

# RADIOFARMAKA PRO DIAGNOSTIKU A TERAPII NEUROENDOKRINNÍCH NÁDORŮ

PAVEL ŠVEC a MARTIN HRUBÝ

Ústav makromolekulární chemie AV ČR, v.v.i., Heyrovského nám. 2, 162 06 Praha 6  
mhruby@centrum.cz

Došlo 28.4.16, přijato 22.6.16.

**Klíčová slova:** neuroendokrinní nádory, radiofarmaka, somatostatin, fluordeoxyglukosa, m-jodbenzylguanidin, fluordihydroxyfenylalanin, 5-hydroxytryptofan, exendin

## Obsah

1. Úvod
2. Neuroendokrinní systém
3. Neuroendokrinní nádory
4. Radiofarmaka pro neuroendokrinní nádory
  - 4.1. Deriváty somatostatinu
  - 4.2. 2-Deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluor-D-glukosa
  - 4.3. Radiojodovaný 1-(3-jodbenzyl)guanidin
  - 4.4. 2- $^{18}\text{F}$ fluor-5-hydroxy-L-tyrosin
  - 4.5. 5-Hydroxy- $[\beta\text{-}^{11}\text{C}]$ -L-tryptofan
  - 4.6.  $^{111}\text{In}$ -Exendin a  $^{68}\text{Ga}$ -exendin
5. Závěr

## 1. Úvod

V současné době hrají v léčbě nádorových onemocnění nepostradatelnou roli diagnostické a terapeutické nástroje nukleární medicíny<sup>1</sup> včetně radionuklidových zobrazovacích metod jako je planární scintigrafie, jednofotonová emisní výpočetní tomografie (SPECT) a pozitronová emisní tomografie (PET) (cit.<sup>2</sup>). Radionuklidové zobrazovací metody využívají radioaktivně značené látky coby zobrazovací činidla, s jejichž pomocí je možné v reálném čase pozorovat biochemické změny ve tkáních (tzv. funkční zobrazovací metody) a detegovat specifické biomolekuly až na úrovni pikomolárních koncentrací<sup>3</sup>. Diagnostická a terapeutická radiofarmaka lze obecně rozdělit do dvou skupin. První skupina zahrnuje složitější biomolekuly, např. monoklonální protilátky, peptidy a oligonukleotidy, které slouží jako cílicí struktury. Tyto cílicí struktury jsou pak konjugovány s malými organickými molekulami obsahujícími radionuklid (viz tab. I, II a III), pokud možno bez negativního vlivu na biologickou aktivitu původní biomolekuly<sup>3</sup> (v případě protilátek a peptidů obsahujících tyrosinové zbytky lze využít také přímou elektrofilní radiojodaci nebo radiobromaci<sup>4,5</sup>). Druhou skupinu radiofarmak pak tvoří malé molekuly často odvozené od již zavedených léčiv či přírodních látek<sup>3</sup>, jež mohou být radioaktivně značeny záměnou jednoho z atomů za jeho odpovídající radioaktivní izotop (např.  $^{11}\text{C}$ cholin) nebo vnesením radionuklidu jiného prvku (např.  $^{18}\text{F}$ fluormethylcholin). V tomto přehledném článku se věnujeme radiofarmakům pro diagnostiku a terapii neuroendokrinních nádorů („neuroendocrine tumors“ – NET), které tvoří méně běžnou, avšak velmi heterogenní<sup>6</sup> skupinu nádorových onemocnění, na níž lze dobře demonstrovat některé z přístupů pro cílenou akumulaci radionuklidů do nádorové tkáně.

Tabulka I  
Nejčastěji používané nuklidy pro PET zobrazování<sup>2,7,8</sup>

Nuklid	$t_{1/2}$	Typ přeměny	Max. $E$ [MeV]
$^{11}\text{C}$	20 min	$\beta^+$ (100 %)	0,97
$^{13}\text{N}$	10 min	$\beta^+$ (97 %)	1,20
$^{15}\text{O}$	2 min	$\beta^+$ (100 %)	1,74
$^{18}\text{F}$	110 min	$\beta^+$ (97 %)	0,64
$^{64}\text{Cu}$	12,7 h	$\beta^+$ (18 %)/EC (43 %)/ $\beta^-$ (39 %)	0,66
$^{68}\text{Ga}$	68 min	$\beta^+$ (89 %)/EC (11 %)	1,90
$^{76}\text{Br}$	16,2 h	$\beta^+$ (57 %)/EC (43 %)	4,00
$^{124}\text{I}$	4,18 d	$\beta^+$ (22 %)/EC (78 %)	2,14

Tabulka II  
Nejčastěji používané nuklidy pro SPECT zobrazování<sup>2,7,8</sup>

Nuklid	$t_{1/2}$	Typ přeměny	Hlavní $E$ $\gamma$ -záření [MeV]
<sup>123</sup> I	13,2 h	EC (100 %)	0,16
<sup>99m</sup> Tc	6,0 h	Izomerní přechod	0,14
<sup>111</sup> In	67,9 h	EC (100 %)	0,17/0,25
<sup>67</sup> Ga	78,3 h	EC (100 %)	0,09/0,19/0,30
<sup>201</sup> Tl	73,1 h	EC (100 %)	0,17

Tabulka III  
Vybrané terapeuticky využívané nuklidy<sup>7,8</sup>

Nuklid	$t_{1/2}$	Typ přeměny	Max. $E$ [MeV]
<sup>131</sup> I	8,02 d	$\beta^-$ (100 %)	0,81
<sup>90</sup> Y	64,0 h	$\beta^-$ (100 %)	2,27
<sup>177</sup> Lu	6,65 d	$\beta^-$ (100 %)	0,50

## 2. Neuroendokrinní systém

Neuroendokrinní systém zahrnuje buňky nesoucí některé znaky neuronů schopné v reakci na vnější signály vylučovat neurotransmitery či látky hormonální povahy. Koncept neuroendokrinních buněk byl zaveden v 60. letech 20. století díky výzkumu A. G. E. Pearse a spol., kteří zjistili, že C-buňky štítné žlázy produkující nově objevený hormon kalcitonin sdílejí některé vlastnosti buněk nacházejících se v hypofýze<sup>9</sup>. Tyto vlastnosti zahrnují zvýšenou syntézu polypeptidů a aromatických aminů, a také mechanismy pro příjem a dekarboxylaci prekurzorových aromatických aminokyselin. Díky těmto vlastnostem byly původně tyto buňky označeny jako „APUD“ („amine precursor uptake and decarboxylation“)<sup>10,11</sup>.

Nejdůležitějšími centry neuroendokrinního systému jsou hypothalamus a hypofýza, další neuroendokrinní žlázou nacházející se v mozku je šišinka<sup>12</sup>. Mezi žlázy s vnitřní sekrecí, které řadíme k neuroendokrinnímu systému, patří také např. příštítná tělíska, dřeň nadledvin a paraganglia<sup>13</sup>.

Shluky neuroendokrinních buněk s důležitými funkcemi se vyskytují i v dalších žlázách, například ve štítné žláze (rozptýlené C-buňky produkující kalcitonin) a v Langerhansových ostrůvcích slinivky břišní ( $\alpha$ -buňky vytvářející glukagon,  $\beta$ -buňky vytvářející insulin,  $\delta$ -buňky vytvářející somatostatin, PP-buňky vytvářející pankreatický polypeptid a  $\epsilon$ -buňky produkující ghrelin) (cit.<sup>13</sup>).

Buňky difuzního neuroendokrinního systému se dále nachází v určitém množství téměř ve všech orgánech, zejména v gastrointestinálním traktu, bronchopulmonálním traktu, brzlíku, kůži, prostatě, varlatech a vaječnicích<sup>14</sup>. Látky vylučované buňkami neuroendokrinního systému mohou být jak endokrinní (sekrece do krve, působí systémově), tak parakrinní (působí v místě vzniku) povahy<sup>10</sup>. Původní hypotéza, že všechny buňky neuroendokrinního

systému pochází vývojově z neurální lišty, byla vyvrácena, i když např. buňky extraadrenálních paraganglií a dřeň nadledvin skutečně jsou neuroektodermálního původu<sup>10</sup>.

## 3. Neuroendokrinní nádory

Neuroendokrinní nádory se od běžných epitelových nádorů liší svým histogenetickým původem, mikroskopickým obrazem i biologickým chováním<sup>15</sup>. Vzhledem k histogenetické podobnosti s buňkami difuzního neuroendokrinního systému a s buňkami Langerhansových ostrůvků mají NET často schopnost hromadit, produkovat a uvolňovat látky hormonální povahy<sup>6,11,15</sup>. Tyto vlastnosti mohou být podle typu neuroendokrinního nádoru demonstrovány např. vznikem tzv. karcinoidního syndromu (projevuje se flushem a průjmem) či Zollinger-Ellisonova syndromu (projevy gastrinomu produkujícího hormonu gastrin, který v žaludku stimuluje sekreci HCl). Mezi další typy NET patří mimo jiné insulinom, glukagonom, VIP-om, PP-om, somatostatinom, CRH-om, kalcitoninom, GHRH-om, neurotensinom a další<sup>6,11,15</sup>.

Buňky neuroendokrinního nádoru silně produkující určitý hormon nemusí vždy nevyhnutelně pocházet pouze ze tkáně, která tento hormon za fyziologických podmínek vytváří přednostně. Díky některým mutacím mohou NET nést morfologické a funkční znaky odlišných tkání<sup>10</sup>.

## 4. Radiofarmaka pro neuroendokrinní nádory

### 4.1. Deriváty somatostatinu

Somatostatin (SS) je hormon inhibující uvolňování hormonů hypofýzy (např. růstový hormon nebo thyrotropní hormon) a některých gastroenteropankreatických

hormonů (např. insulinu, glukagonu, CCK – cholecystokininu nebo VIP – vazomotorního intestinálního peptidu)<sup>16,17</sup>. Jedná se o peptid obsahující buď 14 nebo 28 aminokyselin (SS-14 a SS-28). SS-28 obsahuje dvakrát se opakující sekvenci aminokyselin SS-14. Obě varianty somatostatinu jsou proteolyticky syntetizovány z prosomatostatinu a liší se svými biologickými účinky. SS-14 je přednostně syntetizován v hypothalamu, kdežto SS-28 vzniká především v trávicím traktu<sup>16</sup>. Dva cysteinové zbytky spolu v molekule SS-14 tvoří disulfidický můstek. U člověka je známo pět typů somatostatinových receptorů – SSR1, SSR2, SSR3, SSR4 a SSR5; u všech těchto receptorů se jedná o receptory spřažené s G-proteinem (GPCR)<sup>16</sup>.

Většina NET hyperexprimuje na svém povrchu somatostatinové receptory, zejména typ SSR2, hyperexprese SSR2 se však liší mezi jednotlivými typy neuroendokrinních nádorů<sup>18</sup>.

Těto vlastnosti se již delší dobu využívá k cílení diagnostických a terapeutických radiofarmak. Prvním dostupným analogem somatostatinu používaným k léčbě NET byl syntetický oktapeptid oktreotid (viz obr. 1) s vysokou afinitou k SSR2 a SSR5 a s částečnou afinitou také k SSR3. Mírnými obměnami struktury, jako je tomu u lanreotidu a pasireotidu, lze dosáhnout změněné afinity k různým SSR receptorům a delšího biologického poločasu<sup>19</sup>.

První pokus o scintigrafické vyšetření cílicí na somatostatinové receptory byl uskutečněn v roce 1989 za pomoci [<sup>123</sup>I-L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotidu (elektrofilně radiojodován tyrosinový zbytek)<sup>20</sup>. S tímto radiofarmakem bylo dosaženo 80–90% úspěšnosti při zjišťování karcinoidů a pankreatických NET. [<sup>123</sup>I-L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotid však vykazoval mimo poměrně složité přípravy také další problémy pramenící z poměrně rychlé hepatobiliární exkrece, která způsobuje nespecifickou akumulaci radioaktivity v játrech a střevech. Tato vlastnost [<sup>123</sup>I-L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotidu výrazným způsobem znesnadňovala interpretaci výsledků scintigrafického i SPECT vyšetření<sup>21</sup>.

[<sup>123</sup>I-L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotid byl z těchto důvodů nahrazen <sup>111</sup>In-pentetreotidem, který využívá komplexace radioaktivního <sup>111</sup>In diethylentriaminpentaoctovou kyselinou váza-

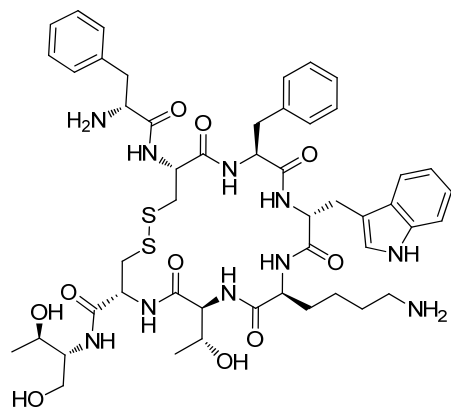
nou amidovou vazbou na fenylalaninový zbytek molekuly oktreotidu. <sup>111</sup>In-pentetreotid je v dnešní době celosvětově nejpoužívanějším<sup>19</sup> a v České republice zároveň i jediným registrovaným<sup>22</sup> radiofarmakem pro planární scintigrafii a SPECT cílicím na somatostatinové receptory (OctreoScan<sup>0</sup>).

Méně často aplikovaným alternativním scintigrafickým a SPECT zobrazovacím činidlem k <sup>111</sup>In-pentetreotidu je např. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotid, který využívá namísto cyklotronového <sup>111</sup>In pohodlněji dostupné <sup>99m</sup>Tc (<sup>99</sup>Mo ® <sup>99m</sup>Tc generátory). Citlivost <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotidu může být srovnání s <sup>111</sup>In-pentetreotidem mírně vyšší<sup>23,24</sup>.

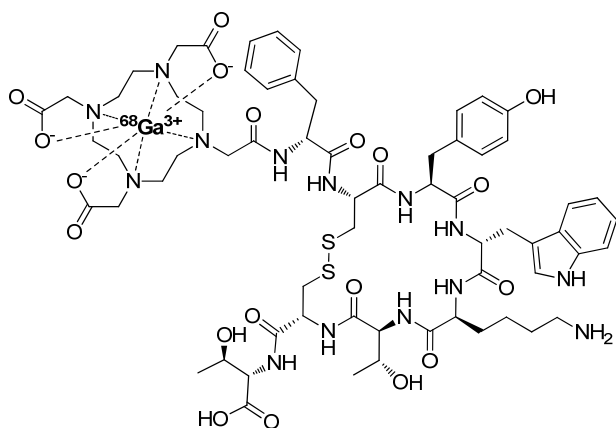
Internalizace somatostatinového receptoru spolu s navázaným ligandem (radiofarmakem) byla dříve pokládána za nezbytnou podmínku pro úspěšné zobrazování. Nové preklinické studie však ukazují, že k zobrazování pomocí somatostatinových receptorů (SRI) lze využít i antagonisty somatostatinového receptoru, u kterých k internalizaci nedochází. Studie naznačují, že antagonistická analoga somatostatinu obsazují větší množství receptorů a disociace komplexu ligand-receptor je v jejich případě pomalejší, což vede k silnému a pravděpodobně i děletrvajícimu signálu. Studie porovnávající <sup>111</sup>In-pentetreotid s antagonistou somatostatinového receptoru <sup>111</sup>In-DOTA-pNO<sub>2</sub>-L-Phe-c(D-Cys-L-Tyr-D-Trp-L-Lys-L-Thr-L-Cys)-D-Tyr-NH<sub>2</sub> (<sup>111</sup>In-DOTA-BASS) ukázala na vyšší účinnost antagonisty (odhaleno 25 z 28 lézí oproti 17 z 28 lézí), přičemž množství radiofarmaka navázaného na nádorové buňky bylo až čtyřikrát vyšší<sup>25,26</sup>.

Z důvodu inherentně nižší citlivosti SPECT oproti PET zobrazování byly učiněny také pokusy o využití analog somatostatinu obsahujících v molekule nuklid <sup>18</sup>F (cit.<sup>27</sup>). Ten je z fyzikálního hlediska téměř ideálním radionuklidem pro PET vzhledem k vysokému procentu přeměn za uvolnění pozitronu (97 %) a díky relativně nízké energii (0,63 MeV) má vznikající pozitron v tkáni poměrně malý dolet (< 3 mm), což výrazně přispívá ke zvýšené kvalitě obrazu a jeho menšímu „rozostření“<sup>19</sup>. Takovým otestovaným analogem somatostatinu je Gluc-Lys-[(<sup>18</sup>F-propionyl)-Tyr<sup>3</sup>]oktreotát, který vykazoval v porovnání se <sup>111</sup>In-pentetreotidem výrazně lepší výsledky a nejlepšího poměru signálu k pozadí bylo dosaženo už po uplynutí 16 min. Příprava tohoto radiofarmaka je však velmi náročná a poskytuje špatné výtěžky<sup>27</sup>.

Jedním z dalších možných přístupů pro přípravu radiofarmak na bázi somatostatinu pro PET je navázání makrocyclického chelátoru DOTA (1,4,7,10-tetraazacyklo-dodekan-1,4,7,10-tetraoctová kyselina) na somatostatinová analoga. Chelátor DOTA patří do skupiny cyklenových ligandů umožňuje tvorbu kineticky velmi stabilních komplexů s dvojmocnými a trojmocnými kationty<sup>28,29</sup>. Vysoká kinetická stabilita takových komplexů s kationty radionuklidů je nezbytným předpokladem pro jejich úspěšnou aplikaci, neboť v krevní plasmě se vyskytují kompetující ionty v koncentracích o mnoho řádů vyšších. Mezi klinicky zkoumanými deriváty jsou např. <sup>68</sup>Ga-DOTA-oktreotid (<sup>68</sup>Ga-DOTAOC), <sup>68</sup>Ga-DOTA-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotid



Obr. 1. Oktreotid

Obr. 2.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotát ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE)

( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-[L-1-Nal<sup>3</sup>]oktreotid ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC),  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotát ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, obr. 2) a  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotát ( $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE). Všechna tato analoga somatostatinu vykazují zanedbatelnou afinitu vůči SSR1 a nejsilnější afinita u všech derivátů je vůči SSR2.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC vykazuje oproti ostatním derivátům vysokou afinitu také k receptorům SSR3 a SSR5. Jeho vyšší lipofilita ovšem způsobuje zvýšenou nespecifickou akumulaci v játrech<sup>19</sup>.

Již zmíněná radiofarmaka na bázi  $^{68}\text{Ga}$  a  $^{64}\text{Cu}$  vykazují lepší výsledky pro detekci NET než  $^{111}\text{In}$ -pentetretid a zároveň dovolují dosažení nižších dávek ionizujícího záření obdržených pacientem při vyšetření. Tato radiofarmaka umožňují natolik dobrou detekci nádorových ložisek hyperexprimujících somatostatinové receptory, že vykazují lepší výsledky při odhalování kostních metastáz než běžně používané přípravky na bázi difosfonátů značených pomocí  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (např.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metylenbis(fosfonát)) a jsou pro detekci kostních metastáz dokonce citlivější i než vyšetření pomocí  $\text{Na}^{18}\text{F}$  (cit.<sup>19</sup>).

Použití  $^{68}\text{Ga}$  jako zářiče v těchto radiofarmakách také představuje obrovskou výhodu díky komerční dostupnosti generátorů pro tento nuklid (generátor  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ). Vzhledem ke krátkému poločasu přeměny (68 min) však není možné provádět smysluplné snímkování ve dvou časových bodech. Snímkování ve dvou časových bodech je umožněno při použití  $^{64}\text{Cu}$ -DOTA-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotátu ( $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE, poločas přeměny 12,7 h), nicméně za cenu vyšší radiační dávky pro pacienta kvůli nízkému podílu radioaktivních přeměn uvolňujících pozitron (18 % oproti 89 % u  $^{68}\text{Ga}$ )<sup>19</sup>.

Pokud je diagnostickým radiofarmakem na bázi DOTA analog somatostatinu značeným  $^{68}\text{Ga}$  nebo  $^{64}\text{Cu}$  zjištěna zvýšená exprese somatostatinových receptorů na povrchu nádorových buněk, lze následně pro terapii takového onemocnění použít stejného nebo podobného radiofarmaka obsahujícího chelátované ionty  $^{90}\text{Y}$  či  $^{177}\text{Lu}$ .  $^{90}\text{Y}$  a  $^{177}\text{Lu}$  emitují  $\beta^-$  záření, které je schopné nádorové buňky efek-

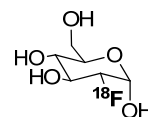
tivně ničit<sup>30</sup>. Tento přístup se v anglosaské literatuře označuje jako „peptide receptor radionuclide therapy“ (PRRT) (cit.<sup>31</sup>). V minulosti byly učiněny též pokusy o terapii pomocí vysokých dávek  $^{111}\text{In}$ -pentetretidu, které byly spíše neúspěšné především kvůli velmi krátkému doletu, a tedy i penetrační hloubce Augerových elektronů emitovaných nuklidem  $^{111}\text{In}$  (cit.<sup>31,32</sup>).

Příkladem radiofarmak využívaných pro PRRT je  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotát ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE),  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotát ( $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE) a  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotid ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC). Beta záření emitované nuklidem  $^{90}\text{Y}$  má oproti  $^{177}\text{Lu}$  vyšší energii a umožňuje hlubší a lepší penetraci u větších nádorových ložisek. Nevýhoda použití  $^{90}\text{Y}$  je však obtížné dozimetrické sledování vzhledem k absenci gama emise. Z tohoto důvodu se  $^{90}\text{Y}$  obvykle kombinuje s nuklidy  $^{86}\text{Y}$  (pozitronový zářič) nebo  $^{177}\text{Lu}$  ( $\beta^-$  a  $\gamma$ -zářič). Vhodným zvolením poměru  $^{90}\text{Y}$  a  $^{177}\text{Lu}$  v kombinovaném radiofarmaku lze navíc vhodněji nastavit dávku obdrženou v různých vrstvách tkáně a tím přizpůsobit terapii konkrétním potřebám daného pacienta<sup>31,33</sup>.

#### 4.2. 2-Deoxy-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluor-D-glukosa

2-Deoxy-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluor-D-glukosa ([ $^{18}\text{F}$ ]fluordeoxyglukosa, FDG, obr. 3) patří mezi celosvětově nejčastěji používaná radiofarmaka<sup>3</sup>. 2-Deoxy-2-fluor-D-glukosa byla poprvé připravena na půdě Univerzity Karlovy v Praze<sup>34,35</sup> a byla původně zamýšlena jako chemoterapeutikum pro léčbu rakoviny. Při biologických testech však bohužel vykazovala příliš vysokou toxicitu i vůči zdravým buňkám<sup>36,37</sup>. Obrovského úspěchu se tato molekula dočkala až díky práci, která rozpoznala potenciál [ $^{18}\text{F}$ ]fluordeoxyglukosy jako zobrazovacího činidla pro pozitronovou emisní tomografii<sup>38</sup>. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluordeoxyglukosa se přednostně hromadí v nádorových buňkách, které obvykle mají oproti zdravým buňkám vyšší metabolickou aktivitu, a tedy i zvýšený příjem glukosy<sup>36</sup>.

[ $^{18}\text{F}$ ]Fluordeoxyglukosa je stejně jako glukosa přes cytoplasmatickou membránu transportována pomocí glukosových přenašečů (GLUT). Tyto přenašeče bývají přítomny na povrchu nádorových buněk ve zvýšené míře (především GLUT-1 a GLUT-3, cit.<sup>39</sup>). [ $^{18}\text{F}$ ]Fluordeoxyglukosa je uvnitř buňky opět stejně jako běžná glukosa fosforylována hexokinásou<sup>39</sup> (tento enzym je u nádorových buněk též přítomen ve zvýšené míře<sup>40</sup>), což je prvním krokem glykolýzy. [ $^{18}\text{F}$ ]Fluordeoxyglukosa však nemůže podstoupit další krok glykolýzy katalyzovaný fosfoglukoisomerasou. To v kombinaci s faktem, že je v nádorových buňkách často snižena aktivita glukosa-6-

Obr. 3. 2-Deoxy-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluor-D-glukosa

-fosfatasy, a že 2-deoxy-2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluor-D-glukosa-6-fosfát nemůže buňku opustit, pak vede k většímu hromadění radioaktivity (tzv. „metabolic trapping“) v porovnání s okolní zdravou tkání<sup>41</sup>.

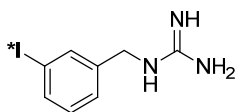
Použití [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglukosy je u NET poměrně omezeno vzhledem k tomu, že většina neuroendokrinních nádorů patří spíše mezi pomalu rostoucí<sup>19,26</sup>. Role [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglukosy je ovšem nedocenitelná u nejagresivnějších rychleji rostoucích typů NET, které neexprimují somatostatínové receptory. U takovýchto typů NET pak míra příjmu [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglukosy silně negativně koreluje s průměrnou dobou přežití<sup>19</sup>.

#### 4.3. Radiojodovaný 1-(3-jodbenzyl)guanidin

1-(3-Jodbenzyl)guanidin (*m*-jodbenzylguanidin, MIBG, obr. 4) v těle mimikuje norepinefrin a je stejným mechanismem jako norepinefrin přednostně vstřebáván např. katecholaminergními nervovými buňkami<sup>42</sup>. Tato sloučenina je z hlediska neuroendokrinních nádorů aplikovatelná zejména pro diagnostiku (SPECT a planární scintigrafie pomocí [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG a [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG) a terapii ([ $^{131}\text{I}$ ]MIBG) feochromocytomů, paragangliomů a neuroblastomů<sup>26</sup>. Podobné vlastnosti jako 1-(3-jodbenzyl)guanidin má také 1-(4-jodbenzyl)guanidin, avšak vykazuje menší metabolickou stabilitu *in vivo*<sup>43</sup>.

Data z omezeného počtu studií zabývajících se použitím [ $^{124}\text{I}$ ]MIBG naznačují, že i přes některé problematické vlastnosti<sup>44,45</sup> nuklidu  $^{124}\text{I}$  lze u [ $^{124}\text{I}$ ]MIBG PET vyšetření dosáhnout vyšší kvality obrazu než u SPECT vyšetření pomocí [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG (cit.<sup>46–48</sup>).

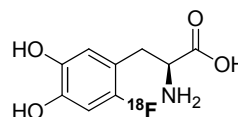
Diagnostické aplikace [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG jsou vzhledem k nižší úspěšnosti detekce lézí než při použití PET zobrazovacích činidel na bázi analog somatostatínu do budoucna diskutabilní<sup>49–51</sup>. [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG tak u NET představuje především nástroj pro posouzení vhodnosti terapie pomocí [ $^{131}\text{I}$ ]MIBG (cit.<sup>26</sup>). [ $^{123}\text{I}$ ]MIBG má ovšem i další významné použití v medicíně, a to pro zobrazování sympatické inervace např. v kardiologii<sup>52</sup>.



Obr. 4. Radiojodovaný 1-(3-jodbenzyl)guanidin

#### 4.4. 2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-5-hydroxy-L-tyrosin

2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-5-hydroxy-L-tyrosin ([ $^{18}\text{F}$ ]fluordihydroxyfenylalanin, [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA, obr. 5) je zobrazovací činidlo pro pozitronovou emisní tomografii, které je do buněk neuroendokrinních nádorů transportováno přes cytoplasmatickou membránu pomocí LAT přenašeče („large neutral amino acid transporter“)<sup>53</sup>. LAT přenašeč slouží především k dopravě aromatických aminokyselin



Obr. 5. 2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-5-hydroxy-L-tyrosin

(tryptofan, tyrosin, fenylalanin), aminokyselin s rozvětveným postranním řetězcem (valin, leucin, isoleucin) a některých dalších neutrálních aminokyselin (methionin)<sup>54</sup>.

Uvnitř buňky je [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA dekarboxylován na 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluordopamin, který je následně transportován do sekrečních vezikul pomocí vezikulárního monoaminového transportéru<sup>53</sup>. V sekretorních vezikulách je pak 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluordopamin dále metabolizován na 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluorepinefrin a 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluornorepinefrin (cit.<sup>53</sup>).

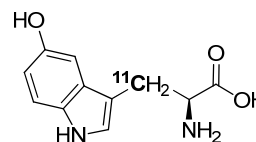
Citlivost tohoto činidla je při detekci gastroenteropancreatických NET velmi dobrá (přibližně 87 %), nicméně PET zobrazovací činidla cílicí na somatostatínové receptory ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC či  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC) dosahují ještě daleko lepších výsledků, a to dokonce i u feochromocytomů (nádor dřeně nadledvin produkující katecholaminy jako je např. dopamin a epinefrin)<sup>26</sup>.

#### 4.5. 5-Hydroxy-[ $\beta$ - $^{11}\text{C}$ ]-L-tryptofan

5-Hydroxy-[ $\beta$ - $^{11}\text{C}$ ]-L-tryptofan ([ $^{11}\text{C}$ ]-5-HTP, obr. 6) je stejně jako [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA transportován do buněk neuroendokrinních nádorů pomocí LAT přenašeče a je v nich dekarboxylován na 5-hydroxy-[ $\beta$ - $^{11}\text{C}$ ]tryptamin ([ $^{11}\text{C}$ ]-5-HT, [ $^{11}\text{C}$ ]serotonin) (cit.<sup>53</sup>).

Studie porovnávající 5-hydroxy-[ $\beta$ - $^{11}\text{C}$ ]-L-tryptofan a  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid na vzorku 54 pacientů uvádí, že při použití [ $^{11}\text{C}$ ]-5-HTP byla u 58 % pacientů nalezena neodhalená nádorová ložiska<sup>55</sup>.

Autoři další studie porovnávající [ $^{11}\text{C}$ ]-5-HTP a [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA došli k závěru, že [ $^{11}\text{C}$ ]-5-HTP byl citlivější při detekci neuroendokrinních nádorů pankreatického původu, kdežto [ $^{18}\text{F}$ ]FDOPA byl vhodnější pro NET pocházející z tenkého střeva<sup>56</sup>. [ $^{11}\text{C}$ ]-5-HTP by tak mohl být potenciálně dobrým zobrazovacím činidlem především pro insulinomy, které hyperexprimují somatostatínový receptor pouze v přibližně 60–70 % případů<sup>19,57</sup>. Komplikovanější syntéza [ $^{11}\text{C}$ ]-5-HTP vycházející z [ $^{11}\text{C}$ ]alaninu za účasti několika enzymů<sup>58,59</sup> v kombinaci s velmi krát-



Obr. 6. 5-Hydroxy-[ $\beta$ - $^{11}\text{C}$ ]-L-tryptofan

kým poločasem přeměny nuklidu  $^{11}\text{C}$  však poněkud brání širšímu použití tohoto radiofarmaka. Pro vyšetření pomocí [ $^{11}\text{C}$ ]-5-HTP je totiž nezbytná přítomnost cyklotronu vyrábějícího nuklid  $^{11}\text{C}$  v přímé blízkosti oddělení nukleární medicíny, kde je radiofarmakum aplikováno.

#### 4.6. $^{111}\text{In}$ -Exendin a $^{68}\text{Ga}$ -exendin

Exendin je peptidický hormon původně izolovaný z jedu korovce jedovatého (*Heloderma suspectum*), který je biologickými účinky podobný lidskému hormonu GLP-1 („glucagon-like peptide-1“) (cit. <sup>60</sup>). GLP-1 mimo jiné reguluje metabolismus glukosy a sekreci insulinu. Tento hormon je mimo centrální nervovou soustavu<sup>61</sup> vylučován především L-buňkami nacházejícími se ve střevech<sup>62</sup>.

Menší část insulinomů (30–50 %) neexprimuje somatostatínové receptory a je proto neodhalitelná pomocí ligandů SSR<sup>19,57</sup>. Insulinomy však na svém povrchu exprimují receptory GLP-1, které je možné využít k cílení radiofarmak. Pro tento účel byl vyvinut např. [Lys<sup>40</sup>(Ahx-DTPA- $^{111}\text{In}$ )NH<sub>2</sub>]-exendin-4 vykazující slibné výsledky<sup>63</sup>.

Jedna z nejnovějších případových studií se zabývá případem pacientky se symptomaticky silně demonstrovaným insulinomem, jehož umístění přesto zůstávalo dlouho neodhaleno. Vyšetření magnetickou rezonancí, počítačovou tomografií, endoskopickou ultrasonografií, SPECT vyšetření s použitím  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidu a  $^{111}\text{In}$ -exendinu-4 a PET vyšetření s použitím  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-[L-Tyr<sup>3</sup>]oktreotátu, a dokonce ani resekce pankreatu nebyly schopny zjistit nádorové ložisko. Umístění malého (15 mm) nádoru bylo nakonec zjištěno PET vyšetřením pomocí  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-exendinu-4. Po úspěšném chirurgickém odstranění nádoru došlo k rychlému markantnímu zlepšení stavu pacientky<sup>64</sup>.

## 5. Závěr

Cílení diagnostických a terapeutických radiofarmak do neuroendokrinních nádorů je často usnadněno specifickými vlastnostmi těchto nádorů pramenícími z jejich histogenetické podobnosti s buňkami neuroendokrinního systému. Mezi tyto specifické vlastnosti patří především schopnost hromadit a dekarboxylovat prekurzory některých biogenních aminů. Na principu zvýšeného příjmu biogenních aminů a jejich prekurzorů jsou založena diagnostická radiofarmaka jako je 1-(3-[ $^{123}\text{I}$ ]jodbenzyl)guanidin, 2-[ $^{18}\text{F}$ ]fluor-5-hydroxy-L-tyrosin nebo 5-hydroxy-[ $\beta$ - $^{11}\text{C}$ ]-L-tryptofan a terapeuticky využitelný 1-(3-[ $^{131}\text{I}$ ]jodbenzyl)guanidin. Neuroendokrinní nádory rovněž často ve zvýšené míře na svém povrchu exprimují receptory pro somatostatin. V tomto směru je již dlouho zavedeným diagnostickým radiofarmakem  $^{111}\text{In}$ -pentetreotid. Jako lepší alternativa  $^{111}\text{In}$ -pentetreotidu se do budoucna jeví deriváty na bázi somatostatínu s pozitronovými zářiči navázanými pomocí cyklenových nebo cyklamových ligandů (např.  $^{68}\text{Ga}$  a  $^{64}\text{Cu}$ -DOTATATE). Tyto deriváty lze při použití  $^{90}\text{Y}$  nebo  $^{177}\text{Lu}$  aplikovat pro účely terapie. Málo diferenciova-

né rychle rostoucí neuroendokrinní nádory, které nevykazují zvýšený příjem prekurzorových aminů ani zvýšenou přítomnost somatostatínových receptorů, lze stejně jako ostatní silně metabolicky aktivní nádory a tkáně zobrazit s pomocí [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglukosy.

*Vypracováno s finanční podporou Ministerstva školství, mládeže a tělovýchovy České republiky v rámci Národního programu udržitelnosti I (NPU I), Projekt POLY-MAT LO1507.*

#### Seznam zkratk

APUD	buňky se zvýšeným příjmem a dekarboxylací aminových prekurzorů
CCK	cholecystokinin
CRH	kortikoliberin
DOTA	1,4,7,10-tetraazacyklododekan-1,4,7,10-tetraoctová kyselina
DOTANOC	DOTA-[L-1-Nal <sup>3</sup> ]oktreotid
DOTAOC	DOTA-oktreotid
DOTATATE	DOTA-[L-Tyr <sup>3</sup> ]oktreotát
DOTATOC	DOTA-[L-Tyr <sup>3</sup> ]oktreotid
DTPA	diethylenetriaminpentaoctová kyselina
EDDA	ethylendiamin- <i>N,N'</i> -dioctová kyselina
FDG	2-deoxy-2-fluor-D-glukosa
FDOPA	2-fluor-5-hydroxy-L-tyrosin
GHRH	somatoliberin
GLP-1	peptid podobný glukagonu ze skupiny inkretinů
GLUT	glukosový transportér
GPCR	receptor spřažený s G-proteinem
5-HT	5-hydroxytryptamin, serotonin
5-HTP	5-hydroxy-L-tryptofan
HYNIC	6-hydrazinonikotinamid
LAT	přenašeč aminokyselin
MIBG	3-jodbenzylguanidin
NET	neuroendokrinní nádory
PET	pozitronová emisní tomografie
PP	pankreatický polypeptid
PRRT	radiopeptidová terapie
SPECT	jednofotonová emisní výpočetní tomografie
SRI	zobrazovací metody využívající somatostatínové receptory
SS	somatostatin
SSR	somatostatínový receptor
VIP	vazoaktivní intestinální peptid

#### LITERATURA

- Hasegawa B. H., Zaidi H., v knize: *Quantitative Analysis in Nuclear Medicine Imaging* (Zaidi H., ed.), kap. 1. Springer US, Singapur 2006.
- Pimlott S. L., Sutherland A.: *Chem. Soc. Rev.* 40, 149 (2011).
- Ametamey S. M., Honer M., Schubiger P. A.: *Chem. Rev.* 108, 1501 (2008).
- Coenen H. H., Mertens J., Mazière B.: *Radioionida-*

- tion Reactions for Pharmaceuticals: Compendium for Effective Synthesis Strategies*, kap. 4.2. Springer Netherlands, Nizozemsko 2006.
5. Sundin J., Tolmachev V., Kozirowski J., Carlsson J., Lundqvist H., Welt S., Larson S., Sundin A.: *Nucl. Med. Biol.* **26**, 923 (1999).
  6. Kunz P. L.: *J. Clin. Oncol.* **33**, 1855 (2015).
  7. Coenen H. H., Mertens J., Mazière B.: *Radioiodination Reactions for Pharmaceuticals: Compendium for Effective Synthesis Strategies*, str. 101. Springer Netherlands, Nizozemsko 2006.
  8. Ramogida C. F., Orvig C.: *Chem. Commun.* **49**, 4720 (2013).
  9. Pearse A. G.: *Vet. Rec.* **79**, 587 (1966).
  10. Tischler A. S.: *Toxicol. Pathol.* **17**, 307 (1989).
  11. de Herder W. W., Rehfeld J. F., Kidd M., Modlin I. M.: *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **30**, 149 (2016)
  12. Thomas, P.: *Endocrine Gland Development and Disease*. Elsevier, USA 2013.
  13. Grizzle W. E.: *J. Histotechnol.* **19**, 225 (1996).
  14. Lloyd R. V.: *Endocr. Pathol.* **7**, 323 (1996).
  15. Tomášek, J.: *Neuroendokrinní tumory*. <https://www.mou.cz/7-neuroendokrinni-tumory/f94>, staženo 20. 1. 2016.
  16. Sheridan M. A., Kittilson J. D., Slagter B. J.: *Am. Zool.* **40**, 269 (2000).
  17. Herzig K. H., Louie D. S., Owyang C.: *Am. J. Physiol.: Gastrointest. Liver Physiol.* **266**, G1156-G1161 (1994).
  18. Reubi J. C., Waser B., Schaer J. C., Laissue J. A.: *Eur. J. Nucl. Med.* **28**, 836 (2001).
  19. Johnbeck C. B., Knigge U., Kjær A.: *Future Oncol.* **10**, 2259 (2014).
  20. Krenning E. P., Breeman W. A. P., Kooij P. P. M., Lameris J. S., Bakker W. H., Koper J. W., Ausema L., Reubi J. C., Lamberts S. W. J.: *The Lancet* **333**, 242 (1989).
  21. Krenning E. P., Bakker W. H., Kooij P. P. M., Breeman W. A. P., Oei H. Y., de Jong M., Reubi J. C., Visser T. J., Bruns C., Kwekkeboom D. J., Reijs A. E. M., van Hagen P. M., Koper J. W., Lamberts S. W. J.: *J. Nucl. Med.* **33**, 652 (1992).
  22. Státní ústav pro kontrolu léčiv. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz), staženo 25. 1. 2016.
  23. Gabriel, M., Decristoforo, C., Donnemiller E., Ulmer H., Wafah-Rychlinski C., Mather S. J., Moncayo R.: *J. Nucl. Med.* **44**, 708 (2003).
  24. Hubalewska-Dydejczyk A., Fröss-Baron K., Mikołajczak R., Maecke H. R., Huszno B., Pach D., Sowa-Staszczak A., Janota B., Szybiński P., Kulig J.: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **33**, 1123 (2006).
  25. Wild, D., Fani M., Behe M., Brink I., Rivier J. E. F., Reubi J. C., Maecke H. R., Weber W. A.: *J. Nucl. Med.* **52**, 1412 (2011).
  26. Kjær A., Knigge U.: *Scand. J. Gastroenterol.* **50**, 740 (2015).
  27. Meisetschlager G., Poethko T., Stahl A., Wolf I., Scheidhauer K., Schottelius M., Herz M., Wester H. J., Schwaiger M.: *J. Nucl. Med.* **47**, 566 (2006).
  28. Byegård J., Skarnemark G., Skälberg M.: *J. Radioanal. Nucl. Chem.* **241**, 281 (1999).
  29. Loncin M. F., Desreux J. F., Merciny E.: *Inorg. Chem.* **25**, 2646 (1986).
  30. de Jong M., Breeman W. A., Valkema R., Bernard B. F., Krenning E. P.: *J. Nucl. Med.* **46 Suppl 1**, 13s (2005).
  31. Baum R. P., Puranik A. D., Kulkarni H. R.: *Int. J. Endocr. Oncol.* **2**, 151 (2015).
  32. van der Zwan W. A., Bodei L., Mueller-Brand J., de Herder W. W., Kvols L. K., Kwekkeboom D. J.: *Eur. J. Endocrinol.* **172**, R1-R8 (2015).
  33. Seregni E., Maccauro M., Chiesa C., Mariani L., Pascali C., Mazzaferro V., Braud F., Buzzoni R., Milione M., Lorenzoni A., Bogni A., Coliva A., Vullo S. L., Bombardieri E.: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **41**, 223 (2013).
  34. Pacák J., Točík Z., Černý M.: *J. Chem. Soc. D* **1969**, 77.
  35. Pacák, J., Černý M.: *Chem. Listy* **96**, 704 (2002).
  36. Pacák J., Černý M.: *Mol. Imaging Biol.* **4**, 352 (2002).
  37. Bessell E. M., Courtenay V. D., Foster A. B., Jones M., Westwood J. H.: *Eur. J. Cancer* **9**, 463 (1973).
  38. Nutt R.: *Mol. Imaging Biol.* **4**, 11 (2002).
  39. Ak I., Stokkel M. M. P., Pauwels J. E. K.: *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **126**, 560 (2000).
  40. Monakhov N. K., Neistadt E. L., Shavlovskii M. M., Shvartsman A. L., Neifakh S. A.: *J. Natl. Cancer Inst.* **61**, 27 (1978).
  41. Oehr P., v knize: *PET in Oncology: Basics and Clinical Application* (Ruhlmann J., Lee J. F., Oehr P., Tannert M. W., Biersack H. J., ed.), kap. 3. Springer-Verlag, Berlin 1999.
  42. Mairs R. J., Boyd M.: *Nucl. Med. Biol.* **35 (Suppl. 1)**, S9-S20 (2008).
  43. Wieland D. M., Mangner T. J., Inbasekaran M. N., Brown L. E., Wu J. L.: *J. Med. Chem.* **27**, 149 (1984).
  44. Holland J. P., Williamson M. J., Lewis J. S.: *Mol. Imaging* **9**, 1 (2010).
  45. Belov V. V., Bonab A. A., Fischman A. J., Heartlein M., Calias P., Papisov M. I.: *Mol. Pharmaceutics* **8**, 736 (2011).
  46. Cistaro A., Quartuccio N., Caobelli F., Piccardo A., Paratore R., Coppolino P., Sperandeo A., Arnone G., Ficola U.: *Nucl. Med. Rev. Cent. East. Eur.* **18**, 102 (2015).
  47. Hartung-Knemeyer V., Rosenbaum-Krumme S., Buchbender C., Poppel T., Brandau W., Jentzen W., Antoch G., Forsting M., Bockisch A., Kuhl H.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 3833 (2012).
  48. Lee C. L., Wahnische H., Sayre G. A., Cho H. M., Kim H. J., Hernandez-Pampaloni M., Hawkins R. A., Dannon S. F., VanBrocklin H. F., Itsara M., Weiss W. A., Yang X., Haas-Kogan D. A., Matthay K. K., Seo Y.: *Med. Phys.* **37**, 4861 (2010).
  49. Naswa N., Sharma P., Nazar A. H., Agarwal K. K.,

- Kumar R., Ammini A. C., Malhotra A., Bal C.: *Eur. Radiol.* **22**, 710 (2012).
50. Maurice J. B., Troke R., Win Z., Ramachandran R., Al-Nahhas A., Naji M., Dhillo W., Meeran K., Goldstone A. P., Martin N. M., Todd J. F., Palazzo F., Tan T.: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **39**, 1266 (2012).
  51. Kroiss A., Putzer D., Uprimny C., Decristoforo C., Gabriel M., Santner W., Kranewitter C., Warwitz B., Waitz D., Kendler D., Virgolini I. J.: *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **38**, 865 (2011).
  52. Tamaki N., Yoshinaga K.: *J. Nucl. Cardiol.* **18**, 135 (2011).
  53. Koopmans K. P., Neels O. N., Kema I. P., Elsinga P. H., Links T. P., de Vries E. G., Jager P. L.: *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **71**, 199 (2009).
  54. Yanagida O., Kanai Y., Chairoungdua A., Kim D. K., Segawa H., Nii T., Cha S. H., Matsuo H., Fukushima J.-i., Fukasawa Y., Tani Y., Taketani Y., Uchino H., Kim J. Y., Inatomi J., Okayasu I., Miyamoto K.-I., Takeda E., Goya T., Endou H.: *Biochim. Biophys. Acta, Biomembr.* **1514**, 291 (2001).
  55. Orlefors H., Sundin A., Garske U., Juhlin C., Oberg K., Skogseid B., Langstrom B., Bergstrom M., Eriksson B.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 3392 (2005).
  56. Koopmans K. P., Neels O. C., Kema I. P., Elsinga P. H., Sluiter W. J., Vanghillewe K., Brouwers A. H., Jager P. L., de Vries E. G.: *J. Clin. Oncol.* **26**, 1489 (2008).
  57. Krenning E. P., Kwekkeboom D. J., Bakker W. H., Breeman W. A. P., Kooij P. P. M., Oei H. Y., Hagen M., Postema P. T. E., Jong M., Reubi J. C., Visser T. J., Reijs A. E. M., Hofland L. J., Koper J. W., Lamberts S. W. J.: *Eur. J. Nucl. Med.* **20**, 716 (1993).
  58. Ikemoto M., Sasaki M., Haradahira T., Yada T., Omura H., Furuya Y., Watanabe Y., Suzuki K.: *Appl. Radiat. Isot.* **50**, 715 (1999).
  59. Neels O. C., Jager P. L., Koopmans K. P., Eriks E., de Vries E. G. E., Kema I. P., Elsinga P. H.: *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **49**, 889 (2006).
  60. Eng J., Kleinman W. A., Singh L., Singh G., Raufman J. P.: *J. Biol. Chem.* **267**, 7402 (1992).
  61. Trapp S., Richards J. E.: *Curr. Opin. Pharmacol.* **13**, 964 (2013).
  62. Holst J. J.: *Physiol. Rev.* **87**, 1409 (2007).
  63. Wicki A., Wild D., Storch D., Seemayer C., Gotthardt M., Behe M., Kneifel S., Mihatsch M. J., Reubi J. C., Mäcke H. R., Christofori G.: *Clin. Cancer Res.* **13**, 3696 (2007).
  64. Cuthbertson D. J., Banks M., Khoo B., Antwi K., Christ E., Campbell F., Raraty M., Wild D.: *Clin. Endocrinol.* **84**, 789 (2016).

**P. Švec and M. Hrubý** (*Institute of Macromolecular Chemistry, AS CR, v.v.i., Prague*): **Radiopharmaceuticals for Diagnostics and Therapy of Neuroendocrine Tumors**

This article provides a general overview of radiopharmaceuticals for diagnostics and therapy of neuroendocrine tumors. These agents employ specific differences between neuroendocrine tumors and normal tissues on the cellular level. Individual radiopharmaceuticals demonstrate examples of typical strategies for targeted radionuclide accumulation in tumor cells.