

**ČESKÉ VYSOKÉ  
UČENÍ TECHNICKÉ  
V PRAZE**

**FAKULTA  
BIOMEDICÍNSKÉHO  
INŽENÝRSTVÍ**



**BAKALÁŘSKÁ  
PRÁCE**

**2019**

**FILIP  
MRVÍK**



**ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE**

---

Fakulta biomedicínského inženýrství

Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva

**Současné trendy ve využívání PET radiofarmak**

**Current trends in using PET radiopharmaceuticals**

Bakalářská práce

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Radiologický asistent

Vedoucí práce: Ing. Petra Dostálová

**Filip Mrvík**

---

**Kladno, květen či červenec rok**



# ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

## I. OSOBNÍ A STUDIJNÍ ÚDAJE

Příjmení: **Mrvík** Jméno: **Filip** Osobní číslo: **465727**  
Fakulta: **Fakulta biomedicínského inženýrství**  
Garantující katedra: **Katedra zdravotnických oborů a ochrany obyvatelstva**  
Studijní program: **Specializace ve zdravotnictví**  
Studijní obor: **Radiologický asistent**

## II. ÚDAJE K BAKALÁŘSKÉ PRÁCI

Název bakalářské práce:

**Současné trendy ve využívání PET radiofarmak**

Název bakalářské práce anglicky:

**Current trends in using PET radiopharmaceuticals**

Pokyny pro vypracování:

Předmětem bakalářské práce bude vytvoření přehledu pozitronových radiofarmak, která se v současnosti klinicky či experimentálně využívají na pracovištích nukleární medicíny v ČR i ve světě. Součástí práce bude stručný přehled historie a vývoje PET diagnostiky v ČR, výhod a nevýhod PET diagnostiky oproti SPECT, popisu vlastností a možného klinického využití všech pozitronových radiofarmak registrovaných v ČR, přehled a možné klinické využití dalších radiofarmak neregistrovaných v ČR. Také bude zmíněna analýza možností uvedení těchto nových radiofarmak do praxe v České republice. Důraz bude kladen zejména na radiofarmaka značená <sup>18</sup>F, <sup>11</sup>C a <sup>68</sup>Ga včetně popisu Ge/Ga generátoru. Klinické využití radiofarmak bude popsáno jak teoreticky na základě studia odborných článků, tak na případech z pracovišť nukleární medicíny.

Seznam doporučené literatury:

- [1] KORANDA, Pavel a kol. , Nukleární medicína , Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014, ISBN 978-80-244-4031-6
- [2] PODZIMEK, František, Radiologická fyzika: fyzika ionizujícího záření, České vysoké učení technické v Praze, 2013, ISBN 978-80-01-05319-5
- [3] KŮPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL, Nukleární medicína, ed. 6 , Praha:P3K, 2015, ISBN 978-80-87343-54-8


Jméno a příjmení vedoucí(ho) bakalářské práce:

**Ing. Petra Dostálová**

Jméno a příjmení konzultanta(ky) bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: **18.02.2019**

Platnost zadání bakalářské práce: **20.09.2020**

  
prof. MUDr. Leoš Navrátil, CSc., MBA, dr.h.c.  
vedoucí katedry

  
prof. MUDr. Ivan Dylevský, DrSc.  
podpis konzultantky

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem *Současné trendy ve využívání PET radiofarmak* vypracoval samostatně pouze s použitím pramenů, které uvádím v seznamu bibliografických odkazů.

Nemám závažný důvod proti užití tohoto školního díla ve smyslu § 60 zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů.

V Kladně dne 13.05.2019

.....  
podpis

## **Poděkování**

Tímto bych rád poděkoval své vedoucí práce Ing. Petře Dostálové za trpělivost, ochotu, odborné konzultace a realizaci mé bakalářské práce, Mgr. et Mgr. Adamovi Čepovi Ph.D. za poskytnutí odborné literatury, odborné konzultace a připomínky, Ing. et Ing. Janovi Adamovi za cenné rady. Dále bych rád poděkoval MUDr. M. Jarůškové, MUDr. M. Skopalové, MUDr. A. Kafkovi za odborný popis a pomoc s kazuistikami a celkově celému oddělení nukleární medicíny PET centra Praha v Nemocnici Na Homolce.

Mimo to bych rád poděkoval své rodině za veškerou možnou podporu, trpělivost a optimismus.

## Abstrakt

Předmětem bakalářské práce je vytvoření přehledu klinicky i experimentálně využívaných radiofarmak v České republice ( $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -FLT,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA,  $^{18}\text{F}$ -NaF,  $^{18}\text{F}$ -FCV,  $^{18}\text{F}$ -FMM,  $^{18}\text{F}$ -FCH,  $^{11}\text{C}$ -MET a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC). Dále jsou zmíněna radiofarmaka užívaná v zahraničí jako je  $^{18}\text{F}$ -FMISO,  $^{18}\text{F}$ -FET,  $^{11}\text{C}$ -acetát,  $^{11}\text{C}$ -RAC,  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ ,  $^{15}\text{O}$ -voda a  $^{82}\text{Rb}$ -chlorid. V této práci je také popsána výroba/syntéza, chování v organismu, použití v nukleární medicíně a zmínění potenciálního využití na základě studií těchto radiofarmak. Poslední kapitola teoretické části je věnována novým PET radiofarmakům ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC,  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007,  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz,  $^{18}\text{F}$ -FES, protilátky značené  $^{89}\text{Zr}$  a  $^{18}\text{F}$ -B-MET) s velkým potenciálem pro diagnostiku a následnou terapii onkologických onemocnění.

Součástí práce je také popis základních fyzikálních principů PET zobrazování, výroby radionuklidů v cyklotronu a v generátorech a základních vlastností radiofarmaka.

Praktická část je zaměřena na kazuistiky všech registrovaných a v blízké budoucnosti využívaných radiofarmak v České republice z oddělení nukleární medicíny.

## Klíčová slova

PET, radiofarmakum, cyklotron,  $^{18}\text{F}$ -FDG, trendy, kazuistika,  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generátor

## **Abstract**

The topic of this bachelor thesis is to create a survey of clinically and experimentally used radiopharmaceuticals in the Czech Republic ( $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -FLT,  $^{18}\text{F}$ -FDOPA,  $^{18}\text{F}$ -NaF,  $^{18}\text{F}$ -FCV,  $^{18}\text{F}$ -FMM,  $^{18}\text{F}$ -FCH,  $^{11}\text{C}$ -MET and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC). Next, there are mentioned radiopharmaceuticals that are used abroad such as  $^{18}\text{F}$ -FMISO,  $^{18}\text{F}$ -FET,  $^{11}\text{C}$ -acetate,  $^{11}\text{C}$ -RAC,  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ ,  $^{15}\text{O}$ -water and  $^{82}\text{Rb}$ -chloride. In this thesis there is also described its production, synthesis, behaviour in organism, use in nuclear medicine and there is mentioned its potential use based on studies of these radiopharmaceuticals. The last chapter of the theoretical part is dedicated to new PET radiopharmaceuticals ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC,  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007,  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz,  $^{18}\text{F}$ -FES, antidotes marked  $^{89}\text{Zr}$  a  $^{18}\text{F}$ -B-MET) with a great potential for diagnostics and follow up therapy of oncological diseases.

Another part of this thesis is also a description of main physical principles of PET imaging, radionuclides production on cyclotron and in generators and the description of main features of radiopharmaceuticals.

The practical part is focused on case interpretation of all registered and in near future used radiopharmaceuticals in the Czech Republic in the department of nuclear medicine.

## **Keywords**

PET, radiopharmaceutical, cyclotron,  $^{18}\text{F}$ -FES, trends, casuistic,  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generator, case interpretation

## Obsah

1	Úvod .....	14
2	Cíl práce.....	16
3	Současný stav .....	17
3.1	Pozitronová emisní tomografie.....	17
3.1.1	Vývoj PET .....	17
3.1.2	Co je PET?.....	18
3.1.3	Radioaktivní přeměna $\beta^+$ .....	19
3.1.4	Princip PET.....	20
3.1.5	Rekonstrukce PET .....	21
3.1.6	Rušivé jevy .....	22
3.1.6.1	Absorpce .....	22
3.1.6.2	Korekce na zeslabení.....	22
3.1.6.3	Typy koincidenčí .....	23
3.1.7	Kvalita obrazu.....	24
3.1.7.1	Dosah pozitronů .....	26
3.1.7.2	Nelinearita páru.....	26
3.1.7.3	Time of flight (TOF).....	27
3.1.8	Hybridní zobrazení.....	27
3.1.8.1	PET/CT systém.....	28
3.1.8.2	PET/MRI systém .....	29
3.2	Výroba radionuklidů.....	31
3.2.1	Zdroje radionuklidů.....	31
3.2.2	Cyklotron.....	31



3.2.3	Radionuklidové generátory .....	33
3.2.3.1	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátor .....	33
3.2.3.2	$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generátor .....	34
3.3	Radiofarmaka a jejich základní vlastnosti .....	35
3.3.1	Radionuklid .....	35
3.3.2	Radiofarmakum .....	35
3.3.3	Fyzikální poločas .....	36
3.3.4	Biologický poločas .....	36
3.3.4.1	Biologické chování radiofarmak .....	36
3.3.5	Efektivní poločas .....	36
3.4	Radiofarmaka používaná pro PET .....	37
3.4.1	Radiofarmaka značená fluorem-18 .....	37
3.4.1.1	Výroba fluoru-18 .....	37
3.4.1.2	$^{18}\text{F}$ -FDG .....	38
3.4.1.2.1	Výroba/syntéza .....	39
3.4.1.2.2	Příprava pacienta na vyšetření s FDG .....	40
3.4.1.2.3	Využití FDG .....	41
3.4.1.3	$^{18}\text{F}$ -cholin .....	43
3.4.1.3.1	Výroba/syntéza .....	44
3.4.1.3.2	Využití .....	45
3.4.1.4	$^{18}\text{F}$ -fluorothymidin .....	45
3.4.1.4.1	Využití .....	46
3.4.1.5	$^{18}\text{F}$ -fluorodopa .....	48
3.4.1.5.1	Výroba/syntéza .....	48

3.4.1.5.2	Využití.....	49
3.4.1.6	<sup>18</sup> F-fluoroethyl-L-tyrosin.....	50
3.4.1.6.1	Výroba/syntéza.....	51
3.4.1.6.2	Využití.....	51
3.4.1.7	<sup>18</sup> F-fluoromisonidazol.....	52
3.4.1.7.1	Výroba/syntéza.....	53
3.4.1.7.2	Využití.....	53
3.4.1.8	<sup>18</sup> F-fluorid sodný.....	54
3.4.1.8.1	Výroba/syntéza.....	55
3.4.1.8.2	Využití.....	55
3.4.1.9	<sup>18</sup> F-fluciclovin.....	56
3.4.1.9.1	Výroba/syntéza.....	57
3.4.1.9.2	Využití.....	57
3.4.1.10	<sup>18</sup> F-flutemetanol.....	58
3.4.1.10.1	Výroba/syntéza.....	59
3.4.1.10.2	Využití.....	60
3.4.2	Radiofarmaka značená uhlíkem-11.....	60
3.4.2.1	Výroba uhlíku-18.....	61
3.4.2.2	<sup>11</sup> C-acetát.....	61
3.4.2.2.1	Výroba/syntéza.....	62
3.4.2.2.2	Využití.....	62
3.4.2.3	<sup>11</sup> C-raclopride.....	63
3.4.2.3.1	Výroba/syntéza.....	64
3.4.2.3.2	Využití.....	64

3.4.2.4	<sup>11</sup> C-methionin .....	65
3.4.2.4.1	Výroba/syntéza .....	66
3.4.2.4.2	Využití.....	66
3.4.3	Radiofarmaka značená dusíkem-13.....	67
3.4.3.1	Výroba dusíku-13 .....	67
3.4.3.2	<sup>13</sup> N-amoniak.....	67
3.4.3.2.1	Využití.....	68
3.4.4	Radiofarmaka značená kyslíkem-15.....	68
3.4.4.1	Výroba kyslíku-15.....	69
3.4.4.2	<sup>15</sup> O-voda .....	69
3.4.4.2.1	Využití.....	69
3.4.5	Rubidium-82 .....	70
3.5	Nové trendy ze zahraničí.....	71
3.5.1	Radiofarmaka značené galiem-68 .....	71
3.5.1.1	<sup>68</sup> Ga-DOTATATE .....	72
3.5.1.2	<sup>68</sup> Ga-DOTATOC a <sup>68</sup> Ga-DOTANOC.....	73
3.5.1.3	<sup>68</sup> Ga-NOTA.....	74
3.5.2	PSMA radiofarmaka .....	75
3.5.2.1	<sup>68</sup> Ga-PSMA-HBED-CC .....	75
3.5.2.2	<sup>18</sup> F-PSMA-1007 .....	76
3.5.3	<sup>18</sup> F-Fluoroestradiol .....	77
3.5.4	<sup>18</sup> F-flurpiridaz .....	78
3.5.5	Zirkonium-89 .....	79
3.5.6	<sup>18</sup> F-B-MET .....	81

4	Metodika .....	82
5	Klinická Praxe.....	83
5.1	Současně registrovaná radiofarmaka v České republice .....	83
5.2	Kazuistiky .....	83
5.2.1	Pacient č. 1 – <sup>18</sup> F-FDG .....	83
5.2.2	Pacient č. 2 - <sup>18</sup> F-FDG.....	85
5.2.3	Pacient č.3 – <sup>18</sup> F-FLT .....	87
5.2.4	Pacient č.4 - <sup>18</sup> F-FLT .....	88
5.2.5	Pacient č.5 - <sup>18</sup> F-FCH.....	89
5.2.6	Pacient č.6 - <sup>18</sup> F-FCH.....	91
5.2.7	Pacient č.7 - <sup>18</sup> F-NaF .....	92
5.2.8	Pacient č.8 - <sup>18</sup> F-NaF .....	94
5.2.9	Pacient č. 9 – Vizamyl ( <sup>18</sup> F-FMM).....	94
5.2.10	Pacient č.10 – Vizamyl ( <sup>18</sup> F-FMM) .....	96
5.2.11	Pacient č.11 – Axumín ( <sup>18</sup> F-fluciclovín).....	97
5.2.12	Pacient č.12 Axumín ( <sup>18</sup> F-fluciclovín).....	98
5.2.13	Pacient č.13 - <sup>18</sup> F-fluorodopa.....	100
5.2.14	Pacient č.14 – <sup>11</sup> C-methionin.....	101
5.2.15	Pacient č.15 – <sup>68</sup> Ga-DOTATOC .....	102
6	Diskuze.....	103
7	Závěr.....	110
8	Seznam použitých zkratk.....	112
9	Reference .....	114
10	Seznam použitých obrázků .....	125

11	Seznamu použitých tabulek .....	129
----	---------------------------------	-----

# 1 ÚVOD

Vývoj nových radionuklidů, radiofarmak a zdokonalování zobrazovacích systému dělá z oboru nukleární medicíny jeden z nejmodernějších oborů v současném lékařství. Na rozdíl od dalších diagnostických modalit (RTG, CT, UZ, MR), které umožňují znázornit tkáně a orgány z hlediska anatomie, poskytují přístroje v nukleární medicíně výhradně funkční informaci. Ovšem pro nejdokonalejší molekulární zobrazení se používá hybridní spojení obou metod. Mezi tyto přístroje patří zejména PET/CT, PET/MR, SPECT/CT a SPECT/MR. Další odlišností tohoto oboru je zobrazování pomocí otevřených zářičů – radiofarmak. To v klinické praxi znamená, že zdrojem záření není přístroj, ale sám pacient. Radiofarmaka můžeme rozdělit dle toho, na kterém přístroji se používají, tedy buď pro SPECT nebo PET.

Tato práce je orientována na PET radiofarmaka, jejichž počet se přibližuje vlivem rychlého vývoje a výzkumu SPECT radiofarmakům. PET kamery mají lepší detekční účinnost a prostorové rozlišení než SPECT kamery a poskytují kvalitnější výsledný obraz. V oboru onkologie je kvalita obrazu velmi důležitou vlastností z hlediska hodnocení maligních onemocnění. PET radiofarmaka se nejvíce používají právě při diagnostice nádorů.

Nejvyužívanějším PET radiofarmakem je jednoznačně  $2\text{-}^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glukóza ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Důležité je ale zmínit, že fyziologická distribuce  $^{18}\text{F}$ -FDG vytváří určité nevýhody, které ztěžují hodnocení jednotlivých lézí (např. vyhodnocování nádorů v mozku). Navzdory známé farmakokinetice  $^{18}\text{F}$ -FDG trvalo poměrně dlouho než bylo uznáno, že existují vhodnější radiofarmaka pro diagnostiku specifických typů nádorů. Například u karcinomu prostaty se místo  $^{18}\text{F}$ -FDG používají nově registrovaná radiofarmaka jako je  $^{18}\text{F}$ -FCV.

U karcinomu prostaty je také důležité zmínit radiofarmaka značená PSMA, které by mohli v blízké budoucnosti tvořit hlavní diagnostickou metodu u tohoto velmi častého maligního onemocnění.

Další uvedená PET radiofarmaka jsou součástí přehledu, což je předmětem této bakalářské práce.

## 2 CÍL PRÁCE

Cílem této bakalářské práce je vytvoření přehledu klinicky a experimentálně používaných PET radiofarmak v ČR a ve světě. Uvedená PET radiofarmaka užívaná ve světě jsou popsána na základě odborných článků a veškerá PET radiofarmaka používaná v ČR jsou taktéž popsána teoreticky, ale i na pomoci kazuistik z oddělení nukleární medicíny. Speciální poslední kapitola teoretické části je zaměřena na nová radiofarmaka.



## 3 SOUČASNÝ STAV

### 3.1 Pozitronová emisní tomografie

#### 3.1.1 Vývoj PET

Dalo by se říct, že prvním milníkem v historii PET je objevení paprsků X W.C. Röntgenem v roce 1895. Za zmínku stojí i další vědci, kteří se svým způsobem podíleli na vývoji PET. Mezi ně patří M. Curie, P. Curie a H. Becquerel, kteří v roce 1903 dostali Nobelovu cenu za objev radioaktivity. V roce 1936 byl C. D. Andersonem objeven a popsán pozitron a v roce 1943 byl popsán objev indikátorového principu G. de Hevesy. [4]

V roce 1973 M. Reivich, D. Kuhl a A. Alavi publikovali první návrh využití PET s FDG u chorob centrální nervové soustavy. To bylo během dvou let zdokonaleno a v roce 1976 byla provedena první studie na člověku, která vedla k odstartování nového trendu zobrazování pomocí PET s  $^{18}\text{F}$ -FDG. Později byl zjištěn význam u diagnostiky tumorů, což je v současnosti nejrozšířenější možná indikace na vyšetření s PET. [4]

Pokud zmíníme hybridní přístroje PET/CT a PET/MR, je důležité si nejdříve připomenout objev výpočetní tomografie (CT) v roce 1979 G. N. Hounsfieldem a A. ML. Cormackem. I když zobrazování pomocí magnetické rezonance (MR) bylo publikováno již v 70. letech minulého století, pro PET je důležitý rok 2003, neboť v tomto roce bylo zdokonaleno zobrazování pomocí MR P. Ch. Lauterburem a P. Mansfieldem. První hybridní systém PET/CT byl realizován D. Townsendem a jeho prototyp se objevil na scéně nukleární medicíny v roce 1998. O tři roky později byl připraven na využití v klinické praxi. Během několika let byla vytvořena obrovská poptávka po této kombinaci a v současné době nejsou již vyráběny samostatné PET kamery, ale pouze jejich

hybridní kombinace s CT. Kombinace s magnetickou rezonancí je mladší možnost hybridního zobrazování, která je méně rozšířená, zejména kvůli finanční náročnosti. [4]

V České republice byl v tomto ohledu důležitý rok 2001 (první PET kamera) a 2003 (první PET/CT kamera). Obě kamery byly nainstalovány v PET centru v Nemocnici Na Homolce. Za zmínku stojí i rok 2015, kdy bylo nainstalován první PET/MR přístroj ve Fakultní nemocnici Plzeň. V současnosti je v České republice přítomno 15 přístrojů PET/CT a 2 přístroje PET/MR (Plzeň a Brno). Například jihlavská nemocnice a Nemocnice České Budějovice nedávno získaly nejmodernější hybridní přístroj PET/CT typu Biograph mCT Flow, Siemens s kontinuálním pohybem ozařovacího stolu, který si lékaři v těchto nemocnicích velmi chválí. Do budoucna by se měl počet kamer zvýšit v dalších oblastech ČR jako je např. Liberec, Pardubice apod. [4, 13, 14]

### 3.1.2 Co je PET?

Pozitronová emisní tomografie je diagnostická metoda nukleární medicíny, která je v praxi téměř 20 let. Využívá radionuklidy emitující pozitrony ( $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{82}\text{Rb}$  a  $^{68}\text{Ga}$ ). V České republice jsou registrována pouze radiofarmaka značená  $^{18}\text{F}$ . Dále se používají radionuklidy  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$  a  $^{68}\text{Ga}$ . Co se týče  $^{68}\text{Ga}$ , je u nás již registrován  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generátor a v blízké budoucnosti se by se měl začít tento radionuklid používat. Existuje celá řada indikací pro PET vyšetření (např. detekce různých druhů nádorů). Nejrozšířenější oblastí, kdy je indikováno vyšetření PET je jednoznačně nukleární onkologie. V nukleární neurologii lze využít PET pro diagnostiku neurodegenerativních onemocnění (např. Parkinsonova choroba), ale lze ji také využít k prokázání mozkové smrti, traumatu, epilepsie, aj. V kardiologii se jedná především o posouzení viability a perfuze myokardu. Pomocí  $^{18}\text{F}$ -FDG lze detekovat zánětlivá ložiska.

Jak už bylo zmíněno výše, tato modalita využívá radionuklidy emitující pozitrony, tedy radioaktivní přeměnu  $\beta^+$ .

### **3.1.3 Radioaktivní přeměna $\beta^+$**

Jedná se o přeměnu, kdy v nestabilním jádře se mění proton na neutron za vzniku pozitronu a elektronového neutrina  $\nu_e$ . K této přeměně dojde za předpokladu, že je v jádře nadbytek protonů. Pozitron je antičásticí elektronu s kladným nábojem a stejnou hmotností. Na konci své dráhy, když pozitron ztratí téměř veškerou kinetickou energii, se spojí s elektronem. Spojením dochází k anihilačnímu záření, což má za důsledek emisi dvou fotonů o energii 511 keV, které se pohybují v opačném směru. Dolet pozitronu ve tkáni je dán především jeho energií [2, 4]

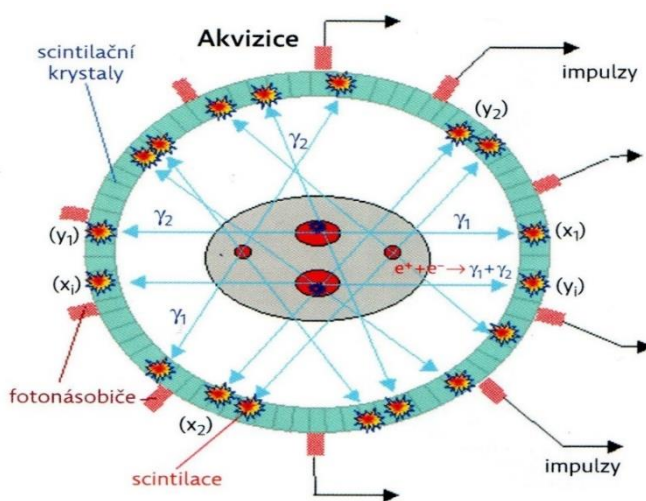
Tabulka 1 Přehled používaných radionuklidů s jejich poločasy, energiemi a doletem ve tkáni, upraveno z [12]

Radionuklid	Poločas přeměny	Maximální energie	Dolet ve tkáni
$^{18}\text{F}$	110 min	0,633 MeV	0,9 mm
$^{11}\text{C}$	20 min	0,960 MeV	1 mm
$^{13}\text{N}$	10 min	1,198 MeV	2,3 mm
$^{15}\text{O}$	2 min	1,732 MeV	3,5 mm
$^{82}\text{Rb}$	78 sekund	3,378 MeV	5 mm
$^{68}\text{Ga}$	68 min	1,899 MeV	4 mm
$^{89}\text{Zr}$	78,4 hodin	0,395 MeV	1,5 mm
$^{124}\text{I}$	4,17 dne	1,5 MeV	5 mm
$^{64}\text{Cu}$	12,7 hodin	1,675 MeV	4 mm

#### 3.1.4 Princip PET

Anihilační fotony jsou po vzniku emitovány současně a protisměrně, pohybují se po přímce rychlostí světla, a proto je můžeme detekovat téměř zároveň. Tyto tři vlastnosti nám umožňují koincidenční detekci. Použitý pozitronový zářič je lokalizovaný v prstenci mezi detektory zapojené v koincidenční obvod. Ty propustí dál jen ty impulsy, které jsou zaznamenány v jednom časovém okamžiku na protilehlých detektorech. [12]

Na rozdíl od SPECT je PET metodou, která nevyužívá kolimátory a gantry, představuje nepohyblivé kruhové uspořádání detektorů po celém obvodu, které detekuje anihilační fotony. Detektor zde obsahuje poměrně velké množství scintilačních krystalů. Na rozdíl od SPECT se již nepoužívá NaI(Tl) krystal, neboť má slabé absorpční schopnosti vůči poměrně velké energii anihilačních fotonů. Proto se používají látky s vyšším protonovým číslem a větší hustotou. V nedávné minulosti byly nejhojnější bismut-germanátové (BGO) scintilační krystaly. Ale v současnosti se stále více používají krystaly, jejichž prvky disponují výhodnějšími vlastnostmi. Jedná se o gadolinium oxyorthosilikát (GSO) a zvláště pak o lutecium oxyorthosilikát (LSO), které mají na rozdíl od BGO kratší dobu scintilace, a tak umožní zpracovat vyšší fotonové toky. [3, 4]



Obrázek 1 Princip snímání PET, upraveno z [3]

### 3.1.5 Rekonstrukce PET

Jednotlivě vzniklé přímky odezvy jsou poslány do matematické rekonstrukce, kde jsou zpracovány, výsledkem je řada řezů, ze kterých lze vytvořit funkční 3D obraz distribuce radiofarmak v organismu. [3]

V dnešní době se používá výhradně iterativní druh rekonstrukce, ale přesto se dá použít i filtrovaná zpětná projekce, a to zejména u kardiologických studií.

Výsledná rekonstrukce je vyhotovena na hardwaru, jenž je součástí samotné PET kamery. Tím se liší od SPECT, kde výsledná rekonstrukce probíhá na pracovní stanici stanovené k popisu nálezu. [3]

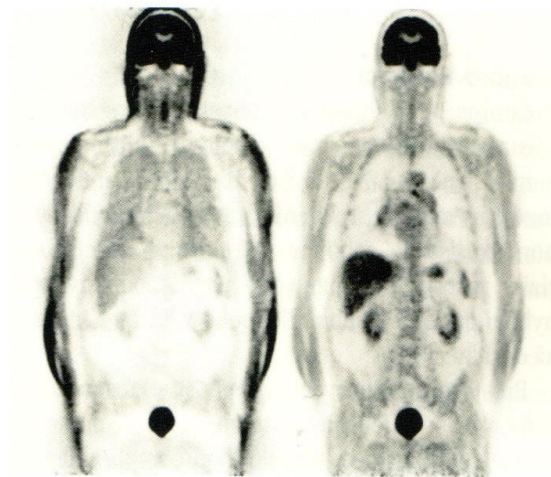
### **3.1.6 Rušivé jevy**

#### 3.1.6.1 Absorpce

Absorpce je rušivý jev, při kterém je řada anihilačních fotonů pohlcena již v těle vyšetřovaného. Tento jev způsobuje exponenciální snížení signálu vůči rostoucí hloubce znázorněné anatomie. Typické je toto pro SPECT, ale u PET je tato situace daleko nepříjemnější, a to proto, že zde musí být detekovány oba výsledné fotony zároveň. Proto je u pozitronové emisní tomografie důležitá korekce absorpce, což dnes téměř všechny systémy PET nabízejí. [4]

#### 3.1.6.2 Korekce na zeslabení

Možné chyby můžou být přítomny díky odlišné absorpci anihilačního záření, což záleží na hloubce ložiska a hustotě v jeho okolí. Konečný obraz je pak výsledkem špatné lokalizace radiofarmaka, neboť tkáně přítomné hlouběji než tkáně na povrchu, se jeví jako tkáně s nižší aktivitou (obr. 2). Tuto chybu lze eliminovat korekcí na zeslabení. Tato korekce je jeden z důvodů proč se PET kombinuje s CT nebo MRI. Systém PET/CT používá koeficienty zeslabení z výpočetní tomografie. Tyto koeficienty mimo toho, že závisí na typu tkáně, kterou záření prochází, závisí i na energii záření. Vzhledem k tomu, že rentgenové spektrum (spojité) při napětí 130 kV bude mít maximální energii 130 keV a střední energii 70 keV, je nutný přepočítání hodnot absorpčních koeficientů z CT na ty, které bychom dostali při PET (511 keV). Jak tedy vyplývá z textu hraje výpočetní tomografie důležitou roli v korekci na zeslabení. Kdyby nebylo této korekce, tak by bylo velmi obtížné hodnotit samotné PET obrazy. [1,3,4]



Obrázek 2 Rozdíl mezi nekorigovaným obrazem (vpravo) a obrazem s provedenou korekcí na zeslabení, upraveno z [3]

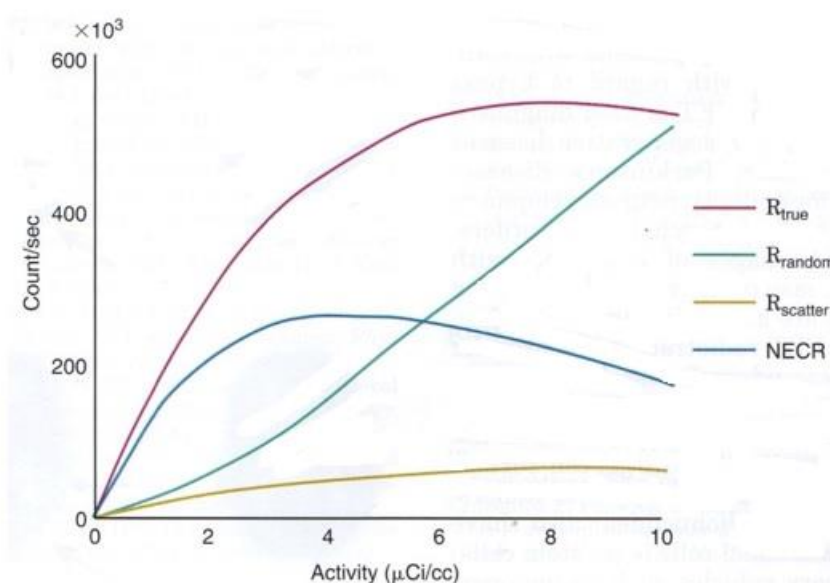
### 3.1.6.3 Typy koincidencí

Při snímání dat (detekce fotonů) rozlišujeme celkem tři typy koincidencí, kde první dvě můžeme označit za rušivé jevy. [12]

Prvním typem je rozptylová koincidence. Zde detekovaný foton, či oba zároveň, byly ovlivněny Comptonovým rozptylem, který může za vychýlení jeho/jejich úhlu. K pozici anihilace dojde mimo přímku spojovací dva naproti umístěné detektory, tudíž následná detekce je nesprávná. Jestliže vlivem odchýlení dopadne anihilační foton na jiný detektor, i když druhý vletí do správného, nedochází k vůbec k žádné koincidenci. Rozptylové koincidence jsou závislé na elektronové hustotě látkového prostředí pacienta a jejich množství stoupá znovu lineárně s aktivitou v zorném poli obdobně, jako tomu je u pravých koincidencí. [12]

Náhodná koincidence je druhým druhem koincidence. Tato koincidence je založena na detekování dvou fotonů pocházejících ze dvou odlišných anihilací registrovaných ve stejný okamžik. Množství těchto koincidencí je úměrné druhé mocnině aktivity nacházející se v zorném poli. [12]

Posledním a jediným správným typem je tzv. pravá koincidence, kdy dva vzniklé fotony pocházejí ze stejného anihilačního místa, a tvoří správnou přímku odezvy. O četnosti pravých koincidencí můžeme říct, že pokud jejich počet není příliš vysoký, tak stoupá lineárně s aktivitou v zorném poli. Při zvýšení počtu četnosti roste tento počet pomaleji kvůli mrtvé době a pokud jsou četnosti extrémně vysoké, tak dokonce klesá vlivem náhodných koincidencí. [12]



Obrázek 3 Přehled typů koincidencí s NECR křivkou, upraveno z [16]

Jak vyplývá z výše uvedených typů koincidencí, tak výhradně pravé koincidence jsou ty, díky kterým lze vytvořit správné rozložení radiofarmaka v organismu. Dvě zbývající jsou uváděny jako falešně tvořící obraz. Tyto koincidence mají za následek narušení kvality obrazu, neboť snižují kontrast a zvyšují šum. [12]

### 3.1.7 Kvalita obrazu

Kvalitou obrazu rozumíme klíčovou vlastnost výsledného obrazu, podle které se odvíjí výsledná diagnostická přesnost. Kvalitu obrazu hodnotíme podle tří kritérií, tj. kontrast, šum a prostorová rozlišovací schopnost. [3]



Kontrast je vlastností, kterou můžeme vysvětlit jako různý stupeň šedi léze vůči svému okolí. Kontrast závisí na množství aplikovaného radiofarmaka ve vyšetřované oblasti. [3]

Další vlastností kvality obrazu je šum. Množství šumu záleží na četnosti impulsů vzniklých snímáním danou zobrazovací modalitou. Dále je toto množství ovlivněno objemem vyšetřovaného pacienta, šíří řezu a rekonstrukčním algoritmem. Obecně tedy víme, že čím více impulsů, tím méně šumu. Možnosti na zvýšení počtu impulsů musí být limitovány (např. aplikace vyšší aktivity je limitována NECR křivkou), jinak by to znamenalo např. nárůst náhodných koincencí, tudíž zhoršení kvality obrazu. Aby byl výsledek co nejlepší, je nutné dodržovat tyto limity. Zvýšit impulsy můžeme např. nárůstem doby akvizice, použitím vyšší aktivity nebo maximálním využitím parametrů přístroje. [3, 4]

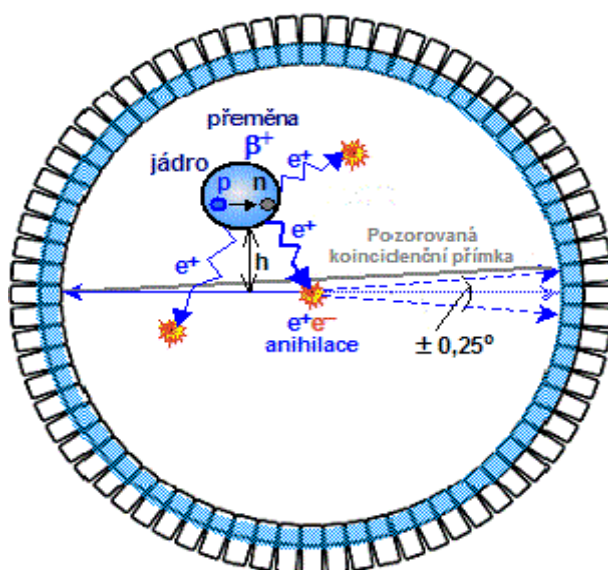
Posledním kritériem, podle něhož hodnotíme kvalitu obrazu, je prostorová rozlišovací schopnost. Podle této schopnosti popisujeme schopnost přístroje zviditelnit detaily zobrazované oblasti a odlišit jemné struktury od sebe samých. Při porovnání s ostatními diagnostickými modalitami, tj. rentgen, výpočetní tomografie nebo magnetická rezonance, je prostorová rozlišovací schopnost výrazně menší. Standardní PET systémy v transverzálních řezech dosahují rozlišení kolem 4,2-5 mm. U SPECT je tato schopnost ještě menší než u PET (10-12 mm), což je způsobeno použitím fyzických kolimátorů. Prostorovou rozlišovací schopnost ovlivňuje množství šumu (více šumu znamená zhoršení prostorové rozlišovací schopnosti). Pod tím si můžeme představit například náhodné a rozptylové koincidence. Mimo to jsou především dosah pozitronu nebo nelinearitu anihilačních fotonů. Další faktory ovlivňující prostorovou rozlišovací schopnost jsou i objem těla, vlastnosti detektoru a rekonstrukční algoritmy. [3, 4, 12]

### 3.1.7.1 Dosah pozitronů

Jak je řečeno výše, dolet pozitronů ve tkáni je jeden ze základních parametrů ovlivňujících rozlišení PET systému. Jedná se vlastně o dráhu, kterou pozitron urazí od aplikovaného radiofarmaka až k místu anihilace. Tato vzdálenost je v rozmezí 0,5-6 mm v závislosti na použitém radionuklidu. Dosah pozitronů je mimo použitého radionuklidu závislý na energii (hlavně střední). [12]

### 3.1.7.2 Nelinearita páru

Je dalším faktorem ovlivňujícím prostorovou rozlišovací schopnost. Vzhledem k tomu, že při anihilaci dochází ze zbytkovou kinetickou energií pozitronu, dochází tak k úhlovému rozmazání. Úhel vzniklých fotonů je pak odchýlen od  $180^\circ$  o  $\pm 0,25^\circ$ . [12]

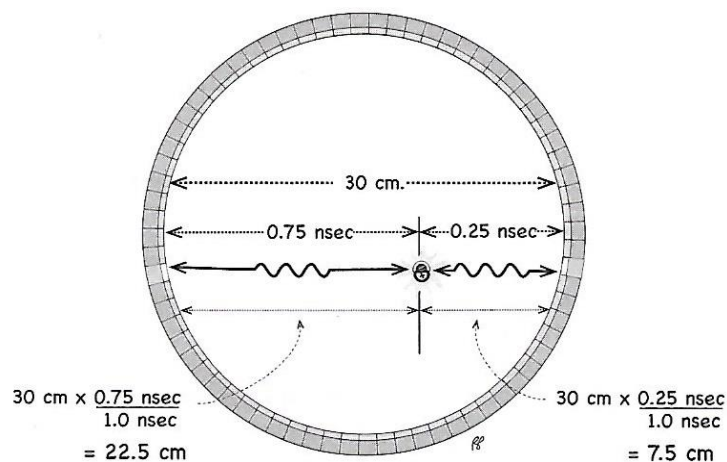


Obrázek 4 Dosah pozitronů ve tkáni a odchylka letu anihilačních fotonů, upraveno z [12]

Jak bylo uvedeno, výši kvality obrazu může ovlivnit i objem těla vyšetřovaného pacienta. Obecně můžeme říct, že čím objemnější je pacient, tím je vyšší velikost šumu, neboť absorpce záření je zde vyšší. U obéznějších pacientů se většinou volí aplikace o vyšší aktivitě. [3, 4]

### 3.1.7.3 Time of flight (TOF)

Ke zlepšení rozlišení v pozitronové emisní tomografii se využívá tzv. „time of flight“, což obecně slouží k časové lokalizaci anihilace. Měří se za předpokladu, že by anihilace mohla být lokalizována podél linie letu koincidenčních fotonů. Jestliže dojde k anihilaci přímo na středu, jsou fotony detekovány současně. Pokud ne, tak jeden z fotonů dopadne na detektor dříve než druhý (obr. 5). To lze využít ke zjištění pozice anihilace pomocí časového rozdílu anihilačních fotonů. Bohužel v současnosti nelze úplně přesně určit místo anihilace. Jakmile známe přibližné místo anihilace, můžeme zkrátit přímkou odezvy, zlepšit rekonstrukční algoritmus a tím bude kvalitnější výsledný obraz. [11,12]



Obrázek 5 Time of flight pro PET, upraveno z [11]

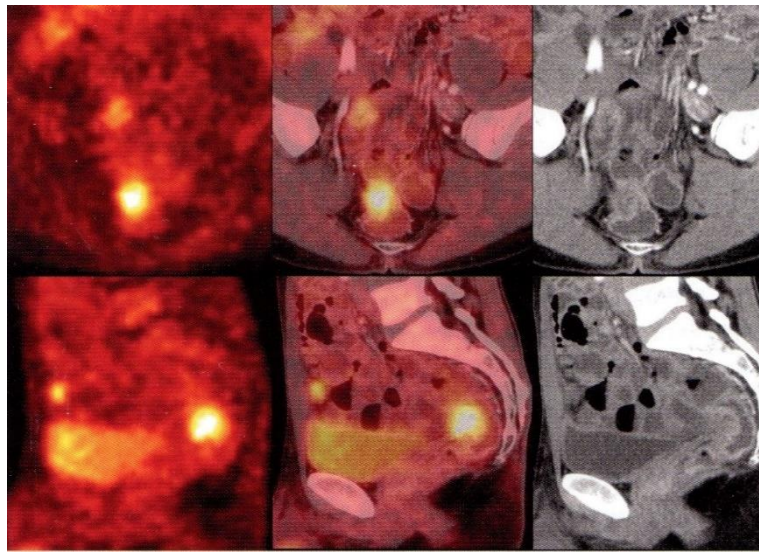
### 3.1.8 Hybridní zobrazení

Obecně je známo, že samotným vyšetřením u nukleární medicíny získáváme v první řadě funkční informaci. Data o morfologii tkáně, její anatomie nebo pozice patologie nám téměř chybí. Proto se nám nabízí zkombinovat modalitu nukleární medicíny s přístrojem, který nám poskytne přijatelnou anatomickou informaci o vyšetřované tkáni. Nejvíce se používá výpočetní tomografie,

ale je důležité zmínit, že na odděleních nukleární medicíny nalézáme i kombinace s magnetickou rezonancí. [3]

#### 3.1.8.1 PET/CT systém

Jak vyplývá z textu výše, je tento systém sdružením PET a CT do jedné modality. Lze tedy získat funkční i anatomickou informaci o organismu. Další důležitou funkcí je již zmíněná korekce na zeslabení. [1]



*Obrázek 6 Vyšetření na hybridním přístroji PET/CT s  $^{18}\text{F}$ -FDG zobrazující karcinom rekta se zřejmými metastázami v peritoneu. Dvojice obrázku vlevo znázorňuje čistý PET obraz, uprostřed PET/CT obraz a vlevo čistý CT obraz, upraveno z [15]*



Obrázek 7 Obr. 7 –PET/CT Hybridní přístroj v PET centru v Nemocnici Na Homolce, upraveno z [10]

Výpočetní tomografie je tedy velice účinným pomocníkem samotné pozitronové emisní tomografie. Díky ní jsme schopni přesně detekovat ložisko v organismu, neboť známe příslušnou anatomii a provést korekci na zeslabení PET obrazu. [1]

Co se týče radiační zátěže vyšetřovaného, tak pacient obdrží v součtu efektivní dávku mezi 10 až 25 mSv (záleží na typu radiofarmaka, podané aktivitě a parametrech použitého CT skenu). [1]

Podle zkušeností autora článku „Hybridní zobrazování výpočetní a pozitronovou emisní tomografií“ vyplývá několik tezí o PET/CT. Např. PET/CT zesiluje specifitu pozitronové emisní tomografie i výpočetní tomografie. Díky tomuto přístroji se zlepšuje i sensitivita obou jednotlivých modalit. Zlepšuje se diagnostická informace z hlediska anatomických a funkčních dat. [7]

#### 3.1.8.2 PET/MRI systém

Tato hybridní modalita patří jednoznačně k nejmodernějším v nukleární medicíně. Jedná se o spojení pozitronové emisní tomografie a

magnetické rezonance, kdy jsme schopni zobrazit velmi malé detaily struktur vyšetřované tkáně a dat o látkové výměně. [9]

Jak vyplývá z textu výše, stejně jako u PET/CT získáváme funkční a anatomické zobrazení našeho těla. U (MR) využíváme k získání obrazu silné magnetické pole a detekci signálu z atomů vodíků, čímž je pacient ušetřen o dávku, kterou vytváří výpočetní tomografie. Další výhodou je, že magnetická rezonance je výrazně přesnější v zobrazování jednotlivých tkáňových struktur než výpočetní tomografie (zejména v zobrazování mozku, míchy, svalstva a chrupavčité tkáně). Mimo její výrazné přesnosti měkko-tkáňových struktur je její předností i zobrazení patologií, které jsou jinými modalitami nezobrazitelné. Kontraindikací u magnetické rezonance je mnoho. Mezi absolutní kontraindikace patří jakékoliv feromagnetický materiál ať už se jedná o kovové implantáty uvnitř těla nebo na povrchu těla (piercing). Další významnou kontraindikací jsou pacienti s kardiostimulátorem. Vedle kontraindikací, které nelze vyřešit, máme i tzv. relativní kontraindikace. Jedná se především o klaustrofobii, neschopnost pacienta v klidu ležet atd. Tyto kontraindikace můžeme vyřešit např. sedací nebo anestezií. Další nevýhodou tohoto přístroje je dlouhá doba vyšetření, což může mít za následek pohybové artefakty pacienta. Finanční náklady těchto hybridních systémů jsou jedny z nejvyšších vůbec. Obsluha tohoto zařízení je dosti náročná a vyžaduje vyškolený personál. Magnetická rezonance tedy je přesnější v zobrazování měkko-tkáňových struktur než výpočetní tomografie, ale CT zůstává dominantní při hodnocení plicního parenchymu, cévního zásobení jater a zobrazení pohybového aparátu z hlediska skeletu. [8, 9]

V současné době jsou v České republice dvě pracoviště vybavená PET/MRI, a to Fakultní nemocnice v Brně a v Plzni. [9]



Obrázek 8 PET/MRI hybridní přístroj v Plzni, upraveno z [9]

## **3.2 Výroba radionuklidů**

### **3.2.1 Zdroje radionuklidů**

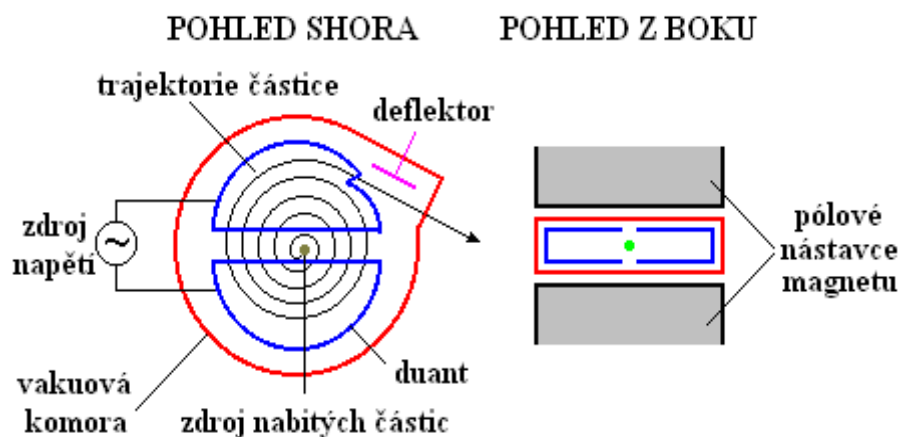
Radionuklidy, které využíváme na oddělení nukleární medicíny, jsou vyráběny uměle v jaderném reaktoru nebo urychlovači částic. Jedná se o primární zdroje vznikajících radionuklidů. Existuje i sekundární zdroj radionuklidů, kterým je radionuklidový generátor. Mateřský prvek, který vznikl v cyklotronu nebo jaderném reaktoru se radioaktivně přeměňuje prvek dceřiný, jenž je využíván k značení radiofarmak na oddělení nukleární medicíny. [1]

### **3.2.2 Cyklotron**

Jedním z nejčastěji používaných urychlovačů těžkých nabitých částic je cyklotron. Za prvního zakladatele, jenž sestrojil tento přístroj v roce 1931, se označuje Američan Ernest Orlando Lawrence. [2]

Cyklotron pracuje na principu kombinace elektrického a magnetického pole. V elektrickém poli dochází k samotnému urychlování nabitých částic, nejčastěji protonů, ale také deutronů a alfa-částic, aj. Silný elektromagnet, vytvářející magnetické pole, má za úkol měnit směr částic. O konstrukci cyklotronu můžeme

říct, že se skládá ze dvou elektrod, které se nazývají duanty. Ty jsou uzavřené ve vakuu urychlovače mezi póly elektromagnetu. Vysokofrekvenční generátor střídavého napětí urychluje proud nabitých částic generovaných z iontového zdroje injikovaných doprostřed kruhu, ovšem pouze v mezeře mezi duanty. Když je částice urychlená v mezeře, tak opisuje půlkruh v jednom duantu. Jakmile se částice dostane na okraj jednoho z duantů, druhý duant, který má opačný náboj, přitahuje částici k sobě. Je důležité, aby byla změna polarity na duantu sladěna s pohybem dané nabitě částice, neboť náboj částice je kladný. Při dosažení maximální rychlosti se částice dostane do výstupu z cyklotronu (deflektor). Výstupní energie je závislá na počtu urychlení částice mezi duanty. [1,2]



Obrázek 9 Popis schématu cyklotronu, upraveno z [5]

Některé radionuklidy s velmi krátkým poločasem přeměny ( $^{11}\text{C}$  s poločasem přeměny 20 min,  $^{13}\text{N}$  s poločasem přeměny 10 min a  $^{15}\text{O}$  s poločasem přeměny 2 min) musejí být vyráběny v cyklotronech umístěných přímo na oddělení nukleární medicíny. Ovšem u nejvíce užívaného radionuklidu  $^{18}\text{F}$ , který disponuje poločasem přeměny 109 minut, je možné dovážení na delší vzdálenosti. [1]



Některé radionuklidy vyráběné v cyklotronu s krátkým poločasem přeměny jako je  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  jsou odkázány pouze na pracoviště vybavené cyklotronem. U nejvyužívanějšího  $^8\text{F}$  je situace jiná protože disponuje delším poločasem přeměny (viz **tab. 1**). [1]

### 3.2.3 Radionuklidové generátory

Nejvyužívanější generátory, ze kterých jsou získávány radionuklidy využitelné u PET, jsou  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  a  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  generátor. Mezi další potencionálně nové generátory patří  $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ ,  $^{110}\text{Sn}/^{110}\text{In}$ . Tyto generátory mohou být umístěny oddělení nukleární medicíny bez závislosti na cyklotronu, což je jejich největší výhoda. [17]

Jejich hlavní výhodou je, že nejsou vázány na cyklotron, tudíž mohou být tyto radionuklidy připravovány přímo na pracovišti nukleární medicíny. Na rozdíl od radionuklidů připravovaných v cyklotronu jsou vlastnosti radionuklidů vzniklých z generátoru mnohem méně variabilní pro značení jednotlivých léčiv. [17]

#### 3.2.3.1 $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generátor

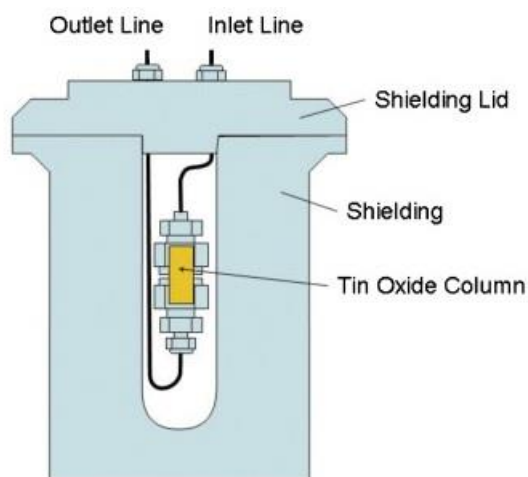
První krokem k dceřinému radionuklidu  $^{68}\text{Ga}$  je získání jeho mateřského prvku  $^{68}\text{Ge}$ . Mateřský prvek  $^{68}\text{Ge}$  získáme v cyklotronu bombardováním stabilní formy  $^{69}\text{Ga}$  protony pomocí jaderné reakce  $^{69}\text{Ga} (p, 2n) ^{68}\text{Ge}$ . Následně proběhne zpracování a nanesení mateřského prvku na různé typy kolon, kde dochází k eluci. V dnešní době se používají tzv. „iontové“ generátory, které poskytují jediný stabilní oxidační stav  $^{68}\text{Ga}^{3+}$ . K následné eluci používáme 0,1 až 1,0 M HCL. Upravená forma  $^{68}\text{Ga}$  se používá pro značení ligandů jako je PSMA, DOTA-TOC, DOTA-TATE apod. [17, 88]

$^{68}\text{Ge}$  se přeměňuje s poločasem přeměny 275 dní na  $^{68}\text{Ga}$ , které se přeměňuje s poločasem přeměny 68 min na stabilní  $^{68}\text{Zn}$ . Dlouhý poločas přeměny  $^{68}\text{Ge}$  nám může sloužit jako zdroj  $^{68}\text{Ga}$  na tři čtvrtě roku. [17]

### 3.2.3.2 $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$ generátor

Tento typ generátoru byl vůbec první, který sloužil jako autorizovaná náhrada výroby v cyklotronu, jehož klinické využití bylo schváleno již v roce 1989.  $^{82}\text{Sr}$  vzniká protonovou spalační reakcí molybdenu nebo  $^{85}\text{Rb}$  ( $p,4n$ ) $^{82}\text{Sr}$  reakcí. Poté je purifikován do konečné formy ve zředěné kyselině chlorovodíkové. Generátor obsahuje iont-měničovou kolonu tvořenou oxidem cíničitým, na kterou je následně navázán mateřský prvek  $^{82}\text{Sr}$ . Proplachováním roztokem chloridu sodného probíhá eluce  $^{82}\text{Rb}$ , zatímco  $^{82}\text{Sr}$  zůstává na vázán na kolonu. [17, 89]

$^{82}\text{Sr}$  se rozpadá s poločasem 25 dní na  $^{82}\text{Rb}$ . Poločas rozpadu  $^{82}\text{Rb}$  je 75 sekund a používá se výhradně v kardiologii k posouzení průtoku krve myokardem. [17]



Obrázek 10  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  generátor, upraveno z [89]

### 3.3 Radiofarmaka a jejich základní vlastnosti

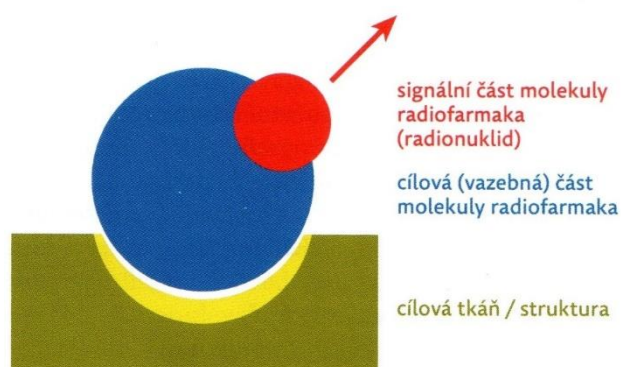
#### 3.3.1 Radionuklid

Radionuklid, zdroj ionizujícího záření, je aktivní částí radiofarmaka, která je navázána na vazebnou část, tzv. nosič. Díky radionuklidu lze detekovat polohu nosiče a jeho distribuce v organismu. Touto částí se právě radiofarmaka diferencují od jiných léčivých přípravků. [1, 3]

#### 3.3.2 Radiofarmakum

Radiofarmakum je druh léčiva s medicínským využitím. Skládá se z již popsaného radionuklidu a chemicky nebo biologicky aktivní látky (nosič), na které je radionuklid navázán a následně dopraven do cílové tkáně či orgánu. [1, 3]

V dnešní době rozlišujeme radiofarmaka tří skupin. Diagnostická radiofarmaka (např.  $^{18}\text{F}$ -FDG) jsou nejrozsáhlejší skupina použitelných radiofarmak. Mimo tuto skupinu je důležité zmínit skupinu radiofarmak používaných z terapeutických důvodů (např.  $^{131}\text{I}$ ). Nejmodernější skupinou jsou teranostická radiofarmaka (např.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007), kdy se jedná o spojení diagnostiky s terapií. [1]



Obrázek 11 Schéma molekuly radiofarmaka, upraveno z [3]

### **3.3.3 Fyzikální poločas**

*„Poločas přeměny ( $T_{1/2}$ ) je doba, za níž dojde k přeměně poloviny atomů vzorků. Poločas přeměny nelze ovlivnit žádnými fyzikálními ani chemickými podmínkami. Poločas přeměny se u jednotlivých radionuklidů liší. U radionuklidů používaných v nukleární medicíně se pohybuje v rozmezí od několika sekund do několika desítek dnů.“*  
[3, str.19]

### **3.3.4 Biologický poločas**

*„Biologický poločas je obecně doba, za kterou klesne množství podané látky (farmaka) v organismu na polovinu, a to všemi eliminačními procesy i metabolismem.“* [3, str.19]

#### 3.3.4.1 Biologické chování radiofarmak

*„Jelikož je většina radiofarmak aplikována intravenózně, jejich biologické chování je charakterizováno převážně jejich distribucí, metabolizací v organismu a eliminací. Jak distribuce, tak i eliminace radiofarmak závisejí na průtoku krve, kapilární permeabilitě, nitrobuněčných interakcích, vazbě na krevní komponenty a na řadě dalších faktorů. Doba, po níž se látka zdržuje v orgánu, je ovlivněna nitrobuněčnou transformací.“* [1, str.20]

*„Analýzou kinetiky sledovaných radiofarmak můžeme stanovovat různé farmakokinetické parametry – rychlost extrakce a eliminace, distribuční objem aj.“*  
[1, str.20]

### **3.3.5 Efektivní poločas**

*„Efektivní poločas je doba, za kterou klesne celková aktivita podaného radiofarmaka v organismu na polovinu vlivem jak biologické eliminace, tak i poločasu přeměny.“* [3]

Pokud tedy je znám fyzikální i biologický poločas přeměny, tak můžeme vypočítat efektivní poločas podle následující rovnice:  $\frac{1}{T_{ef}} = \frac{1}{T_b} + \frac{1}{T_f}$ . [1]

Pokud je doba fyzikálního poločasu přeměny delší, než jak je tomu u biologického, efektivní poločas je potom přibližně roven biologickému. Je-li tomu naopak, tak se efektivní rovná přibližně fyzikálnímu. Efektivní poločas je menší nebo roven fyzikálnímu. [1]

### **3.4 Radiofarmaka používaná pro PET**

#### **3.4.1 Radiofarmaka značená fluorem-18**

Nejvíce používaný radionuklid pro značení RF pro PET je  $^{18}\text{F}$ . Široce užívaným radiofarmakem je 2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glukóza ( $^{18}\text{F}$ -FDG), která dnes tvoří devadesát procent veškerých vyšetření na PET. [4] ( $^{20}\text{Ne}$  (d,  $\alpha$ )  $^{18}\text{F}$ ) deuterony nebo bombardováním  $^{18}\text{O}_2$  obohaceného vodou ( $^{18}\text{O}_2$  (p, n)  $^{18}\text{F}$ ) protony. Značení jednotlivých molekul je prováděna pomocí elektrofilní nebo nukleofilní fluorace. [49]

##### 3.4.1.1 Výroba fluoru-18

Výroba  $^{18}\text{F}$ - probíhá cyklotronu. Pro výrobu  $^{18}\text{F}$  existuje mnoho reakcí (viz **tab. 2**). Ovšem dva nejčastější způsoby výroby  $^{18}\text{F}$  pro PET centra je pomocí bombardování  $^{20}\text{Ne}$  ( $^{20}\text{Ne}$  (d,  $\alpha$ )  $^{18}\text{F}$ ) deuterony nebo bombardováním  $^{18}\text{O}_2$  obohaceného vodou ( $^{18}\text{O}_2$  (p, n)  $^{18}\text{F}$ ) protony. Značení jednotlivých molekul je prováděna pomocí elektrofilní nebo nukleofilní fluorace. [49]

Tabulka 2 Přehled reakcí pro získání  $^{18}\text{F}$ , upraveno z [49]

$^{18}\text{O} (\text{p}, \text{n}) ^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne} (\text{d}, \alpha) ^{18}\text{F}$	$^6\text{Li} (\text{n}, \alpha) ^3\text{H}, ^{16}\text{O}$ $(^3\text{H}, \text{n}) ^{18}\text{F}$
$^{16}\text{O} (^3\text{He}, \text{p}) ^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne} (\text{p}, 2\text{n}) ^{18}\text{F}$	
$^{16}\text{O} (\alpha, \text{PN}) ^{18}\text{F}$	$^{20}\text{Ne} (^3\text{on}, \text{n}) ^{18}\text{Ne},$ $^{18}\text{Ne}-^{18}\text{F}$	

#### 3.4.1.2 $^{18}\text{F}$ -FDG

V roce 1977 bylo popsána spotřeba glukózy v mozku krysy pomocí  $^{14}\text{C}$  deoxyglukózy. Použití  $^{18}\text{F}$  s glukózou na sebe nenechalo dlouho čekat, neboť již v roce 1968 v Praze byla popsána syntéza FDG, ovšem tenkrát ještě se stabilním  $^{19}\text{F}$ . Rok 1978 byl tedy úspěchem z hlediska popsání molekuly FDG. Tato práce odstartovala zrychlený vývoj PET. [4]

Molekula 2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glukóza byla v roce 1996 nominována na molekulu století. [4]

Jedná se radiofarmakum, které je obdobou glukózy s radionuklidem  $^{18}\text{F}$ . FDG disponuje dobrou biologickou distribucí a má vysokou afinitu k nádorovým buňkám. Důvodem vysoké akumulace radiofarmaka v nádorových buňkách je, že mají zvýšeny glukózové transportéry, zvýšená aktivita fosforylace a hladina glukóza-6-fosfatázy je ve srovnání s normální tkání snížena. [4]

Ačkoliv je  $^{18}\text{F}$ -FDG nejčastěji aplikovaným radiofarmakem je důležité zmínit, že není vhodným radiofarmakem ve všech případech. Vzhledem k tomu,

že fyziologická distribuce  $^{18}\text{F}$ -FDG je přítomna především v močovém měchýři, mozku a svalech, tak je obtížné hodnotit ložiska v těchto tkáňových strukturách. Například u gliomu mozku se spíše používá  $^{11}\text{C}$ -MET,  $^{18}\text{F}$ -FLT s dodatečným vyšetřením s  $^{18}\text{F}$ -FDG, protože fyziologické vychytávání těchto radiofarmak není ve zdravém mozku a proto vytváří ideální kontrast mezi tumorem a pozadím. Dále například u chemoterapie vzniká zánět nejen v nádoru, ale i ve zdravé tkáni v okolí tumoru. To má za následek zvýšenou akumulaci  $^{18}\text{F}$ -FDG i okolním zánětu a zkomplikování vyhodnocení progresu či regrese tumoru. [4, 25]

FDG se dostává do buňky za pomoci transportních proteinů. Jak glukóza, tak FDG nacházející se v buňce jsou fosforylovány díky hexokináze na glukóza-6-fosfát a 2-FDG-6-fosfát. Právě druhá část nepodléhá další látkové přeměně, a tudíž v buňce zůstává po dobu několik hodin. Enzym glukóza-6-fosfatázy v nepatrné míře umožňuje vyplavování FDG z buňky. Následným rozpadem 2-FDG-6-fosfátu je přeměněn radioaktivní  $^{18}\text{F}$  na již stabilní nuklid  $^{18}\text{O}$ , jehož molekula 2- $^{18}\text{O}$ ]DG-6-fosfát podléhá glykolýze obdobně jako u normální glukózy. [4]

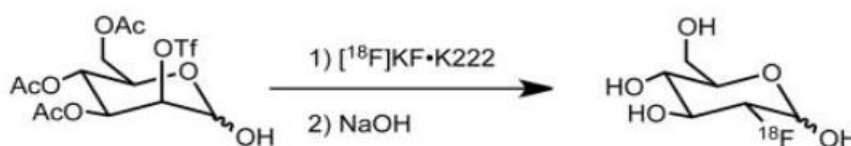
*„Pro kvantifikaci akumulace FDG je obvykle používán dvoukompartmentový model. Vstupní funkci tvoří koncentrace FDG v plazmě, první kompartment představuje volná FDG ve tkáních a druhý kompartment FDG vázaná ve formě 2-FDG-6-fosfátu. Vyřešením takového matematického modelu lze kvantitativně určit konzumpci FDG ve tkáních.“* [4, str.17]

#### 3.4.1.2.1 Výroba/syntéza

Pomocí elektrofilní fluorace byla provedena vůbec první syntéza  $^{18}\text{F}$ -FDG v roce 1976. U elektrofilní fluorace dochází k přidání atomu fluoru přes dvojnou vazbu za vzniku di-fluorového derivátu původní sloučeniny. Dříve byl používán 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glukal jako prekurzor. Nyní díky vyššímu výtěžku

a snadnější syntéze se používá prekurzor acetylhypofluorit. Hydrolyzou kyseliny chlorovodíkové dochází ke vzniku výsledného produktu. [90]

2-<sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glukózu získáme i nukleofilní vytěšňující reakcí acetylového derivátu následovaného hydrolyzou, která byla popsána již v roce 1986 (Hamacher et al.). Roztok 1,3,4,6-tetra-O-acetyl-2-O-triflát-β-D-mannopyrózy v bezvodém acetonitrilu je přidán k <sup>18</sup>F-fluoridu, který byl zachycen na kazetě a eluován pomocí roztoku Kryptofix 2,2,2/uhlícitan draselný. <sup>18</sup>F-fluorid nahradí skupinu 2-triflát a následuje hydrolyza ke zabavení se acetátové ochranné složky za zvýšené teploty (obr. 12). [24 ,49]



Obrázek 12 Syntéza <sup>18</sup>F-FDG nukleofilní reakcí, upraveno z [49]

#### 3.4.1.2.2 Příprava pacienta na vyšetření s FDG

Příprava pacienta hraje důležitou roli ve vyšetření na PET/CT z důvodu, aby kvalita obrazu byla co možná nejlepší. Můžeme sem zahrnout lačnění, udržování nízké hladiny glukózy, hydratace a protialergická vyšetření na jodové kontrastní látky. [4]

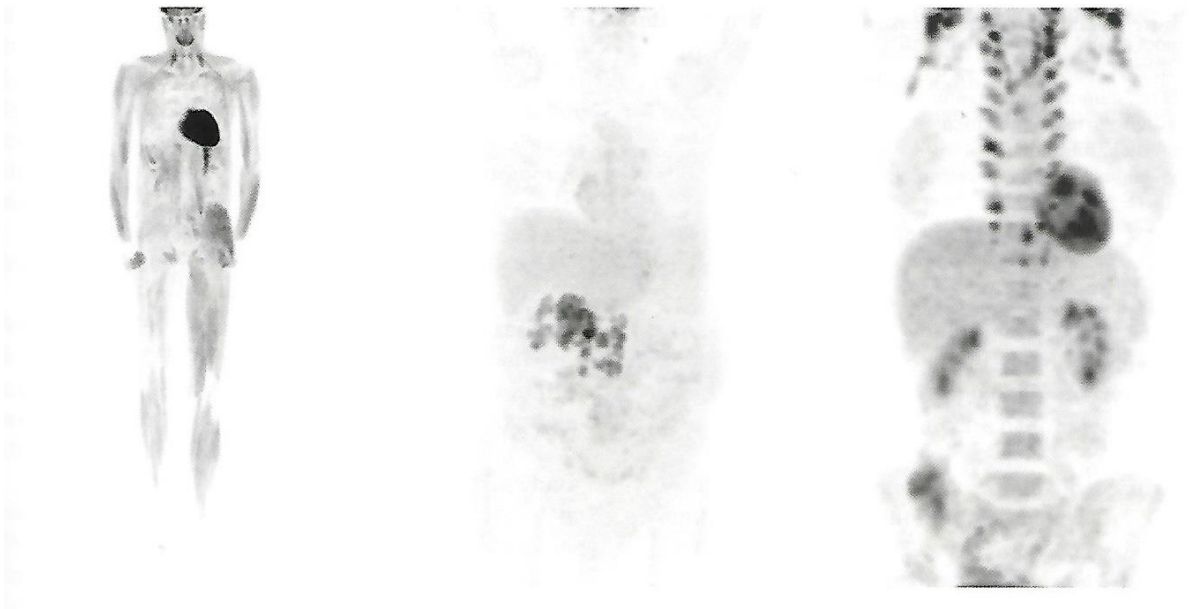
Aby bylo vyšetření na PET/CT co nejlépe hodnotitelné, tak je nutné dodržet minimální šestihodinové lačnění. Při dodržení tohoto nařízení se lze vyvarovat zvýšeného vychytávání FDG ve strukturách jako jsou svaly a nízké akumulace FDG v nádorových buňkách. [4]

Dalším předpokladem, který má vliv na kvalitu vyšetření, je množství cukru v krvi, neboť hyperglykémie je záporným faktorem při vyšetření s FDG.



Má za následek zhoršení kvality obrazu z důvodu vyšší kompetice mezi obyčejnou glukózou a FDG. Důležité je tedy změřit pacientovi glykémii před aplikací FDG. Naprostá většina oddělení má zavedenou hranici hladiny cukru v krvi 10 mmol/l a při přesáhnutí této hranice se provádí její úprava pomocí intravenózně podaného inzulínu. [4]

Pro omezení radiační zátěže pacienta a správné akumulace radiofarmaka je velmi důležitá hydratace. Zvolený nápoj by měl především voda. Dále je hydratace důležitá formou prevence před nefropatií z důvodu aplikace jodové kontrastní látky. [4]

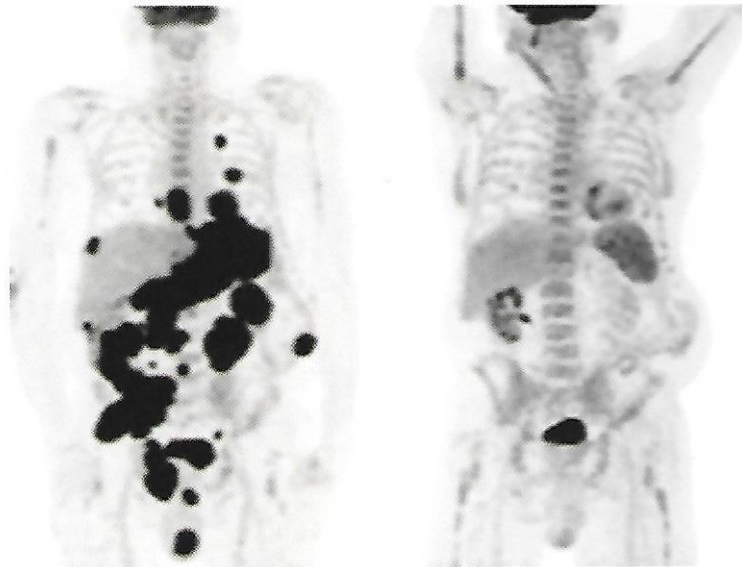


Obrázek 13 Chyby při vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -FDG, vlevo hyperinzulinémie s hypoglykemií vedoucí k zvýšenému vychytávání radiofarmaka ve svalech, uprostřed hyperglykémie má za následek zvýšenou eliminaci  $^{18}\text{F}$ -FDG do moči (uprostřed), vpravo aktivace „hnědého tuku“ vlivem chladu

#### 3.4.1.2.3 Využití FDG

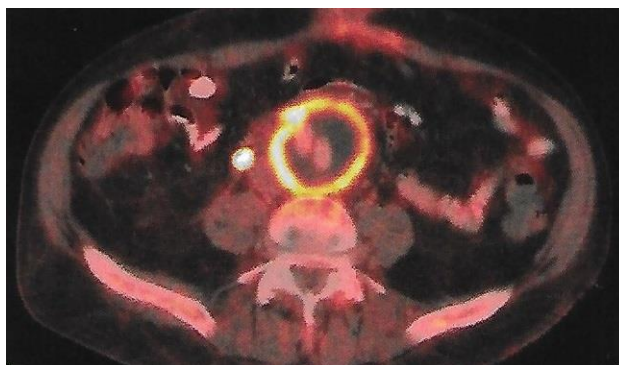
Použití FDG v onkologii je z důvodu toho, že nádorové buňky mají větší množství glukózových transportérů, vyšší rychlost fosforylace a nižší hladinu glukóza-6-fosfatázy. Všechny tyto tři skutečnosti mají za následek zvýšenou akumulaci v tumoru. Pro uvedení typů nádorů se FDG užívá zejména u Hodgkinova a Non-Hodgkinova lymfomu (**obr.14**), melanomu a bronchogenní

karcinomu. Dále to jsou např. nádory hlavy a krku, nádory GIT, sarkomů apod.  
[3]



*Obrázek 14 Lymfom s výrazně zvýšeným vychytáváním 18F-FDG v postižených lymfatických uzlinách (vlevo) a stav po léčbě bez viditelné akumulace radiofarmaka, upraveno z [3]*

FDG se využívá také v diagnostice zánětu, kdy se kumuluje v zánětlivé tkáni vlivem zvýšené potřeby glukózového metabolismu aktivovaných leukocytů. Používá se především u zánětů obratlů, nitrohrudních zánětů, horečky nejasného původu nebo třeba k posouzení struktury aterosklerotického plátu. Diagnostika zánětu pomocí FDG je velmi citlivý typ vyšetření, který má řadu nevýhod. Ty spočívají ve zvýšeném vychytávání FDG v hojících se ránách nebo v tumorech. Problém nastává také u orgánů s vyšší fyziologickou aktivitou (např. ledviny). Proto je nutné opět věnovat pozornost přípravě. [3, 4]



Obrázek 15 PET/CT vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -FDG infikované aneurysma aorty, upraveno z [3]

Toto radiofarmakum se využívá i v kardiologii k posouzení viability myokardu. Jedná o zobrazení srdečního svalu, které jsou obsahují inzulindependetní transportéry. Tudíž se příprava na toto vyšetření liší od přípravy klasické použití FDG v onkologii. Přibližně hodinu před aplikací FDG se podává intravenózně inzulin a normální hladina glykémie je sledována a udržována intravenózním podáním glukózy. Z důvodu časové náročnosti této metody se spíše používá jednodušší podání glukózy per os (většinou 50 g glukózy hodinu před aplikací), která může být upravována malým množstvím inzulinu. Doporučována je i nemastná dieta před aplikací, neboť srdeční sval metabolizuje volné mastné kyseliny na úkor glukózy. [4]

Jakmile PET odhalí, že v místě poruchy perfuze chybí akumulace FDG, tak je to hodnoceno jako neviabilní myokard. Pokud ovšem je FDG vychytávána ve zvoleném místě zájmu, tak je to naopak hodnoceno jako viabilní myokard. [3]

Mimo onkologie a kardiologie se FDG používá ještě v neurologii k diagnostice epileptického ložiska, průkazu demence. [18]

#### 3.4.1.3 $^{18}\text{F}$ -cholin

Obecně je cholin přirozeně se vyskytující vitamín rozpustný ve vodě, který je v současné době řazen do skupiny třídy kvartérních amoniových solí, což je významná složka fosfolipidů v buněčných membránách, kde má hlavně

stavební funkci, a navíc slouží k reparaci těchto membrán. Je přijímán potravou, ale je i vytvářen v organismu (zejména v játrech). [4, 22]

Dříve než se syntetizoval  $^{18}\text{F}$ -fluorocholin, tak bylo publikováno, že  $^{11}\text{C}$ -cholin by mohl být užitečný k detekci a diferenciální diagnostice mozkových nádorů, nádorů prostaty, plic a jícnu. Nicméně značnou nevýhodou tohoto radiofarmaka je krátký poločas rozpadu (20 minut), což odkazuje jeho výrobu pouze na pracoviště vybavená cyklotronem. To byl důvod k syntéze  $^{18}\text{F}$ -fluorocholinu. Nejprve byl syntetizován jako  $^{18}\text{F}$ -fluoroethylcholin. Ten vykazoval rapidní akumulaci v močovém měchýři, což ho činilo méně žádoucím při diagnostice nádorů prostaty a pánevních lymfatických uzlin. Proto byl  $^{18}\text{F}$ -fluorocholinu koncipován na vhodnější biologickou formu než je  $^{18}\text{F}$ -fluoroethylcholin. [21]

Fosforylace cholinu na fosforylcholin probíhá pomocí cholin kináz (CHK) a po několika biosyntetických procesech je integrován do fosfolipidů. Vysoká rychlost metabolismu nádorových buněk způsobí, že vychytávání cholinu je zde vyšší než v normálních buňkách, jelikož musí odpovídat požadavkům ohledně syntézy fosfolipidů na buněčných membránách. [21]

#### 3.4.1.3.1 Výroba/syntéza

$^{18}\text{F}$ -cholin je syntetizován z fluorobromometanu a dimethyletanolaminu s radiochemickou čistotou vyšší než 98 %, kdy radiochemický výtěžek pro syntézu a proces čištění činí přibližně 20 až 40 %. Automatizované metody syntézy  $^{18}\text{F}$ -fluorocholinu bylo dosaženo pomocí reakce fluoromethyltriflátu s dimethylethanolaminu na koloně Sep-Pak, kdy celkový čas pro získání konečné chemikálie činí třicet minut. Důležitý pro syntézu je také dusík, který v procesu slouží jako nosič. Před syntézou by měl být zkontrolován průtok dusíku, aby nedošlo ke snížení tlaku, a tak zhoršení kvality výrobku. [21,22]

#### 3.4.1.3.2 Využití

Některé typy nádorů nedisponují zvýšeným metabolismem glukózy. Z tohoto důvodu je potřeba použít jinou metody zobrazení těchto typů nádorů.  $^{18}\text{F}$ -fluorocholin je vychytáván i v tumorech, které mají nízkou utilizaci glukózy. Primární využití tohoto radiofarmaka je u karcinomu prostaty, který má vysoký stupeň diferenciaci a pomalý růst. Nejčastější použití spočívá v restagingu relapsu onemocnění nebo detekci metastáz vzniklých od tohoto typu karcinomu. [3, 19]

Ve studii uvedené v článku „ $^{18}\text{F}$ fluorocholine PET/CT imaging of liver cancer: radiopathologic correlation with tissue phospholipid profiling“ z roku 2017 bylo zmíněno, že většina hepatocelulárních karcinomů obsahuje vysoké hladiny nasycených fosfatidylcholinů. To podporuje závislost de-novo metabolismu mastných kyselin pro syntézu fosfolipidových membrán. Tudíž  $^{18}\text{F}$ -fluorocholin může být využit k diagnostice hepatocelulárního karcinomu a jeho metastáz. [20]



Obrázek 16  $^{18}\text{F}$ -fluorocholin při detekci primárního hepatocelulárního karcinomu lokalizovaného v pravém laloku, transversální řezy PET (A), PET/CT (B) a projekce trupu o maximální intenzitě (C), upraveno z [20]

#### 3.4.1.4 $^{18}\text{F}$ -fluorothymidin

Thymidin je přirozený nukleosid, který je integrován do deoxyribonukleových kyselin k vytvoření DNA. Dále je fosforylován na thymidin monofosfát za pomoci enzymu thymidinkinázy 1. Pro proliferující nádory je typická nadměrná exprese tohoto enzymu, což je vlastně základní myšlenka pro využití radiofarmak značených thymidinem.  $^{11}\text{C}$ -thymidinem bylo

první radiofarmakem s tímto prekurzorem. Problém radionuklidu  $^{11}\text{C}$  je krátký poločas přeměny (20 minut), což odkazuje jeho využití pouze na pracoviště vybavená cyklotronem. Proto se začalo používat značení s  $^{18}\text{F}$  (3'-deoxy-3'- $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine, zkráceně  $^{18}\text{F}$  (FLT)) nebo 1-(2'-deoxy-2'-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoro- $\beta$ -D-arabinofuranosyl) thymine, zkráceně  $^{18}\text{F}$ -(FMAU)). Druhý uvedený se využívá méně a pro jeho plnohodnotné využití je potřeba další výzkum.  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine je tedy fosforylován v buňce pomocí TK1 na  $^{18}\text{F}$  (FLT) monofosfát a dále nukleosid-difosfát-kinázou na  $^{18}\text{F}$  (FLT) trifosfát. Zde dochází k intracelulárnímu zachycení  $^{18}\text{F}$  (FLT) trifosfátu kvůli substituci v poloze 3', která zabraňuje další asimilaci do rostoucího řetězce DNA. Můžeme tedy říct, že vychytávání a příjem  $^{18}\text{F}$  (FLT) je závislý na buněčné proliferaci. [23,25]

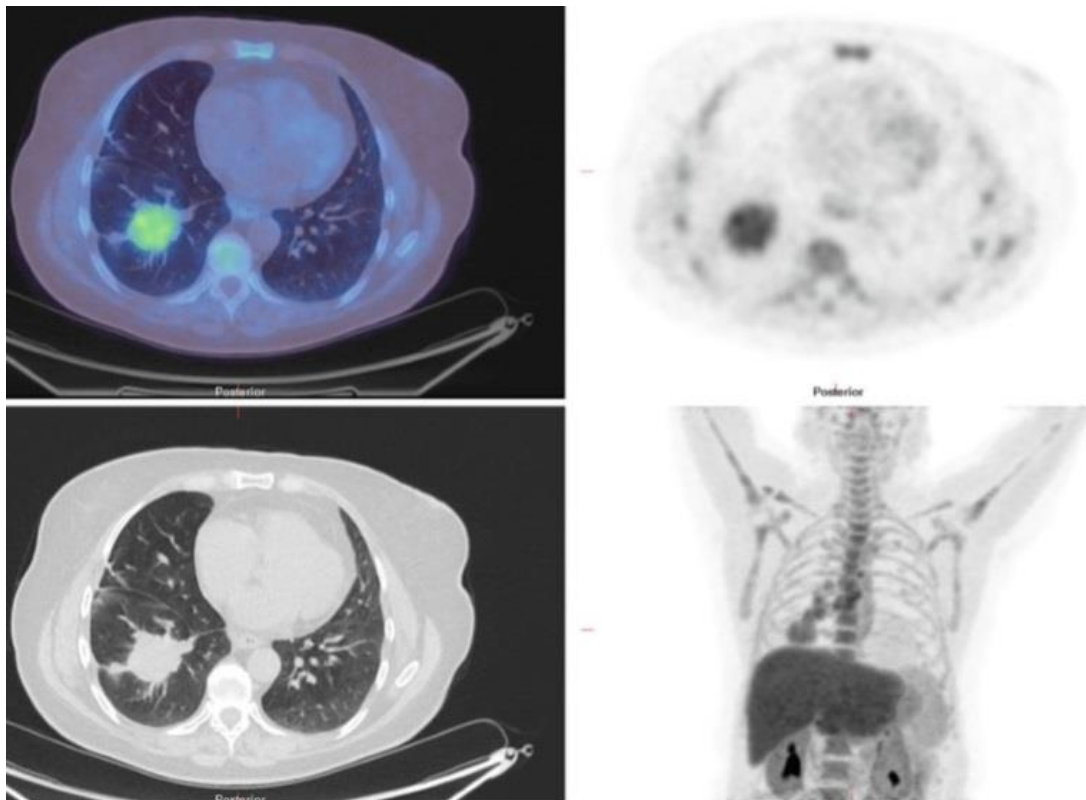
V roce 1969 P. Langen se svojí skupinou popsali stabilní verzi fluorothymidinu, jakožto selektivní inhibitor deoxyribonukleové kyseliny (DNA). Po dvacet dva let později byla poprvé popsána studie I. K. Wilsonem s radioaktivním FLT značeným  $^{18}\text{F}$  formou nosiče a v roce 1997 J. R. Grierson publikoval svoji studii na základě beznosičové formy  $^{18}\text{F}$  (FLT). Již o rok později bylo použito toto radiofarmakum jak u zvířat, tak u lidí s nemalobuněčným karcinomem plic. Vyšetření vykazovalo zvýšenou akumulaci ve tkáních se zvýšenou proliferací. [25]

#### 3.4.1.4.1 Využití

Asi nejčastější využití  $^{18}\text{F}$  (FLT) je u mozkových nádorů a to u těch, co mají porušenou hematoencefalickou bariéru, zejména high-grade gliomů. Bylo zjištěno, že  $^{18}\text{F}$  (FLT) je citlivější než  $^{18}\text{F}$  (FDG) v detekci tumorů tohoto typu. Důvodem je, že mozková tkáň se již po vývoji nijak dál nedělí, tudíž stupeň proliferace je zde nízký. Výsledkem je tedy vysoký stupeň kontrastu mezi tumorem a mozkovou tkání, ve které se nachází.  $^{18}\text{F}$  (FLT) také lépe koreluje s Ki-67 indexem proliferace než  $^{18}\text{F}$  (FDG) a bylo tedy zjištěno, že je lepším

prediktorem ohledně progresu tumoru a následného přežití. Na druhou stranu pomocí  $^{18}\text{F}$  (FLT) se obtížně detekují ložiska s nepoškozenou hematoencefalickou bariérou (benigní a low-grade tumory). [23,25]

Své využití našlo toto radiofarmakum i při detekci nemalobuněčného karcinomu plic. Podle několika studií se dospělo k názoru, že vychytávání  $^{18}\text{F}$  (FLT) koreluje s histopatologickou Ki-67 expresí a stal se tak nepřímým měřítkem nádorové proliferace u nemalobuněčného karcinomu plic (**obr.17**). [23,25]



Obrázek 17 PET/CT- $^{18}\text{F}$  (FLT) zobrazuje zvýšenou akumulaci v primárním tumoru, stejně tomu tak je v lymfatických uzlinách situovaných v hlech a mediastinu, upraveno z [23]

$^{18}\text{F}$  (FLT) se dále používá např. u lymfomů, kde se  $^{18}\text{F}$  (FLT) akumuluje ve velkém množství. Je nutné podotknout, že většina lymfomů se obtížně hodnotí s tímto radiofarmakem, neboť se vychytává v buňkách zdravé kostní dřeně. To má za následek zkreslení výsledku z hlediska kontrastu mezi lymfomem a okolní tkání. Podobný problém nastává u kolorektálního

karcinomu. Pomocí  $^{18}\text{F}$  (FLT) lze detekovat primární ložisko ve střevech či oblasti rekta, popřípadě jeho metastázy v plicích a peritoneu. Ale vzhledem k tomu, že se  $^{18}\text{F}$  (FLT) akumuluje v játrech, tak jaterní metastázy, které jsou pro kolorektální karcinom typické se velmi špatně hodnotí. Dále můžeme toto radiofarmakum využít u karcinomu prsu, sarkomů, melanomů nebo tumorů hlavy a krku. [23,25]

Ačkoliv jednotlivé nádorové buňky přijímají většinou  $^{18}\text{F}$  (FLT) méně než u  $^{18}\text{F}$  (FDG), tak hodnocení podle tohoto radiofarmaka dosahuje velké přesnosti. Někdy se různé typy indikací provádějí kombinací těchto dvou uvedených radiofarmak. [23,25]

#### 3.4.1.5 $^{18}\text{F}$ -fluorodopa

L-3,4dihydroxy-6- $^{18}\text{F}$ -fluorofenylalanin (FDOPA) je dalším radiofarmakem, které je jako prekurzor dopaminu řazeno do kategorie neinvazivního hodnocení neurotransmise. Komunikace mezi neurony je komplikovaný proces zahrnující syntézu a uvolňování neurotransmiterů, které difundují přes synaptickou štěrbinu, což slouží k navázání a aktivaci specifických receptorů na postsynaptických nervových buňkách.  $^{18}\text{F}$ -fluoroDOPA je v mozku ovlivňován dekarboxylázou aminokyseliny za vzniku  $^{18}\text{F}$ -fluorodopaminu akumulující se v dopaminergických neuronech. [3, 4, 17]

##### 3.4.1.5.1 Výroba/syntéza

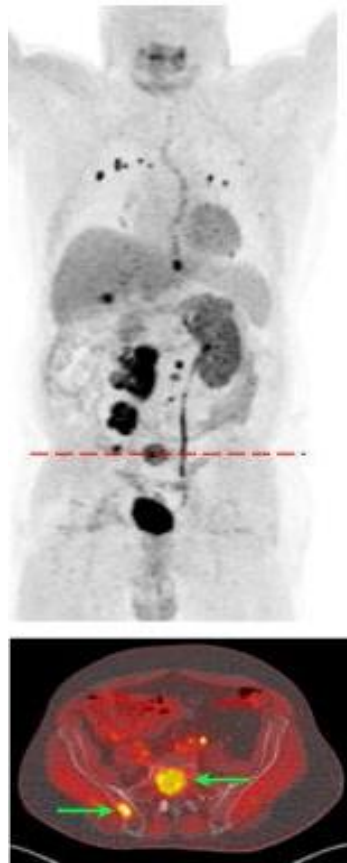
Výroba probíhá vždy na lékařských cyklotronech. Existuje několik metod, kdy mezi nejčastější patří fluorodemetalace organometalického prekurzoru pomocí plynného fluoru. Fluor vytěsňuje kovovou složku z aromatické složky značeného substrátu v elektrofilní substituční reakci, což má za následek výrobu pouze 6- $^{18}\text{F}$ -fluoro isomeru. Nejčastěji se používá rtuť jako značený prekurzor kvůli vysokému výtěžku. Následuje kyselá hydrolýza meziproduktu z důvodu



zbavení se ochranné složky, aby léčivo mohlo být zbaveno nečistot pomocí vysoce výkonné kapalně chromatografie. U  $^{18}\text{F}$ -fluoroDOPA je to nejčastěji zředěná kyselina octová. [17,24]

#### 3.4.1.5.2 Využití

Vzhledem k tomu, že dopaminová neurotransmise je ovlivňována degenerativními onemocněními jako je Parkinson nebo Huntington, tak se  $^{18}\text{F}$ -fluoroDOPA využívá k jejich diagnostice. Dále se  $^{18}\text{F}$ -FDOPA používá k detekci mozkových nádorů s vysokou citlivostí 96%. Pro srovnání citlivost detekce mozkových tumorů pomocí  $^{18}\text{F}$  (FDG) činí asi 61%. Toto radiofarmakum našlo využití i v diagnostice karcinomu štítné žlázy, feochromocytomu a paragangliomu (**obr.18**)  $^{18}\text{F}$ -FDOPA lze využít i u pacientů trpících schizofrenií. V neposlední řadě může být  $^{18}\text{F}$ -FDOPA užitečná k detekci ložisek charakteristických vrozeným hyperinzulinismem u malých dětí a kojenců. Toto radiofarmakum je jediným možným způsobem zobrazení fokální hypersekrece inzulínu. [23,24,26]



Obrázek 18 Patrné mnohočetné metastázy přítomné v játrech, plicích a kostech od primárního paragangliomu, upraveno z [27]

#### 3.4.1.6 $^{18}\text{F}$ -fluoroethyl-L-tyrosin

O-(2- $^{18}\text{F}$ -fluoroethyl-L-tyrosin), zkráceně  $^{18}\text{F}$ -FET, patří do skupiny umělých aminokyselin značených  $^{18}\text{F}$ . Je zde přes atom kyslíku (O) navázaná ethylová skupina s radionuklidem  $^{18}\text{F}$ . Hlavním důvodem, proč se toto radiofarmakum používá je, že některé typy nádorů disponují zvýšeným metabolismem proteinů. Z toho plyne, že pro tento druh tumorů je typická zvýšená konzumpce aminokyselin. [28]

Na rozdíl od přirozeně se vyskytujícího tyrosinu se  $^{18}\text{F}$ -FET nepodílí na žádných dějích v organismu jako jsou syntézy hormonů apod. Podle mnohých studií bylo zjištěno, že akumulace  $^{18}\text{F}$ -FET v tumoru je ovlivněna aminokyselinovým transportním systémem L, konkrétně LAT2. Tuto myšlenku potvrzuje i fakt, že  $^{18}\text{F}$ -FET je mírně vychytáváno ve svalech,

kde se LAT2 vyskytuje, a naopak v zánětlivé tkáni, kde se LAT2 přirozeně nevyskytuje, je akumulace téměř nulová. Pro  $^{18}\text{F}$ -FET je typická metabolická stabilita. Tudíž jeho cesta organismem probíhá ve skoro nezměněné formě, kdy látkové přeměně podléhá pouze malé procento. Vyloučení z organismu probíhá pomocí ledvin. [28]

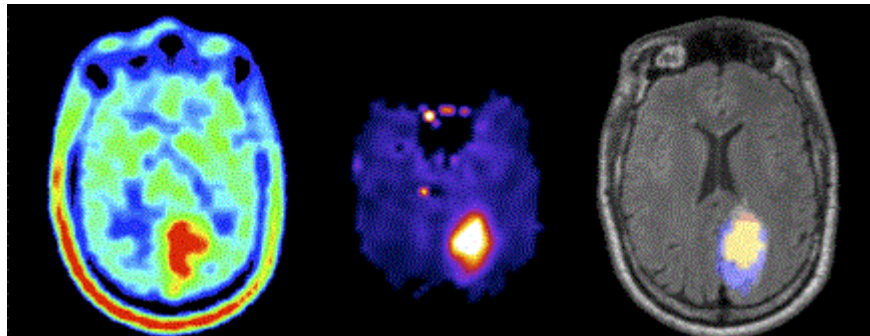
#### 3.4.1.6.1 Výroba/syntéza

Výroba radionuklidu  $^{18}\text{F}$  probíhá na lékařských cyklotronech. Následně probíhá syntéza, kdy vodný  $^{18}\text{F}$  je zachycen na kazetě měnící ionty. Ten pak je eluován pomocí roztoku kryptofix/uhličitanu draselného a poté je odpařen do sucha. Následuje přidání prekursoru O-(2-tosyloxyethyl)-N-trityl-tyrosine tert-butylesteru (TET) a floridový anion nahradí při  $120\text{ }^{\circ}\text{C}$  tosylátovou skupinu za vzniku meziprojektu O-(2-fluoroethyl)-N-trityl-tyrosinu. Poté schází již jen zbavení se ochranné složky pomocí kyseliny chlorovodíkové (HCL) za zvýšené teploty a následná fáze čištění pomocí kyseliny octové. Jedná se jednoduchou a spolehlivou syntézu  $^{18}\text{F}$ -FET provedenou na syntentizátoru AllinOne od společnosti Trasis. [29]

#### 3.4.1.6.2 Využití

Na rozdíl od  $^{18}\text{F}$ -FDG má  $^{18}\text{F}$ -FET vyšší hodnotu kontrastu mezi zdravou mozkovou tkání a tkání nádorovou. Využití tohoto radiofarmaka je tedy u mozkových nádorů, zejména gliomů. Některé studie prokázaly, že specifická i senzitivita  $^{18}\text{F}$ -FET činí 92% pro rozlišení gliomů I. a II. stupně od gliomů III. a IV. stupně. Radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -FET se používá často v kombinaci pozitronové emisní tomografie s magnetickou rezonancí. U těchto typů nádorů se jedná o tu nejpreciznější možnou modalitu určenou k diagnostice. Tudíž můžeme zobrazit nádorové ložisko s téměř všemi detaily a provést tak biopsii nebo chirurgickou resekci s větší jistotou. Z tohoto i vyplývá, že  $^{18}\text{F}$ -FET je vhodný pro plánování radioterapie. Vzhledem k tomu, že  $^{18}\text{F}$ -FET se téměř neakumuluje v zánětlivých

buňkách jako např.  $^{18}\text{F}$ -FDG nebo  $^{11}\text{C}$ -methionin, lze ho použít k diferenciaci zánětlivé tkáně od nádorové tkáně. [23, 28, 30]



Obrázek 19 Astrocytom vykazující zvýšenou akumulaci  $^{18}\text{F}$ -FET (vlevo), abnormální hodnoty cholin/ N-acetyl-asparátu (CHO/NAA) ve znázorněné lézi (uprostřed) a spojení dvou prvních a druhého obrázku (vpravo), kdy modrá barva znázorňuje  $^{18}\text{F}$ -FET, červená hodnotu CHO/NAA a žlutá průnik obou dvou, upraveno z [30]

#### 3.4.1.7 $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazol

Důležitým znakem lokálně pokročilých nádorů je díky jejich chaotickému uspořádání cév hypoxie, zejména centra nádoru. Obecně hypoxie znamená snížení koncentrace kyslíku ve tkáni. A tento rys může být využit k detekci tumorů na pozitronové emisní tomografii. První radiofarmakem potencionálně využitelným pro detekci nádorů s tímto znakem, když pomineme  $^{15}\text{O}_2$  s velmi krátkým poločasem přeměny (2 minuty), je 1H-1- (3-[ $^{18}\text{F}$ ]fluor-2-hydroxypropyl) -2-nitroimidazolu, zkráceně  $^{18}\text{F}$ -FMISO. Jeho značnou výhodou je vhodný poločas rozpadu (110 minut). Na druhou stranu jeho rozsáhlá možnost aplikací je limitována pomalou akumulací (přes dvě hodiny). Proto byla vyvinuta radiofarmaka, která částečně odstraňují tento problém. Mezi ně patří např.  $^{18}\text{F}$ -FAZA,  $^{18}\text{F}$ -FETNIM,  $^{18}\text{F}$ -FETA nebo  $^{18}\text{F}$ -HX4. [23, 34, 35].

Po aplikaci difunduje  $^{18}\text{F}$ - fluoromisonidazol do buněčné membrány vlivem pasivní difúze do cytoplazmy. Zde je zpracována intracelulárními nitroreduktázami. Buňky, jejichž hodnota parciálního tlaku je snížena, vytvářejí s molekulami radiofarmaka kovalentní vazbu rychlostí,

kteřá závisí na míře hypoxie. Důležité je poznamenat, že  $^{18}\text{F}$ -FMISO se vychytává jen v buňkách se sníženou koncentrací kyslíku, nikoliv v nekrotické tkáni. Farmakokinetika 2-nitroimidazolů je vlastně vyjádřena dvoukompartmentovým modelem. Vyloučení radiofarmaka ven z těla probíhá renální cestou. [34]

#### 3.4.1.7.1 Výroba/syntéza

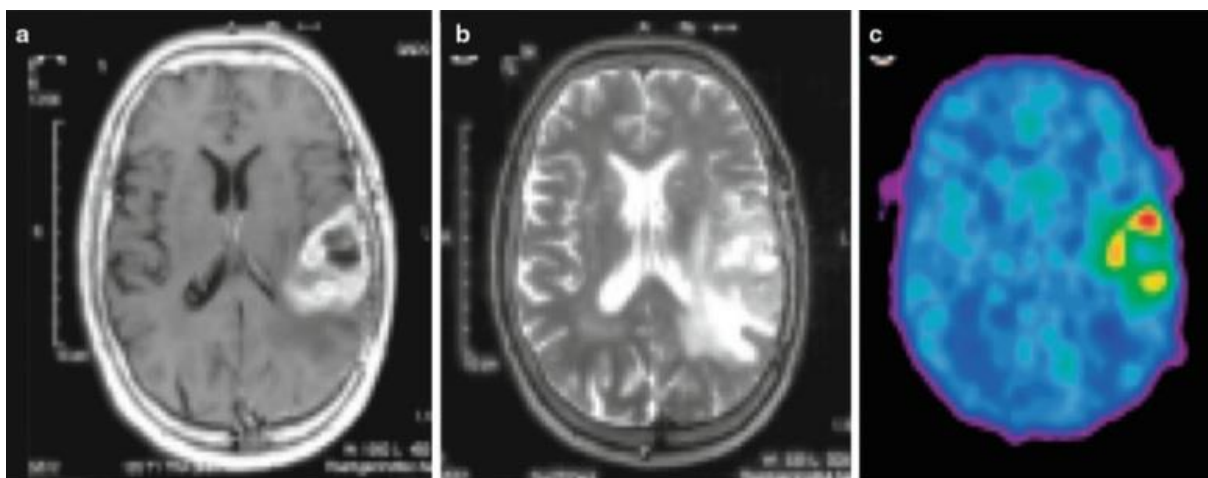
Radionuklid  $^{18}\text{F}$  získáváme na cyklotronu. Co se týče syntézy,  $^{18}\text{F}$ -FMISO je získáváno z komerčně dostupného prekurzoru 1-(2'-nitro-1'-imidazolyl)-3-fluor-2-propranolu. Podobně jako u  $^{18}\text{F}$ -FET je  $^{18}\text{F}$  zachycen na kazetě, kde je pomocí roztoku kryptofix/uhlíčitanu draselného eluován a následně odpařen do sucha. Poté se přidá výše zmíněný prekurzor a následují různé změny teploty k úpravě prekurzoru. Pomocí HCL probíhá odstranění ochranné vazby a konečný produkt  $^{18}\text{F}$ -FMISO je čištěn pomocí vysoce výkonné kapalně chromatografie. [36, 37]

#### 3.4.1.7.2 Využití

$^{18}\text{F}$ -FMISO je radiofarmakum, jehož využití se používá v zahraničí již přes deset let v normální klinické praxi. Navzdory tomu, že disponuje pomalou akumulací a existují i jiné markery hypoxie s lepšími vlastnostmi, je  $^{18}\text{F}$ -FMISO nejrozšířenějším radiofarmakem pro stanovení hypoxie. [34]

Hlavní využití našlo tohoto radiofarmakum u onkologických indikacích. Jedná se zejména o nádory centrální nervové soustavy, (hlavně glioblastomy (**obr.20**) a hemangioblastomy) a tumory hlavy a krku. Vzhledem k tomu, že  $^{18}\text{F}$ -FMISO je radiofarmakem pro stanovení hypoxie, tak s jeho pomocí diagnostikovat nádor a zvolit správnou strategii při radioterapii, neboť míra hypoxie koreluje s radiorezistencí nádoru. Lze ho použít při fotodynamické terapii pro porovnání hypoxie nádorů před a po terapii. [34, 37]

Z neonkologických indikací se jedná o cévní mozkovou příhodu nebo infarkt myokardu, kdy se posuzuje míra ischemie. [34]



Obrázek 20 Glioblastom zvýrazněný gadoliniem T1 (a) a T2 vážené (b) MRI snímky, PET zobrazení pomocí  $^{18}\text{F}$ -FMISO (c), upraveno z [38]

#### 3.4.1.8 $^{18}\text{F}$ -fluorid sodný

$^{18}\text{F}$ -fluorid sodný, zkráceně  $^{18}\text{F}$ -NAF, bylo vůbec první radiofarmakum používané pro scintigrafii skeletu. Začal se používat zhruba deset let po představení publikace od M. Blauem et al. v roce 1962 a byl vůbec prvním radiofarmakem vyzařujícím pozitron. Vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -NAF bylo standartní metodou v 70. letech minulého století až do objevení difosfátů značených  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Vzhledem k technickým omezením u zobrazování tohoto radiofarmaka tehdejší doby způsobily rychlý rozvoj  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generátorů, jejichž výroba se ukázala dostupnější a levnější v porovnání s  $^{18}\text{F}$ -NAF.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MDP disponovalo lepšími zobrazovacími vlastnostmi, a proto se ustoupilo od používání  $^{18}\text{F}$ -NAF. Jakmile bylo popsáno toto radiofarmakum jako možnost použití na PET, začalo se  $^{18}\text{F}$ -NaF opět dostávat do popředí zájmu. Rozvoj PET kamer probudil opět velkou poptávku po tomto radiofarmaku. [32, 33]

Po aplikaci  $^{18}\text{F}$ -NAF dochází k poměrně rychlému odstraňování fluoridového aniontu z krevní plazmy a následně proniká skrz krevní kapiláry v kosti, kdy dochází k výměně hydroxylové skupiny ( $\text{OH}^-$ ) za fluorid a následnému

zabudování fluoridu do hydroxyapatitu. To, co dělá z  $^{18}\text{F}$ -NAF vhodné radiofarmakum pro zobrazování patologie ve skeletu je jeho poměr kost-pozadí a to z důvodu nízké vazby na sérové proteiny (okolo 5 %). Na rozdíl od  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MDP, které má vazbu na sérové proteiny něco okolo 30 %. To je hlavním důvodem, proč je  $^{18}\text{F}$ -NaF velmi rychle odstraňováno z krve a my můžeme získat velmi přesně snímky za méně než hodinu. Vylučování probíhá renální cestou. Typická podaná aktivita pro dospělého je 370 MBq a doporučená doba k zahájení snímání je 50 minut po aplikaci. [17, 33]

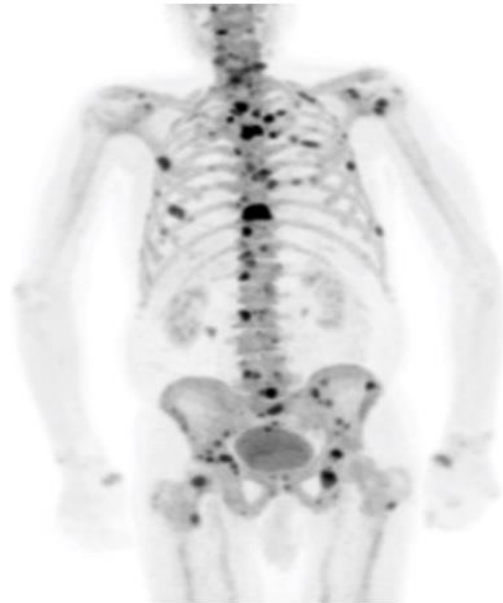
#### 3.4.1.8.1 Výroba/syntéza

Ohledně výroby můžeme říct, že stejně jako většina radiofarmak značená  $^{18}\text{F}$  se vyrábí protonovým ozařováním  $^{18}\text{O}_2$  obohaceného vodou. Ozářený roztok vody, kde je přítomný  $^{18}\text{F}$ -fluorid, je zředěn sterilní vodou a nechá se „projít“ přes kazetu kvůli změně kationtů. Následně dochází zachycení  $^{18}\text{F}$  na kazetě a následné eluci. Podobně jako u  $^{18}\text{F}$ -FDOPA zde dochází k substituční elektrofilní reakci. [24, 32]

#### 3.4.1.8.2 Využití

Stejně jako  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MDP koreluje  $^{18}\text{F}$ -NAF s osteoblastickým metabolismem. Díky vyššímu prostorovému rozlišení PET kamer vykazuje vyšetření s tímto radiofarmakem výrazně lepší kvalitu obrazu ve srovnání s gama-kamerou. Dále pomocí  $^{18}\text{F}$ -NaF jsme schopni detekovat více lézí, než jak je tomu u klasické scintigrafie skeletu s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  MDP. Podle několika odborných studií bylo zjištěno, že  $^{18}\text{F}$ -NaF lze využít u různých typů malignit jako jsou nádory prostaty, prsu, plic apod. V onkologických indikacích lze tedy  $^{18}\text{F}$ -NaF využít k detekci metastáz primárních tumorů.  $^{18}\text{F}$ -NaF lze využít i v oblasti mimo onkologii. Indikace k tomuto vyšetření jsou různá degenerativní onemocnění spojená se zánětem, jako jsou např. spondylolýza, osteochondróza, osteomyelitida, artritidy apod. Dále se k vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -NaF indikuje z důvodů různých typů nekrotizace,

u různých systémových onemocnění nebo u náhrady kyčelního kloubu totální endoprotézou. [23, 33]



Obrázek 21 Zobrazení postiženého skeletu metastázami karcinomu prostaty  $^{18}\text{F}$ -NAF, upraveno z [23]

#### 3.4.1.9 $^{18}\text{F}$ -fluciclovín

Jedním z nejnověji registrovaných radiofarmak ve světě (2016) a u nás v České republice (2018) je anti-1-amino-3- $^{18}\text{F}$ -fluorocyclobutan-1-karboxylová kyselina ( $^{18}\text{F}$ -FACBC, fluciclovín, který je známý pod obchodním názvem Axumin). Jedná se o syntetickou aminokyselinu, která na rozdíl od jiných aminokyselin jako je  $^{18}\text{F}$ -FET,  $^{18}\text{F}$ -DOPA nebo  $^{11}\text{C}$ -MET, které jsou především transportovány pomocí systémových transportérů aminokyselin L, je  $^{18}\text{F}$ -fluciclovín ovlivněn jak L (LAT1) systémem aminokyselin, tak systémem alanin-serin-cystein (ASC). Oba tyto transportní systémy aminokyselin jsou závislé na sodíku. Především se jedná o ASCT2 v astrocytech a buňkách gliomu. Oba systémy vykonávají výměnu aminokyselin mezi intracelulárním a extracelulárním prostředím v poměru 1:1. -Vzhledem k tomu, že ASCT2 není exprimována na lumenální straně hematoencefalické bariéry, není pravděpodobně zapojena do transportu  $^{18}\text{F}$ -fluciclovínu do zdravého mozku nebo benigních nádorů s neporušenou hematoencefalickou bariérou. Vytváří tedy dobrý kontrast mezi nádorovou tkání



a mozkovou zdravou tkání. Původní myšlenka byla, že by se  $^{18}\text{F}$ -fluciclovin používal pro diagnostiku gliomů. Ovšem bylo zjištěno, že  $^{18}\text{F}$ -fluciclovin vykazuje nízkou exkreci močí a proto vytváří optimální hodnotící podmínky v oblasti pánve. Navíc je známo, že u karcinomu prostaty dochází k zvýšení aktivity systémových transportérů jako je ASCT2 a LAT1. [39, 41]

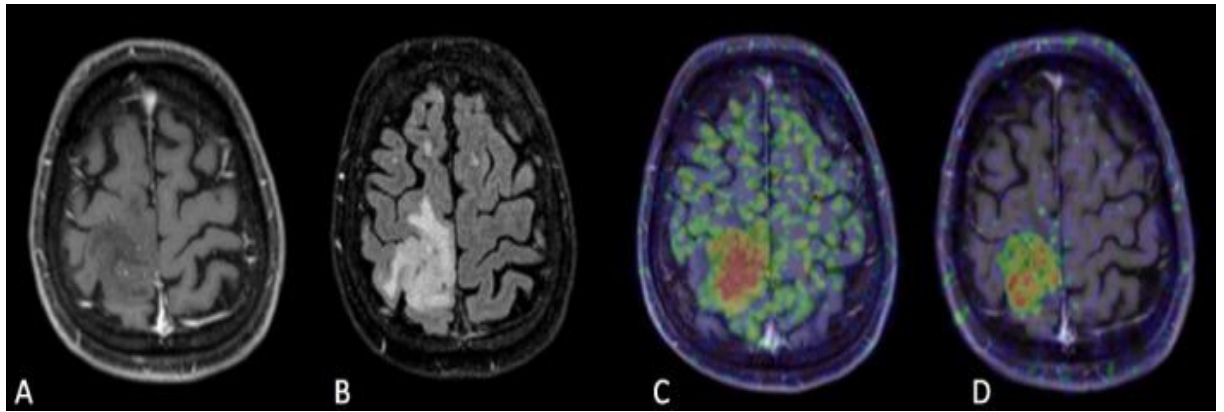
#### 3.4.1.9.1 Výroba/syntéza

Syntéza  $^{18}\text{F}$ -fluciclovinu je založena na nukleofilním vytěsnění triflátové skupiny z prekursoru ethyl cis-1-(N-tert-butoxycarbonyl) amino-3-((trifluoromethyl)-sulfonyloxy) cyclobutanecarbo-xylátu  $^{18}\text{F}$  fluoridem vyrobeného v cyklotronu. Výrobní proces je obdobný jako u většiny radiofarmak značených  $^{18}\text{F}$ . K zachycení se ve většině případů používá kolona C-18 Sep-Pak. [43]

#### 3.4.1.9.2 Využití

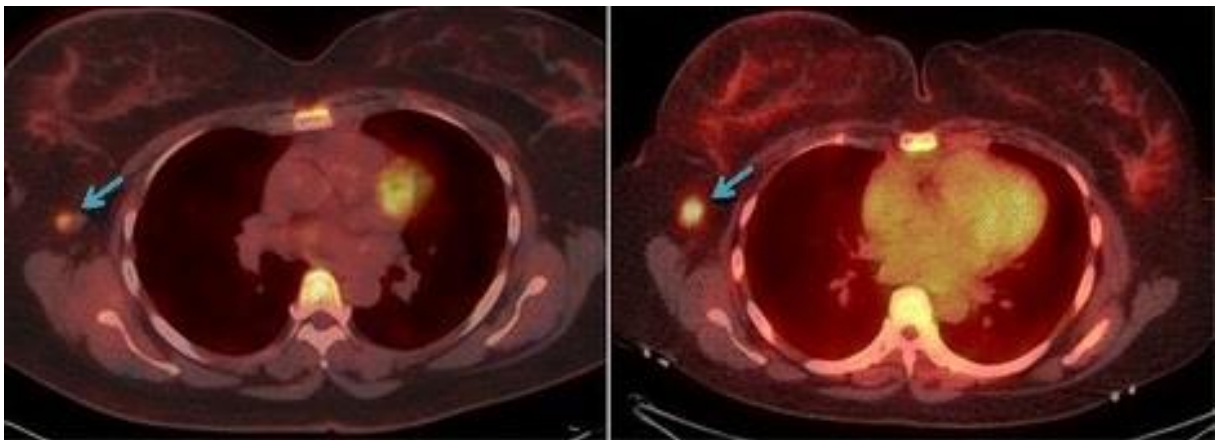
Z toho, co bylo napsáno výše vyplývá, že  $^{18}\text{F}$ -fluciclovin našel využití především u karcinomu prostaty. Jednoznačnou indikací k tomuto vyšetření je zvýšená hladina prostatického specifického antigenu (PSA). Podle několika studií  $^{18}\text{F}$ -fluciclovin vykazoval vyšší citlivost i specifitu než  $^{11}\text{C}$ -cholin a byl schopný detekovat větší množství metastáz primárního karcinomu prostaty. [23, 39, 40]

Toto radiofarmakum lze i využít i při detekci high grade gliomů. Většina ze srovnávacích studií  $^{18}\text{F}$ -fluciclovinu a  $^{11}\text{C}$ -methioninu odhalila, že PET vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -fluciclovinem je přesnější než s  $^{11}\text{C}$ -methioninem (**obr. 22**). Důvodem je, že  $^{18}\text{F}$ -fluciclovin je umělá aminokyselina, tudíž není schopna vstoupit do zdravé tkáně a její akumulace zde je minimální. [42]



Obrázek 22 Oligodendrogliom druhého stupně zvýrazněný gadoliniem v obraze T1 (A), FLAIR (B), PET vyšetření s  $^{11}\text{C}$ -methioninem (C) a s  $^{18}\text{F}$ -fluciclovinem (D), upraveno z [42]

Využití  $^{18}\text{F}$ -fluciclovinu bylo zkoušeno i u karcinomu prsu s pozitivními diagnostickými výsledky.  $^{18}\text{F}$ -fluciclovin dokonce odhalil neočekávané metastázy, které  $^{18}\text{F}$ -FDG neodhalila. Zajímavé je, že  $^{18}\text{F}$ -fluciclovin vykazoval vyšší akumulaci v invazivním lobulárním karcinomu (**obr. 23**) než  $^{18}\text{F}$ -FDG, ale u invazivního duktálního karcinomu tomu bylo naopak. [40]



Obrázek 23 Invazivní lobulární karcinom s metastázou v pravé axilární lymfatické uzlině vykazující zvýšenou akumulaci  $^{18}\text{F}$ -fluciclovinu oproti  $^{18}\text{F}$ -FDG, upraveno z [40]

#### 3.4.1.10 $^{18}\text{F}$ -flutemetanol

Alzheimerova choroba je nejčastější příčinou demence. Jedná se o neurodegenerativní onemocnění v důsledku nadměrné exprese, sekrece a depozice  $\beta$ -amyloidu. Prvním PET radiofarmakem, které bylo využito pro detekci  $\beta$ -amyloidových neuritických plaků, byl  $^{11}\text{C}$ -PIB. Jeho problémem

jako u ostatních radiofarmak značených  $^{11}\text{C}$  je krátký poločas přeměny (20 minut). Netrvalo dlouho a začala se používat 3 nová radiofarmaka značená  $^{18}\text{F}$  řešící problém krátkého poločasu přeměny. Jedná o  $^{18}\text{F}$ -fluorbetaben,  $^{18}\text{F}$ -fluorbetapir a  $^{18}\text{F}$ -flutemetanol. [23, 44, 45]

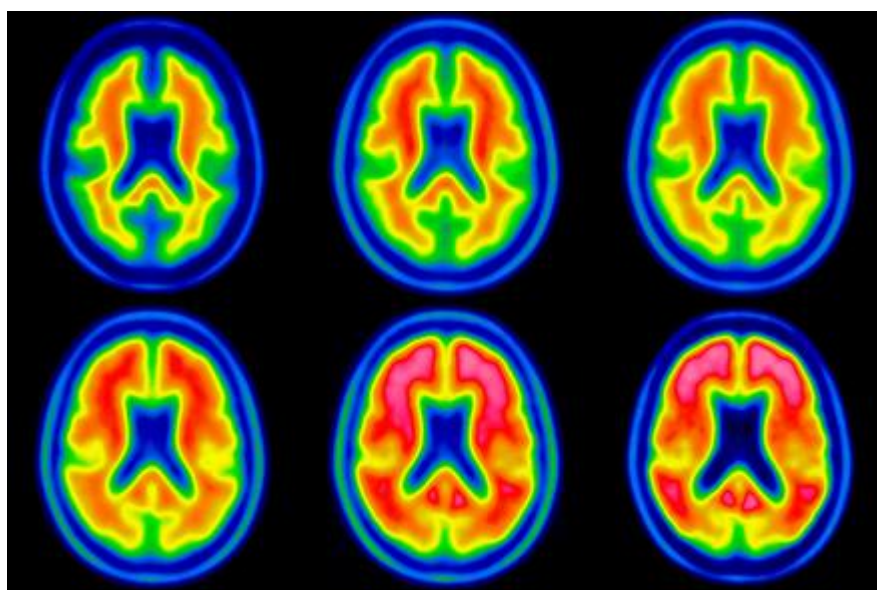
2-(3-( $^{18}\text{F}$ )fluoranyl-4-(methylamino) fenyl)-1,3-benzothiazol-6-ole, zkráceně  $^{18}\text{F}$ -flutemetanol (Vizamyl), je radiofarmakum, jehož registrace v České republice přišla poměrně nedávno (2015). Po aplikaci se  $^{18}\text{F}$ -flutemetanol distribuuje během pár minut a proniká přes hematoencefalickou bariérou a váže se na  $\beta$ -amyloidní neurotické plaky. Následně cerebrální perfuze sníží obsah radiofarmaka s rozdílnou retencí v kortikálních oblastech, které obsahují  $\beta$ -amyloid agregáty v porovnání s oblastmi, které tyto agregáty postrádají. Doporučená doba pro začátek snímání je 90 minut po aplikaci, kdy dochází k pohotové clearanci. Důvod, proč se toto radiofarmakum vychytává v bílé hmotě nebyl úplně vyložen. Důvodem by mohla být lipofilní vlastnost  $^{18}\text{F}$ -flutemetanolu, u které se předpokládá, že by mohla vést k retenci bílou hmotou. Mimo vyšetřovanou oblast se  $^{18}\text{F}$ -flutemetanol zvýšeně vychytává ve stěně tenkého střeva, v proximální stěně tlustého střeva, játrech, ve stěně žlučníku a močovém měchýři.  $^{18}\text{F}$ -flutemetanol se eliminuje z krevního oběhu pomocí ledvin (37%) a hepatobiliárního systému (52%), kdy efektivní poločas přeměny je zhruba 4,5 hodiny. [45, 46, 47]

#### 3.4.1.10.1 Výroba/syntéza

Výrobní proces  $^{18}\text{F}$ -flutemetanolu začíná v cyklotronu, kde se vyrobí radionuklid  $^{18}\text{F}$ . Následují čtyři kroky radiosyntézy  $^{18}\text{F}$ -flutemetanolu. Jedná se o přidání pomocných látek, prekursoru a jejich smíchání, zředění objemového roztoku, sterilní filtrace a aseptické nadávkování do lahvíček. Radiochemická čistota probíhá pomocí kapalně chromatografie. [48]

#### 3.4.1.10.2 Využití

Z výše uvedeného textu vyplývá,  $^{18}\text{F}$ -flutemetanol se využívá k odhadu hustoty  $\beta$ -amyloidových neurotických plaků u pacientů s podezřením na Alzheimerovu chorobu nebo u jiných kognitivních poruch. Co se týče senzitivity a specifity, tak podle různých studií, kdy byla provedena pitva, byla senzitivita okolo 93 % a specifita 84 %. [46, 47]



Obrázek 24 Charakteristický model akumulace  $^{18}\text{F}$ -flutemetanolu od negativního případu (vlevo nahoře) po nejvíce pozitivní případ (vpravo dole), upraveno z [50]

#### 3.4.2 Radiofarmaka značená uhlíkem-11

Dalším radionuklidem využívající se v pozitronové emisní tomografii (PET) je  $^{11}\text{C}$ . Uhlík je všude přítomný v organismu, lze tak předpokládat, že jeho radioaktivní ekvivalent bude mít podobné chemické a biologické chování, což lze zařadit do výhod tohoto radionuklidu. Mezi jeho další výhody patří možnost výběru značení na stejné molekule z různých pozic, což umožňuje radiofarmaku vylepšit metabolickou stabilitu a nespécifického pozadí. Důležité je zmínit jeho poločas rozpadu (20,4 minut), který je vlastně výhodou i značnou nevýhodou. Z hlediska výhody se jedná o poměrně malou radiační zátěž pro pacienta a personál. Nevýhoda spočívá v tom, že  $^{11}\text{C}$  nemůže být běžně

používán na všech odděleních nukleární medicíny díky svému krátkému poločasu rozpadu, a je proto odkázán na pracoviště s lokálně umístěným cyklotronem. [23]

#### 3.4.2.1 Výroba uhlíku-18

$^{18}\text{C}$ - se vyrábí stejně jako  $^{18}\text{F}$ - na lékařských cyklotronech (11 nebo 18 MeV). K výrobě dochází pomocí protonového bombardování  $^{14}\text{N}$  pomocí jaderné reakce  $^{14}\text{N} (p, \alpha)$ , kdy vzniká  $^{18}\text{C}$ . Nejčastějšími prekurzory pro přípravu příslušných radiofarmak jsou  $^{18}\text{C}$ -oxid uhličitý nebo  $^{18}\text{C}$ -oxid uhelnatý. [23, 24]

#### 3.4.2.2 $^{11}\text{C}$ -acetát

Prvním ze zmíněných radiofarmak značených  $^{11}\text{C}$  je  $^{11}\text{C}$ -acetát. Jedná se o nejmenší mastnou kyselinu, která je markerem oxidačního metabolismu používaného především v kardiologii a onkologii. [17]

Po aplikaci se  $^{11}\text{C}$ -acetát pomocí monokarboxylátových transportérů dostává do buněk, kde je snadno akumulován a přeměněn na acetyl-koenzym A syntézami v cytosolu a mitochondriích. Jedná o běžný metabolický meziprodukt pro syntézu cholesterolu a mastných kyselin, které jsou zakomponovány do výstavby buněčných membrán (anabolický děj). Pokud se jedná o katabolický děj, tak  $^{11}\text{C}$ -acetát vstupuje do Krebsova cyklu v mitochondriích, kde je oxidován na  $^{11}\text{C}$ -oxid uhličitý, vodu a velmi malé množství na aminokyseliny. Z tohoto důvodu se  $^{11}\text{C}$ -acetát používá v kardiologii k posouzení viability nebo perfuze myokardu. U nádorových buněk dochází hlavně k přeměně  $^{11}\text{C}$ -acetátu na mastné kyseliny pomocí enzymu syntézy mastných kyselin, kdy jeho zvýšená exprese je typická pro nádorové buňky.  $^{11}\text{C}$ -acetát se dostává membrán fosfatidylcholinu, které jsou důležitou pro růst tumorů a jejich metastáz. [4, 17, 51, 52, 53]

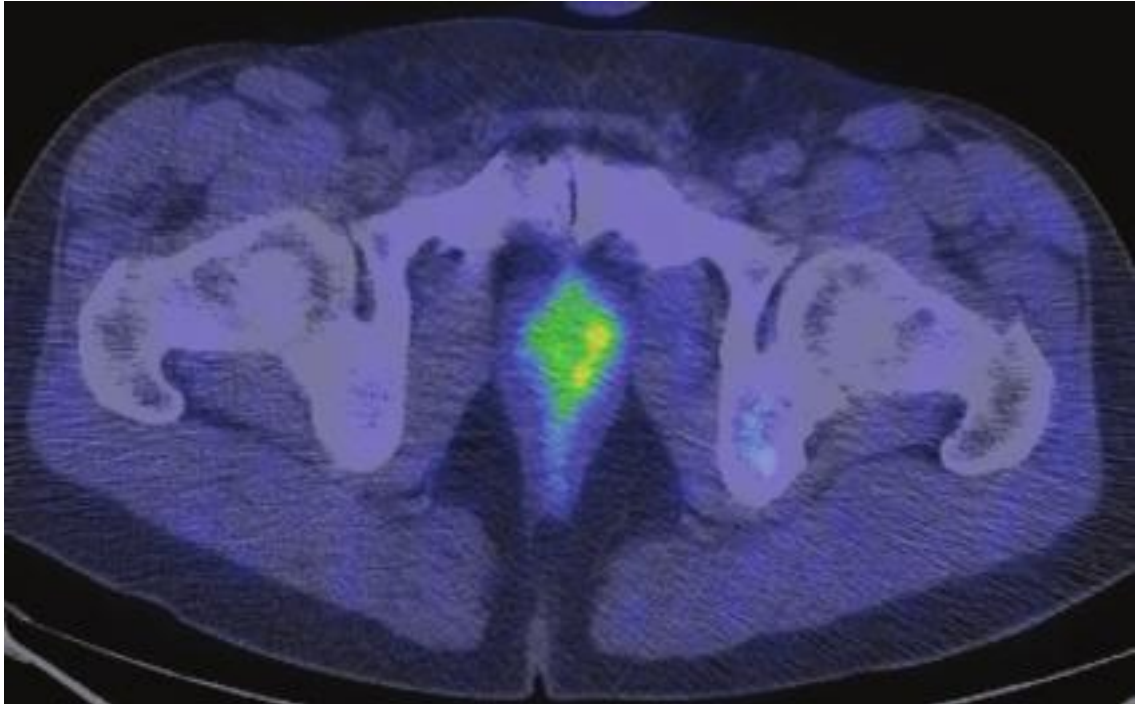
#### 3.4.2.2.1 Výroba/syntéza

Prvním krokem k výrobě tohoto radiofarmaka je výroba  $^{11}\text{C}$ -oxidu uhličitého v cyklotronu. Dále následuje karboxylová reakce Grignardova činidla methylmagnesia chloridu nebo bromidu s  $^{11}\text{C}$ -oxidem uhličitým. Poté je na řadě hydrolyza a purifikace chromatografií. [23,24]

#### 3.4.2.2.2 Využití

Z výše uvedeného vyplývá, že primární využití  $^{11}\text{C}$ -acetátu je v kardiologii, k posouzení viability myokardu po ischemické chorobě srdeční nebo infarktu myokardu. Lze ho využít pro určení průtoku krve myokardem. [17]

Jedním z důvodů, proč se  $^{11}\text{C}$ -acetát používá v onkologii je jeho způsob vylučování. Ten probíhá především dýchací soustavou, proto toto radiofarmakum vytváří dobře hodnotitelný obraz např. u karcinomu prostaty nebo hepatocelulárního karcinomu. Podle několika studií bylo zjištěno, že  $^{11}\text{C}$ -acetát je více akumulován než  $^{18}\text{F}$ -FDG, zejména u karcinomu prostaty, a je schopný detekovat i větší množství metastáz spojených s tímto typem nádoru. Co se týče využití u hepatocelulárního karcinomu, akumulace  $^{11}\text{C}$ -acetátu závisí na histopatologii nádorů, zejména na stupni diferenciaci, protože  $^{11}\text{C}$ -acetát se zvýšeně vychytává u dobře diferenciovaných nádorů, kdežto u špatně diferenciovaných je stupeň akumulace nízký, tudíž se dává přednost  $^{18}\text{F}$ -FDG. [17, 52]



Obrázek 25 Zobrazení karcinomu prostaty pomocí  $^{11}\text{C}$ -acetátu, upraveno z [52]

#### 3.4.2.3 $^{11}\text{C}$ -raclopride

$^{11}\text{C}$ -raclopride patří stejně jako  $^{18}\text{F}$ -DOPA do skupiny k zobrazení neurotransmíse. Obě tato radiofarmaka slouží k hodnocení dopaminergního nervového systému. I farmakokinetika a farmakodynamika je podobná  $^{18}\text{F}$ -DOPA. Rozdíl spočívá především v hodnocení dvou různých aspektů neurotransmisního systému. [17]

Raclopride (S(-)-3,5,dichloro-N-[(1-ethyl-2-pyrrolidiny)]methyl-2-hydroxy-6-methoxybenzamid) byl označen  $^{11}\text{C}$  ( $^{11}\text{C}$ -raclopride) již v roce 1985 a stal se jedním z nejužívanějších radiofarmak užívaných k zobrazení neuroreceptorů. Jedná se o ligand benzamidového typu, který je antagonistou postsynaptického receptoru s vysokou afinitou k  $\text{D}_2$  receptoru. Je to vhodné radiofarmakum ke kvantifikaci  $\text{D}_2$  receptorů ve striatu. Vzhledem k tomu, že není velké množství  $\text{D}_2$  receptorů v mozku (oproti  $\text{D}_1$ ), je nutné aplikovat větší množství aktivity. Obecně platí, že regulace  $\text{D}_2$  receptorů se zvyšuje, když je nízká úroveň

dopaminu v synapsi (Parkinsonova choroba), a snižuje se vysokou hladinou neurotransmiteru (psychóza). [17, 23, 55]

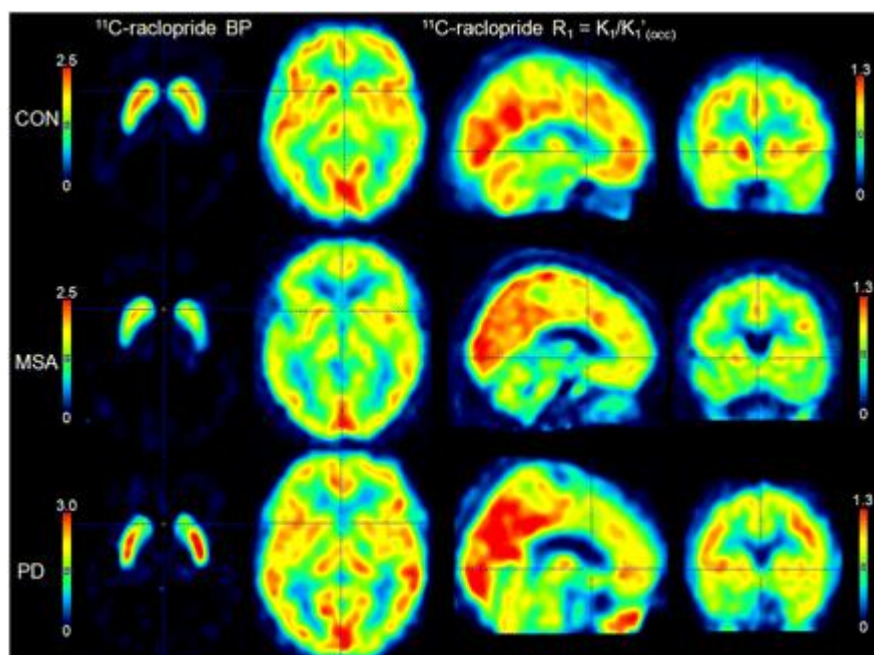
#### 3.4.2.3.1 Výroba/syntéza

Opět prvním krokem v řetězci výroby radiofarmak pro PET je vyrobení značícího radionuklidu, v tomto případě  $^{11}\text{C}$ -oxidu uhličitého.  $^{11}\text{C}$ -raclopride můžeme připravit N-ethylací s jodoethanem nebo O-methylací s jodomethanem, která je běžnější pro rutinní výrobu.  $^{11}\text{C}$ -methyl-jodid je probubláván roztokem příslušného normo-methylového substrátu a  $^{11}\text{C}$ -methylace je podpořena zvýšením teploty po dobu 1 až 3 minut. Následuje kapalná chromatografie k oddělení ligandu a nečistot. Typická doba přípravy je okolo 30 až 40 minut. [17, 24]

#### 3.4.2.3.2 Využití

Stejně jako u  $^{18}\text{F}$ -DOPA se  $^{11}\text{C}$ -raclopride využívá k diagnostice Parkinsonovy nebo Huntingtonovy choroby, neboť dopaminová neurotransmise je ovlivněna degenerativními onemocněními. Jeho další využití je u různých druhů psychóz, depresí, schizofrenie, multisystémové atrofie a dalších psychických poruch. Zajímavé je, že u neléčících se pacientů se schizofrenií jsou hladiny  $\text{D}_2$  receptorů a dopaminových transportérů konstantní, jak prokázal  $^{11}\text{C}$ -raclopride v klidovém stavu. Ovšem po farmakologické provokaci amfetaminem byla amplituda dopaminových antigenů značně zvýšena, jak vyplývá z hodnocení obsazenosti  $\text{D}_2$   $^{11}\text{C}$ -raclopridem. [17, 23, 54]





Obrázek 26 Ukázka distribuce  $^{11}\text{C}$ -raclopride u zdravého člověka (nahore), u pacienta s multisystémovou atrofií (uprostřed) a Parkinsonovou chorobou (dole), upraveno [54]

#### 3.4.2.4 $^{11}\text{C}$ -methionin

Methionin je přirozeně vyskytující se esenciální aminokyselina. Jedná se o meziprodukt při biosyntéze cysteinu, karnitinu a fosfolipidů. Je také důležitý pro syntézu proteinů. Je důležitý pro buněčný vývoj, růst a replikaci. Hlavní cesta pro aminokyseliny je pomocí transportéru aminokyselin typu L, konkrétně LAT1. Bylo zjištěno, že nádorové buňky disponují zvýšenou potřebou syntézy proteinů a fosfolipidů. Z toho vyplývá zvýšený příjem aminokyselin, na čem je založen i princip detekce PET pomocí  $^{11}\text{C}$ -methioninu. [56, 57]

$^{11}\text{C}$ -methionin (kyselina 2-amino-4-( $^{11}\text{C}$ )-methylsulfanylbutanová) byl poprvé syntetizován v roce 1976 Comarem a kol. Kubota et al. a provedli první studii s tímto radiofarmakem u bronchogenního karcinomu. Sasaki et al. prokázali jeho potencionální využití u astrocytomů a v nedávné době byla publikovaná studie (Koizumi et al.), kde byl  $^{11}\text{C}$ -methionin postaven do prediktivní role u kolorektálního karcinomu. Největší přínos tohoto radiofarmaka je hlavně u diagnostiky mozkových nádorů, zejména low-grade gliomy. Důvodem využití

$^{11}\text{C}$ -methioninu u mozkových lézí je především jejich dobrá hodnotící úroveň na rozdíl od  $^{18}\text{F}$ -FDG, neboť glukóza je hlavním zdrojem energie pro neurony, a proto vytváří ne-úplně optimální kontrast mezi tumorem a zdravou tkání. U aminokyselin jako např.  $^{18}\text{F}$ -FET nebo právě  $^{11}\text{C}$ -methionin je situace výrazně lepší, protože jsou zvýšeně vychytávány pouze v oblasti nádoru (ve zdravé mozkové tkáni minimálně), a tak poskytují ideální kontrast mezi tumorem a zdravou mozkovou tkání (**obr.27**) [23, 38, 58]

Co se týče České republiky, bude žádat o Specializovaný léčebný program. V roce 2009 byly provedeny studie na laboratorních zvířatech, v roce 2012 byl do klinické studie zahrnut i první pacient. Celkový počet pacientů zahrnutých do klinických studií byl osmnáct. [59]

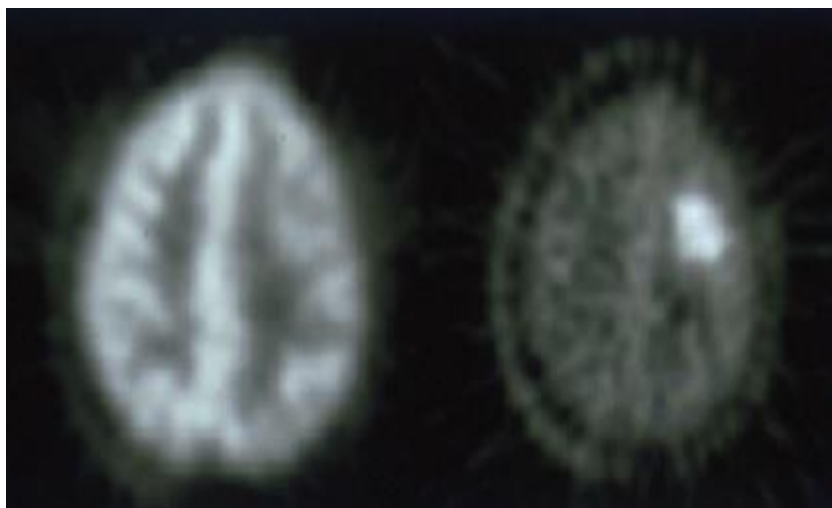
#### 3.4.2.4.1 Výroba/syntéza

$^{11}\text{C}$ -L-methionin má  $^{11}\text{C}$  dvě formy: L-[1- $^{11}\text{C}$ ] methionin a L-[s-methyl- $^{11}\text{C}$ ] methionine. První získáme reakcí  $^{11}\text{C}$ -oxidu uhličitého s karboanionem produkovaný silnou bází přidanou k příslušnému isonitrilu, kdy následuje hydrolýza. Druhou získáme alkylací sulfan-anion L-homocysteinu s  $^{11}\text{C}$ -jodomethanem. Čistění probíhá pomocí vysokoúčinné kapalně chromatografie. [24]

#### 3.4.2.4.2 Využití

Jak bylo uvedeno výše, primární využití  $^{11}\text{C}$ -methioninu spočívá detekci mozkových nádorů (low-grade gliomy). Díky vysoké senzitivitě a specificitě je  $^{11}\text{C}$ -methionin užitečným pomocníkem k naplánování a provedení biopsie, naplánování léčby a hodnocení odpovědi na léčbu. [23, 38]

Mezi jeho další indikace patří odlišení maligních a benigních lézí v oblasti hlavy a krku, melanomy karcinomy vaječnicků a další malignity. [23]



Obrázek 27 PET zobrazení gliomu ve frontálním laloku pomocí  $^{18}\text{F}$ -FDG (vlevo) a  $^{11}\text{C}$ -Methionin (vpravo), upraveno z [23]

Důležité je upozornit na krátký poločas přeměny  $^{11}\text{C}$ , který omezuje využití  $^{11}\text{C}$ -methioninu pouze na pracoviště s lokálně umístěným cyklotronem. [23]

### 3.4.3 Radiofarmaka značená dusíkem-13

$^{13}\text{N}$  je radionuklid s fyzikálním poločasem přeměny 10 minut. Jeho nejčastější formou je spojení s amoniakem, který je popsán níže. [23]

#### 3.4.3.1 Výroba dusíku-13

Výroba probíhá opět v kruhovém urychlovači částic (cyklotronu) pomocí jaderné reakce  $^{16}\text{O}(p,\alpha)^{13}\text{N}$ . Jakmile je  $^{13}\text{N}$ - dostupný ve formě  $^{13}\text{N}$ -dusitanu nebo  $^{13}\text{N}$ -dusičnanu, následuje redukce pomocí Devardovy slitiny, což nám poskytne nejčastější zdroj značený tímto radiofarmakem ( $^{13}\text{N}$ -amoniak). [23]

#### 3.4.3.2 $^{13}\text{N}$ -amoniak

Amoniak (čpavek) je důležitý v mnoha metabolických pochodech v různých orgánech a podílí se na biochemických cestách vedoucí k produkci aminokyselin, purinů a močoviny. V organismu je amoniak ( $\text{NH}_3$ ) produkován prostřednictvím glutaminu a dalších aminokyselin v ledvinách. [60]

$^{13}\text{N}$ -amoniak ( $^{13}\text{N-NH}_3$ ) je radiofarmakum, které je používáno od roku 2000, kdy byl schválen pro PET zobrazování perfuze myokardu, a postupem času se stal jedním z nejúčinnějších ligandů k zobrazování průtoku krve myokardem pomocí PET. Po aplikaci se  $^{13}\text{N-NH}_3$  rychle dostává z krevního oběhu a proniká do myocytů, kde je přeměněn na  $^{13}\text{N}$ -glutamin. Poté je zafixován enzymatickou přeměnou kyseliny glutamové pomocí glutaminové syntetázy. Stejně jako výhodou, tak i nevýhodou u  $^{13}\text{N-NH}_3$  jeho fyzikální poločas přeměny (10 minut). V případě výhody se mluví jako o relativně dlouhém poločasu přeměny, který usnadňuje odstranění krevního pozadí, což má za následek velmi kvalitní snímky perfuze myokardu bez nutnosti jakékoliv korekce. Na druhou stranu je tento poločas přeměny velmi krátký a odkazuje využití  $^{13}\text{N}$ -amoniaku pouze na pracoviště vybavená cyklotronem. [17, 23, 60]

#### 3.4.3.2.1 Využití

Využití  $^{13}\text{N}$ -amoniaku je tedy určené především k posouzení perfuze myokardu např. po infarktu. Ovšem nedávno publikovaná studie „*Diagnostic accuracy of  $^{13}\text{N}$ -ammonia PET,  $^{11}\text{C}$ -methionine PET and  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose PET: a comparative study in patients with suspected cerebral glioma*“ uvedla, že  $^{13}\text{N-NH}_3$  spolu s  $^{11}\text{C-MET}$  a  $^{18}\text{F-FDG}$  byl zkoumán pro diagnostiku gliomu a bylo zjištěno, že všechna tři uvedená radiofarmaka, včetně  $^{13}\text{N-NH}_3$  jsou užitečná z hlediska diferenciací stupně nádoru. [23, 87]

#### 3.4.4 Radiofarmaka značená kyslíkem-15

Jedná se radionuklid s velmi krátkým fyzikálním poločasem přeměny (2 minuty), tudíž je jeho využití odkázáno na pracoviště vybavená cyklotronem. Využití našel tento radionuklid především v kardiologii, neurologii či onkologii. [17, 23]

#### 3.4.4.1 Výroba kyslíku-15

Nejčastější způsob výroby  $^{15}\text{O}$  je pomocí reakce  $^{14}\text{N}(\text{d}, \text{n}) ^{15}\text{O}$ , kdy dochází k bombardování  $^{14}\text{N}$  deuterony nebo  $^{15}\text{N}(\text{p}, \text{n}) ^{15}\text{O}$ , kdy dochází k bombardování  $^{15}\text{N}$  protony. [17]

#### 3.4.4.2 $^{15}\text{O}$ -voda

Voda značená  $^{15}\text{O}$  je asi nejčastěji využívaným příkladem radiofarmaka v této kapitole. Vyšetření pomocí  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  považováno za zlatý standart při hodnocení perfuze myokardu, neboť je disponuje neomezenou schopností difuze přes buněčné membrány a je metabolicky inertní. Dále můžeme říct, že  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  je 100% extrahována v srdečním svaly. Určitou nevýhodou  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  je nižší kontrast mezi koncentrací radiofarmaka v myokardu a krvi, kterou dnešní hybridní přístroje značně korigují. Určení perfuze myokardu je rychlostí odstraňování  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  z myokardiální tkáně. Vyšetření začíná téměř ihned po aplikaci a trvá zhruba 5 až 10 minut. Aplikovaná aktivita je okolo 555–740 MBq. [4, 61]

##### 3.4.4.2.1 Využití

Mimo kardiologické aplikace se používá toto radiofarmakum i v neurologii k zobrazení průtoku krve např. po cévní mozkové příhodě.  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  lze využít i k posouzení průtoku krve nádorem. Mimo to, že nám poskytne informaci o perfuzi tumoru, tak nám umožní zjistit kinetiku jednotlivých léků, které mají různé účinky na příslušný nádor. Různé studie ukázaly, že by  $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$  mohla být využita v mozkových nádorech z hlediska gradingu. [23, 24]

Dalšími radiofarmaky značenými  $^{15}\text{O}$  jsou  $^{15}\text{O}$  – oxid uhelnatý,  $^{15}\text{O}$ - oxid uhličitý nebo  $^{15}\text{O}$ -kyslík, který je spíše používán jako prekurzor pro výrobu výše zmíněných ligandů. [17]

### 3.4.5 Rubidium-82

Jedná se o radionuklid s velmi krátkým fyzikálním poločasem přeměny (75 sekund). Jeho největší výhodou spočívá v jeho způsobu výroby, která neprobíhá v cyklotronu jako tomu je u většiny pozitronových radionuklidů, ale pomocí  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  generátoru, která je popsána výše. Vzhledem k tomu, že  $^{82}\text{Sr}$  má poločas rozpadu 25,5 dne, tak lze tento typ generátoru využívat téměř měsíc. [4]

Obecně je  $^{82}\text{Rb}$  analogem draslíkového iontu ( $\text{K}^+$ ) v biochemickém chování v organismu a je poměrně rychle po aplikaci extrahován buňkami v myokardu. Akumulace  $^{82}\text{Rb}$  probíhá pomocí Na/K-ATPázovou pumpou přítomnou na buněčných membránách a je zvýšena v životaschopné tkáni myokardu. Naopak vychytávání je rychle odstraněno z nekrotické tkáně nebo tkáně postižené ischemií, která jsou zobrazeny během prvních 7 minut. Vyšetření začne probíhat 2 minuty po aplikaci, kvůli odstranění aktivity z krevního poolu. Aplikovaná aktivita musí být vysoká (1850-2220 MBq) kvůli krátkému poločasu rozpadu. [4, 62]

Jediným využívaným radiofarmakem v klinické praxi značeným  $^{82}\text{Rb}$  je  $^{82}\text{Rb}$ -chlorid. Používá se zejména pro posouzení perfuze myokardu po infarktu myokardu. Různé studie ukázaly možné využití tohoto radiofarmaka v diagnostice mozkových nádorů z hlediska zjištění průtoku krve nádorem. [17, 63]

### 3.5 Nové trendy ze zahraničí

#### 3.5.1 Radiofarmaka značené galiem-68

Pravděpodobně nejvýznamnějším novým PET radionuklidem je  $^{68}\text{Ga}$ , které je za poslední roky nejdiskutovanějším nuklidem v nukleární medicíně z hlediska velkého potenciálu. [65]

Jedná se pozitronový zářič s poločasem přeměny 68 minut, jehož výroba neprobíhá v cyklotronu, ale v  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generátoru. Tento způsob výroby jedna z jeho velkých předností, neboť poločas přeměny  $^{68}\text{Ge}$  je 275 dní, a proto ho lze používat na pracovištích nukleární medicíny nevázané na cyklotron téměř rok. Další výhodou tohoto radionuklidu je jeho kompatibilita farmakokinetiky se sloučeninami s nízkou molekulární hmotností jako jsou peptidy, fragmenty protilátek, aptamery a oligonukleotidy. [17, 23]

První  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generátor byl popsán a sestaven v roce 1960 (Gleason). Díky dostupnosti  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generátoru mohl Hal Anger vytvořit vůbec první scintilační kameru založenou na detekci pozitronů. Téměř ihned byly vyšetřeny stovky pacientů a během pěti let byli vyšetřeni další. V 70. letech přišel útlum využití těchto generátorů, zejména ze dvou důvodů. Prvním důvodem byl rychlý rozvoj radionuklidů  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  a  $^{18}\text{F}$ , které zastínily  $^{68}\text{Ga}$ . A také se ukázalo, že konstrukce generátoru je nevhodná pro různé typy syntéz s  $^{68}\text{Ga}$ . Nicméně postupem času, vývojem zobrazovacích technik a zdokonalováním konstrukce generátoru se tento radionuklid dostal opět do popředí zájmu v nukleární medicíně. V roce 2005 zaznamenaly velký úspěch radiochemici z Ruska, kterým se povedlo sestavit  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generátor nové generace. Eluáty generátoru založené na bázi kyseliny chlorovodíkové poskytují namísto „inertních“  $^{68}\text{Ga}$  komplexů „kationtové“, což otevřelo cestu k novým možnostem radiofarmakologie. V současné době je v nejdřívejších zemích,

z hlediska rozšířenosti PET radiofarmak apod., běžná přítomnost  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generátoru. Předpokládá se, že  $^{68}\text{Ga}$  by mohlo postupem časem stát 3. nejvyužívanějším radionuklidem v nukleární medicíně za  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  a  $^{18}\text{F}$ . [23, 66]

Co se týče značení, tak je důležité říct, že jediným stabilním oxidačním stavem  $^{68}\text{Ga}$  je  $^{68}\text{Ga}^{3+}$ . Ten působí jako analog  $\text{Fe}^{3+}$ , který se váže na transferin, albumin a jiné plazmatické proteiny. Rychlejší přístup do intersticiální tkáně navázaného plazmatického proteinu na  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  je způsoben porušením endotelového spojení kapilár z důvodu zánětu či růstu nádoru. Jeho využití spočívá hlavně v utváření specifických ligandů pomocí bifunkčních chelatačních činidel, mezi které patří NOTA, HBED-CC. Nejrozšířenějším a nejvíce prozkoumaným chelatačním činidlem, které je snadno dostupné je DOTA a její deriváty, které patří mezi zlatý standart pro diagnostiku neuroendokrinních nádorů. [23, 67]

#### 3.5.1.1 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE

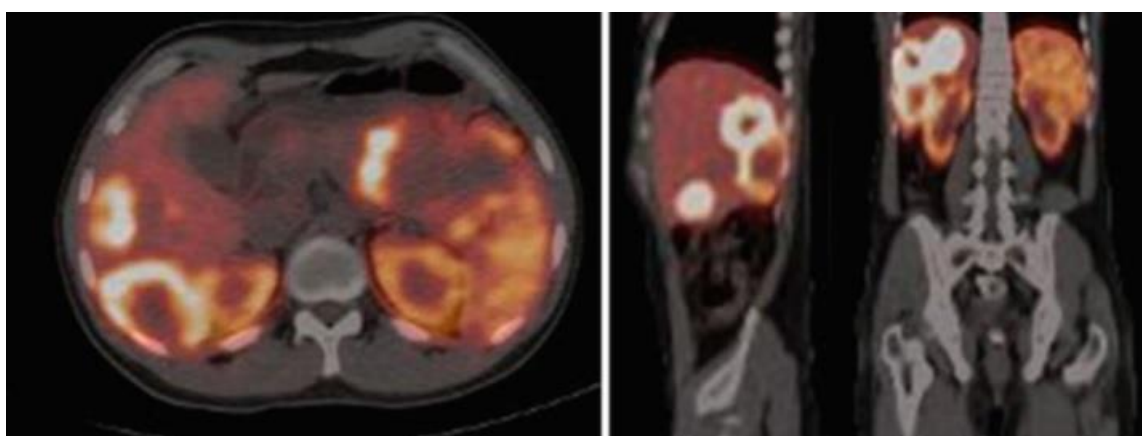
Somatostatin je peptid, který existuje ve dvou izoformách. Buď jako krátký peptid se 14 aminokyselinami nebo dlouhý peptid se 28 aminokyselinami, kdy oba mají vysokou afinitu k receptorovým subtypům. Většina neuroendokrinních tumorů je známá nadměrnou expresí těchto receptorových subtypů, kdy nejběžnějším je somatostatin-2. [23]

Jedná se o analog receptoru somatostatinu-2 značený  $^{68}\text{Ga}$ . Je to jeden z tří nejužívanějších radiofarmak značených  $^{68}\text{Ga}$ , ale ovšem s nejvyšší afinitou k somatostatinu-2, což z něj dělá ideálního kandidáta pro diagnostiku neuroendokrinních tumorů. [68]



Aplikovaná aktivita se pohybuje mezi 100 až 200 MBq u dospělých, u dětí je to řízeno pomocí EANM tabulky. Snímání je zahájeno 45 až 90 minut po aplikaci. [23]

Jak již bylo zmíněno, tak  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE se využívá k detekci neuroendokrinních nádorů a jejich metastáz. Důležité je poznamenat, že na rozdíl od  $^{111}\text{In}$ -DTPA a  $^{123}\text{I}$ -MIBG, disponuje  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE vyšší senzitivitou a specifičností a poskytuje tedy lepší kvalitu obrazu, což je vhodné pro plánování léčby. Další výhodou  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE je generátorová dostupnost, snížená radiační zátěž a kratší doba celkového vyšetření  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE se využívá s poměrně novou metodou léčby a to peptidovo-receptorovou radionuklidovou terapií (PRRT). [23, 64]



*Obrázek 28 35-letý pacient s patrnými metastázemi do jater od primárního nádoru v pankreatu. Zobrazení pomocí  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, které odhaluje zvýšený expresi somatostatinu v metastatických ložiskách s centrální nekrózou, upraveno z [23]*

#### 3.5.1.2 $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC a $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC

Tato dvě radiofarmaka spolu s  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE tvoří zlatý standart v diagnostice neuroendokrinních nádorů. Všechna tři patří do skupiny  $^{68}\text{Ga}$  značených peptidů na bázi somatostatinu. Liší se pouze v chemické struktuře, ale jejich hlavní využití je stejné jako bylo popsáno výše u  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC je obdobou somatostatinu-2, 5. Na rozdíl od  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, který sice disponuje vyšší afinitou k somatostatinu-2,

ale na druhou stranu vykazuje minimální afinitu k ostatním subtypům jako je somatostatin-5.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC je také úzce spjat s receptorovými somatostatinovými podtypy jako je somatostatin-2, 3, a 5, což rozšiřuje receptorový profil a může zobrazit různé typy neuroendokrinních tumorů. [23, 69, 70]

Podle několika publikovaných retrospektivních a prospektivních studií s roztokem edotreotidu značeného  $^{68}\text{Ga}$  bylo zjištěno, že je schopný detekovat mnohem více lézí než  $^{111}\text{In}$ -pentetretid. Tudíž disponuje vyšší senzitivitou a specificitou. Například ve studii Lee et al. 2015 bylo pomocí edotreotidu značeného  $^{68}\text{Ga}$  a  $^{111}\text{In}$ -pentetretidu odhaleno u 10 ze 13 pacientů 35 pozitivních lézí. První zmíněný detekoval léze se 100 % úspěšností, kdežto  $^{111}\text{In}$ -pentetretid jich odhalil pouze 19 (54%). [72]

$^{68}\text{Ga}$ -edotreotid je poměrně rychle vylučován z krve biexponenciálním průběhem s poločasem  $2,0 \pm 0,3$  minuty. Eliminace tohoto přípravku probíhá renální cestou. [72]

Fyziologické vychytávání  $^{68}\text{Ga}$ -edotreotidu je hlavně ve slezině a ledvinách. Dále pak v játrech, nadledvinách, štítné žláze, hypofýze či pankreatu. [72]

U pacientů užívajících analogy somatostatinu v rámci léčby (např. Cushingový syndrom) je nutné normalizovat hyperkortizolismus, neboť by mohlo dojít ke zhoršení kvality vyšetření vlivem down regulace exprese somatostatinového receptoru. [72]

#### 3.5.1.3 $^{68}\text{Ga}$ -NOTA

Ačkoliv je chelatační činidlo DOTA snadno dostupné a velmi rozšířené, tak bylo zjištěno, že není nejvhodnějším chelátorem pro  $^{68}\text{Ga}^{3+}$ . Daleko vhodnější zástupce z chelatačních činidel je  $^{68}\text{Ga}$ -NOTA. Ve srovnání

s DOTA má NOTA vyšší konstantu termodynamické stability  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  komplexu. Ligandy tvořené NOTA s  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  lze provádět za nižších teplot, než je tomu u DOTA, kde je potřebná teplota zhruba 80 až 100 °C. To relativně ohrožuje sloučeniny jako jsou proteiny nebo peptidy s vysokou molekulovou hmotností. Navzdory výhodám NOTA oproti DOTA zůstává DOTA nejpoužívanějším chelatačním činidlem pro  $^{68}\text{Ga}^{3+}$  komplex. Důvodem je, že DOTA v dnešní době nejprozkoumanějším chelátátorem a využití s NOTA vyžaduje další studie. [23]

### 3.5.2 PSMA radiofarmaka

Adenokarcinom prostaty je nejčastějším zhoubným novotvarem u mužů a jeho biochemická recidiva představuje velký problém pro pacienty, kteří podstoupili primární prostatektomii. Pro je důležité detekovat ložiska se zvýšenou mitotickou aktivitou v časném stádiu, aby byla naplánována případná léčba. [73]

Zobrazování na základě specifického membránového antigenu prostaty (PSMA) je jeden z nejnovějších trendů v nukleárním zobrazování pomocí PET. Pro tento transmembránový protein je typická jeho nadměrná exprese v karcinomu prostaty ve srovnání se stavem ve zdravé prostatě. Na základě toho faktu byla vyvinuta řada radiofarmak jako je např.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC nebo  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007. [74]

#### 3.5.2.1 $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC

Obecně lze označit zobrazování pomocí radiofarmak značených  $^{68}\text{Ga}$  za relativně nový trend. Za jeden z nejnovějších oxidačních chelátárů ve spojení s  $^{68}\text{Ga}$  je HBED-CC. [23]

N-bis (2-hydroxy-5-(karboxyethyl) benzyl) ethylendiamin-N, N-di-octová kyselina byla poměrně nedávno navržena jako efektivní

$^{68}\text{Ga}$  chelátor s rychlou kinetikou a vysokou komplexní stabilitou. Mimo efektivních komplexních charakteristik  $\text{Ga}^{3+}$  byl vybrána tato látka kvůli své lipofilní povaze, neboť bylo zjištěno, že „aktivní vazebné místo“ specifického membránového antigenu prostaty (PSMA) je složeno z lipofilní kapsule a inhibitorů na bázi močoviny. Proto lze využít  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC u karcinomu prostaty. Fyziologická distribuce tohoto radiofarmaka je přítomna u slzných, průdušných, podčelistních žláz, jater, sleziny, tenkého a tlustého střeva. Důležité je zmínit, že způsob vylučování probíhá renální cestou, což může být problém pro detekci některých malých ložisek a metastáz. Tento problém je částečně řešen použitím diuretik, které díky svému „washout“ efektu odstraňují radiofarmakum z močového měchýře a tím je umožněna lepší vizualizace patologických struktur. Díky časnému vychytávání tohoto radiofarmaka v karcinomu prostaty na PET/CT kameře provádí časný snímání, které se poté porovnává s pozdní fází snímání s časovým odstupem cca hodinu. [23, 71]

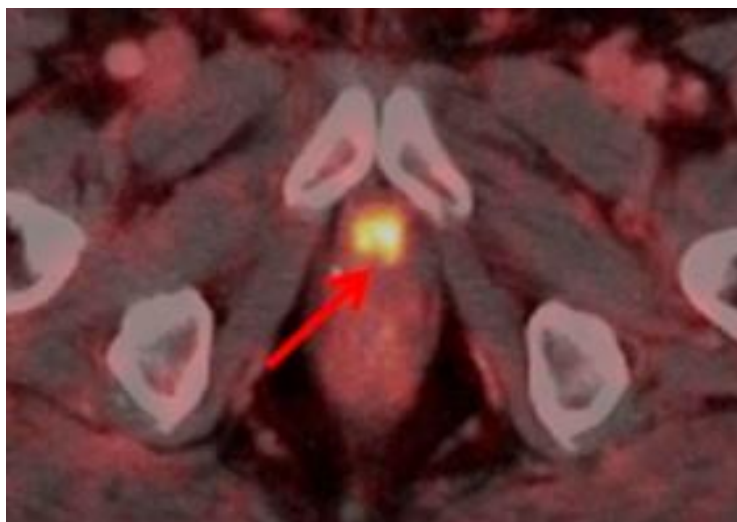
Veškeré tyto uvedené vlastnosti dělají z tohoto radiofarmaka vhodný radiotracer pro diagnostiku karcinomu prostaty. Důležitou roli hraje ve stagingu, restagingu, plánování léčby, hodnocení odezvy na léčbu a detekci recidivy. [71]

#### 3.5.2.2 $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007

Jedná se o jednu z posledních generací PSMA ligandů značených  $^{18}\text{F}$ . Tento nový radiotracer je absolutní novinkou v diagnostice karcinomu prostaty, který má oproti  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC řadu výhod. První výhodou je způsob výroby, neboť  $^{68}\text{Ga}$  je odkázán na místní generátor, který umožňuje jednu nebo dvě eluce za den.  $^{18}\text{F}$  je vyráběn na cyklotronu v mnohem větším množství, což vede k úsporám nákladů. Dalším zajímavým srovnáním je pozitronová energie, která je u  $^{68}\text{Ga}$  1,9 MeV a u  $^{18}\text{F}$  je to 0,65 MeV. Tento rozdíl energií má za následek lepší prostorové rozlišení, než je tomu u  $^{68}\text{Ga}$ . Jedna z hlavních výhod

je ve způsobu eliminace.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 vykazuje rychlou clearanci krve, ale téměř veškeré vylučování probíhá hepatobiliární cestou. [73, 75]

Výše uvedené výhody dělají z tohoto radiofarmaka ideálního kandidáta pro diagnostiku biochemické recidivy karcinomu prostaty a malých metastáz u pacientu s nízkým PSA. [73]

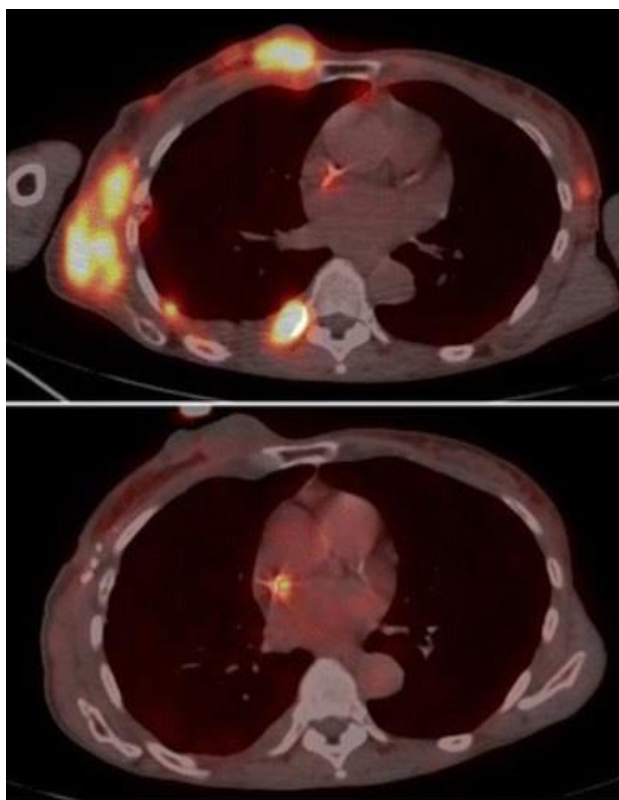


Obrázek 29 Šipka na PET/CT snímku ukazující na ložisko o zvýšené akumulaci  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 pod močovým měchýřem, upraveno z [73]

### 3.5.3 $^{18}\text{F}$ -Fluoroestradiol

Relativně novým radiofarmakem pro diagnostiku karcinomu prsu  $^{18}\text{F}$ -16 $\alpha$ -fluoroestradiol ( $^{18}\text{F}$ -FES). Jedná se o lipofilní molekulu, která je analogem estradiolu, jenž se váže na receptory estrogenu. Metabolismus a chemické vlastnosti  $^{18}\text{F}$ -FES a estradiolu jsou podobné. Proto je toto radiofarmakum vychytáváno a metabolizováno v játrech. Dále je přítomen ve žlučníku, tenkém střevě a minimálně v tlustém střevě a následně dochází k renální clearanci. Různé studie ukázaly, že ženy s vyššími hladinami cirkulujícího estrogenu v pre-menopauze mohou přispět k falešně negativním výsledkům  $^{18}\text{F}$ -FES. [74, 76]

$^{18}\text{F}$ -FES se využívá k zobrazení regionální vazby estrogenu v karcinomu prsu. Podle mnoho publikovaných studií se uvádí, že by  $^{18}\text{F}$ -FES mohl předpovědět klinickou odpověď na endokrinní terapii. [77]



Obrázek 30 Sledování endokrinní terapie u karcinomu prsu. Stav před léčbou, kde jsou patrná mnohočetná, metastatická ložiska v hrudní stěně se zvýšenou akumulací  $^{18}\text{F}$ -FES (nahore) a stav po léčbě, kdy je zřejmá metabolická regrese metastáz, což znamená, že léčivo zasáhlo cíl, upraveno z [74]

#### 3.5.4 $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz

Kardiologické choroby jsou jedním z nejčastějších onemocnění vedoucí k smrti ve vyspělých zemích. Proto byla vyvinuta řada radiofarmak určené pro neinvazivní diagnostiku onemocnění koronárních tepen. Mezi tyto zástupce hodnotící myokardiální perfúzi (mimo SPECT radiofarmaka) řadíme  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$ ,  $^{15}\text{O}$ -vodu nebo  $^{82}\text{Rb}$ -chlorid. Ačkoliv je zobrazování pomocí těchto kardiologických PET radiofarmak lepší než u SPECT radiofarmak, tak je jejich použití omezeno z důvodů jejich dostupnosti (mimo  $^{18}\text{F}$ -FDG). Tento problém by snad mohlo vyřešit nové radiofarmakum v tomto oboru. [78]

Tímto novým zástupcem na poli kardiologie je  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz. Jedná se o analog insekticidu pyridabenu, který váže na mitochondriální komplex I s vysokou afinitou a zároveň neovlivňuje životaschopnost myocytů.  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz má oproti svým PET zástupcům řadu výhod. První výhodou je především jeho poločas rozpadu (110 minut), což má za následek lepší dostupnost. V preklinických studiích bylo uvedeno, že u  $^{18}\text{F}$  je dosah pozitronů až sedmkrát nižší než u  $^{82}\text{Rb}$ . To znamená, že vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz bude disponovat vyšším prostorovým rozlišením. A tak poskytuje vyšší kvalitu obrazu a zvýšenou diagnostickou jistotu. K tomu přispívá i velmi dobrý kontrast mezi pozadím a myokardem, který je způsoben velkým množstvím mitochondrií v srdečním svalu. Podle několika studií bylo zjištěno, že radiační zátěž s  $^{18}\text{F}$ -flurpiridazem je menší ve srovnání s ostatními PET radiofarmaky. Fyziologická distribuce tohoto radiofarmaka je částečně v mozku a svalech. Eliminace probíhá především renální cestou. [78, 79, 80, 81]

### 3.5.5 Zirkonium-89

Jedná se o radionuklid vázající se na monoklonní protilátky, který byl během posledního desetiletí značně zkoumán. Důvodem zájmu provádění studií tohoto radioaktivního zástupce kovů je jeho poločas rozpadu (78,41 hodin), což je optimální poločas pro značení protilátek, zejména IgM, které mají pomalou farmakokinetiku. Další výhodou  $^{89}\text{Zr}$  je jeho relativně nízká energie emitujících pozitronů (395,5 keV). To má za následek vysoké rozlišení obrazu. Vzhledem k téměř okamžitému uvolňování gama záření je nutné značné stínění při transportu a manipulaci. Ovšem mimo radionuklidu s vhodnými vlastnostmi je potřeba mít spolehlivou metodu chelatace tohoto radioaktivního kovu k vytvoření finálního produktu. Nejčastějším chelatačním činidlem pro  $^{89}\text{Zr}$  je desferioxamin B (DFO). [23, 82, 83]

Výroba  $^{89}\text{Zr}$  se provádí v cyklotronu pomocí jaderné reakce  $^{89}\text{Y}(p,n)^{89}\text{Zr}$  nebo  $^{89}\text{Y}(d,2n)^{89}\text{Zr}$ . Hlavní výhodou těchto reakcí je relativní dostatek yttria, proto jsou terče z tohoto materiálu poměrně hojně dostupné. Průměrný výtěžek je 4-6 GBq za 4 až 6 hodin ozařování. Aplikovaná aktivita pro pacienta se pohybuje mezi 37-74 MBq, což umožňuje provádění mnoho studií bez výraznějších finančních nákladů. [85]

Zirkonium existuje primárně jako oxyfilní  $\text{Zr}^{4+}$  nebo  $\text{ZrO}^{2+}$  ve vodě tvořící koloidní a polymerní struktury a má sklon srážet se jako oxidy a hydroxidy, ovšem s nízkým pH. Zirkonium se váže na plazmatické proteiny u lidí při podání citrátu nebo oxalátu, akumuluje se v kostech a vylučuje se ledvinami velmi rychle, pokud je  $\text{Zr}^{4+}$  dobře chelátován. Pokud není, tak může dojít k hromadění v kosti a velmi pomalému odstraňování, což má za následek vyšší radiační zátěž pro kostní dřev. Pokud je  $\text{Zr}^{4+}$  podán ve formě chloridu nebo fosfátu, tvoří koloidy precipitáty, a tak má tendenci se hromadit v játrech a slezině a vylučovat se do žluče. [82]

Protilátky jsou většinou značeny  $^{89}\text{Zr}^{4+}$  prostřednictvím chelatačního činidla DFO, který poskytuje dostatečnou stabilitu. Důležité je poznamenat, že z hlediska anorganické chemie není toto rozšířené chelatační činidlo nejvhodnější, protože stále byl zaznamenán poměrně vysoký příjem radioaktivity v kostech. Nové chelatační činidla poskytují vyšší stabilitu než DFO. Mezi tyto nové chelátory patří např. HOPO. [82, 83]

Existuje široká škála ligandů značených  $^{89}\text{Zr}$  s různými možnostmi využití. Mezi známá radiofarmaka značená  $^{89}\text{Zr}$  patří např.  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab,  $^{89}\text{Zr}$ -TX250 apod. Své zastoupení by mohla tato radiofarmaka najít v diagnostice nádorů a následné imunoterapie. Vhodným příkladem je právě např.  $^{89}\text{Zr}$ -TX250 a  $^{177}\text{Lu}$ -TX250, kdy pomocí  $^{89}\text{Zr}$  je provedena diagnostika s následnou



imunoterapií karcinomu ledvin díky  $^{177}\text{Lu}$ . Protilátka TX250 se váže na karboanhydrázu 9, která je zvýšeně exprimována v karcinomu ledvin, včetně jeho metastáz. Podle Telixu je zobrazování pomocí  $^{89}\text{Zr}$ -TX250 ve 3. fázi a terapie  $^{177}\text{Lu}$ -TX250 ve 2a. fázi. Za to  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab našel své využití u karcinomu prsu. Obecně byl trastuzumab schválen jako protinádorové léčivo, zejména u karcinomu prsu, již v roce 1998. Trastuzumab se váže na humánní epidermální receptor 2 (HER2). Jeho zvýšená exprese je typická pro karcinom prsu, a proto lze využít  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab k jeho diagnostice. [83, 84]

### 3.5.6 $^{18}\text{F}$ -B-MET

$^{18}\text{F}$ -trifluorborát methionin ( $^{18}\text{F}$ -B-MET) je derivát boroaminokyseliny s potencionálním využitím u nádorů mozku a nedávno byl navržen jako náhrada za  $^{11}\text{C}$ -MET kvůli své jednoduché a velmi účinné syntéze a relativně optimálnímu poločasu přeměny. Bylo uvedeno, že  $^{18}\text{F}$ -B-MET byl schopný detekovat tumor v nádorových modelech. Nejdůležitější fakt ve studii „*One-step synthesis of an  $^{18}\text{F}$ -labeled boron-derived methionine analogue – a substitute for  $^{11}\text{C}$ -methionine?*“ byl, že distribuce v nepostižené mozkové tkáni byla minimální, což poskytlo vynikající kontrast mezi tumorem a pozadím. Co se týče fyziologické akumulace  $^{18}\text{F}$ -B-MET, tak bylo zaznamenána v játrech a slezině, což odpovídá přirozenému metabolismu methioninu. [86]

## 4 METODIKA

Nasbíraná data z oddělení nukleární medicíny sloužily k vytvoření vybraných kazuistik a přehledu všech registrovaných (mimo  $^{18}\text{F}$ -florbetapiru a  $^{18}\text{F}$ -florbetabenu) i v blízké budoucnosti používaných PET radiofarmak v ČR. Kazuistiky s  $^{18}\text{F}$ -FDOPA,  $^{11}\text{C}$ -MET a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC byly převzaty z odborných článků. Důvodem bylo neposkytnutí materiálu ( $^{18}\text{F}$ -FDOPA) a experimentální využití ( $^{11}\text{C}$ -MET a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC). Jedna kazuistika s  $^{18}\text{F}$ -NaF s onkologickým zaměřením je také převzata z odborného článku.

Ke sběru dat byly použity celkově tři hybridní přístroje PET/CT:

- GE Discovery 600
- Biograph mCT Flow, Siemens
- Biograph 40 TrueV HD, Siemens

Ke každému PET radiofarmaku byly popsány dvě kazuistiky s nejčastějšími indikacemi. Ostatní indikace byly uvedeny v teoretické části. Mimo indikace je ve většině kazuistik uvedena metodika vyšetření, nález, závěr a ilustrace.

## 5 KLINICKÁ PRAXE

### 5.1 Současně registrovaná radiofarmaka v České republice

Počet registrovaných radiofarmak v České republice je oproti ostatním vyspělým zemím Evropy nedostatečný. Důvodem byly, jsou a budou legislativní překážky, které ve vyspělých zemích Evropy nejsou. Mezi registrovaná radiofarmaka v České republice patří celosvětově nejvyužívanější  $^{18}\text{F}$ -FDG, dále pak  $^{18}\text{F}$ -FLT,  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -NaF,  $^{18}\text{F}$ -FCH. V posledních letech přibyla ještě další tři radiofarmaka určená pro diagnostiku Alzheimerovy choroby ( $^{18}\text{F}$ -flutemetamol,  $^{18}\text{F}$ -florbetapir,  $^{18}\text{F}$ -florbetaben) a jedno pro diagnostiku karcinomu prostaty ( $^{18}\text{F}$ -fluciclovin).

V blízké budoucnosti by se měla začít využívat radiofarmaka  $^{11}\text{C}$ -MET a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, která jsou v okolních zemích běžně používána. Dále by se měly začít využívat ostatní přípravky značené  $^{68}\text{Ga}$ , jako je  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz by se také měl objevit v klinické praxi v ČR, ale kdy, to je otázka naší legislativy.

### 5.2 Kazuistiky

#### 5.2.1 Pacient č. 1 - $^{18}\text{F}$ -FDG

Diagnóza: 34-letá pacientka s protrahovanými horečkami trvající již několik měsíců

Metodika: Pacientce byla zavedena intravenózně kanyla, což je cesta pro aplikované radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -FDG o aktivitě 220,3 MBq. S odstupem 87 minut od aplikace radiofarmaka bylo provedeno vyšetření na přístroji GE Discovery PET/CT 600. Nejprve bylo provedeno snímání pomocí výpočetní tomografie, kdy proběhla pomocí i.v. zavedené kanyly aplikace kontrastu typu

Ultravist 370 o celkovém množství 60ml. Pacientka požila před začátkem snímání kontrast ve formě vody (1 litr) per os cestou. Rozsah snímání byl od baze lební pod inguiny. Korekce na zeslabení PET byla provedena pomocí CT. Vyšetření proběhlo bez komplikací.

Nález: Zvýšená akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG v hnědém tuku na šíji a v axilách.

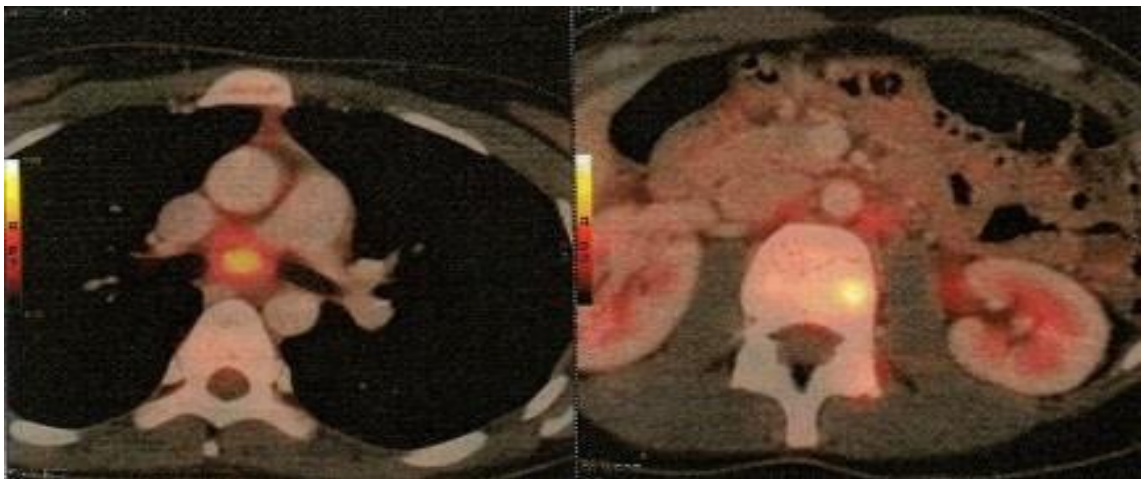
Podčelistní a průušní slinné žlázy mají zachovanou strukturu i velikost bez patrných ložiskových změn. Štítná žláza také bez ložiskových změn v parenchymu. Hltan, hrtan a průdušnice bez infiltrace. Lymfatické uzliny situované na krku, šíji periklavikulárně jsou nezvětšené a bez zvýšené akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDG až na jednu lymfatickou uzlinu na krku v regionu IV velikosti 8x9 mm s lehce zvýšeným vychytáváním  $^{18}\text{F}$ -FDG.

Plicní parenchym bez zřetelných ložisek. Lze vidět mírně zvětšené lymfatické uzliny v několika regionech s velikostí do 17x12 mm. Hrudní stěna je bez infiltrace.

Co se týče jater, jsou nezvětšena s obvyklou denzitou. Jsou přítomny dvě drobné cysty o velikosti 5 mm v S4a. Žlučník, žlučovody i slinivka břišní nerozšířeny bez patrných patologických ložisek. Normální uložení ledvin s pravidelným tvarem a velikostí a nejsou přítomna žádná ložiska. Žaludek s tenkým a tlustým střevem jsou normální, stejně jako rektum. Viditelné jsou nepatrně zvětšené lymfatické uzliny v retroperitoneu o velikosti 6x13 mm a jedna v pánvi o velikosti 8x14 mm. Tříselné lymfatické uzliny jsou v pořádku.

Ve skeletu je zřetelný výskyt kulovitých ložisek se zvýšenou akumulací  $^{18}\text{F}$ -FDG, a to v první řadě v axiálním skeletu. Byla odhalena i sklerotizace v některých obratlích (Th7, 9-12).

Závěr: Závěrem lze říct, že je přítomna nad-brániční i pod-brániční lymfadenopatie s mírně zvýšenou akumulací  $^{18}\text{F}$ -FDG. Dále je zřejmá mnohohožisková infiltrace kostní dřeně. Pravděpodobně se bude jednat o lymfoproliferativní onemocnění kostní dřeně a lymfatických uzlin, ovšem nelze vyloučit ani onkologickou či infekční příčinu. Více informací nám poskytne tkáňová biopsie.



Obrázek 31 Pacient č.1 s  $^{18}\text{F}$ -FDG, zvýšená akumulace ve sternu (vpravo) a hrudním obratli (vlevo)

### 5.2.2 Pacient č. 2 - $^{18}\text{F}$ -FDG

Diagnóza + indikace: 69letá pacientka s nemalobuněčným karcinomem plic. Jedná se o předoperační vyšetření PET/CT z důvodu vyloučení nebo potvrzení případné diseminace a posouzení metabolické charakteristiky ložisek. "

Metodika: Po zavedení intravenózní kanyly proběhla aplikace radiofarmaka  $^{18}\text{F}$ -FDG o aktivitě 306,3 MBq. Časový rozdíl mezi začátkem snímání a aplikací byl 72 minut. Přístroj použitý k vyšetření byl GE Discovery PET/CT 600. První opět bylo snímání pomocí CT, kdy byla intravenózní cestou podána kontrastní látka typu Ultravist 370 (95 ml). Před začátkem snímání pacientka požila kontrast ve formě vody o objemu

1 litr. Cesta podání byla per os. Následovalo PET snímání, kdy byl zvolen rozsah od vertexu lbi pod inguiny. Vyšetření proběhlo bez jakýkoliv komplikací a pacient opustil zařízení ve stabilizovaném stavu.

Nález: Zobrazený mozek je normálního uložení, nerozšířený a se symetrickou distribucí <sup>18</sup>F-FDG v parenchymu bez patrných ložisek.

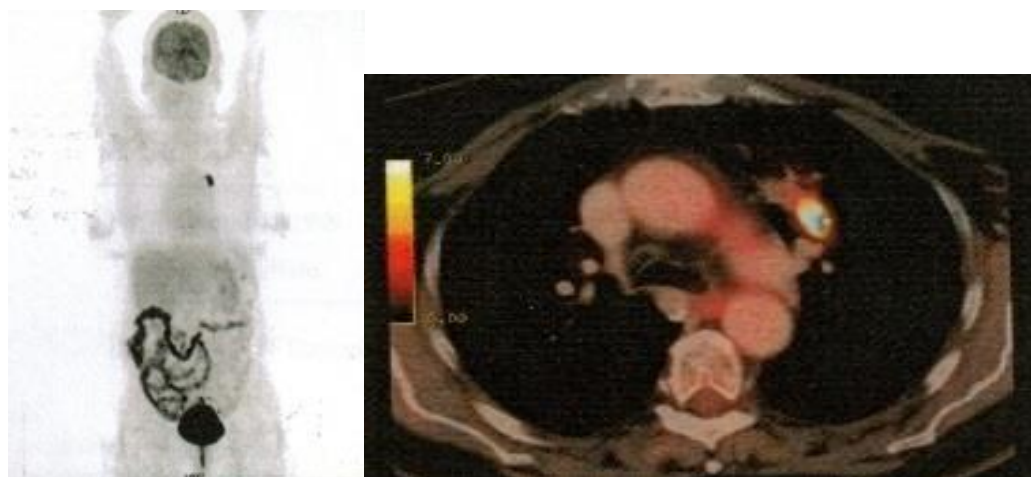
Lymfatické uzliny v oblasti krku jsou přirozené velikosti bez známek zvýšeného vychytávání <sup>18</sup>F-FDG. Štítná žláza je také normální velikosti a není přítomná infiltrace hltanu, hrtanu a průdušnice.

V plicích ve S3 levém horním laloku je přítomen nemalobuněčný karcinom o velikosti 23x13x26 mm, který vykazuje zvýšenou akumulaci <sup>18</sup>F-FDG. Jinak nejsou zřetelná další ložiska v plicním parenchymu. Axilární lymfatické uzliny nezměněny.

Játra jsou nezměněna a bez ložisek, též ledviny, žlučovody, žlučník a slinivka břišní. Nejsou zjevné zvětšených lymfatických uzlin v oblasti pánve, retroperitoneu, mezenteriu a tříselech.

Ve skeletu nejsou strukturální změny od primárního tumoru a ani zvýšená akumulace radiofarmaka.

Závěr: Vyšetření na PET/CT vyloučilo známky metastáz ať už vzdálených či regionálních.



Obrázek 32 PET snímek ve zvoleném rozsahu (vlevo) a PET/CT snímek s  $^{18}\text{F}$ -FDG, kde je patrný nemalobuněčný plicní karcinom (vpravo)

### 5.2.3 Pacient č.3 – $^{18}\text{F}$ -FLT

#### Diagnóza + indikace:

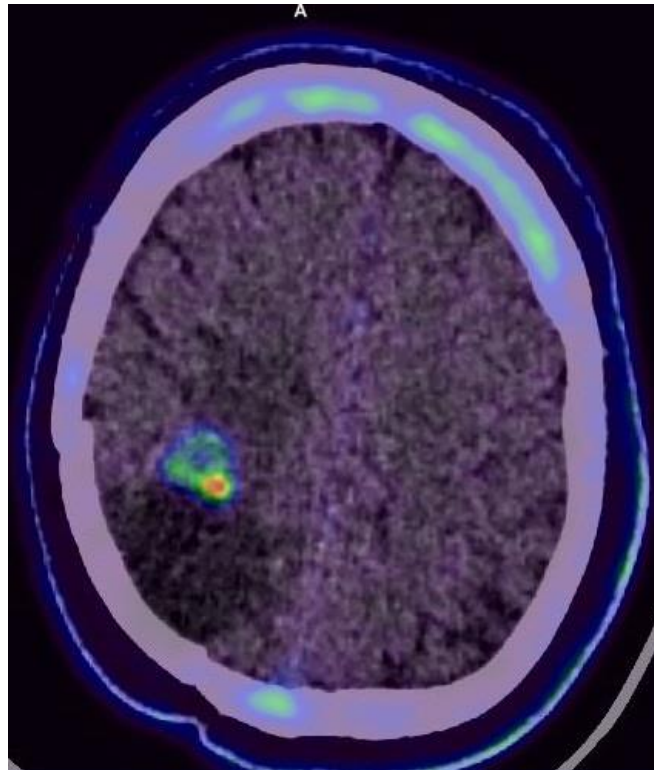
Pacient je po 8 měsících po resekci anaplastického astrocytomu. Důvodem vyšetření je kontrola průkazu ložisek o zvýšené mitotické aktivitě.

Metodika: Pacient neguje alergie až na AsC. Pacient nemá kardiostimulátor ani TEP. Pacient seznámen s vyšetřením a podepsal informovaný souhlas.

Byla zavedena intravenózně kanyla do levé kubity. Touto cestou bylo aplikováno radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -FLT o celkové aktivitě 326 MBq. Po 15-minutové akumulaci radiofarmaka začalo snímání na PET/CT přístroji typu Biograph mCT Flow, Siemens v rozsahu od vertexu lbi po krk. Nejprve provedeno CT snímání a posléze PET snímání. Korekce na zeslabení a rozptyl z PET snímání provedena pomocí „low-dose“ CT.

Nález: V přední stěně operační dutiny je přítomen okrsek se zvýšenou akumulací  $^{18}\text{F}$ -FLT. Oproti výsledkům před 7 měsíci se okrsek zvětšil a zvýšil aktivitu, jelikož neproběhla v intervalu žádná léčba.

Závěr: Protože došlo k zvýšení vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FLT a zvětšení ložiska, lze usuzovat, že se jedná o recidivu tumoru.



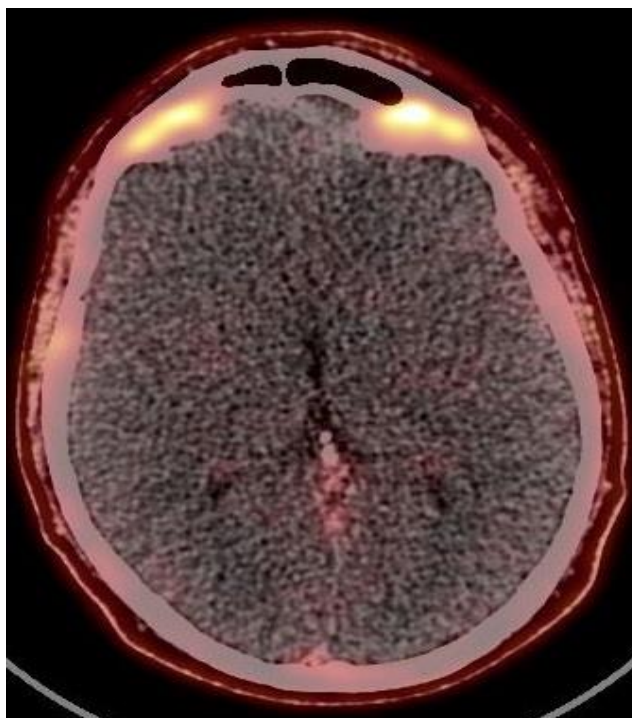
Obrázek 33 Zvýšená akumulace  $^{18}\text{F}$ -FLT v ložisku parietálně vpravo v přední stěně pooperační dutiny

#### 5.2.4 Pacient č.4 - $^{18}\text{F}$ -FLT

Muž, 38 let, kontrola suspektního ložiska z vyšetření na MR k vyloučení tumoru mozku v pravém thalamu

Vyšetření na přístroji PET/CT typu Biograph mCT Flow, Siemens se jeví jako negativní (**obr. 34**).





Obrázek 34 PET/CT vyšetření neodhalující žádné ložisko se zvýšenou mitotickou aktivitou

#### 5.2.5 Pacient č.5 - $^{18}\text{F}$ -FCH

Diagnóza + indikace: T4 – adenokarcinom prostaty postihující celou prostatu s prorůstáním přes kapsulu do neurovaskulárního svazku a semenných váčků s metastatickým postižením křížové kosti. Je i přítomná lymfadenopatie podél ilických cév. Důvodem vyšetření je další staging.

Metodika: Po intravenózním zavedení kanyly do levého předloktí proběhla aplikace radiofarmaka  $^{18}\text{F}$ -FCH o aktivitě 281,9 MBq. Pacient byl seznámen s vyšetřením a podepsal informovaný souhlas. Vyšetření proběhlo na přístroji GE Discovery PET/CT 600 v rozsahu od baze lební pod inguiny. První bylo zahájeno CT snímání, kdy byl i.v. aplikován kontrast typu Ultravist 370 (100 ml). Pacient také popíjel před aplikací kontrastní látku ve formě vody o objemu jeden litr. PET snímání bylo naplánováno po CT snímání. Korekce na zeslabení byla provedena pomocí „low-dose“ CT. Vyšetření proběhlo bez problémů.

Nález: Lymfatické uzliny v oblasti krku nezvětšeny a nevykazující zvýšené vychytávání <sup>18</sup>F-FCH. Štítná žláza je také nezvětšena a bez ložisek v parenchymu. Hltan, hrtan a průdušnice jsou také v pořádku.

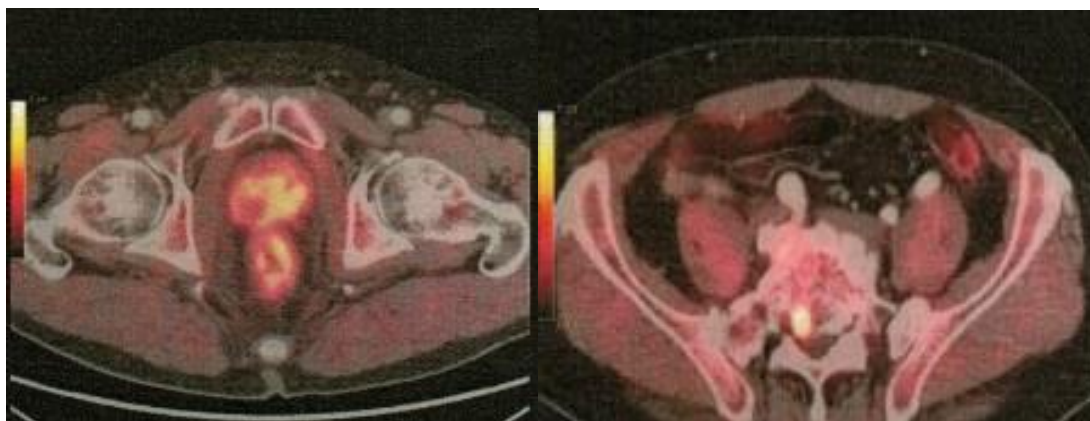
V plicních křídlech jsou přítomná vícečetná uzlovitá ložiska se zvýšenou akumulací <sup>18</sup>F-FCH. Lymfatické uzliny v oblasti hrudníku a mediastina nezvětšeny a bez zvýšené akumulace <sup>18</sup>F-FCH.

Játra jsou spolu se žlučovody, žlučníkem a pankreatem nezvětšeny a bez ložisek. V pravé nadledvině je přítomen adenom o velikosti 21x19 se zvýšenou mitotickou aktivitou <sup>18</sup>F-FCH. V ledvinách přítomno pár cyst do velikosti 22 mm, jinak jsou v pořádku. Močový měchýř se zdá být v pořádku, bez zesílené stěny. Semenné vajíčky asymetrické, levý má vyšší denzitu a je <sup>18</sup>F-FCH-avidní. Vlevo mezi zevní a vnitřní ilickou žílou jsou dvě zvětšené uzliny o objemu do 20x16 mm a také jsou <sup>18</sup>F-FCH-avidní.

Co se týče skeletu, v jednom bederním obratli (L5) je nalezeno ložisko se zvýšenou mitotickou aktivitou. Zasahuje i do páteřního kanálu

Závěr: Adenokarcinom nacházející se v obou lalocích prostaty s invazí do levého i pravého semenného vajíčku. Dále tumor infiltruje lymfatické uzliny vlevo v pánvi podél ilických cév. Byla objevena metastáza v L5.

Mimo to byl odhalen adenokarcinom v pravé nadledvině a vícečetná uzlovitá ložiska v plicních křídlech.



Obrázek 35 Zvýšená akumulace  $^{18}\text{F}$ -FCH v obou lalocích prostaty a invazí do semenných váčků (vlevo) a patrná metastáza v L5 se zvýšeným vychytáváním  $^{18}\text{F}$ -FCH (vpravo)

#### 5.2.6 Pacient č.6 - $^{18}\text{F}$ -FCH

Diagnóza + indikace: Pacient léčen s karcinomem prostaty T4N1M1. Byla zahájena hormonální terapie. Důvodem vyšetření je srovnání se 4 měsíce starým vyšetřením.

Metodika: Po intravenózním zavedení kanyly do pravého předloktí proběhla aplikace radiofarmaka  $^{18}\text{F}$ -FCH o aktivitě 314,9 MBq. Pacient byl obeznámen s průběhem vyšetření a podepsal informovaný souhlas. Začátek snímání na přístroji GE Discovery PET/CT 600 byl zahájen s časovým odstupem 55 minut, kdy první bylo provedeno CT a poté PET snímání v rozsahu od baze lební pod inguiny. Na začátku CT snímání byla aplikována kontrastní látka Ultravist 370 o objemu 105 ml. Korekce na zeslabení byla provedena pomocí „low-dose“ CT. Vyšetření proběhlo bez problémů.

Nález: Lymfatické uzliny v oblasti krku, hrudníku a mediastina jsou normální velikosti bez zvýšené akumulace.

Játra jsou spolu se žlučovody, žlučníkem a pankreatem nezhvětšeny a bez ložisek. Ledviny a močový měchýř se zdají být v pořádku. Prostata je v současné době normální velikosti (31x32 mm), má normální tvar a nepřerůstá přes pouzdro. Došlo k velké regresi nádorového onemocnění.

Prostata již nevykazuje zvýšené vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FCH. Lymfatické uzliny v retroperitoneu jsou jen mírně zvětšeny oproti vyšetření před 4 měsíci. Velmi výrazná metabolická regrese lymfatických uzlin přítomných v povodí zevních ilických cév. Pro porovnání, rozměry dnes jsou 6x3 mm a před zahájením léčby 29x14 mm (vlevo) a 21x10 mm (vpravo).

Skelet nejsou přítomná ložiska se zvýšenou mitotickou aktivitou.

Závěr: Došlo k úplné metabolické a výrazné morfoloické regrese tumoru prostaty a metastaticky postižených lymfatických uzlin.



*Obrázek 36 PET obrázek v zvoleném rozsahu bez přítomných ložisek se zvýšenou akumulací  $^{18}\text{F}$ -FCH (vlevo), PET/CT snímek bez zvýšeného vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FCH zobrazující regresi tumoru prostaty oproti stavu před zahájením léčby (vpravo)*

#### **5.2.7 Pacient č.7 - $^{18}\text{F}$ -NaF**

##### Indikace a diagnóza:

Pacient přichází z důvodů bolesti zad. Pomocí PET/CT je nutné vyloučit metastatické postižení od karcinomu prostaty ve zvoleném rozsahu.

Metodika: Pacientovi byla zavedena intravenózně kanyla a poté aplikované radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -NaF. Aplikované látka o celkové aktivitě 148 MBq byla

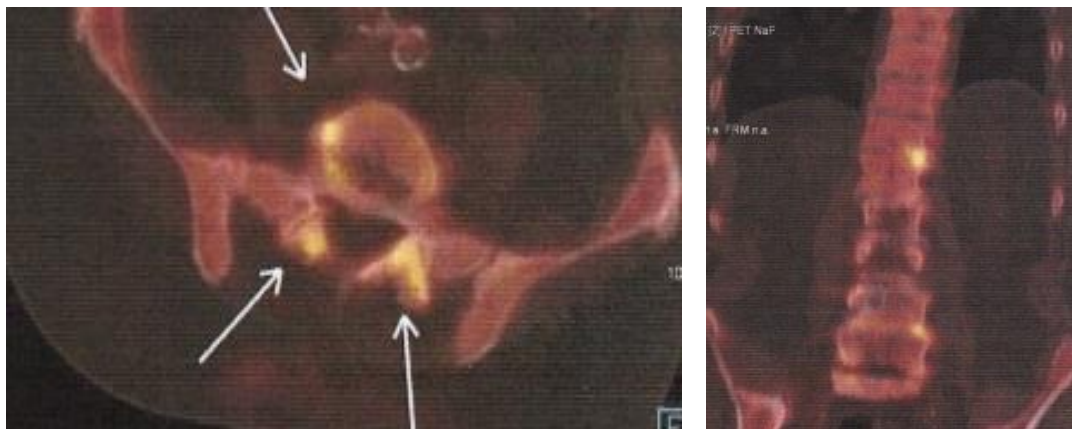
připravena podle pacientovy váhy (112 kg). Časový odstup od aplikace radiofarmaka a začátku vyšetření na PET/CT byl 45 minut. Celkový rozsah vyšetření byl od Th9 pod kyčle. Vyšetření proběhlo na systému Biograph mCT Flow, Siemens.

Nález: Je přítomné zvýšené vychytávání radiofarmaka v obou degenerativně změněných intervertebrálních kloubech L5/S1, dále při okraji obratlových těl L5/S1, vlevo při okraji obratlových těl L4/L5, vlevo při okraji obratlových těl Th12/L1, v pravém kostovertebrálním kloubu při Th12, v levém kostovertebrálním kloubu při Th11.

Patologická ložiska maligního původu nebyla objevena.

Závěr: Díky zvýšené akumulaci  $^{18}\text{F}$ -NaF v uvedených oblastech lze říct, že se jedná o exacerbaci přítomných degenerativních změn.

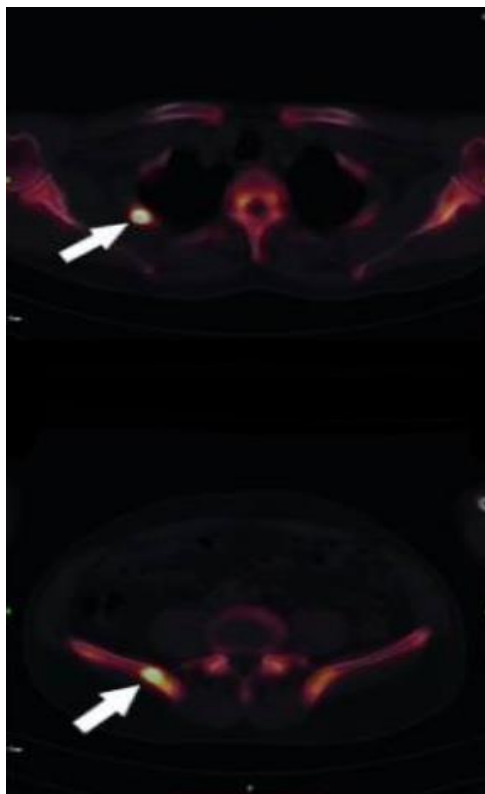
Metastatická ložiska z primárního karcinomu prostaty nebyla ve zvoleném rozsahu vyšetření nalezena.



Obrázek 37 Šipky na levém obrázku ukazují na místa (intervertebrální klouby L5/S1 a pravý okraj obratlových těl L5/S1) se zvýšenou osteblastickou aktivitou. Zvýšená akumulace radiofarmaka v oblasti vlevo při okraji obratlových těl Th12/L1 a vlevo při okraji obratlových těl L4/5 (vpravo)

### 5.2.8 Pacient č.8 - $^{18}\text{F}$ -NaF

Žena, 53 let, patrné metastázy karcinomu nosohltanu v druhém pravém žebru a pravé kyčelní kosti (**obr. 38**) [93]



Obrázek 38 Zvýšená akumulace  $^{18}\text{F}$ -NaF v pravém druhém žebru (nahore) a v pravé kosti kyčelní, upraveno z [93]

### 5.2.9 Pacient č. 9 - Vizamy1 ( $^{18}\text{F}$ -FMM)

Indikace: Zjištění diferenciální diagnózy kognitivní poruchy z hlediska přítomnosti beta amyloidových plaků.

Metodika: Po zavedení kanyly intravenózní cestou bylo tímto způsobem aplikováno radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -flutemetamol o celkové aktivitě 193 MBq. Ihned po aplikaci byla provedena perfuzní fáze tohoto vyšetření, kdy snímání zabralo 8 minut. Poté se pacient odebral do čekárny, kde vyčkával na druhou statickou fázi vyšetření. Ta byla zahájena po 90-minutové akumulaci radiofarmaka od aplikace a trvala 10 minut. U obou fází bylo provedeno

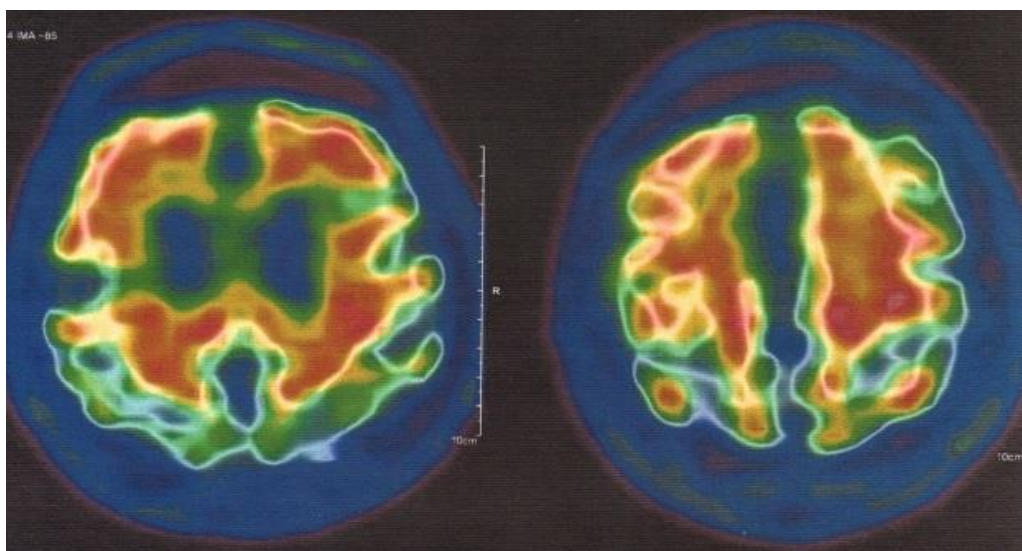
„low-dose“ CT kvůli korekci na zeslabení a rozptyl. Použitý systém byl Biograph 40 TrueV HD, Siemens. Byla také použito různé spektrum barev k zobrazení distribuce radiofarmaka. Vyšetření proběhlo bez komplikací a pacient v klidu odešel ze zařízení ve stabilizovaném stavu.

Nález: Průběhu vyšetření nedošlo k pohybovým artefaktům, z čehož plyne dobrá kvalita obrazu.

První fáze ukázala oslabené vychytávání radiofarmaka v kůře mozku vůči thalamům.

Ve statické fázi je patrná zvýšená akumulace  $^{18}\text{F}$ -FMM v šedé kůře mozkové, zejména bilaterálně.

Závěr: Vyšetření potvrdilo přítomnost beta amyloidních plaků v mozkové kůře. Snížená perfuze v mozkové kůře oproti thalamům. Tyto nálezy nasvědčují pro demenci.



Obrázek 39 Přítomná akumulace radiofarmaka v bílé i šedé kůře mozkové, zejména ve frontální části (vlevo) a parientální části (vpravo), což svědčí pro pozitivní nález z hlediska přítomnosti beta-amyloidu

#### 5.2.10 Pacient č.10 - Vizamy1 ( $^{18}\text{F}$ -FMM)

Indikace: Pacient přichází na vyšetření PET/CT z důvodu podezření na Alzheimerovu chorobu.

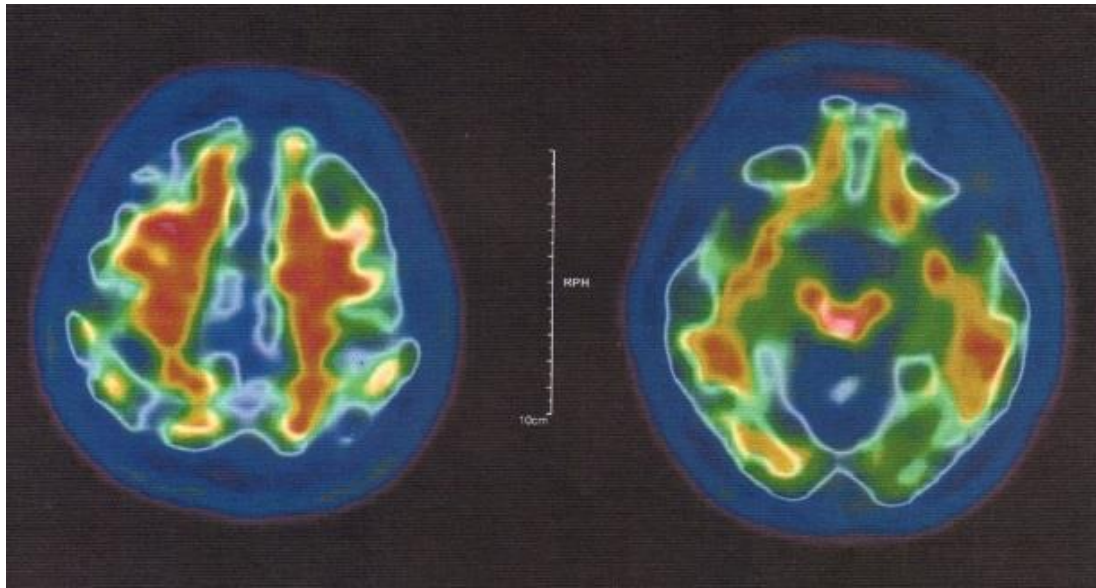
Metodika: Nejprve byla pacientovi zavedena i.v. kanyla. Touto cestou bylo aplikováno předem připravené radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -FMM o aktivitě 215 MBq. Ihned po aplikaci byla provedena první fáze (perfuzní), která trvala 8 minut. Po ukončení této fáze následovala druhá fáze (statická) s časovým odstupem 90 minut od aplikace radiofarmaka, která trvala 20 minut. „Low-dose“ CT bylo provedeno kvůli korekci na zeslabení a rozptyl. Název použitého systému je Biograph 40 TrueV HD, Siemens. Byla také použita různá spektra barev k zobrazení distribuce radiofarmaka. Vyšetření proběhlo bez pohybových artefaktů a bez jakýchkoli komplikací. Pacient byl následně propuštěn ze zařízení ve stabilizovaném stavu.

Nález: První fáze neukázala maximální akumulaci radiofarmaka v šedé kůře mozku a nebyly nalezeny žádné oblasti s patologickým snížením.

Druhá fáze odhalila fyziologickou distribuci radiofarmaka s maximem v bílé hmotě. Opět nebyly nalezeny žádné oblasti s patologickým vychytáváním.

Závěr: Vyšetření neprokázalo přítomnost beta amyloidních plaků. Perfuze v šedé mozkové kůře v normě. Nález nekoreluje s diagnózou Alzheimerovy choroby.





Obrázek 40 Bez patologické akumulace radiofarmaka svědčí pro Alzheimerovu chorobu na obou snímcích

#### 5.2.11 Pacient č.11 - Axumín ( $^{18}\text{F}$ -fluciclovín)

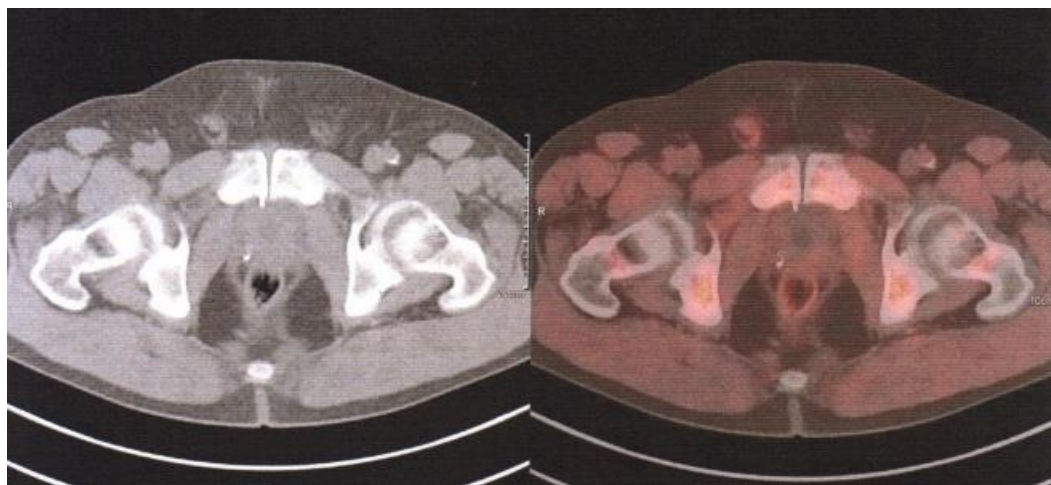
Indikace + diagnóza: Pacient podstoupil před 10 lety prostatektomii a 4 cykly imunoterapie. Důvodem je stoupající PSA z 0,035 na současných 3,59, což nasvědčuje pro recidivu tumoru.

Metodika: Pacient byl informován o průběhu vyšetření a podepsal informovaný souhlas k vyšetření.

Po zavedení kanyly bylo intravenózní cestou aplikováno radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -fluciclovín o celkové aktivitě 450 MBq. Nejprve bylo zahájeno „low-dose“ CT v celkovém rozsahu od proximální části femurů po bazi lební, které umožnilo korekci na zeslabení a rozptyl. Následovalo PET snímání v identickém rozsahu. Název přístroje byl PET/CT Biograph mCT Flow, Siemens. Vyšetření proběhlo bez komplikací a pacient byl propuštěn ve stabilizovaném stavu.

Nález: Vyšetření na PET/CT neodhalilo žádná ložiska o zvýšené akumulaci  $^{18}\text{F}$ -fluciclovín ani žádnou lymfadenopatii, pleurální a perikardiální výpotek a ascites. V levé maxilární dutině byl objeven polyp, degenerativní změny na páteři a drobné cysty v acetabulech.

Závěr: Ložiska o zvýšeném metabolismu aminokyselin, která nasvědčují pro tumor, nebyla nalezena.



Obrázek 41 Řez pánví zobrazující prostatu bez zvýšené akumulace radiofarmaka, CT (vlevo) a PET/CT (vpravo)

#### 5.2.12 Pacient č.12 Axumín ( $^{18}\text{F}$ -fluciclovín)

Diagnóza + indikace: Pacient je po radikální terapii karcinomu prostaty a přichází na PET/CT vyšetření z důvodu podezření na recidivu (PSA - 4,53 ng/ml).

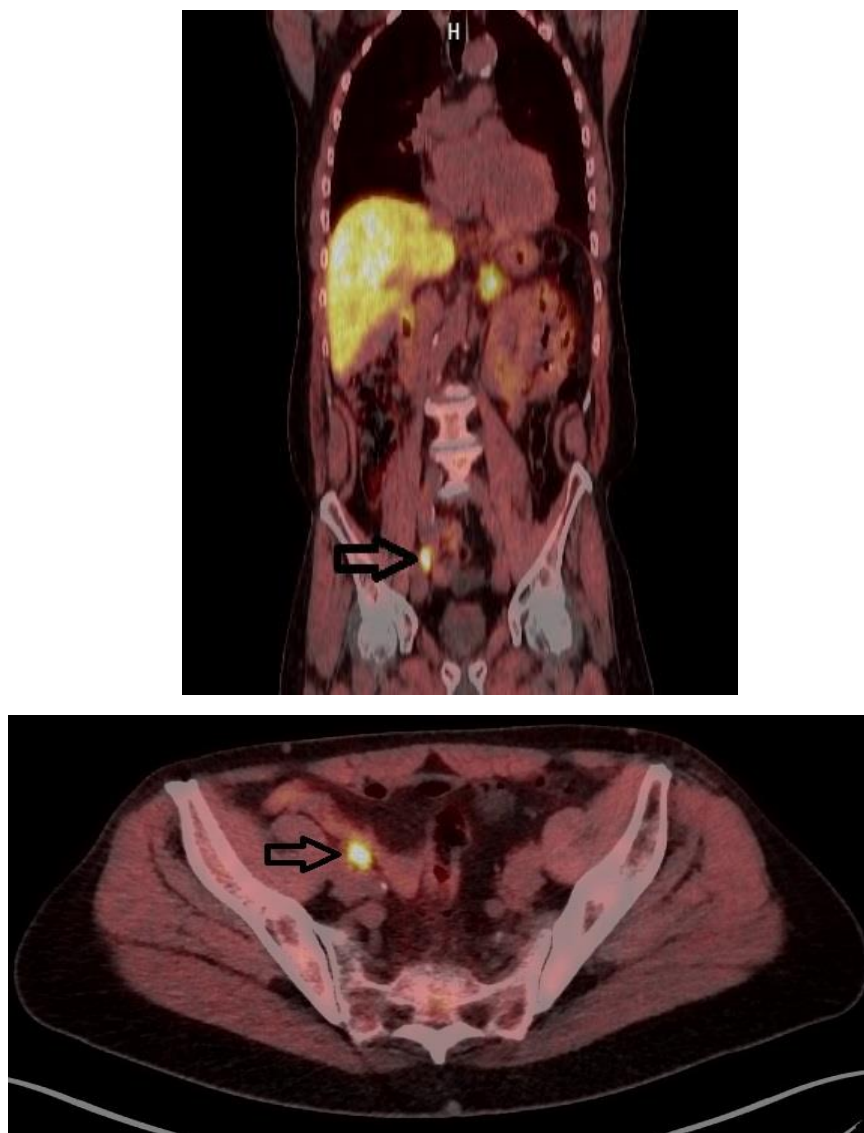
Metodika: Pacientovi byla zavedena i.v. kanyla, kterou bylo aplikováno radiofarmakum  $^{18}\text{F}$ -fluciclovín o celkové aktivitě 395 MBq. Čtyři minuty po aplikaci radiofarmaka bylo zahájeno snímání na přístroji PET/CT Biograph mCT Flow, Siemens v celkovém rozsahu od 1/4 femurů po bazi lební se vzpaženými horními končetinami. Korekce na zeslabení a rozptyl byla provedena pomocí „low dose“ CT ve zvoleném rozsahu. Vyšetření proběhlo bez komplikací a pacient byl propuštěn ve stabilizovaném stavu domů.

Nález: Nebyla objeveny známky lymfadenopatie v oblasti krku, mediastinu a axilárních LU. Dvě uzlovitá ložiska dorsálně v pravé plíci o velikosti 13 mm a 10 mm bez zřetelné akumulace  $^{18}\text{F}$ -fluciclovínu. Orgány jsou v dutině břišní v normálním stavu bez zvýšené akumulace radiofarmaka.

V oblasti retroperitonea je patrná při společné ilické žíle LU se zvýšeným vychytáváním radiofarmaka o velikosti cca 5 mm. Další zvětšená LU je zřejmá vpravo při zevním ilickém cévním svazku o velikosti 8x13 mm s nápadně zvýšenou akumulací a další malá ložiska při dorzo-kaudálním okraji stěny močového mechýře vpravo.

Skelet je bez ložisek se zvýšenou mitotickou aktivitou.

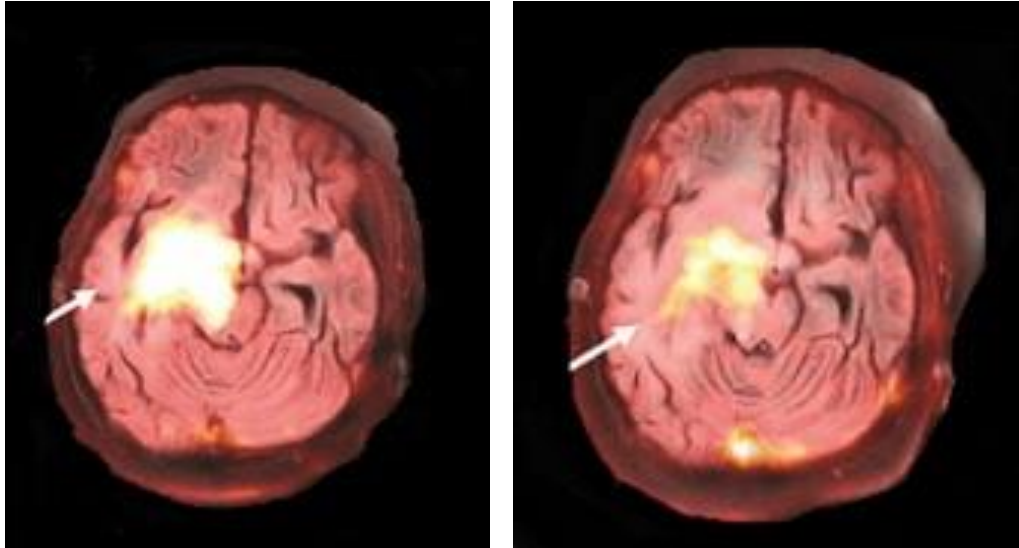
Závěr: Vyšetření na PET/CT s  $^{18}\text{F}$ -FCV objevilo několik drobných LU s nízkou akumulací radiofarmaka a jednu výrazně zvětšenou LU vpravo v pánvi se zvýšeným vychytáváním  $^{18}\text{F}$ -FCV svědčící pro recidivu a metastatické postižení zmíněných lymfatických uzlin.



Obrázek 42 PET/CT v celém zvoleném rozsahu (nahore) a PET/CT řez malou pávní (dole). Šípky ukazující na ložisko se zvýšenou akumulací  $^{18}\text{F}$ -FCV v místě postižené LU

### 5.2.13 Pacient č.13 - $^{18}\text{F}$ -fluorodopa

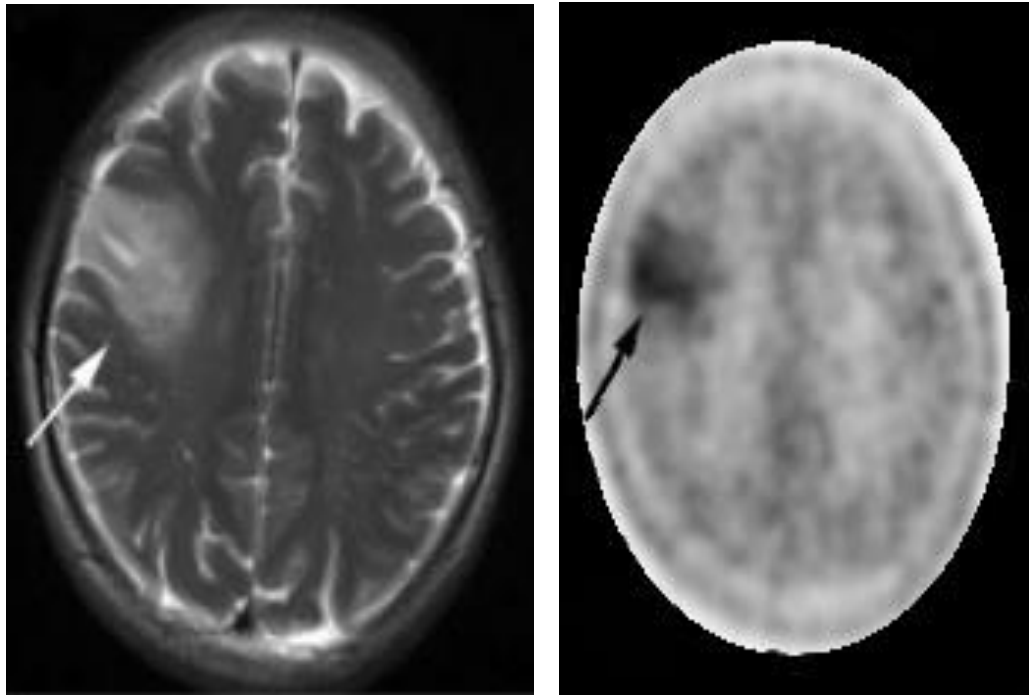
Dívka, 8 let, astrocytom (grade IV) vpravo v oblasti thalamu. Pacientka léčena bevacizumabem (obr.43). [91]



Obrázek 43 Zvýšená akumulace  $^{18}\text{F}$ -FDOPA v ložišku uloženém vpravo v oblasti thalamu. Stav před léčbou bevacizumabem (vlevo) a stav po čtyřech týdnech léčby s patrnou regresí tumoru (vpravo), upraveno z [91]

#### 5.2.14 Pacient č.14 - $^{11}\text{C}$ -methionin

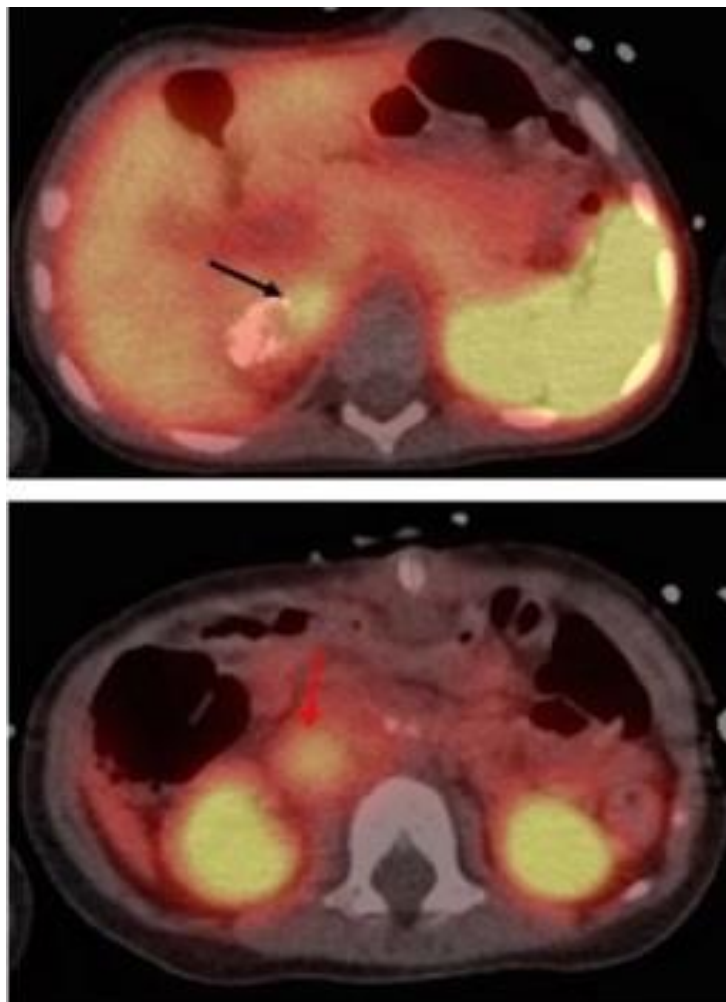
Muž, 32 let, astrocytom (grade II) pozitivní nález (**obr.44**). [87]



Obrázek 44 Zvýšená akumulace  $^{11}\text{C}$ -MET vpravo ve frontálním laloku svědčící pro nádor mozku (vpravo) a T2-vážený obraz na MR (vlevo), upraveno z [87]

### 5.2.15 Pacient č.15 - $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC

Chlapec, 17-měsíční, neuroblastom s amplifikací MYCN po částečné chemoterapii (obr.45). [92]



Obrázek 45 PET/CT – zvýšené vychytávání  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC v částečně kalcifikované adrenální lézi pravé nadledviny (nahore-černá šipka), zvýšená akumulace radiofarmaka v parakaválním uzlu svědčící pro progresi tumoru (dole-červená šipka), upraveno z [92]

## 6 DISKUZE

Česká republika je ve srovnání s vyspělými zeměmi Evropy relativně „chudou“ zemí na PET radiofarmaka (např. na Slovensku je rutinně klinicky využíván radionuklid  $^{68}\text{Ga}$ ), tak je důležité podotknout, že počet registrovaných PET radiofarmak se za poslední roky poměrně zvedl. Navíc po dlouhém boji s naší legislativou by se v blízké budoucnosti měly začít i u nás klinicky využívat radiofarmaka značená  $^{68}\text{Ga}$ , zejména analog somatostatinu-2,5  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. V ČR je již registrován  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generátor Galliafarm firmy EZAG a v brzké době by měl začít klinicky využívat  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC ektreotid. Dalším radiofarmakem čekající na schválení je  $^{11}\text{C}$ -MET, který je taktéž součástí práce této bakalářské práce. U tohoto radiofarmaka s krátkým poločasem přeměny (20 min) se bude žádat o Specializovaný léčebný program. Jak bylo zmíněno na začátku tohoto odstavce, tak počet využívaných PET radiofarmak v ČR je velmi omezen oproti ostatním vyspělým zemím EU. Ve vyspělých okolních zemích EU se běžně používají radiofarmaka značená  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{82}\text{Rb}$  a mnoho dalších radiofarmak značných  $^{18}\text{F}$ . Důvodem této omezenosti jsou především naše legislativní překážky s absencí potřebné legislativy. Důležité je také poznamenat, že náš výzkum nových radiofarmak většinou končí v preklinickém stádiu.

Není sporu o tom, že nejvyužívanějším PET radiofarmakem je  $^{18}\text{F}$ -FDG. Je důležité si uvědomit, že není vždy vhodnou volbou pro molekulární diagnostiku. Důvodem je její fyziologická distribuce (uptake), zejména v mozku, močovém systému, a svalech, která snižuje specifitu a senzitivitu vyšetření v těchto oblastech organismu. Trvalo poměrně dlouhou dobu, než byl tento fakt uznán. Proto byla v některých indikacích upřednostněna před  $^{18}\text{F}$ -FDG jiná radiofarmaka.

$^{18}\text{F}$ -FLT je v ČR první volbou při diagnostice gliomů mozku. Thymidin je nukleosid, který v organismu slouží k vytvoření DNA. Nadměrná exprese je typická pro nádory mozku. A vzhledem k tomu, že není vázán na glukózový metabolismus jako  $^{18}\text{F}$ -FDG, ale na stupni buněčné proliferace, tak poskytuje lepší kontrast mezi tumorem a okolní tkání. Díky lepší kvalitě obrazu z hlediska kontrastu, lze lépe zhodnotit umístění tumorů a vytvořit tak následný léčebný plán. Pro nejlepší diagnostickou hodnotu se většinou  $^{18}\text{F}$ -FLT kombinuje s  $^{18}\text{F}$ -FDG. Mimo jeho primární využití se  $^{18}\text{F}$ -FLT využívá i při detekci jiných typů nádorů jako je ORL oblast nebo nemalobuněčný karcinom plic.

Vedle  $^{18}\text{F}$ -FLT by se v blízké době měl začít využívat také  $^{11}\text{C}$  značený methionin, který se ve světě běžně používá v klinické praxi. V ČR by se měl zpočátku hlavně využívat na Masarykově onkologickém ústavu v Brně, kde bylo v letech 2012-2014 provedeno klinické hodnocení této látky. Využití látek značených  $^{11}\text{C}$  je díky svému krátkému poločasu přeměny víceméně vázáno na pracoviště, kde je k dispozici cyklotron. Lze ho i převážet na velmi krátké vzdálenosti, dalšími pracovišti by tak mohly být například nemocnice Na Homolce či FN Brno v geografické blízkosti výrobních center. Methionin je esenciální aminokyselina důležitá k syntéze proteinů a uplatňuje se v buněčném vývoji, růstu a replikaci normální tkáně, ale i nádorů. Stejně jako  $^{18}\text{F}$ -FLT nebo ve světě využívaný  $^{18}\text{F}$ -FET se využívá  $^{11}\text{C}$ -MET v diagnostice tumorů mozku, zejména low-grade-gliomů. Jeho minimální až žádné vychytávání ve zdravé tkáni poskytuje ideální obraz ke zhodnocení nádoru. Jeho specifita a senzitivita je o něco vyšší než u  $^{18}\text{F}$ -FLT.  $^{11}\text{C}$ -MET lze využít i u jiných typů malignit. Mezi ně patří např. melanomy, nádory v ORL oblasti nebo karcinomy vaječníků. V poslední době byly publikovány studie na využití  $^{11}\text{C}$ -MET u kolorektálního karcinomu.



Málokdo ví, že prvním radiofarmakem vyzařující pozitrony nebyla  $^{18}\text{F}$ -FDG, ale  $^{18}\text{F}$ -NaF, který se již v 60. letech minulého století používal ke scintigrafii skeletu. Ovšem po rozmachu  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generátorů přišel úpad tohoto radiofarmaka. Důvodem byla i neexistence PET. Nicméně v dnešní době díky velmi dobré rozlišovací schopnosti a vysoké citlivosti PET je vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -NaF nejkvalitnějším vyšetřením skeletu. Dokáže detekovat mnohem více ložisek ve srovnání s  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP na gama-kameře. Na druhou stranu díky finanční dostupnosti, rozšíření  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  generátorů a gama-kamer lze považovat  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP za nejdostupnější na trhu nukleární medicíny. Využití  $^{18}\text{F}$ -NaF je rozmanité, ale omezené pouze na skelet. Mimo metastatického postižení od primárních nádorů lze využít  $^{18}\text{F}$ -NaF u různých degenerativních onemocnění.

V nedávné době byla v ČR registrována 3 nová radiofarmaka k diferenciální diagnostice kognitivních poruch z hlediska přítomnosti beta amyloidových plaků. Především se jedná o Alzheimerovu chorobu. Mezi tyto PET radiofarmaka řadíme  $^{18}\text{F}$ -florbetapir,  $^{18}\text{F}$ -florbetaben a  $^{18}\text{F}$ -flutemetamol. V této práci byl popsán poslední zmíněný, protože je využíván nejvíce v ČR. Výhoda vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -FMM spočívá ve vysoké kvalitě obrazu díky vyšší citlivosti a prostorové rozlišovací schopnosti PET kamer rozdíl od vyšetření na gama-kamerách (např.  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO). Nová registrace těchto PET radiofarmak svědčí o tom, že počet PET radiofarmak v ČR stoupá a je snaha patřit mezi vyspělé země EU z hlediska dostupnosti PET radiofarmak.

Karcinom prostaty je nejčastějším maligním onemocněním u mužů. Vzhledem k jeho častému výskytu a sklonům k recidivě, je tento typ tumoru značně zkoumán z hlediska diagnostiky a následné terapie. Proto byla a je vyvíjena řada radiofarmak, která poskytnou nejlepší diagnostickou informaci před a po léčbě.

Použití  $^{18}\text{F}$ -FDG v rámci karcinomu prostaty je v dnešní době nevhodné. Důvodem je především způsob eliminace, který probíhá renální cestou a mohl by zakrýt případná malá ložiska. Dalším důvodem je fakt, že většina typů dobře diferencovaných nádorů (např. karcinom prostaty) nevykazuje zvýšenou utilizaci glukózy. Proto je vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FDG v karcinomu prostaty nízké. Z těchto důvodů je nutné zvolit jiný způsob zobrazování.

$^{18}\text{F}$ -FCH je prvním PET radiofarmakem využívaným k diagnostice karcinomu prostaty, které je zmíněno v této práci. Na rozdíl od  $^{18}\text{F}$ -FDG nezávisí vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FCH na zvýšeném metabolismu glukózy, ale stupni proliferace. Tento rozdíl je hlavním důvodem upřednostňování  $^{18}\text{F}$ -FCH před  $^{18}\text{F}$ -FDG. Důležité je poznamenat, že jeho eliminace probíhá stejně jako u  $^{18}\text{F}$ -FDG renální cestou. Proto může být obtížnější hodnocení obrazu v oblasti prostaty. Z tohoto důvodu je nutné, aby pacient byl těsně před vyšetřením vymočen. Mimo to se v současnosti používají diuretika, které díky „wash-out“ efektu odstraňují radiofarmakum z močového měchýře a tím je umožněna lepší vizualizace patologických struktur. V dnešní době již existují PET radiofarmaka s lepšími vlastnostmi (např. níže diskutovaný  $^{18}\text{F}$ -FCV) ve srovnání s  $^{18}\text{F}$ -FCH. Mimo karcinom prostaty bylo podle nedávných studií zjištěno potenciální využití  $^{18}\text{F}$ -FCH u hepatocelulárního karcinomu.

Nejnověji registrovaným radiofarmakem v ČR je  $^{18}\text{F}$ -FCV, který se primárně využívá u karcinomu prostaty. Jedná se o umělou aminokyselinu, která se taktéž vylučuje ledvinami. Na rozdíl od  $^{18}\text{F}$ -FCH se ale vylučuje ledvinami velmi pomalu s rychlým vychytáváním v nádoru. Snímání je tedy zahájeno téměř ihned po aplikaci. Proto vytváří dokonalý kontrast obrazu mezi nádorem a okolní tkání.  $^{18}\text{F}$ -FCV se ovšem nevyužívá pouze u diagnostiky karcinomu prostaty, ale i ostatních nádorů. Vůbec první myšlenka použití  $^{18}\text{F}$ -FCV byla

u nádorů mozku. Různé preklinické a klinické studie odhalily, že  $^{18}\text{F}$ -FCV je přesnější v detekci gliomů než  $^{11}\text{C}$ -MET.

V rámci diagnostiky karcinomu prostaty si zvýšenou pozornost zaslouží radiofarmaka založená na značení inhibitorů PSMA. Metoda zobrazování pomocí těchto radiofarmak patří v současnosti mezi nejmodernější. V této práci jsou uvedena dvě radiofarmaka reprezentující tuto skupinu a to  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC. V rámci současných studií se jeví první zmíněný vhodnějším než jeho  $^{68}\text{Ga}$  značený protějšek. Důvodem je zejména nízká energie pozitronů  $^{18}\text{F}$  (0,65 MeV), která umožňuje kvalitnější hodnotu obrazu ve srovnání s energií pozitronů  $^{68}\text{Ga}$  (1,9 MeV). Navíc se  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 vylučuje především hepatobiliární cestou s rychlou krevní clearancí ve srovnání s  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC, kde eliminace probíhá renální cestou. Výhoda  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 spočívá tedy ve zvýšeném vychytávání pouze v nádoru, což má za následek vyšší kvalitu vyšetření z hlediska hodnocení nádoru. Obě radiofarmaka by měli být uvedeny do klinického provozu v blízké budoucnosti.

Diagnostika neuroendokrinních tumorů zaznamenává určitý pokrok. V blízké budoucnosti se v naší zemi začne využívat nové radiofarmakum značené dlouho diskutovaným  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC. Jedná se analog somatostatinu-2,5, který se používá k diagnostice neuroendokrinních tumorů. Jeho vyšší senzitivita a specificita by mohla nahradit prozatím užívaná SPECT radiofarmaka  $^{111}\text{In}$ -pentetretid a  $^{123}\text{I}$ -MIBG. Navíc  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generátor může sloužit jako zdroj  $^{68}\text{Ga}$  tři čtvrtiny roku na oddělení nukleární medicíny. Dalšími výhodami oproti SPECT radiofarmakům jsou nižší radiační zátěž a kratší doba vyšetření. Navíc bylo zjištěno podle berlínského pracoviště, že vyšetření s  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC je levnější ve srovnání s  $^{111}\text{In}$ -DOTA-oktreotidem (do studie bylo zahrnuto padesát jedna pacientů) [94]. Z toho vyplývá další výhoda  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, tedy finanční (ne)náročnost. Díky vysoké senzitivě

a specifitě je  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC vhodným radiofarmakem pro plánování léčby a využívá se s novou metodou terapie PRRT.

Dalším radiofarmakem využívající se pro diagnostiku neuroendokrinních tumorů je  $^{18}\text{F}$ -FDOPA. Ačkoliv vypovídající hodnota vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -FDOPA dosahuje dobrých výsledků, podle různých srovnávacích studií s  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC bylo zjištěno, že radiofarmakum značené  $^{68}\text{Ga}$  vykazuje vyšší specifitu a senzitivitu. Proto je vhodnější pro plánování léčby. Na druhou stranu se  $^{18}\text{F}$ -FDOPA nevyužívá pouze u neuroendokrinních tumorů. Jedná o prekurzor dopaminu a řadí se do kategorie neinvazivního hodnocení neurotransmise. Tu ovlivňují např. degenerativní onemocnění jako je Parkinsonova nebo Huntingtonova choroba. Nedávno bylo zjištěno, že  $^{18}\text{F}$ -FDOPA je jediným možným radiofarmakem k zobrazení fokální hypersekrece inzulinu.

Nově registrovaným radiofarmakem v oboru kardiologie je  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz. Ten ve srovnání se všemi kardiologickými PET radiofarmaky vykazuje řadu výhod. Díky nízké energii  $^{18}\text{F}$  a rychlé clearanci z krevního poolu je vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -flurpiridazem velmi kvalitní a optimální k hodnocení perfuze myokardu. Flurpiridaz cílí přímo mitochondriální komplex tkáňových buněk, je ve srovnání s FDG (marker metabolické aktivity) přesnějším z hlediska monitoringu viability (myokardiální) tkáně. Další výhodou je poločas rozpadu  $^{18}\text{F}$ , který poskytuje větší dostupnost radiofarmaka, než např.  $^{82}\text{Rb}$ . Na druhou stranu  $^{82}\text{Rb}$  umožňuje díky krátkému poločasu přeměny opakování vyšetření v krátkém časovém sledu.

Za zmínku jistě stojí i radionuklid  $^{89}\text{Zr}$ , který je v posledním desetiletí značně zkoumán.  $^{89}\text{Zr}$  se používá ke značení různých druhů protilátek. Kvůli pomalé farmakokinetice používaných protilátek je poločas přeměny  $^{89}\text{Zr}$  (78,41 hodin) optimální. Dalším důvodem je jeho energie (395,5 keV), která je ještě nižší

než u nejpoužívanějšího  $^{18}\text{F}$ . Kvalita výsledného obrazu je tedy velmi dobrá. Příkladem radiofarmaka značeného  $^{89}\text{Zr}$  je  $^{89}\text{Zr-TX250}$ . Toto radiofarmakum podle australské firmy Telix je ve 3. fázi vývoje a lze ho brzy očekávat v běžné klinické praxi. Toto radiofarmakum by se mělo využívat v rámci diagnostiky u radiorezistivního karcinomu ledvin s následnou imunoterapií pomocí  $^{177}\text{Lu-TX250}$ , který je ve 2a. fázi vývoje.

Zmínit můžeme i potenciální náhradu  $^{11}\text{C-MET}$   $^{18}\text{F-B-MET}$ . Důvodů by mohlo být několik. Mezi ty nejdůležitější patří zjištění vyššího kontrastu mezi nádorem a mozkovou tkání, lepší dostupnost z hlediska delšího poločasu přeměny a rychlá, nenáročná syntéza. Důležité je, ale zmínit, že se jedná o velmi „mladé“ radiofarmakum, u kterého je nutné provést ještě řadu studií.

## 7 ZÁVĚR

Cílem práce bylo především vytvoření přehledu PET radiofarmak využívaná jak klinicky, tak experimentálně. Na základě teoretické a praktické části byl vytvořen přehled všech využívaných PET radiofarmak v naší zemi spolu s experimentálně využívanými  $^{11}\text{C}$ -MET a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, které se začnou používat velmi brzy.

O úvodní kapitole je popsán vývoj, princip a rekonstrukce PET. Dále je uvedena korekce na zeslabení, rušivé jevy, typy koincidence a kvalita obrazu. Jako poslední je zmíněna podkapitola o hybridním zobrazování pomocí PET/CT a PET/MR, o kterých můžeme říct, že jsou stále dokonalejší a poskytují stále lepší kvalitu obrazu. V současné době je v naší zemi nainstalováno 15 PET/CT a 2 PET/MR přístrojů. V následujících několika letech by mělo dojít k další instalacím PET/CT skenerů (např. v Liberci).

V následujících kapitolách je popsána výroba radionuklidů v cyklotronu nebo v generátoru spolu se základními poznatky o radiofarmakách a jejich vlastnostech.

Do této bakalářské práce je zahrnut souhrn veškerých registrovaných PET radiofarmak (mimo  $^{18}\text{F}$ -florbetapiru a  $^{18}\text{F}$ -florbetabenu) v ČR. Mimo to jsou součástí i dvě radiofarmaka ( $^{11}\text{C}$ -MET a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC), která se budou využívat v naší zemi v blízké budoucnosti. Tento přehled PET radiofarmak byl vytvořen v kapitole Klinická praxe na základě kazuistik získaných z oddělení nukleární medicíny, které byly vypracovány na základě sběru dat ze tří PET/CT systémů (GE Discovery 600, Biograph mCT Flow, Siemens a Biograph 40 TrueV HD, Siemens). Mimo to jsou v této bakalářské práci popsána i jiná PET radiofarmaka využívaná ve světě spolu s novými potenciálními indikacemi

(např. využití  $^{18}\text{F}$ -FCH u hepatocelulárního karcinomu nebo  $^{13}\text{N}$ - $\text{NH}_3$  u mozkových nádorů).

Poslední kapitola teoretické části je věnována absolutním novinkám v oblasti PET radiofarmak. Lze zmínit radiofarmaka k diagnostice karcinomu prostaty. Důležité je zmínit v tomto ohledu registraci  $^{18}\text{F}$ -FCV jako radiofarmaka, které by se mělo stále víc využívat u karcinomu prostaty ve srovnání s  $^{18}\text{F}$ -FCH. Blízká budoucnost by měla přinést nová PET radiofarmaka založená na značení inhibitorů PSMA ( $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-HBED-CC a  $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007), která by měla být absolutní špičkou v hodnocení karcinomu prostaty. Mezi další zmíněná radiofarmaka v této kapitole jsou  $^{18}\text{F}$ -flurpiridaz,  $^{18}\text{F}$ -FES,  $^{18}\text{F}$ -B-MET,  $^{89}\text{Zr}$ -TX250,  $^{89}\text{Zr}$ -trastuzumab. Mimo to je zde představen nový radionuklid  $^{68}\text{Ga}$ .

## 8 SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

3D – trojrozměrný

AsC - Kyselina acetylsalicylová

ASC - systém alanin-serin-cystein

ASCT2- transportní systém alanin-serin-cystein 2

ATP – adenosintrifosfát

BGO – germaniová sůl bismutu

CT- výpočetní tomografie

ČR – Česká republika

DNA – deoxyribonukleová kyselina

GE – General Electric

GSO - gadolinium oxyorthosilikát

HCL – kyselina chlorovodíková

CHK – cholin kináza

CHO/NAA - cholin/ N-acetyl-asparát

i.v. intravenózně

IgM – imunoglobulin M

LAT1 - aminokyselinový transportní systém 1

LAT2 – aminokyselinový transportní systém 2

LSO - lutecium oxyorthosilikát

MR – magnetická rezonance

NaI(Tl) – jodid sodný aktivovaný thaliem

NECR – křivka popisující míru ekvivalentního šumu

OH-hydroxylová skupina

PET - pozitronová emisní tomografie

PRRT - peptido-receptorová radionuklidová terapie

PSA – prostatický specifický antigen

PSMA – prostatický specifický membránový antigen



SPECT - jedno-fotonová emisní výpočetní tomografie

$T_b$  – biologický poločas přeměny

$T_{ef}$  – efektivní poločas přeměny

$T_f$  – fyzikální poločas přeměny

TK1 – tymidin kináza 1

## 9 REFERENCE

- [1] Nukleární medicína Pavel Koranda a kolektiv. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.
- [2] PODZIMEK, František. Radiologická fyzika: fyzika ionizujícího záření. V Praze: České vysoké učení technické, 2013. ISBN 978-80-01-05319-5.
- [3] KUPKA, Karel, Jozef KUBINYI a Martin ŠÁMAL. Nukleární medicína. 6. vydání (2. vydání v Nakladatelství P3K). V Praze: P3K, 2015. ISBN 978-80-87343-54-8.
- [4] VOTRUBOVÁ, Jana. Klinické PET a PET/CT. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-619-9.
- [5] REICHL, Jaroslav. Cyklotron. Encyklopedie fyziky [online]. [cit. 2018-12-16]. Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/859-cyklotron>
- [6] ADAM, Jan, Pavel ANDRES a Karol BOLČÁK. Nová radiofarmaka a aplikace pozitronové emisní tomografie na Masarykově onkologické ústavu v Brně [online]. Brno, 2009 [cit. 2018-12-16]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/150/3487.pdf>
- [7] BĚLOHLÁVEK, Otakar. Hybridní zobrazování výpočetní a pozitronovou emisní tomografií. <https://www.internimedicina.cz>[online]. Praha, 2004 [cit. 2019-02-22]. Dostupné z: <https://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2004/02/03.pdf>
- [8] Informace pro pacienta - vyšetření na PET/MR (pozitronové emisní tomografii s magnetickou rezonancí). <https://www.fnbrno.cz>[online]. Brno [cit. 2018-12-25]. Dostupné z: <https://www.fnbrno.cz/areal-bohunice/klinika-radiologie-a-nuklearni-mediciny/pet-mr/t6163>

- [9] STRASMAJEROVÁ, Ivana. Hybridní zobrazovací přístroj PET/MRI v České republice. *Https://www.technickytydenik.cz/* [online]. 2015 [cit. 2018-12-25]. Dostupné z: [https://www.technickytydenik.cz/rubriky/medicinska-technika/hybridni-zobrazovaci-pristroj-pet-mri-v-ceske-republice\\_32748.html](https://www.technickytydenik.cz/rubriky/medicinska-technika/hybridni-zobrazovaci-pristroj-pet-mri-v-ceske-republice_32748.html)
- [10] Odd. nukleární medicíny - PET centrum. *Https://www.homolka.cz*[online]. Praha [cit. 2019-02-22]. Dostupné z: <https://www.homolka.cz/nase-oddeleni/11635-diagnosticky-program/11635-oddeleni-nuklearni-mediciny-a-pet-centrum-nm-pet/>
- [11] POWSNER, Rachel A., Matthew R. PALMER a Edward R. POWSNER. *Essentials of nuclear medicine physics and instrumentation*. Third edition. Chichester, West Sussex, UK: Wiley-Blackwell, 2013. ISBN 978-0-470-90550-0.
- [12] ULLMAN, Vojtěch. Radioizotopová scintigrafie. *AstroNuklFyzika* [online]. [cit. 2019-04-02]. Dostupné z: <http://astronuklfyzika.cz/Scintigrafie.htm#PET>
- [13] V Českých Budějovicích mají nejmodernější PET/CT kameru. *Trend magazín pro partnery a zákazníky společnosti Siemens Healthcare*. 2016, 3.(2.), 8-9.
- [14] Jihlavské onkologické centrum získalo nové PET/CT. *Trend magazín pro partnery a zákazníky společnosti Siemens Healthcare*. 2017, 4.(1.), 4-5.
- [15] FERDA, Jiří, Hynek MÍRKA, Jan BAXA a Alexander MALÁN. *Základy zobrazovacích metod*. Praha: Galén, [2015]. ISBN 978-80-7492-164-3.
- [16] CHERRY, Simon R., James A. SORENSON a Michael E. PHELPS. *Physics in nuclear medicine*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, c2012. ISBN 978-1-4160-5198-5.
- [17] KOWALSKY Richard J., Steven W. FALEN. *Radiopharmaceuticals in Nuclear Pharmacy and Nuclear Medicine*. Third edition. Washington, DC 20037-2985: American Pharmacist Association, 2011. ISBN 978-1-58212-118-5.

- [18] KONTROVÁ, Kateřina. 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza. *RadioMedic*[online]. RadioMedic [cit. 2019-03-23]. Dostupné z: <https://www.radiomedic.cz/odborne-info/2-18f-fdg/>
- [19] KUBINYI a Jozef PTÁČNÍK. PET/CT vyšetření u pacientů s karcinomem prostaty. *Urologie pro praxi* [online]. Praha: Ústav nukleární medicíny 1. LF UK a VFN, 2016 [cit. 2019-03-27]. Dostupné z: <https://www.urologiepropraxi.cz/pdfs/uro/2016/01/02.pdf>
- [20] [18F]fluorocholine PET/CT imaging of liver cancer: radiopathologic correlation with tissue phospholipid profiling. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2017 [cit. 2019-03-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407951/>
- [21] [18F]Fluorocholine. *National Center for Biotechnology Information*[online]. NCBI, 2004 [cit. 2019-03-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23563/>
- [22] Troubleshooting for F-18 Fluorocholine Synthesis: An Institutional Experience. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2018 [cit. 2019-03-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6194756/>
- [23] KHALIL, Magdy. *Basic science of PET imaging*. New York, NY: Springer Berlin Heidelberg, 2016. ISBN 978-3-319-40068-6.
- [24] SAHA, Gopal B. *Fundamentals of nuclear pharmacy*. 6th ed. New York: Springer, c2010. ISBN 9781441958594.
- [25] KONTROVÁ, Kateřina. 18F-3'-fluoro-3'-deoxy-thymidin. *RadioMedic*[online]. RadioMedic [cit. 2019-04-01]. Dostupné z: <https://www.radiomedic.cz/odborne-info/3-18fflt/>
- [26] FDA Reviews NDA for 18F-FDOPA in Congenital Hyperinsulinism. *The Journal of Nuclear Medicine*[online]. Reston: JNM, 2019 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/content/60/3/7N.full.pdf+html?sid=ad27a3ee-eeb1-4d0e-9fc4-1bbe4dc31563>
- [27] Multi-tracer PET imaging of bone metastases from paraganglioma: peripheral halo of uptake on 18F-FLT PET mismatching with central uptake of 18F-FDOPA, 18F-Fdopamine, and 18F-FDG. *National Center for Biotechnology*

*Information* [online]. NCBI, 2013 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3840388/>

[28] ŠVECOVÁ, Helena. O-(2-[18F]fluorethyl)-L-tyrosin. *RadioMedic* [online]. RadioMedic [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <https://www.radiomedic.cz/odborne-info/18ffet/>

[29] High yield [18F]FET production on AllinOne (Trasis) at commercial scale. *Trasis* [online]. Ans: Trasis [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <http://www.trasis.com/sites/trasis/files/Publications/High%20yield%20%5B18F%5DFET%20production.pdf>

[30] Performance of 18F-Fluoro-Ethyl-Tyrosine (18F-FET) PET for the Differential Diagnosis of Primary Brain Tumor: A Systematic Review and Metaanalysis. *The Journal of Nuclear Medicine* [online]. Reston: JNM, 2019 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/content/53/2/207.full.pdf>

[31] Spatial Relationship of Glioma Volume Derived from 18F-FET PET and Volumetric MR Spectroscopy Imaging: A Hybrid PET/MRI Study. *The Journal of Nuclear Medicine* [online]. JNM, 2017 [cit. 2019-04-03]. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/content/59/4/603.full?sid=a7581ffd-dd89-468d-b07c-e06e16368608>

[32] Molecular Mechanisms of Bone 18F-NaF Deposition. *National Center for Biotechnology Information*[online]. NCBI, 2010 [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3169430/>

[33] KONTROVÁ, Kateřina. 18F-fluorid sodný. *RadioMedic* [online]. RadioMedic [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.radiomedic.cz/odborne-info/18fnaf/>

[34] KONTROVÁ, Kateřina. [18F]FMISO. *RadioMedic* [online]. RadioMedic [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.radiomedic.cz/odborne-info/18ffmiso/>

[35] [18F]Fluoromisonidazole. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2005 [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23099/>

[36] 18F-Fluoromisonidazole in tumor hypoxia imaging. *National Center for Biotechnology Information*[online]. NCBI, 2017 [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5706929/>

- [37] Monitoring Tumor Hypoxia Using 18F-FMISO PET and Pharmacokinetics Modeling after Photodynamic Therapy. *Nature - International journal of science* [online]. Arizona: Nature, 2016 [cit. 2019-04-05]. Dostupné z: <https://www.nature.com/articles/srep31551#ref17>
- [38] *Nuclear oncology: pathophysiology and clinical applications*. New York: Springer, [2013]. ISBN 978-0-387-48893-6.
- [39] [18F]Fluciclovine PET discrimination between high- and low-grade gliomas. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2018 [cit. 2019-04-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6060188/>
- [40] Trends in oncologic hybrid imaging. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2018 [cit. 2019-04-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954767/>
- [41] Update on 18F-Fluciclovine PET for Prostate Cancer Imaging. *The Journal of Nuclear Medicine* [online]. JNM, 2018 [cit. 2019-04-06]. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/content/59/5/733.full?sid=053e0c56-f742-49c1-b67e-ad668a51fca0>
- [42] Diagnosis of Brain Tumors Using Amino Acid Transport PET Imaging with 18F-fluciclovine: A Comparative Study with L-methyl-11C-methionine PET Imaging. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2017 [cit. 2019-04-06]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5482923/>
- [43] Production of Fluciclovine F18 (FACBC) on a Siemens< PETNET GN Platform. *The Journal of Nuclear Medicine* [online]. JNM, 2017 [cit. 2019-04-06]. Dostupné z: [http://jnm.snmjournals.org/content/58/supplement\\_1/893](http://jnm.snmjournals.org/content/58/supplement_1/893)
- [44] Automated Quantification of 18F-Flutemetamol PET Activity for Categorizing Scans as Negative or Positive for Brain Amyloid: Concordance with Visual Image Reads. *The Journal of Nuclear Medicine*[online]. JNM, 2014 [cit. 2019-04-08]. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/content/55/10/1623.full?sid=95119a7f-49e8-4a1d-ba69-e39ddc87d6b1>
- [45] 18F-Labeled 6-methyl-2-(4'-fluorophenyl)-1,3-benzothiazole. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2009 [cit. 2019-04-08]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23586/>

[46] Příbalová informace: Informace pro zdravotníctví Professional; Vizamyl 400 MBq/ml, injekční roztok. *Státní ústav pro kontrolu léčiv* [online]. SÚKL [cit. 2019-04-08]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizamyl-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vizamyl-epar-product-information_cs.pdf)

[47] Flutemetamol (18F). *DRUGBANK* [online]. DRUGBANK, 2015 [cit. 2019-04-08]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09151>

[48] VIZAMYL. *EUROPEAN MEDICINES AGENCY* [online]. EMA, 2014 [cit. 2019-04-08]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vizamyl-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vizamyl-epar-public-assessment-report_en.pdf)

[49] Radiosyntheses using Fluorine-18: the Art and Science of Late Stage Fluorination. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2014 [cit. 2019-04-08]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4140448/>

[50] Spatial Normalization of 18F-Flutemetamol PET Images Using an Adaptive Principal-Component Template. *The Journal of Nuclear Medicine* [online]. JNM, 2018 [cit. 2019-04-08]. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/content/60/2/285.full?sid=f6e58d9f-c5e2-4ee9-a864-551e2a4e3b61>

[51] [11C]Acetate. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2005 [cit. 2019-04-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23334/>

[52] The clinical use of PET with 11C-acetate. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2011 [cit. 2019-04-10]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3478117/>

[53] [1-11C]Acetate PET. *TURKU PET CENTRE* [online]. Turku: TPC, 2008 [cit. 2019-04-10]. Dostupné z: [http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis\\_11c-acetate.html](http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis_11c-acetate.html)

[54] Combined Striatal Binding and Cerebral Influx Analysis of Dynamic 11C-Raclopride PET Improves Early Differentiation Between Multiple-System Atrophy and Parkinson Disease. *The Journal of Nuclear Medicine* [online]. JNM, 2010 [cit. 2019-04-11]. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/content/51/4/588.full?sid=fc8a6fc6-1ac7-4fc1-acdf-47e7d56a113d>

[55] Biodistribution and Radiation Dosimetry of the Dopamine D2 Ligand 11C-Raclopride Determined from Human Whole-Body PET. *The Journal of Nuclear Medicine* [online]. JNM, 2006 [cit. 2019-04-11]. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/content/47/2/313.full?sid=23c9f160-4c42-41c3-8a8f-80533c2e06e5>

[56] L-[11C]methionine PET. *TURKU PET CENTRE* [online]. Turku: TPC, 2017 [cit. 2019-04-12]. Dostupné z: [http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis\\_11c-methionine.html](http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis_11c-methionine.html)

[57] Evaluation of the Biodistribution of 11C-Methionine in Children and Young Adults. *The Journal of Nuclear Medicine* [online]. JNM, 2013 [cit. 2019-04-12]. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/content/54/11/1902.full>

[58] Pokroky ve vývoji PET radiofarmak pro pacienty v České republice. *Linkos* [online]. Brno: Klinická onkologie, 2016 [cit. 2019-04-12]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/418/5090.pdf>

[59] Radiofarmakum 11C-Methionin – moderní šetrná diagnostika mozku. *ATOM INFO.cz* [online]. ATOM INFO.cz, 2015 [cit. 2019-04-12]. Dostupné z: <http://atominfo.cz/2015/12/radiofarmakum-11c-methionin-moderni-setrna-diagnostika-mozku/>

[60] [13N]Ammonia. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2005 [cit. 2019-04-13]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK23075/>

[61] Calculation of left ventricular volumes and ejection fraction from dynamic cardiac-gated 15O-water PET/CT: 5D-PET. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2017 [cit. 2019-04-13]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5686036/>

[62] Rubidium chloride Rb-82. *DRUGBANK* [online]. DRUGBANK, 2015 [cit. 2019-04-15]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB09479>

[63] Application of 82Sr/82Rb generator in neurooncology. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2019 [cit. 2019-04-15]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6422714/>

[64] Prospective of 68Ga-Radiopharmaceutical Development. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2014 [cit. 2019-04-19]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3881227/>



- [65] Současné trendy ve využívání PET radiofarmak k onkologické diagnostice. *Linkos* [online]. Brno: Klinická onkologie, 2014 [cit. 2019-04-19]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/186/4505.pdf>
- [66] *Theranostics, gallium-68, and other radionuclides*. New York: Springer, 2012. ISBN 978-3-642-27993-5.
- [67] [68Ga]Ga<sup>3+</sup>. *TURKU PET CENTRE* [online]. Turku: TPC, 2015 [cit. 2019-04-19]. Dostupné z: [http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis\\_68ga.html](http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis_68ga.html)
- [68] Dotatate gallium Ga-68. *DRUGBANK* [online]. DRUGBANK, 2017 [cit. 2019-04-19]. Dostupné z: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB13925>
- [69] Quantification of [68Ga]DOTANOC PET. *TURKU PET CENTRE* [online]. Turku: TPC, 2014 [cit. 2019-04-19]. Dostupné z: [http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis\\_68ga-dotanoc.html](http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis_68ga-dotanoc.html)
- [70] Quantification of [68Ga]DOTATOC PET. *TURKU PET CENTRE* [online]. Turku: TPC, 2014 [cit. 2019-04-19]. Dostupné z: [http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis\\_68ga-dotatoc.html](http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis_68ga-dotatoc.html)
- [71] Can Early Dynamic Positron Emission Tomography/Computed Tomography Obviate the Need for Postdiuresis Image in 68Ga-PSMA-HBED-CC Scan for Evaluation of Prostate Adenocarcinoma?. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2018 [cit. 2019-04-24]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6011556/>
- [72] SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU: SomaKit TOC 40 mikrogramů kit pro radiofarmakum. *EUROPEAN MEDICINES AGENCY* [online]. EMA [cit. 2019-04-25]. Dostupné z: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/somakit-toc-epar-product-information\\_cs.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/somakit-toc-epar-product-information_cs.pdf)
- [73] Detection Efficacy of 18F-PSMA-1007 PET/CT in 251 Patients with Biochemical Recurrence of Prostate Cancer After Radical Prostatectomy. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2019 [cit. 2019-04-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6424235/>
- [74] Trends in oncologic hybrid imaging. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2018 [cit. 2019-04-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5954767/>

[75] F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2016 [cit. 2019-04-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5323462/>

[76] 18F fluoroestradiol. *RICHTLIJNENDATABASE* [online]. Utrecht: RICHTLIJNENDATABASE [cit. 2019-04-26]. Dostupné z: [https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde\\_documenten/f/17278/18F%20Fluoroestradiol.pdf](https://richtlijndatabase.nl/gerelateerde_documenten/f/17278/18F%20Fluoroestradiol.pdf)

[77] Estrogen receptor binding (FES PET) and glycolytic activity (FDG PET) predict progression-free survival on endocrine therapy in patients with ER+ breast cancer. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2016 [cit. 2019-04-26]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5183531/>

[78] Flurpiridaz F-18 May Expand PET for Myocardial Perfusion Imaging. *Diagnostic and Interventional Cardiology*[online]. DAIC, 2013 [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: <https://www.dicardiology.com/article/flurpiridaz-f-18-may-expand-pet-myocardial-perfusion-imaging>

[79] Quantification of myocardial perfusion using [18F]Flurpiridaz. *TURKU PET CENTRE* [online]. Turku: TPC, 2010 [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: [http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis\\_18f-flurpiridaz.html](http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/analysis_18f-flurpiridaz.html)

[80] Flurpiridaz F 18. *Lantheus* [online]. North Billerica: Lantheus [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: <http://www.lantheus.com/pipeline/flurpiridaz-f-18/>

[81] Absolute Quantitation of Myocardial Blood Flow in Human Subjects with or without Myocardial Ischemia using Dynamic Flurpiridaz F 18 Positron Emission Tomography. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2014 [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315668/>

[82] Zirconium in PET studies. *TURKU PET CENTRE* [online]. Turku: TPC, 2017 [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: <http://www.turkupetcentre.net/petanalysis/zirconium.html>

[83] Alternative Chelator for 89Zr Radiopharmaceuticals: Radiolabeling and Evaluation of 3,4,3-(LI-1,2-HOPO). *National Center for Biotechnology*

*Information* [online]. NCBI, 2014 [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4059252/>

[84] TX250. *Telix* [online]. Melbourne: Telix, 2019 [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: <http://www.telixpharma.com/pipeline/telix-assets/>

[85] Současné trendy ve využívání PET radiofarmak k onkologické diagnostice. *Linkos* [online]. Brno: Klinická onkologie, 2014 [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/klinicka-onkologie/186/4505.pdf>

[86] One-step synthesis of an <sup>18</sup>F-labeled boron-derived methionine analogue – a substitute for <sup>11</sup>C-methionine?. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2019 [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5831531/>

[87] Diagnostic accuracy of <sup>13</sup>N-ammonia PET, <sup>11</sup>C-methionine PET and <sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose PET: a comparative study in patients with suspected cerebral glioma. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2019 [cit. 2019-04-27]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6454631/>

[88] Production of Long Lived Parent Radionuclides for Generators: <sup>68</sup>Ge, <sup>82</sup>Sr, <sup>90</sup>Sr and <sup>188</sup>W. *International Atomic Energy Agency* [online]. Vídeň: IAEA, 2010 [cit. 2019-04-29]. Dostupné z: [https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1436\\_web.pdf](https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/Pub1436_web.pdf)

[89] Generator-produced rubidium-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging – From basic aspects to clinical applications. *ScienceDirect* [online]. ScienceDirect, 2010 [cit. 2019-04-29]. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0914508710000109>

[90] Review of <sup>18</sup>F-FDG Synthesis and Quality Control. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2006 [cit. 2019-04-29]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3097819/>

[91] <sup>18</sup>F-FDOPA PET/MRI for monitoring early response to bevacizumab in children with recurrent brain tumors. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2018 [cit. 2019-05-01]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5909807/>

[92] Safety and accuracy of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC PET/CT in children and young adults with solid tumors. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2017 [cit. 2019-05-02]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5698616/>

[93] Comparison of  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT for Detection of Skull-Base Invasion and Osseous Metastases in Nasopharyngeal Carcinoma. *National Center for Biotechnology Information* [online]. NCBI, 2018 [cit. 2019-05-03]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6145050/>

[94] [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC a jeho perspektivy v ČR. *RadioMedic* [online]. RadioMedic, 2016 [cit. 2019-05-09]. Dostupné z: <https://www.radiomedic.cz/wp-content/uploads/2016/07/68-GADOTATOC-Trebic-MM.pdf>

## 10 SEZNAM POUŽITÝCH OBRÁZKŮ

Obrázek 1 Princip snímání PET, upraveno z [3].....	21
Obrázek 2 Rozdíl mezi nekorigovaným obrazem (vpravo) a obrazem s provedenou korekcí na zeslabení, upraveno z [3] .....	23
Obrázek 3Přehled typů koincidencí s NECR křivkou, upraveno z [16] .....	24
Obrázek 4 Dosah pozitronů ve tkáni a odchylka letu anihilačních fotonů, upraveno z [12].....	26
Obrázek 5Time of flight pro PET, upraveno z [11].....	27
Obrázek 6Vyšetření na hybridním přístroji PET/CT s <sup>18</sup> F-FDG zobrazující karcinom rekta se zřejmými metastázami v peritoneu. Dvojice obrázku vlevo znázorňuje čistý PET obraz, uprostřed PET/CT obraz a vlevo čistý CT obraz, upraveno z [15].....	28
Obrázek 7 Obr. 7 –PET/CT Hybridní přístroj v PET centrum v Nemocnici Na Homolce, upraveno z [10].....	29
Obrázek 8 PET/MRI hybridní přístroj v Plzni, upraveno z [9] .....	31
Obrázek 9 Popis schématu cyklotronu, upraveno z [5].....	32
Obrázek 10 <sup>82</sup> Sr/ <sup>82</sup> Rb generátor, upraveno z [89] .....	34
Obrázek 11 Schéma molekuly radiofarmaka, upraveno z [3] .....	35
Obrázek 12 Syntéza <sup>18</sup> F-FDG nukleofilní reakcí, upraveno z [49].....	40
Obrázek 13 Chyby při vyšetření s <sup>18</sup> F-FDG, vlevo hyperinzulinémie s hypoglykemií vedoucí k zvýšenému vychytávání radiofarmaka ve svalech, uprostřed hyperglykémie má za následek zvýšenou eliminaci <sup>18</sup> F-FDG do moči (uprostřed), vpravo aktivace „hnědého tuku“ vlivem chladu .....	41
Obrázek 14 Lymfom s výrazně zvýšeným vychytáváním <sup>18</sup> F-FDG v postižených lymfatických uzlinách (vlevo) a stav po léčbě bez viditelné akumulace radiofarmaka, upraveno z [3] .....	42
Obrázek 15 PET/CT vyšetření s <sup>18</sup> F-FDG infikované aneurysma aorty, upraveno z [3].....	43

Obrázek 16 $^{18}\text{F}$ -flurocholin při detekci primárního hepatocelulárního karcinomu lokalizovaného v pravém laloku, transversální řezy PET (A), PET/CT (B) a projekce trupu o maximální intenzitě (C), upraveno z [20].....	45
Obrázek 17 PET/CT- $^{18}\text{F}$ (FLT) zobrazuje zvýšenou akumulaci v primárním tumoru, stejně tomu tak je v lymfatických uzlinách situovaných v hilech a mediastinu, upraveno z [23].....	47
Obrázek 18 Patrné mnohočetné metastázy přítomné v játrech, plicích a kostech od primárního paragangliomu, upraveno z [27] .....	50
Obrázek 19 Astrocytom vykazující zvýšenou akumulaci $^{18}\text{F}$ -FET (vlevo), abnormální hodnoty cholin/ N-acetyl-asparátu (CHO/NAA) ve znázorněné lézi (uprostřed) a spojení dvou prvního a druhého obrázku (vpravo), kdy modrá barva znázorňuje $^{18}\text{F}$ -FET, červená hodnotu CHO/NAA a žlutá průnik obou dvou, upraveno z [30] .....	52
Obrázek 20 Glioblastom zvýrazněný gadoliniem T1 (a) a T2 vážené (b) MRI snímky, PET zobrazení pomocí $^{18}\text{F}$ -FMISO (c), upraveno z [38].....	54
Obrázek 21 Zobrazení postiženého skeletu metastázami karcinomu prostaty $^{18}\text{F}$ -NAF, upraveno z [23].....	56
Obrázek 22 Oligodendrogliom druhého stupně zvýrazněný gadoliniem v obrazu T1 (A), FLAIR (B), PET vyšetření s $^{11}\text{C}$ -methioninem (C) a s $^{18}\text{F}$ -fluciclovinem (D), upraveno z [42].....	58
Obrázek 23 Invazivní lobulární karcinom s metastázou v pravé axilární lymfatické uzlině vykazující zvýšenou akumulaci $^{18}\text{F}$ -fluciclovinu oproti $^{18}\text{F}$ -FDG, upraveno z [40] .....	58
Obrázek 24 Charakteristický model akumulace $^{18}\text{F}$ -flutemetanolu od negativního případu (vlevo nahoře) po nejvíce pozitivní případ (vpravo dole), upraveno z [50].....	60
Obrázek 25 Zobrazení karcinomu prostaty pomocí $^{11}\text{C}$ -acetátu, upraveno z [52].....	63

Obrázek 26 Ukázka distribuce $^{11}\text{C}$ -raclopride u zdravého člověka (nahore), u pacienta s multisystémovou atrofií (uprostřed) a Parkinsonovou chorobou (dole), upraveno [54] .....	65
Obrázek 27 PET zobrazení gliomu ve frontálním laloku pomocí $^{18}\text{F}$ -FDG (vlevo) a $^{11}\text{C}$ -Methionin (vpravo), upraveno z [23] .....	67
Obrázek 28 35-letý pacient s patrnými metastázemi do jater od primárního nádoru v pankreatu. Zobrazení pomocí $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE, které odhaluje zvýšený expresi somatostatinu v metastatických ložiskách s centrální nekrózou, upraveno z [23].....	73
Obrázek 29 Šipka na PET/CT snímku ukazující na ložisko o zvýšené akumulaci $^{18}\text{F}$ -PSMA-1007 pod močovým měchýřem, upraveno z [73].....	77
Obrázek 30 Sledování endokrinní terapie u karcinomu prsu. Stav před léčbou, kde jsou patrná mnohočetná, metastatická ložiska v hrudní stěně se zvýšenou akumulací $^{18}\text{F}$ -FES (nahore) a stav po léčbě, kdy je zřejmá metabolická regrese metastáz, což znamená, že léčivo zasáhlo cíl, upraveno z [74] .....	78
Obrázek 31 Pacient č.1 s $^{18}\text{F}$ -FDG, zvýšená akumulace ve sternu (vpravo) a hrudním obratli (vlevo).....	85
Obrázek 32 PET snímek ve zvoleném rozsahu (vlevo) a PET/CT snímek s $^{18}\text{F}$ -FDG, kde je patrný nemalobuněčný plicní karcinom (vpravo) .....	87
Obrázek 33 Zvýšená akumulace $^{18}\text{F}$ -FLT v ložisku parientálně vpravo v přední stěně pooperační dutiny .....	88
Obrázek 34 PET/CT vyšetření neodhalující žádné ložisko se zvýšenou mitotickou aktivitou .....	89
Obrázek 35 Zvýšená akumulace $^{18}\text{F}$ -FCH v obou lalocích prostaty a invazí do semenných váčků (vlevo) a patrná metastáza v L5 se zvýšeným vychytáváním $^{18}\text{F}$ -FCH (vpravo).....	91
Obrázek 36 PET obrázek v zvoleném rozsahu bez přítomných ložisek se zvýšenou akumulací $^{18}\text{F}$ -FCH (vlevo), PET/CT snímek bez zvýšeného	

vychytávání $^{18}\text{F}$ -FCH zobrazující regresi tumoru prostaty oproti stavu před zahájením léčby (vpravo).....	92
Obrázek 37 Šipky na levém obrázku ukazují na místa (intervertebrální klouby L5/S1 a pravý okraj obratlových těl L5/S1) se zvýšenou osteblastickou aktivitou. Zvýšená akumulace radiofarmaka v oblasti vlevo při okraji obratlových těl Th12/L1 a vlevo při okraji obratlových těl L4/5 (vpravo).....	93
Obrázek 38 Zvýšená akumulace $^{18}\text{F}$ -NaF v pravém druhém žeburu (nahore) a v pravé kosti kyčelní, upraveno z [93] .....	94
Obrázek 39 Přítomná akumulace radiofarmaka v bílé i šedé kůře mozkové, zejména ve frontální části (vlevo) a parientální části (vpravo), což svědčí pro pozitivní nález z hlediska přítomnosti beta-amyloidu .....	95
Obrázek 40 Bez patologické akumulace radiofarmaka svědčící pro Alzheimerovu chorobu na obou snímcích .....	97
Obrázek 41 Řez pánví zobrazující prostatu bez zvýšené akumulace radiofarmaka, CT (vlevo) a PET/CT (vpravo).....	98
Obrázek 42 PET/CT v celém zvoleném rozsahu (nahore) a PET/CT řez malou pánví (dole). Šipky ukazující na ložisko se zvýšenou akumulací $^{18}\text{F}$ -FCV v místě postižené LU .....	100
Obrázek 43 Zvýšená akumulace $^{18}\text{F}$ -FDOPA v ložisku uloženém vpravo v oblasti thalamu. Stav před léčbou bevacizumabem (vlevo) a stav po čtyřech týdnech léčby s patrnou regresí tumoru (vpravo), upraveno z [91] .....	101
Obrázek 44 Zvýšená akumulace $^{11}\text{C}$ -MET vpravo ve frontálním laloku svědčící pro nádor mozku (vpravo) a T2-vážený obraz na MR (vlevo), upraveno z [87].....	101
Obrázek 45 PET/CT – zvýšené vychytávání $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC v částečně kalcifikované adrenální lézi pravé nadledviny (nahore-černá šipka), zvýšená akumulace radiofarmaka v parakaválním uzlu svědčící pro progresi tumoru (dole-červená šipka), upraveno z [92] .....	102



## 11 SEZNAMU POUŽITÝCH TABULEK

Tabulka 1 Přehled používaných radionuklidů s jejich poločasy, energiemi a doletem ve tkáni, upraveno z [12] .....	20
Tabulka 2 Přehled reakcí pro získání $^{18}\text{F}$ , upraveno z [49] .....	38

