkaz lokálních či vzdálených metastáz. U části nemocných s MTC jsou prokazovány receptory proti somatostatinu, lze tedy využít jeho analoga v podobě scintigrafie ¹¹¹In pentetreotidem (OctreoScanem).

Kromě medulárního karcinomu štítné žlázy byly somatostatiny receptory prokázány i v orbitě, takže scintigrafie pomocí OctreoScanu pomáhá určit aktivitu onemocnění u tyreoidálních autoimunitních orbitopatií. Tato zobrazovací metoda bývá považována za „zlatý standard“.

¹²³I či ¹³¹I-MIBG (**metaiodobenzylguanidin**) je syntetický analog norepinefrinu a guanetidinu. V diagnostice neuroendokrinních nádorů (včetně MTC) je dávana přednost značení jodem 123 pro jeho nižší radiační zátěž a získání kvalitnějších snímků. Senzitivita vyšetření pro MTC je poměrně nízká (25–40 %), ale při pozitivní akumulaci lze ho využít v terapii, podáním tzv. terapeutického MIBG, což je MIBG značený jodem 131.

S rozvojem moderního přístrojového vybavení, s možností tomografického zpracovávání obrazů, se na pracovištích nukleární medicíny stále častěji setkáváme se **scintigrafickou diagnostikou adenomů příštítných tělísek**. Rozlišovací schopnost současných gamakamer je kolem 1 cm, takže scintigraficky dokážeme zobrazit pouze zvětšená příštítná tělíska. Alternativou zůstává dobře dostupné sonografické vyšetření, přestože jeho výtečnost pro lokalizaci adenomu příštítného tělíska nemusí být vždy vysoká. Důvodem může být změněná echogenita příštítného tělíska, popřípadě jeho mediastinální uložení (zejména dolních tělísek), které je pro sonografii prakticky nepřístupné [4]. Rovněž intratyreoidální lokalizace tělíska bývá pro sonografickou diagnostiku obtížná. S výhodou je provedení punkční aspirační biopsie předpokládaného tělíska se stanovením parathormonu v punktátu. Senzitivita sonografického vyšetření je pro adenomy 70–90 %, u hyperplastických tělísek bývá o něco nižší [3].

Jako jedna z výhodných metod pro zobrazení adenomů příštítných tělí-

sek zůstává scintigrafie, která poskytuje informaci nejen o lokalizaci příštítného tělíska, ale i o jeho funkční aktivitě. Používají se metody subtrakční či dvoufázová scintigrafie MIBI.

K subtrakční scintigrafii se užívá nejčastěji ²⁰¹Tl-chloridu a ¹²³I nebo ^{99m}Tc-pertechnetátu. Zatímco se ve tkáních štítné žlázy a příštítných tělísek dobře akumuluje ²⁰¹Tl-chlorid, radiojod a ^{99m}Tc-pertechnetát se akumuluje pouze ve štítné žláze. Odečtem těchto dvou obrazů zůstává akumulace pouze v místě lokalizace adenomu.

V poslední době se nejběžněji využívá, vzhledem k příznivým cenovým relacím, tzv. **dvoufázové scintigrafie ^{99m}Tc MIBI**. Obraz časného MIBI, které se provádí za 10 min po podání radiofarmaka, ukazuje současnou akumulaci v tyreoidální i paratyreoidální tkáni. Rychlost vyplavení radiofarmaka ze štítné žlázy je vyšší než z adenomatózně změněného příštítného tělíska, takže na záznamu provedeném po 2 hodinách od aplikace radiofarmaka, je ložisková akumulace patrná pouze v příštítném tělisku. Specifická metoda je vysoká.

Z ostatních indikací, kdy lze využít znalostí nukleární medicíny, má své místo již jen vyšetření **dřene nadledvin** a **pozitronová emisní tomografie**.

Vyšetření dřene nadledvin je zaměřeno na detekci feochromocytomu [1]. Vhodným radiofarmakem pro diagnostickou scintigrafii v této indikaci je OctreoScan, popř. ¹²³I-MIBG.

Pozitronová emisní tomografie využívá v klinice nejčastěji radiofarmaka ¹⁸F-FDG (**fluorodeoxyglukózu**). Jde o funkční vyšetření založené na principu zvýšeného vychytávání radiofarmaka v metabolicky aktivních tkáních, které jsou schopny zvýšenou měrou vychytávat, akumulovat a užívat glukózu. Pozitivní

akumulace FDG v tumoru je závislá na stupni jeho fosforylace, vlastním metabolismu glukózy a perfuzi v tumoru. V onkologii štítné žlázy existují práce, které ukazují na možnost využití této metody k lokalizační diagnostice uzlinových syndromů na krku a v mediastinu. Zejména se hodí pro diagnostiku a monitorování radiojod nekumulujících tumorů či u hůře diferencovaných karcinomů štítné žlázy.

Literatura

1. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R et al. L Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. J Endocrinol Invest 2005; 28(Suppl 11): 132–136.
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006; 154: 787–803.
3. Alexandrides TK, Kouloubi K, Vagenakis AG et al. The value of scintigraphy and ultrasonography in the preoperative localization of parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism and concomitant thyroid disease. Hormones (Athens) 2006; 5: 42–51.
4. Milas M, Mensah A, Alghoul M et al. The impact of office neck ultrasonography on reducing unnecessary thyroid surgery in patients undergoing parathyroidectomy. Thyroid 2005; 15: 1055–1059.
5. Kucuk ON, Gultekin SS, Aras G et al. Radioiodine whole-body scans, thyroglobulin levels, ^{99m}Tc-MIBI scans and computed tomography: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer. Nucl Med Commun 2006; 27: 261–266.
6. Peixoto Callejo I, Americo Brito J, Zagalo CM et al. Medullary thyroid carcinoma: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. Clin Transl Oncol 2006; 8: 435–443.

doc. MUDr. Petr Vlček, CSc.
www.fnmotol.cz
e-mail: petr.vlcek@lfmotol.cz

Doručeno do redakce: 29. 6. 2006