

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Veronika Štrublíková

## **Radiofarmaka pro PET/CT**

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Jolana Pokorná

Olomouc 2018

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc

-----  
podpis

Na tomto místě bych ráda poděkovala hlavně své vedoucí Mgr. Jolaně Pokorné za odborné vedení této bakalářské práce, za ochotu, trpělivost a cenné rady při tvorbě tohoto textu.

## ANOTACE

**Typ závěrečné práce:** Bakalářská práce  
**Téma práce:** Radiofarmaka pro PET/CT  
**Název práce:** Radiofarmaka pro PET/CT  
**Název práce v AJ:** Radiopharmaceuticals for PET/CT  
**Datum zadání:** 2017-06-01  
**Datum odevzdání:** 2018-04-30  
**Vysoká škola, fakulta, ústav:**

Univerzita Palackého v Olomouci  
Fakulta zdravotnických věd  
Ústav radiologických metod

**Autor práce:** Veronika Štrublíková  
**Vedoucí práce:** Mgr. Jolana Pokorná  
**Oponent práce:** MUDr. Lenka Henzlová, Ph.D.

**Abstrakt v ČJ:** Tato bakalářská práce se zabývá a shrnuje aktuální poznatky o radiofarmacích pro PET/CT. Z počátku se práce věnuje pozitronové emisní tomografii (PET) a hybridnímu zobrazování se zaměřením na její historii a fyzikální principy. Dále je práce zaměřena na proces vzniku radiofarmak pro PET/CT – výrobu radionuklidů, výrobu a přípravu radiofarmak. Práce se věnuje klinickému využití radiofarmak v praxi, popisuje jednotlivě jejich vlastnosti a využití.

**Abstrakt v AJ:** This bachelor thesis summarizes and deals with contemporary knowledge of radiopharmaceuticals for PET/CT. From the beginning the work is devoted to Positron emission tomography (PET) and hybrid imaging focusing on its history

and physical principles. Furthermore, the thesis focuses on the process of penetration of radiopharmaceuticals for PET/CT – production of radionuclides, production and preparation of radiopharmaceuticals. The thesis is dedicated to clinical use of radiopharmaceuticals in practice and describes its features and usage individually.

**Klíčová slova v ČJ:**

Nukleární medicína, pozitronová emisní tomografie, PET/CT, radiofarmakum, radiofarmaka pro PET/CT, radionuklid, cyklotron, jaderný reaktor, generátor,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukóza,  $^{18}\text{F}$ -florid sodný,  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidin,  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -cholin.

**Klíčová slova v AJ:**

Nuclear medicine, positron emission tomography, PET / CT, radiopharmaceuticals, radiopharmaceuticals for PET / CT, radionuclide, cyclotron, nuclear reactor, generator,  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose,  $^{18}\text{F}$ -sodium fluoride,  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidine,  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -choline.

**Rozsah:**

44 stran

# Obsah

<b>Úvod</b> .....	7
<b>1 Pozitronová emisní tomografie a hybridní zobrazování</b> .....	9
1.1 Historie PET.....	10
1.2 Fyzikální principy PET.....	11
1.3 Princip hybridního zobrazování PET/CT.....	13
1.4 Úloha radiologického asistenta při PET/CT vyšetření.....	14
<b>2 Radiofarmaka pro PET/CT</b> .....	16
2.1 Radionuklidy.....	16
2.2 Výroba a příprava radiofarmak.....	20
2.3 Fluor-18 radiofarmaka.....	22
2.4 Uhlík-11 radiofarmaka.....	23
<b>3 Klinické využití PET/CT radiofarmak</b> .....	25
3.1 <sup>18</sup> F-fluorodeoxyglukóza (FDG).....	26
3.2 <sup>18</sup> F-fluorid sodný.....	33
3.3 <sup>18</sup> F-fluorothymidin (FLT).....	34
3.4 <sup>18</sup> F-DOPA.....	35
3.5 <sup>18</sup> F-cholin (FCH).....	37
<b>Závěr</b> .....	38
Referenční seznam.....	39
Seznam zkratk.....	42
Seznam tabulek.....	43
Seznam obrázků.....	44

## Úvod

Nukleární medicína je významným oborem v moderní medicíně, a to především díky svému účelu v in vivo zobrazování důležitých procesů v lidském organismu. Toto je možné za pomoci využití radiofarmak, specifických látek značených radioaktivním nuklidem, jejichž distribuci v těle lze vizualizovat pomocí speciálních skenerů a na základě fyziologických zákonitostí interpretovat diagnózu. Tento neustále se rozvíjející lékařský obor má nezastupitelnou roli v diagnostice, léčbě i prevenci řady nejen onkologických onemocnění. Metody nukleární medicíny vynikají schopností poskytovat informace o funkci orgánů a průběhu fyziologických i patofyziologických dějů.

Pozitronová emisní tomografie (PET) patří k moderním metodám molekulárního zobrazování, tato neinvazivní metoda umožňuje lékařům studovat procesy v lidském těle díky radioaktivně značeným radiofarmakům a velmi přesně diagnostikovat rozmanité poruchy a neobvyklé úkazy. V kombinaci s výpočetní tomografií (CT) patří ke stěžejním zobrazovacím metodám nejen onkologické diagnostiky.

Hybridní zobrazování PET/CT se v rámci zobrazovacích metod řadí k nejmodernějším. Spojuje výhody obou dnes již rutinně používaných metod PET a CT. Díky tomuto hybridnímu zobrazování lze získat jak metabolický tak i morfologický obraz tkáně v průběhu jednoho vyšetření. Plnohodnotné CT přístroje zabudované do hybridních kompletů poskytují anatomické a morfologické zhodnocení vyšetřované oblasti a plnohodnotné PET kamery poskytují funkční informaci a objasňují etiologii morfologicky nejednoznačných obrazů CT.

PET/CT vyšetření se velkou mírou podílí na onkologické diagnostice. V České republice každým rokem narůstá incidence nádorových onemocnění, úmrtnost se však mírně snižuje. Na snižování úmrtnosti se především podílí pokrok v léčebných metodách, nová farmaka, moderní radioterapie i imunoterapie. Velmi významnou měrou přispívá ke snižování úmrtnosti posun doby záchytu nádorů do časných stádií. FDG PET/CT díky vysoké citlivosti a celkové přesnosti zobrazování nádorových ložisek umožňuje diagnostikovat časná stádia nádorových onemocnění. Celosvětově nejčastěji užívaným radiofarmakem v PET/CT diagnostice je 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glukóza (FDG) (Adam et al., 2014, s. 129), (Adam et al., 2016, s. 95), (Votrubová et al., 2009, s. 3).

Díky těmto poznatkům jsem si před zpracováním bakalářské práce položila následující otázky: Na jakém principu funguje PET/CT zobrazování a jaká je jeho historie? Jaké radionuklidy se používají při výrobě radiofarmak určených k PET/CT zobrazování a jak probíhá jejich výroba? Jaká radiofarmaka se při PET/CT vyšetření používají v České republice? Jaké je klinické využití těchto radiofarmak v praxi? Jakou úlohu zastává radiologický asistent během PET/CT vyšetření? Jaké jsou nejnovější poznatky o radiofarmacích pro PET/CT?

V závislosti na stanovených otázkách byly vytyčeny cíle práce:

1. Shrnout aktuální dohledané poznatky o historii a principech PET a PET/CT.
2. Shrnout a přehledně uvést aktuální dohledané poznatky o radiofarmacích pro PET/CT.
3. Shrnout aktuální dohledané poznatky o klinickém využití PET/CT radiofarmak.

Pro stanovení cílů bakalářské práce a uvedení do tématu byla nastudována tato vstupní literatura:

BĚLOHLÁVEK, Otakar. *Pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou (FDG PET): atlas příkladů klinického využití = Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG PET)*. Praha: Lacomed, 2003. ISBN 80-239-1061-2.

KORANDA, Pavel. *Nukleární medicína*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.

KRAFT, Otakar a Jan PEKÁREK. *Radiofarmaka: skriptum*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, 2014. ISBN 978-80-7464-523-5.

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.

VOTRUBOVÁ, Jana. *Klinické PET a PET/CT*. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-619-9.

Přehled aktuálních poznatků a informací v mé práci byl vytvořen na základě rešeršní činnosti odborných zdrojů. K vyhledávání odborné literatury a článků byly použity databáze Medvik, EBSCO, PubMed a Google Scholar a dále také katalogy knihovny Univerzity Palackého v Olomouci a Vědecké knihovny v Olomouci. Vyhledávacím jazykem byla zvolena čeština a angličtina.

Pro rešeršní činnost byla použita tato klíčová slova: PET/CT, pozitronová emisní tomografie / positron emission tomography, radionuklid / radionuclide, radiofarmaka / radiopharmaceuticals, radiofarmaka pro PET/CT / radiopharmaceuticals for PET/CT,  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{18}\text{F}$ -fluorid sodný,  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidin,  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -cholin.



# 1 Pozitronová emisní tomografie a hybridní zobrazování

Pozitronová emisní tomografie (PET) představuje velmi dynamicky se rozvíjející diagnostickou zobrazovací metodu v celosvětovém kontextu klinické medicíny (Bělohlávek et al., 2003, s. 4). Řadí se k nejmodernějším současným metodám molekulárního zobrazování, která poskytuje neinvazivní prostředek k diagnóze, studiu a monitorování lidského organismu. V současnosti patří k hlavním zobrazovacím metodám používaným pro účely onkologie, kardiologie, neurologie i dalších vědních medicínských oborů. Spojením principu výpočetní tomografie (CT) a pozitronové emise byly položeny základy pro pozitronovou emisní tomografii (Adam et al., 2009, s. 95).

PET je založeno na indikátorovém principu, což znamená, že pacientovi je intravenózně podáno malé množství radiofarmaka, které je distribuováno v organismu a to v závislosti na jeho biologických vlastnostech. Následně je detekováno záření z něj vycházející speciální kamerou a počítačem jsou rekonstruovány řezy představující rozložení radioaktivity v těle pacienta. Jedná se tedy o detekování specifické funkce zkoumané oblasti lidského těla, nikoli jen o zobrazení jeho struktury. Samozřejmě záleží na typu použitého radiofarmaka (Bělohlávek, Fencel, 2004, s. 61).

CT dnes představuje nejrozšířenější zobrazovací modalitu. K zobrazování je využívána rotující rentgenka ozařující protilehlé detektory. Mezi detektory a rentgenkou je umístěno lehátko s pacientem, které se v případě spirálního CT kontinuálně pohybuje v axiálním směru. Výsledkem vyšetření jsou stovky počítačem vygenerovaných řezů, které na sebe navazují. Tyto řezy nesou informaci, jak mnoho je v jednotlivých místech těla vychytáváno rentgenové záření, to znamená, jaké jsou v těle jednotlivé density tkání (Bělohlávek, Fencel, 2004, s. 61).

Hybridní skener PET/CT se skládá z plnohodnotného spirálního CT skeneru s řadami keramických detektorů a z PET kamery. Vyhodnocovací zařízení umožňuje zobrazování řezů z CT a PET a navíc i plynulou fúzi obou modalit v jednom obrazu (Bělohlávek, Fencel, 2004, s. 61, 62). Hybridní zobrazování pozitronovou emisní tomografií (PET) v kombinaci s výpočetní tomografií (CT) sdružuje výhody obou metod. Díky hybridnímu PET/CT lze získávat obrazy tkáně jak morfologické, tak i metabolické a to během jednoho vyšetření (Votrubová et al., 2009, s. 3).

## 1.1 Historie PET

V roce 1973 byl týmem z Pensylvánské univerzity (Penn - University of Pennsylvania, USA) publikován první koncept pozitronové emisní tomografie využívající fluorodeoxyglukózy (FDG-PET). Především se tento tým se zaměřil na studium možností metody v diagnostice onemocnění centrálního nervového systému. Během následujících dvou let Alfred Wolf se svým výzkumným týmem v Brookhavenské národní laboratoři zdokonalili schéma syntézy FDG a zahájili studie pro využití FDG v humánní diagnostice. V roce 1976 bylo na Pensylvánské univerzitě provedeno první humánní FDG-PET vyšetření mozku a těla, které potvrdilo využitelnost nové zobrazovací metody. V průběhu osmdesátých let se potvrdil význam PET ve vyšetřování neuropsychiatrických onemocnění. V devadesátých letech byl dokázán význam FDG-PET v diagnostice onkologických onemocnění. Dnes činí vyšetřování maligních tumorů a diferenciální diagnostika maligních a benigních lézí více než 90 % indikací k PET i PET/CT vyšetření. V roce 1998 se objevil první prototyp PET/CT skeneru a v roce 2001 bylo PET/CT využíváno ke komerčnímu využití (Votrubová et al., 2009, s. 7).

V České republice bylo provedeno první PET vyšetření v srpnu roku 1999 v Nemocnici Na Homolce. V roce 2003 byl v téže nemocnici zahájen provoz prvního hybridního PET/CT přístroje (Bělohávek et al., 2004, s. 9).

Hybridní zobrazování kombinuje metabolický indikátorový princip využívající aplikaci radiofarmaka s principem morfologického zobrazení. Díky úspěšnému široce klinicky použitelnému PET/CT se začalo uvažovat, zda je účelné a také technicky možné spojit v jednu hybridní zobrazovací modalitu pozitronovou emisní tomografií a magnetickou rezonancí. Magnetická rezonance (MR) je v současnosti důležitou zobrazovací metodou centrální nervové soustavy u onemocnění nádorových, zánětlivých i degenerativních. Významná je i diagnostika MR u onkologických onemocnění v oblastech hlavy a krku, trupu, skeletu. První PET/MR přístroj byl zkonstruován o 10 let později po PET/CT. První PET/MR v České republice je v provozu od roku 2015 na Klinice zobrazovacích metod v Plzni (Ferda et al., 2018, s. 353).

## 1.2 Fyzikální principy PET

### Radioaktivní přeměna $\beta^+$

Při PET zobrazování se využívají pozitronové radionuklidy, které se vyznačují  $\beta^+$  rozpadem, kdy se transformuje proton na neutron, pozitron a neutrino. Pozitron je forma antihmoty, která nemůže trvale existovat v hmotném prostředí. Na konci dráhy pozitronu dojde k interakci s elektronem okolní hmoty a následuje jejich zánik – dochází k tzv. anihilaci, která je provázena emisí dvou kvant záření gama o energii 511 keV. Obě tato kvanta se z místa anihilace pohybují rozdílným směrem po přímce. Dojde-li k dopadu obou těchto kvant na PET detektor, zanesou se jako bod, jež je součástí výsledného obrazu (Bělohávek in Votrubová, 2009, s. 13). Detektory PET jsou proto zapojeny v koincidenčním obvodu, přístroj tedy detekuje pouze impulzy, které na dvojici protilehlých detektorů dolétly současně, tedy v rámci koincidenčního časového okna. Takto se získá informace o poloze dopadu fotonů v detektoru, ale i o směru jejich příletu (Koranda et al., 2014, s. 30, 31).

### Princip snímání dat

PET používá radiofarmaka značená pozitronovými zářiči (nejčastěji  $^{18}\text{F}$ ). Radiofarmaka při své radioaktivní přeměně vyzařují pozitron, ten se v pacientově těle pohybuje po klikaté trajektorii a postupně ztrácí svou kinetickou energii. Jak již bylo zmíněno, na konci dráhy pozitron anihiluje za vzniku dvou fotonů gama. Tato gama kvanta vylétají z pacienta v opačném směru a téměř současně dopadají na detektor. Detektory PET jsou kruhově uspořádány okolo pacienta a detekují jednotlivé anihilační fotony. Skládají se z většího množství scintilačních krystalů, které jsou složeny z látek s vyšším atomovým číslem a větší hustotou, než mají detektory, využívané pro snímání jednofotonových zářičů (Kupka et al., 2015, s. 33). Původně těmito látkami byly bismut-germanátové krystaly (BGO), jež se vyznačovaly vysokou absorpční schopností, vysokou citlivostí a dobrým prostorovým rozlišením. Dnes už se používají materiály s lepšími vlastnostmi. Jedná se o gadolinium oxyorthosilikát (GSO) a lutecium oxyorthosilikát (LSO) (Bělohávek in Votrubová, 2009, s. 13). Přesná elektronika PET dokáže rozeznat, které dva fotony k sobě patří, a tím vzniká tzv. přímka odezvy. Přímky odezvy jsou primárním signálem akvizice PET. Tyto přímky vstupují do matematické rekonstrukce, výstupem rekonstrukcí jsou sady transaxiálních řezů (Kupka et al., 2015, s. 33).

## **Zpracování dat**

### *Rekonstrukce dat*

Souřadnice koincidenčních přímek nasnímaných při vyšetření jsou rekonstruovány do transaxiálních řezů. Reorientací těchto řezů lze získat řezy koronární, sagitální a šikmé. Do konce 20. století se v praxi pro rekonstrukci využívala filtrovaná zpětná projekce (FBP). Při PET s FDG je dosahováno výrazných rozdílů v koncentracích radiofarmaka v nádoru či močovém měchýři oproti okolním tkáním. FBP je však pro klinickou praxi méně vhodná, jelikož při ní dochází k hvězdicovým artefaktům v okolí ložisek s vysokou akumulací radiofarmaka, a to může vézt k přehlédnutí drobných ložisek v blízkosti větších. Výhodou FBP je malá výpočetní náročnost. Časem se tato výhoda stala nepodstatnou díky rychlému rozvoji počítačů. FBP tak byla nahrazena výpočetně náročnými iterativními metodami, ve kterých se tyto artefakty nevyskytují (Votrubová et al., 2009, s. 16).

### *Vizualizace dat*

Výstupem PET je trojice objemů dat. Objemem dat je množina voxelů. Voxel je elementární objemová jednotka se známými prostorovými souřadnicemi, které nesou příslušnou informaci. První informace udává naměřenou aktivitu radiofarmaka bez korekce na absorpci, druhá informace představuje aktivitu korigovanou na absorpci a třetí informace je absorpční koeficient, na základě kterého se korigovalo. Všechny tři objemy dat jsou zobrazitelné a využívají se k diagnostickým účelům (Bělohávek et al., 2004, s. 15). Konzole počítačů umožňují vyobrazit veškeré řezy a používat běžné zobrazovací nástroje. Oblíbeným zobrazením je tzv. Maximum Intensity Projections (MIP). Jde o pseudotřírozměrné vyobrazení otáčejícího se pacienta, na kterém jsou vyznačena ložiska se zvýšenou akumulací. Další možností je tzv. fúze obrazů, která umožňuje hybridní zobrazení dvou objemů naráz (Votrubová et al., 2009, s. 16).

### *Kvantifikace dat*

PET skenery umožňují určovat aktivitu v jednotkách  $\text{Bq/cm}^3$  a to díky tomu, že jsou kalibrovány v absolutních jednotkách aktivity. Toho se užívá ke kvantifikaci metabolického obratu podaných radiofarmak s využitím matematického modelování ve výzkumných aplikacích. Tato metoda je velice náročná a pracná a vyžaduje znalost průběhu aktivity v arteriální krvi, kvůli tomu je nutné během vyšetření odebrat velké množství vzorků krve. Pro praxi tedy není vhodná. Místo ní se určuje tzv. SUV (Standartized Uptake Value), jedná se

o naměřenou aktivitu v cílové tkáni, vztaženou k aplikované aktivitě a dále k hmotnosti, k povrchu nebo k jiným parametrům vyšetřovaného pacienta (Votrubová et al., 2009, s. 16).

### **1.3 Princip hybridního zobrazování PET/CT**

Hybridní zobrazování PET/CT patří mezi nejmodernější vyšetření v rámci zobrazovacích postupů. Vyznačuje se výhodami obou používaných metod pozitronové emisní tomografie (PET) a výpočetní tomografie (CT). Velký přínos spočívá v možnosti získávání funkční informace o metabolismu vyšetřované tkáně spolu s morfologickým obrazem během jednoho vyšetření. Obě informace lze posléze přesně topograficky lokalizovat díky dokonalému anatomickému obrazu na CT skenech (Votrubová, Bělohávek, 2005, s. 303).

PET/CT systémy se vyznačují kombinací emisního a transmisního zobrazování. Při transmisním zobrazování je zdrojem záření rentgenka. Naopak emisní zobrazování je založeno na aplikaci radiofarmaka přímo do těla pacienta, který se stává sám zdrojem záření. Z pacientova těla vylétávají fotony a ty jsou následně detekovány (Súkupová, 2012).

V PET/CT systému je nainstalován PET skener společně s plnohodnotným diagnostickým CT skenerem. Snímání je prováděno beze změny polohy pacienta postupně oběma modalitami. Při vyšetření pacienta nejprve probíhá akvizice tzv. topogramu obvykle v předozadní projekci, jež slouží k vymezení rozsahu snímané oblasti. Vymezená oblast zájmu je následně vyšetřena pomocí CT a PET. Zaznamenávání CT dat probíhá pouze ve zvolené oblasti a následně je lůžko s pacientem zasunuto hlouběji do gantry PET skeneru, kde jsou nasnímána emisní data ze stejné zóny zájmu. Snímání PET dat neprobíhá souvisle, ale v určitých pozicích, označovaných jako postele (beds). Doba nahrávání jedné pozice je závislá na aplikované aktivitě, hmotnosti pacienta (jeho BMI) a na citlivosti PET (průměrně asi 3 minuty) a poté se lůžko automaticky posune a je snímána další zóna. Snímané zóny (postele) se musí z části překrývat kvůli poklesu citlivosti na okrajích PET skeneru. Pro zlepšení kontrastu CT obrazů je nutná intravenózní a perorální aplikace kontrastní látky. Tím je docíleno zviditelnění cévních struktur a orgánů (Votrubová et al., 2009, s. 44, 48).

## 1.4 Úloha radiologického asistenta při PET/CT vyšetření

Radiologický asistent na pracovišti nukleární medicíny provádí činnosti v rámci ošetrovatelské péče v souvislosti s aplikací lékařského ozáření dle platných právních předpisů. Mimo jiné zejména provádí bez odborného dohledu, na základě požadavku indikujícího lékaře a na základě indikace lékaře – aplikujícího odborníka, praktickou část jednotlivého lékařského ozáření. Především se jedná o konkrétní provedení nukleárně medicínských zobrazovacích i nezobrazovacích postupů a za tuto část přebírá klinickou zodpovědnost (Věstník MZ ČR, národní radiologické standardy, 2007, s. 10).

Úlohou radiologického asistenta při PET/CT vyšetření je zajistit přípravu pacienta k vyšetření a zabezpečit radiační ochranu před příchodem pacienta na pracoviště nukleární medicíny. Po příchodu pacienta radiologický asistent zjišťuje osobní údaje o daném pacientovi, je povinen ověřit identitu pacienta, jeho věk, pohlaví a onemocnění. Další důležitou funkcí je poučení pacienta o průběhu vyšetření a získání jeho informovaného souhlasu s výkonem. Dále je pacient poučen o opatřeních, která přispívají ke snížení radiační zátěže po aplikaci radiofarmaka, je mu doporučeno dostatečné zavodnění a časté močení po ukončení vyšetření.

Následuje proces samotného vyšetření, pacient je vyzván ke vstupu do aplikační místnosti, kde je mu radiologickým asistentem změřena hladina glukózy v krvi a zavedena intravenózní flexila, kterou pak lékař aplikuje připravené radiofarmakum. Pacient je potom doprovázen do své kabinky, kde probíhá klidová fáze vyšetření. Tato doba je nutná k distribuci radiofarmaka v organismu. Před uložením pacienta na vyšetřovací stůl PET/CT radiologický asistent vyzve pacienta, aby odložil veškeré kovy z oblasti zobrazení a oděv. Dále je pacient uložen do vhodné polohy pro vyšetření. Radiologický asistent se snaží zajistit součinnost pacienta během vyšetřování, aby zůstal klidný a nehybný po celou dobu.

Důležitou úlohou radiologického asistenta při PET/CT vyšetření je správné nastavení akvizičních parametrů, zvolení protokolu a zapsání jednotlivých položek do akvizičního protokolu (aplikované radiofarmakum, aktivita radiofarmaka, hmotnost, výška pacienta) a nastavení CT akvizičních parametrů.

Následuje nastavení expozičních parametrů CT vyšetření:

- rozsah vyšetření
- časová prodleva mezi začátkem vyšetření a podáním jodové KL
- volba skenovací šířky svazku
- volba rekonstruované šířky řezů a rekonstrukčního inkrementu

a nastavení akvizičních parametrů PET:

- matice obrazu
- zoom
- doba akvizice jedné vyšetřovací pozice
- způsob rekonstrukce
- použitá filtrace, aj.

Radiologický asistent také zajišťuje průběh aplikace jodové kontrastní látky a likvidaci radionuklidy kontaminovaného odpadu po aplikaci vyhozením materiálů do stíněných odpadních nádob.

Na chodu PET/CT vyšetření se podílejí tři registrovaní radiologičtí asistenti, lékař se specializovanou způsobilostí v oboru nukleární medicína a lékař se specializovanou způsobilostí v oboru radiologie a zobrazovací metody (Radiologické standardy pro PET/CT vyšetření FNOL, poznámky z praxe KNM FNOL).

## 2 Radiofarmaka pro PET/CT

Radiofarmakum definujeme jako léčebný přípravek, který obsahuje jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) a je používán pro diagnostické či terapeutické lékařské účely (Komárek, Rabišková et al., 2009, s. 311). Patří do skupiny přípravků, u kterých je nutno plnit zvláštní požadavky při výrobě, přípravě i manipulaci. Radiofarmaka se skládají ze dvou základních složek – farmaka (léčivého přípravku), který má funkci nosiče a radionuklidu, jež je účinnou složkou přípravku. Radionuklidy bývají vázány na různé druhy nosičů (krevní elementy, peptidy, imunoglobuliny, molekuly organických látek, anorganické soli, atd.). Nosiče zářič přivádí do cílových orgánů, tkání a buněk (Kraft, Pekárek, 2012, s. 7,8). Radiofarmaka se zpracovávají do různých lékových forem jako např. injekce, plyny, aerodisperze, roztoky či tobolky. Výroba radiofarmak s delším poločasem přeměny je hromadná. Většina klinicky používaných radiofarmak obsahuje radionuklidy s krátkým poločasem přeměny, které se vzhledem ke krátké době využitelnosti musejí připravovat přímo na pracovištích (Komárek, Rabišková et al., 2009, s. 311).

Pro PET/CT lze využít radiofarmaka značená radionuklidy, která se rozpadají za vzniku pozitronu  $\beta^+$ . Emitované pozitrony poskytují detekovatelný signál a ten umožňuje lokalizovat místa anihilace pomocí PET/CT.

Radiofarmaka pro PET/CT se skládají z molekulární struktury (nosiče) a radionuklidu vyzařujícího pozitron. Nosič definuje biologické vlastnosti radiofarmaka a je odpovědný za chemické a biochemické interakce uvnitř lidského organismu a vyznačuje vysokým stupněm specificity a selektivity k cílovému místu. Terčem nosičů jsou například vybrané receptorové systémy, antigeny, enzymy, specifické metabolické alterace, buňky s různými energetickými nároky, aj. Radionuklid vyzařující pozitron poskytuje detekovatelný signál, který umožňuje koincidenční měření anihilačního záření (Wadsak, Mitterhauser, 2010, s. 462).

Ke klinickým účelům se nejvíce používá radionuklid  $^{18}\text{F}$  a s ním značená 2- $^{18}\text{F}$ -fluoro-2-deoxy-D-glukóza (FDG) (Votrubová et al., 2009, s. 16).

### 2.1 Radionuklidy

Charakteristickým znakem radiofarmak je obsah radioaktivních nuklidů, díky kterým mají své typické fyzikální vlastnosti (např. radioaktivní přeměna, emise ionizujícího záření). Radionuklidy mají svůj poločas přeměny, druh a energii záření. Energie je udávána



v elektronvoltech (eV), kiloelektronvoltech (keV) nebo megaelektronvoltech (MeV). Radioaktivitou přípravku se rozumí počet jaderných přeměn za jednotku času. Množství radioaktivity je vyjádřeno v becquerelech (Bq) nebo v násobných jednotkách kBq, MBq, GBq. Becquerel je jedna jaderná přeměna za sekundu. Každý radionuklid má svůj typický poločas přeměny, což je doba, za kterou se přemění polovina původního počtu atomů. Je to tedy čas, za který se přemění polovina počáteční aktivity (Komárek, Rabišková et al., 2009, s. 312).

## **Výroba radionuklidů**

Radionuklidy jsou nuklidy, které mají nestabilní jádro, přebytečná energie se z nich uvolňuje jako subatomární částice nebo záření gama. Principem získávání radionuklidů jsou jaderné reakce, při kterých se mění stavba atomového jádra za vzniku jádra jiného, radioaktivního. Pro lékařské účely se používají pouze uměle vyrobené radionuklidy. Radioaktivní nuklidy jsou získávány z jaderných reaktorů, cyklotronů, nebo se izolují jako tzv. dceřiné izotopy z radionuklidových generátorů (Kraft, Pekárek, 2012, s. 13).

### ***Generátor***

V generátorových systémech se využívá rozpadu mateřského radionuklidu na radionuklid dceřiný (Kupka et al., 2015, s. 38). Generátor obsahuje vázaný mateřský radionuklid, z něhož vzniká dceřiný, který se odděluje elucí nebo jiným způsobem a využívá se jako radiofarmakum nebo pro jeho přípravu. Dceřiný radionuklid s krátkým poločasem přeměny je možné získat v čisté formě z generátoru radioaktivní přeměnou mateřského radionuklidu s delším poločasem přeměny. Generátorové systémy umožňují práci s radiofarmaky krátkodobých radionuklidů přímo na diagnostických pracovištích nukleární medicíny, zde poskytují radionuklidy k přímému použití nebo k aplikaci po připojení na vhodný nosič (Komárek, Rabišková et al., 2006, s. 314, 315).

### ***Generátorové systémy pro radionuklidy emitující pozitrony***

Generátorové systémy slouží k získávání radionuklidů emitujících pozitronové záření. Tam, kde není dostupný cyklotronový zdroj radionuklidů, mohou generátory nahradit potřebu pro pozitronovou emisní tomografii (Komárek, Rabišková et al., 2006, s. 315).

#### Generátor germanium ( $^{68}\text{Ge}$ )/ galium ( $^{68}\text{Ga}$ )

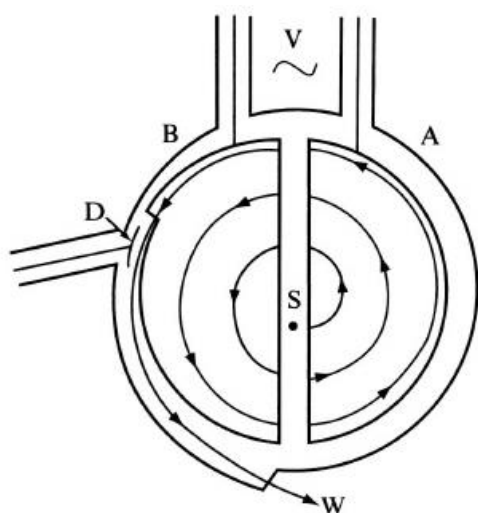
Tento generátor se využívá v klinické praxi pro diagnostiku nádorových onemocnění zobrazením PET. Generátorové systémy se předně využívají pro radiofarmaka s obsahem

radionuklidů s krátkým a velmi krátkým poločasem přeměny, jež není vhodné vyrábět hromadně, a proto se připravují na pracovištích nukleární medicíny. Je používán pro produkci pozitron-emitujícího radionuklidu  $^{68}\text{Ga}$  (Komárek, Rabišková et al., 2006, s. 315).

### **Cyklotron**

Při výrobě radionuklidů v cyklotronu se kladně nabitě částice jako např. protony ( $p^+$ ), heliony ( $\alpha$ ) nebo deuterony urychlují v magnetickém poli na vysokou energii a jsou směřovány na terč, ve kterém vyvolávají chemické reakce. V procesu výroby  $^{18}\text{F}$  je používán terč  $^{18}\text{O}$  vázaný ve vodě (Komárek, Rabišková et al., 2009, s. 314).

Cyklotron je kruhový urychlovač, ve kterém probíhá pohyb nabitých částic po zakřivené dráze (spirále). Je složen ze dvou polokruhových komor ve tvaru D (duantů), silného elektromagnetu a zdroje střídavého napětí o vysoké frekvenci (Obr. 1). Duanty jsou umístěny v silném magnetickém poli a je k nim přivedeno střídavé elektrické napětí. Jestliže vstoupí nabitá částice do elektrického pole mezi duanty, je v prostoru mezi nimi urychlena. Získá tak rychlost, se kterou vstupuje do jednoho z duantů kolmo k magnetickým indukčním čarám vnějšího magnetického pole. Přejdem z jednoho duantu do druhého se částice znova urychlí a zvětší se poloměr její pohybové křivky. Urychlení částice je zapříčiněno změnou polarity mezi duanty. Celý proces se periodicky opakuje a díky tomu roste velikost rychlosti pohybu částice i poloměr její trajektorie v prostoru duantů. Dosáhne-li poloměr trajektorie částice poloměru cyklotronu, opouští částice s velkou kinetickou energií cyklotron. Následně dochází k odchýlení částice elektrickým polem směrem k terčíku, kde dochází k jaderné reakci (Květina et al., 1981, s. 29), (Reichl, Všeticka 2016).



**Obrázek 1** – Schéma cyklotronu. *V* – střídavé napětí, *S* – iontový zdroj, *A, B* – duanty ve vakuové komoře, *D* – deflektor, *W* – okno (Saha, 2010, s. 50)

## **Jaderný reaktor**

V jaderném reaktoru probíhají řízené řetězové reakce, jaderným palivem (štěpným materiálem) je nejčastěji uran ( $^{235}\text{U}$ ) nebo plutonium ( $^{239}\text{Pu}$ ). Dochází zde k výrobě radionuklidů aktivací neradioaktivních látek pomocí ozáření neutrony nebo separací ze štěpných produktů uranu  $^{235}\text{U}$  (Kupka et al., 2015, s. 37).

Aktivací neutronovým tokem se získávají radionuklidy jako jód ( $^{131}\text{I}$ ,  $^{125}\text{I}$ ), chrom ( $^{51}\text{Cr}$ ), železo ( $^{59}\text{Fe}$ ), xenon ( $^{133}\text{Xe}$ ), fosfor ( $^{32}\text{P}$ ) aj. Ze štěpných produktů uranu  $^{235}\text{U}$  se pro lékařské potřeby izolují radionuklidy, které vykazují vysoké štěpné výtěžky a vhodné poločasy proměny. Nejdůležitějšími jsou molybden ( $^{99}\text{Mo}$ ) jako zdroj technecia ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ), jód ( $^{131}\text{I}$ ) a stroncium ( $^{90}\text{Sr}$ ) (Kraft, Pekárek, 2012, s. 13).

## **Užívané radionuklidy**

Existuje více než 600 radionuklidů, které při radioaktivních přeměnách produkují pozitrony, jsou tedy potenciálně využitelné pro PET. V PET diagnostice našly největší uplatnění biogenní radionuklidy produkované cyklotronem  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  (tab. 1). Tyto radionuklidy mají velmi dobré chemické vlastnosti, které jsou vhodné pro značení tělu vlastních molekul nebo jejich derivátů. Nevýhodou jsou vysoké náklady na produkci spojené s provozem cyklotronu. Vzhledem ke krátkému poločasu radioaktivní přeměny je také omezená jejich dopravní vzdálenost. Naopak velkou výhodou je nízká radiační zátěž pacienta a vysoká kvalita získaného obrazu. Některé radionuklidy pro PET se získávají přímo na pracovišti z generátoru, mezi ně patří  $^{82}\text{Rb}$ , jehož mateřský radionuklid je  $^{82}\text{Sr}$ , nebo  $^{68}\text{Ga}$ , které je produktem přeměny  $^{68}\text{Ge}$  (Votrubová et al., 2009, s. 16).

Pro vývoj nových radiofarmak je vhodné se zabývat správnou volbou radionuklidu s ohledem na chemismus látky, farmakokinetiku, biologické chování a poločas přeměny. Důležité je také brát ohled na snadnost a výtěžek syntézy. Většina používaných radiofarmak je proto značena fluorem-18, který je relativně snadno připravitelný a má dostatečně dlouhý poločas přeměny, aby umožňoval transport hotového radiofarmaka na místo potřeby (Adam et al., 2016, s. 96).

**Tabulka 1** – Pozitronové radionuklidy (Wadsak, Mitterhauser, 2010, s. 462, upraveno).

Radionuklid	Rožpad	Energie	Poločas přeměny	Jaderná reakce
$^{18}\text{F}$	$\beta^+$	0,63 MeV	110 min	$^{18}\text{O}(\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$
$^{11}\text{C}$	$\beta^+$	0,96 MeV	20 min	$^{14}\text{N}(\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$
$^{13}\text{N}$	$\beta^+$	1,19 MeV	10 min	$^{16}\text{O}(\text{p},\alpha)^{13}\text{N}$
$^{15}\text{O}$	$\beta^+$	1,73 MeV	2 min	$^{14}\text{N}(\text{d},\text{n})^{15}\text{O}$
$^{68}\text{Ga}$	$\beta^+$	0,82 MeV	68 min	$^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$
$^{82}\text{Rb}$	$\beta^+$	2,60 MeV	1,3 min	$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$

## 2.2 Výroba a příprava radiofarmak

Výroba radiofarmak je technologický proces, který se skládá z několika částí:

- výroba a získávání radionuklidu
- příprava značených sloučenin
- úprava značené sloučeniny do lékové formy
- hodnocení kvality finálního produktu (Komárek, Rabišková et al., 2006, s. 317).

Radiofarmaka pro nukleární medicínu se připravují dvěma cestami, buď jsou vyráběna ve specializovaných centrech, nebo jsou připravována individuálně na pracovištích nukleární medicíny. Hromadně vyráběné léčivé přípravky (HVLP) jsou radiofarmaka s delším poločasem přeměny (nad 10 hod.), vyráběna na pracovištích mimo nemocnice. Individuálně připravené léčivé přípravky (IVLP) jsou radiofarmaka, která se dle přesně definovaných podmínek připravují podle potřeby přímo ve speciálních radiofarmaceutických laboratořích na pracovištích nukleární medicíny (Kraft, Pekárek, 2012, s. 18).

Ke značení sloučenin se používají radiochemické metody. Chemická syntéza je metoda, kterou se značí většina sloučenin. Tato metoda umožňuje jedno a více stupňové reakce probíhající při různých fyzikálně-chemických podmínkách, jež určují typ a výtěžek reakce.

Lze tak kontrolovat umístění radioaktivních atomů v molekule, jelikož se jedná o selektivně značené sloučeniny. Chemická syntéza se využívá u značení fludeoxyglukózy fluorem ( $^{18}\text{F}$ ).

Příprava aplikační formy hromadně vyráběného radiofarmaka probíhá za shodných podmínek jako při výrobě jiných léků, ale musí být dodržovány předpisy a požadavky pro manipulaci s radioaktivními látkami.

Hodnocení kvality finálního produktu zahrnuje závěrečné kontrolní operace konečného výrobku a to na základě fyzikální a chemické metody kontroly (Komárek, Rabišková et al., 2006, s. 317, 318).

### **Zásady výroby a přípravy radiofarmak**

Výroba a příprava radiofarmak je závislá na přesném dodržování zásad směrnic o Správné výrobní praxi (SVP). Pokyny pro SVP jsou podrobně rozvedeny ve vyhlášce Ministerstva zdravotnictví 411/2004 Sb. a v materiálu EU The Rules Governing Medical Products in the European union, Good manufacturing practise. Tato směrnice obsahuje soubor opatření a kontrolních postupů, které se zabývají oblastí farmaceutické hromadné výroby i individuální přípravy radiofarmak až po finální lékové formy. Směrnice SVP stanovuje pravidla pro pracovníky, pracovní prostory, zařízení, hygienu práce, zpracované suroviny a materiály, jednotlivé pracovní operace, označování, skladování, dokumentaci a transport radioaktivních přípravků a látek. Významnou součástí pravidel SVP je přísná kontrola jakosti připravených radiofarmak (Komárek, Rabišková et al., 2006, s. 324).

Zásady těchto pravidel zajišťují výrobu požadovaného radiofarmaka v odpovídající kvalitě, podmínkou je dodržení podmínek ochrany připravovaného preparátu i odborného personálu, jež se účastní výrobního procesu.

Radiofarmaka řadíme podle specifických vlastností do tří skupin. První skupinou jsou preparáty značené radionuklidy s dlouhým poločasem přeměny, které jsou vyráběny jako HVLP ve speciálních farmaceutických centrech a pro podání se upravují přímo na pracovišti nukleární medicíny.

Druhou skupinou jsou radiofarmaka značená generátorovými radionuklidy s krátkým poločasem přeměny. Vyrábějí se přímo na radiofarmaceutických pracovištích nukleární medicíny jako IPLP a při jejich přípravě musí být dodrženy zásady SVP, atomového zákona a zákona o léku.

Do třetí skupiny řadíme radiofarmaka značená radionuklidy s velmi krátkým poločasem přeměny (pozitronové zářiče). Jsou vyráběny v cyklotronu a vlastní příprava preparátů se realizuje na pracovišti nukleární medicíny specializovaném na PET (Kraft, Pekárek, 2012, s. 23).

## 2.3 Fluor-18 radiofarmaka

Fluor-18 ( $^{18}\text{F}$ ) s poločasem přeměny 110 minut se vyrábí v cyklotronu ozařováním vody, která obsahuje izotop kyslíku  $^{18}\text{O}$  (Saha, 2010, s. 55). U radiofarmak značených  $^{18}\text{F}$  je velkou výhodou jeho relativně dlouhý poločas přeměny, díky kterému je možné tato radiofarmaka distribuovat i do vzdálenějších lokací, což zvyšuje jejich komerční uplatnění a rentabilitu nákladů z vývoje a výroby. Nejpoužívanějším fluorovaným radiofarmakem je 2-deoxy-2-fluor-D-glukóza, zkráceně označovaná jako fluorodeoxyglukóza FDG. Díky FDG je v těle možné určit místa s nepřírozně zvýšenou nebo sníženou metabolickou aktivitou.

Další využívaná  $^{18}\text{F}$  radiofarmaka jsou [ $^{18}\text{F}$ ]fluorothimidin, což je marker proliferace nádorů a [ $^{18}\text{F}$ ]fluorid sodný, který se používá ve vizualizaci skeletu. [ $^{18}\text{F}$ ]fluorcholin je radiofarmakum primárně určené pro diagnostiku karcinomu prostaty. [ $^{18}\text{F}$ ]fluormisonidazol (FMISO) je používán jako marker hypoxie. [ $^{18}\text{F}$ ]fluoretyltyrosin (FET) je marker aminokyselinového transportu, využívaný zejména u tumorů mozku. [ $^{18}\text{F}$ ]16- $\alpha$ -fluoroestradiol (FES) je substrát estrogenového receptoru, který umožňuje zobrazovat buňky exprimující tento receptor u karcinomu prsu. F-DOPA je 3,4-dihydroxy-6- [ $^{18}\text{F}$ ]fluoro-L-fenylalanin a používá se ke studiu metabolismu dopaminu v mozku (Adam et al., 2009, s. 96), (Adam et al., 2014, s. 130-132).

**Tabulka 2** –  $^{18}\text{F}$  radiofarmaka (Adam et al., 2009, s. 96, Adam et al., 2014, s. 130-132)

Radiofarmakum	Zobrazení
$^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukóza (FDG)	metabolické přeměny
$^{18}\text{F}$ -fluorid sodný	skeletu
$^{18}\text{F}$ -fluorothimidin	proliferace nádorů
$^{18}\text{F}$ -fluorcholin	karcinom prostaty
$^{18}\text{F}$ -fluormisonidazol (FMISO)	hypoxie
$^{18}\text{F}$ -fluoretyltyrosin (FET)	aminokyselinový transport
$^{18}\text{F}$ -fluoroestradiol (FES)	buňky exprimující estrogenový receptor
$^{18}\text{F}$ -fluorodopa (DOPA)	metabolismus dopaminu v mozku

## 2.4 Uhlík-11 radiofarmaka

Uhlík-11 ( $^{11}\text{C}$ ) má poločas přeměny 20 minut. Kvůli krátkému poločasu přeměny je využití  $^{11}\text{C}$  radiofarmak omezeno na zařízení, které disponuje výrobní i zobrazovací technikou na jednom místě. Převážná většina těchto radiofarmak má značený uhlík v podobě metylové skupiny. Jejich využití je značné i mimo onkologii, např. v neurologii a kardiologii (Adam et al., 2009, s. 96). Nejpoužívanějším  $^{11}\text{C}$  radiofarmakem je neoncologický marker [ $^{11}\text{C}$ ]PiB. Jde o první radiofarmakum, kterým je možno vizualizovat  $\beta$ -amyloidové depozity v mozku, a tím posuzovat stav pacientů s Alzheimerovou demencí. V onkologických aplikacích se využívá  $^{11}\text{C}$ -cholin jako marker proliferace u karcinomu prostaty vykazující v určitých směrech lepší vlastnosti než fluorovaný derivát cholinu.

$^{11}\text{C}$ -metionin ( $^{11}\text{C}$ -MET) je marker proteosyntézy aminokyselinového transportu, užívá se zejména pro PET skeny mozku u cerebrálních tumorů v kombinaci s FLT nebo FDG.

$^{11}\text{C}$ -acetát je marker oxidativního metabolismu používaný k monitoringu aktivity myokardu (Adam et al., 2014, s. 36).

$^{11}\text{C}$ -HED – [ $^{11}\text{C}$ ]hydroxyfedrin je marker nervové aktivity a integrity nervového systému, má hlavní využití v oblasti kardiologie.

$^{11}\text{C}$ -raclopride je využíván k vizualizaci aktivity dopaminových receptorů v těle.

$^{11}\text{C}$ -palmitát je marker metabolismu mastných kyselin, který se používá zejména pro aplikace v kardiologii, do jisté míry pak v neuroonkologii (Adam et al., 2009, s. 96).

**Tabulka 3** –  $^{11}\text{C}$ -radiofarmaka (Adam et al., 2009, s. 96, Adam et al., 2014, s. 36).

Radiofarmakum	Zobrazení
$^{11}\text{C}$ -PiB	mozek, (posouzení Alzheimerovy demence)
$^{11}\text{C}$ -cholin	karcinom prostaty
$^{11}\text{C}$ -metionin (MET)	cerebrální tumory
$^{11}\text{C}$ -acetát	aktivita myokardu
$^{11}\text{C}$ -hydroxyfedrin (HED)	srdce
$^{11}\text{C}$ -raclopride	dopaminové receptory
$^{11}\text{C}$ -palmitát	srdce

Radionuklidy, které mají ještě kratší poločas přeměny dusík-13 a kyslík-15, mohou být využívány pouze pro značení nejjednodušších molekul od nich odvozených, tedy amoniak, molekulární kyslík a vodu. Krátký poločas přeměny omezuje jejich použitelnost pouze pro centra s krátkou časovou ztrátou na trase cyklotron-pacient. Tyto radionuklidy se používají k dynamickému měření perfuze krevního toku a metabolického obratu.

Dalšími pozitronovými zářiči jsou ionty přechodných kovů a těžkých jader. Rubidium-82 ( $^{82}\text{Rb}$ ) má poločas přeměny 1,3 minuty a využívá se pro perfuzní studie myokardu.  $^{82}\text{Rb}$  lze produkovat nezávisle na cyklotronu v přenosném generátoru. Ionty galium-68, měď-64 a jod-124 jsou stále častěji používány ke značení protilátek, kterými se detekují specifické typy nádorů (Adam et al., 2009, s. 96).



### 3 Klinické využití PET/CT radiofarmak

V roce 2017 jsou v České republice registrována PET radiofarmaka:

- $^{18}\text{F}$ -FDG
- $^{18}\text{F}$ -cholin
- $^{18}\text{F}$ -FLT
- $^{18}\text{F}$ -DOPA
- $^{18}\text{F}$ -fluorid sodný (Koranda et al., 2014, s. 150).

Nejčastěji využívaným radiofarmakem v PET/CT diagnostice je 2- $^{18}\text{F}$ fluoro-2-deoxy-D-glukóza (FDG).

Buňky maligních nádorů mají vyšší metabolismus glukózy, vykazují tedy i zvýšený metabolismus radiofarmaka FDG. Pacientovi je intravenózně naaplikováno FDG do krevního řečiště, následně se radiofarmakum vychytá ve tkáních podle stupně jejich metabolické aktivity. Jelikož mají nádorové buňky zvýšenou metabolickou aktivitu lze po nasnímání vytvořit mapu hypermetabolických ložisek na pozadí fyziologického metabolismu zdravé tkáně.

PET/CT je v klinické praxi využíváno především pro odlišení maligních a benigních lézí, detekci primárních nádorů, stanovení stádia nádorů (detekce lymfatických a vzdálených metastáz), sledování efektu radioterapie, detekci recidiv onemocnění. Vysoký metabolismus glukózy v zánětlivých ložiscích rozšiřuje možnosti indikací o vyhledávání příčin horeček neznámého původu, kontrolu vývoje zánětlivých fokusů, průkaz infekcí kloubních náhrad a cévních protéz, diagnostiku a kontrolu účinnosti léčby u systémových a nesystémových zánětů (vaskulitid a artritid). Dále se FDG PET/CT používá pro vyšetření viability myokardu a neurologická onemocnění – mozkovou mrtvici, Alzheimerovu chorobu (Votrubová et al., 2009, s. 11).

Vyšetřovací metoda PET/CT vyniká především v určování metabolické aktivity nádorů, hodnocení proliferace či hypoxie tkáně, zejména nádorové a posouzení hustoty receptorů exprimovaných v buňkách. PET je metodou s výhodným poměrem ceny a efektivity, přispívá nejen k určení diagnóz, ale také ke stanovení vhodné terapie či odezvy na léčbu (Adam et al., 2016, s. 96).

### 3.1 $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukóza (FDG)

Historie FDG sahá do padesátých let 20. století, kdy se tým vědců katedry organické chemie Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy začal zabývat tématem zavádění fluorových atomů do molekul cukrů. Pokusili se o přípravu 2-deoxy-2-fluor-D-glukózy, od které si slibovali biologickou účinnost díky strukturní podobnosti s D-glukózou. Předpokládali, že se tato pozměněná molekula bude chovat téměř jako glukóza a bude ji v živých systémech simulovat. Dalším předpokladem 2-deoxy-2-fluor-D-glukózy bylo, že by v důsledku výrazné strukturní podobnosti s přírodní glukózou měla do buněk vstupovat, ale neměla by jim být zdrojem energie. Nádorové buňky mají díky svému rychlému růstu velkou spotřebu glukózy. Tým vědců se domníval, že by deoxyfluorglukóza mohla vykazovat karcinostatický účinek. Nádorové buňky by zahlcovala, aniž by je vyživovala. Díky této motivaci se podařilo v roce 1968 tuto sloučeninu syntetizovat. Zkoušky na kancerostatickou účinnost ukázaly, že nádorové buňky deoxyfluorglukózou ničeny nejsou. Avšak byla prokázána vlastnost této sloučeniny do nádorových buněk pronikat a hromadit se v nich. Vzhledem k strukturní podobnosti glukózy a deoxyfluorglukózy bylo prokázáno, že vstupuje tam, kam glukóza, ovšem s tím rozdílem, že se nemetabolizuje a v buňkách se pouze hromadí.

V polovině 70. let došlo v USA k vyvinutí pozitronové emisní tomografie. Tvůrci PET hledali vhodnou sloučeninu, která by vyhovovala svými vlastnostmi principu této metody. Deoxyfluorglukóza se ukázala jako vhodná sloučenina, jež má potřebné vlastnosti pro PET, tedy že snadno proniká a hromadí se v buňkách a na rozdíl od glukózy se neštěpí (nepodléhá glykolýze). Neposkytuje tedy buňkám energii a je možné do ní zavést atom radioizotopu  $^{18}\text{F}$  emitující pozitrony (Pacák, Černý, 2002, s. 704, 705).

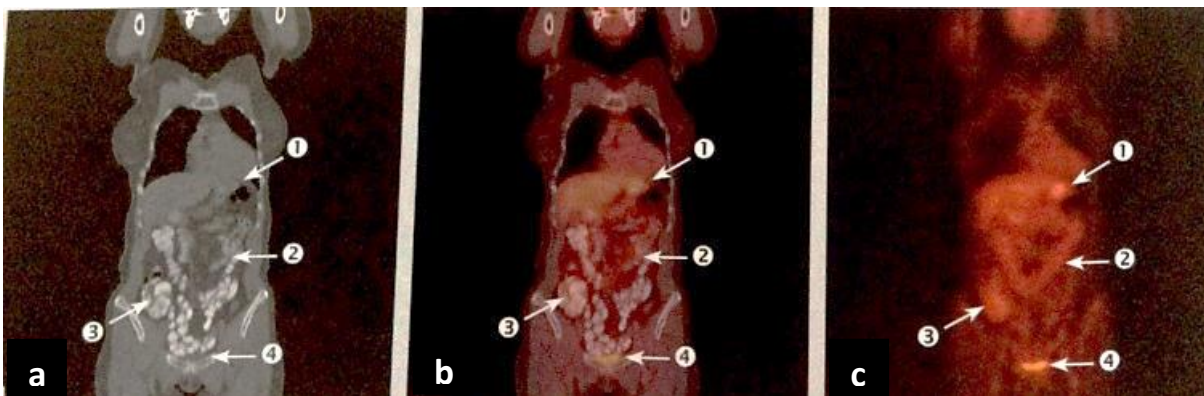
V roce 1978 došlo k syntéze 2-deoxy-2- $^{18}\text{F}$ fluor-D-glukózy, vznik této sloučeniny byl výsledkem spolupráce mezi vědci Národního zdravotního institutu Univerzity v Pensylvánii a Národní laboratoře z Brookhavenu.  $^{18}\text{F}$ -FDG byla vyvinuta za účelem stanovování lokálního metabolismu glukózy v mozku, brzy se oblast jejího využití rozšířila do oblasti studia metabolismu glukózy srdečního svalu, uplatnění našla zejména v onkologii jako ukazatel zvýšené metabolické aktivity tumorových tkání (Kontrová, 2015). Použitím značené FDG-fluorodeoxyglukózy v PET vznikla metoda FDG-PET, jež využívá sledování distribuce glukózy v různých orgánech a převážně se používá k odhalování nádorového bujení a sledování úspěšnosti jeho léčení (Pacák, Černý, 2002, s. 704, 705).

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

$^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukóza je analog glukózy obsahující radionuklid fluoru-18.  $^{18}\text{F}$  se rozpadá a emituje pozitrony  $\beta^+$  s poločasem přeměny 110 minut. Pro PET diagnostické zobrazování jsou nejdůležitější emitované  $\gamma$  fotony s energií 511 keV, které vznikají interakcí emitovaných pozitronů s elektrony (tzv. pozitronová anihilace). Diagnostika FDG-PET je velice vhodná metoda pro vyhledávání nádorových útvarů téměř v celém lidském těle (Kontrová, 2015).

Fyziologická akumulace FDG bývá přítomná v šedé kůře mozkové, v průběhu močových cest, v levé srdeční komoře a v oblasti ORL. V gastrointestinálním traktu se fyziologicky zvýšený metabolismus glukózy objevuje ve stěně žaludku a ve stěnách tenkého i tlustého střeva (obr. 2). U dětí je běžným nálezem zvýšená akumulace v epifyzárních štěrbinách a thymu (Votrubová et al., 2009). Nežádoucí je zvýšená koncentrace FDG v kosterním svalstvu, která závisí na přítomnosti inzulínu. Proto se v onkologické diagnostice doporučuje provádět  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT vyšetření nalačno. U pacientů s vysokou hladinou glukózy nelze  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT vyšetření provést. Zvýšená hladina glukózy zapříčiňuje zhoršenou akumulaci FDG v nádorových buňkách, což je způsobeno konkurenční inhibicí glukózy a FDG. U diabetiků je nutným předpokladem pro provedení vyšetření kompenzace diabetu.

$^{18}\text{F}$ -FDG je nejčastěji využívaným radiofarmakem při onkologické PET diagnostice. Velkou výhodou  $^{18}\text{F}$ -FDG je, že za jeho pomoci může být detekována většina nádorů (Koranda et al. 2014, s. 151). Nevýhodou  $^{18}\text{F}$ -FDG je její určitá nespecifičnost, zvýšenou akumulaci radiofarmaka vykazují také např. místa zánětlivého procesu, někdy je akumulace vyšší v hypoxických oblastech a některé orgány mají vyšší příjem energie přirozeně. Omezena je i schopnost posoudit reakci na léčbu, nemusí být odlišena hojící se tkáň od viabilního proliferujícího nádoru (Adam et al., 2016, s. 96).



**Obrázek 2** – Fyziologická akumulace FDG (a–c). 1 – ve fundu žaludku, 2 – v příčném tračníku, 3 – v coeku, 4 – v močovém měchýři (Votrubová et al., 2009, s. 56)

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

Po intravenózním podání  $^{18}\text{F}$ -FDG dochází v organismu člověka k několika biochemickým procesům. Nemetabolizované radiofarmakum je odstraněno glomerulární filtrací v ledvinách s nekompletní reabsorpcí do moče. U normálně fungujících ledvin dochází k vyloučení asi 16 % aplikovaného radiofarmaka během 60 min, 50 % je vyloučeno po 135 min (Kontrová, 2015).

Transport glukózy i FDG do buňky zajišťují transportní proteiny. Tyto proteiny se liší svými kinetickými parametry a tkáňovými distribucemi (Bělohávek et al. 2004, s. 16). Glut transportní proteiny přenašení glukózu ve směru jejího koncentračního spádu pasivním transportem, bez nutnosti dodání energie. Nejvíce zastoupené přenašeče Glut1 jsou exprimovány v  $\beta$ -buňkách mozkových cév a také v lidských erytrocytech. Glut2 transportéry jsou glukózové přenašeče přítomné v játrech, střevech, ledvinách a pankreatických buňkách. Přenašeče Glut4 jsou exprimovány v buňkách příčně pruhovaného svalstva a tukové tkáni (Kontrová, 2015). Glukózové přenašeče závislé na sodíku (SGLT) zajišťují dopravu proti koncentračnímu gradientu.

V buňkách jsou glukóza i FDG fosforylovány pomocí enzymu hexokinázy na glukózo-6-fosfát a 2-FDG-6-fosfát. 2-FDG-6-fosfát dále nemetabolizuje a v buňce se hromadí (Votrubová et al., 2009, s. 17).

Po radioaktivním rozpadu  $^{18}\text{F}$ -FDG-6-fosfátu vzniká z  $^{18}\text{F}$  jeho neradioaktivní izobar  $^{18}\text{O}$ , ten váže  $\text{H}^+$  ionty z prostředí a molekula 2- $^{18}\text{O}$ ]-FDG-6-fosfátu následně prochází buněčnou glykolýzou stejně jako běžná glukóza (Kontrová, 2015).

Nádorové buňky mívají zvýšený počet na inzulinu nezávislých glukózových transportérů, dále mívají zvýšenou rychlost fosforylace a sníženou hladinu glukózo-6-fosfatázy. Výsledkem je zvýšená akumulace FDG v nádorových buňkách. Z toho vyplývá, že je při vyšetření nutné dodržet správnou přípravu, aby bylo dosaženo co nejnižší hladiny glykemie a minimalizovala se tak kompetice FDG s glukózou. Zvýšená hladina glykemie vede ke zhoršení kontrastních poměrů mezi nádorem a krevním pozadím (Bělohávek et al., 2004, s. 16, 17).

### **Využití $^{18}\text{F}$ -FDG v onkologii**

Obecně metoda  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT u nádorů s vysokou akumulací FDG umožňuje posuzovat operabilitu těchto nádorů, slouží k odlišení benigních a maligních lézí, k detekci primárního tumoru při známých metastázách, využívá se ke stanovení stádia nádoru (stagingu) a také slouží k posuzování metastatického procesu v lymfatických uzlinách i k určování přítomnosti vzdálených metastáz. V současnosti se vyšetřovací metoda  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT využívá především k:

- hodnocení solitárních plicních uzlin a stagingu rakoviny plic
- stagingu maligního melanomu
- stagingu a zjišťování relapsu kolorektálního karcinomu
- stagingu lymfomů
- stagingu nádorů hlavy a krku
- hodnocení rakoviny štítné žlázy
- hodnocení účinnosti terapie rakoviny prsu
- stagingu recidivujících stavů karcinomu prsu (Hoh, 2007, s. 738).

Maligní lymfomy tvoří nejpočetnější skupinu indikací k  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT vyšetření v onkologické diagnostice. Vyšetření je využíváno pro diagnostiku Hodgkinovy nemoci (obr. 3) i nehodgkinských lymfomů a používá se jak v primárním stagingu, tak i v kontrole léčebného účinku chemoterapie. Většina ložisek lymfomů vykazuje hypermetabolismus glukózy. Senzitivita PET při zjišťování stádia onemocnění je ve srovnání s CT nebo MRI vyšší, PET je senzitivní vyšetření zejména při detekci extranodálních lézí. Vyšetření je využíváno ke kontrole účinnosti chemoterapie, která je založena na možnosti hodnotit ztrátu viability pozorovaného ložiska (Koranda et al., 2014, s. 153), (Votrubová, Bělohávek, 2005, s. 304).

$^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT umožňuje posoudit operabilitu kolorektálního karcinomu. Z hlediska lokálního nálezu je metoda nedostatečně specifická. Zvýšený metabolismus glukózy ve střevě

může představovat maligní lézi, zánětlivé změny či benigní lézi. Přínos spočívá v možnosti celotělového stagingu zjištěného onemocnění se zaměřením na lymfatické uzliny a vzdálené metastázy (Votrubová, Bělohlávek, 2005, s. 304). Slouží také ke sledování účinnosti terapie a detekci relapsu nádoru (Koranda et al., 2014, s. 153).

V diagnostice bronchogenních karcinomů je  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT důležitou metodou zejména v diferenciální diagnostice benigních a maligních plicních uzlů a v zjišťování uzlinových i vzdálených metastáz. Toho je využíváno před případnou operací k posouzení rozsahu metastatického procesu, aby nebyly prováděny zbytečné radikální výkony u pacientů s metastatickým procesem (Koranda et al., 2014, s. 154).

Při karcinomu pankreatu je metoda  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT využívána k diagnostice lézí a napomáhá odlišit maligní nádor v terénu chronické zánětlivé změny (pankreatitidy). Další častou indikací je recidiva nádoru pankreatu (Votrubová, Bělohlávek, 2005, s. 304, 305).

Melanom je maligní nádor, který vykazuje velmi vysokou akumulaci FDG. Vysoký metabolismus glukózy prokazují primární ložiska u metastázy. Metoda PET přispívá k detekci metastáz v lymfatických uzlinách i vzdálených metastáz (Votrubová et al., 2009, s. 159).

Ostatní typy nádorů jsou zastoupeny v menším počtu. Výjimečně jsou vyšetřovány nádory prostaty a ledvin, metabolismus glukózy u nich bývá variabilní. U nádorů močových cest se případná aktivita ztrácí na pozadí fyziologické akumulace radiofarmaka v moči (Votrubová, Bělohlávek, 2005, s. 304).



**Obrázek 3** – Hodgkinova choroba v retroperitoneu ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT zobrazení). *Lymfatické konvoluty v retroperitoneu obalující odstupy a kmene renálních arterií a renální žíly (a-c)* (Votrubová et al., 2009, s. 152).

### **Využití $^{18}\text{F}$ -FDG v kardiologii**

FDG se dále využívá k vyšetření metabolismu glukózy při posuzování viability myokardu (Firkle in Votrubová et al., 2009, s. 175). Zdrojem energie myokardu je při závažnější ischemii anaerobní glykolýza. Při chronické hypoperfuzi může nastat stav tzv. hibernace myokardu, kdy myokard není schopen pracovat a dojde ke snížení či vymizení

kontraktility. Myokard má za takové situace zachován pouze bazální metabolismus zajišťující nejnütnější buněčné pochody. FDG umožňuje posoudit bazální metabolismus a tím i viabilitu srdce (Koranda et al., 2014, s. 82). Vyšetření metodou  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT se tedy využívá při zjišťování příčiny nedostatečné kontraktility myokardu, ta může být zapříčiněna infarktem myokardu v určité oblasti srdce, hibernací myokardu nebo může být příčinou tzv. „omráčený myokard“, myokard je postižen akutní ischemií, která nezpůsobí nekrózu, ale na určitý čas významně poškodí jeho funkci (Hoh, 2007, s. 739).

### **Využití $^{18}\text{F}$ -FDG v neurologii**

Pomocí FDG-PET vyšetření lze zobrazovat úroveň metabolismu glukózy v mozku. Úroveň využití glukózy v mozkové tkáni závisí na její funkční aktivitě a prokrvení (Koranda et al., 2014, s. 105). Snížení metabolismu glukózy je pozorováno u řady onemocnění CNS, často tam, kde je narušen průtok krve, snížena aktivita mozkových jednotlivých neuronů nebo dojde ke ztrátě viability neuronů. Zvýšená aktivita mozkových buněk je provázána zvýšeným metabolismem glukózy. Průkaz abnormalit distribuce FDG při PET/CT vyšetření má značnou výpovědní hodnotu u řady neurologicko-psychiatrických onemocnění. Zvýšený metabolismus glukózy je prokázán u většiny mozkových nádorů (Kupka et al., 2015, s. 96). Ložiskově zvýšený výskyt FDG je v high-grade gliomech a v mozkových metastázách. Výrazné je bohužel i přirozené hromadění FDG v šedé mozkové hmotě a z toho důvodu může být nález při FDG PET/CT vyšetření falešně negativní, protože není dosaženo dostatečného kontrastu mezi ložiskem a okolní tkáni (Koranda et al., 2014, s. 105).

### **Příprava pacienta a průběh vyšetření při $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT**

Příprava pacienta před hybridním  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT vyšetřením zahrnuje nutné požadavky pro správné provedení a vyhodnocení PET i CT složky vyšetření. Do přípravy pacienta spadá lačnění (výjimkou je FDG-PET vyšetření myokardu), dostatečná hydratace, udržení nízkých hodnot hladiny cukru v krvi, intravenózní i perorální aplikace kontrastních látek potřebných ke správnému hodnocení CT vyšetření. Důležitá je protialergická příprava pacienta z důvodu snížení rizika možné alergické reakce na jodové kontrastní látky (Votrubová et al., 2009, s. 46).

Pacient by měl minimálně 6 hodin před vyšetřením lačnit, pro vyšetření je nezbytné udržet fyziologický metabolismus glukózy na minimu a vyvarovat se zvýšené akumulace FDG ve fyziologických strukturách. V onkologické diagnostice je hyperglykemie nežádoucí, protože

zvysuje konkurenci mezi glukózou a FDG a zhoršuje tak výsledný obraz zmenšením kontrastu mezi nádorem a pozadím. Měření glykémie se provádí před aplikací FDG. Zatím nebyla stanovena žádná jednotná horní hranice glykémie, kdy ještě lze vyšetření provést. Na většině pracovišť je používána hranice 10 – 12 mmol/l.

Dostatečná hydratace pacienta je důležitá pro snížení radiační zátěže a řádné distribuce radiofarmaka. Zároveň je také nutná pro prevenci možných nefropatií po intravenózní aplikaci jodové kontrastní látky (Votrubová et al., 2009, s. 47).

U pacientů s předchozí reakcí na jodovou kontrastní látku, polyvalentních alergiků a pacientů s astmatem je nutné zajistit protialergickou přípravu, za kterou zodpovídá indikující lékař. U diabetiků na inzulinu upraví indikující lékař režim tak, aby ráno před vyšetřením měli relativně normoglykémii. U pacientů trpících klaustrofobií je třeba zvážit, zda postačí běžná premedikace sedativy. Neklidné a nespolupracující pacienty je možno vyšetřit pod sedativy nebo pod dohledem ARO (Tichý, 2009, s. 48).

Před aplikací radiofarmaka se provádí zavedení intravenózní kanyly. Velikost kanyly, kterou zvolíme, závisí na požadovaném průtoku jodové kontrastní látky dle indikace a typu přístroje. Radiofarmakum FDG je podáno 30 min. před vyšetřením (v případě vyšetření metabolismu neuronů u epilepsie) v ostatních případech 60–90 min. před vyšetřením. Po aplikaci radiofarmaka zůstává pacient v klidu, aby nedocházelo ke zvýšenému hromadění FDG v kosterním svalstvu.

Intravenózní aplikace jodové kontrastní látky (JKL) slouží ke zlepšení kontrastu CT obrazů, zviditelnění cévních struktur a hodnocení vaskularizace struktur. Podává se přetlakovým injektorem bezprostředně před CT vyšetřením podle váhy, věku a zdravotním stavu pacienta v množství 80–100 ml JKL s koncentrací jódu 300–400 mg/ml a rychlostí 1–6 ml/s. Po aplikaci kontrastní látky je vhodné navázat proplachem fyziologického roztoku (Votrubová et al., 2009, s. 49).

Vyšetření pacienta začíná v aplikační místnosti, kde radiologický asistent provede bezprostřední přípravu pacienta. Změří glykémii, zavede, nebo zkontroluje i. v. kanylu, v případě potřeby podá perorální premedikaci, instruuje pacienta a připraví perorální kontrastní látku. Ve vedlejší laboratoři farmaceut připraví v laminárním boxu dávku FDG do stříkačky. V osobním rozhovoru s pacientem vyšetřující lékař/ka doplní chybějící informace o nemoci a léčbě, a pak naaplikuje FDG. Po naaplikování pacient odchází do kabinek, kde probíhá tzv. klidová fáze vyšetření, která trvá asi 60 minut. V této fázi dochází k vychytávání metabolitů FDG v těle. Pacient by měl být v psychické i fyzické pohodě. U úzkostných či neklidných pacientů totiž dochází k aktivaci hnědého tuku a k vychytání FDG v nežádoucích oblastech šíje



a paží. Pacient popíjí perorální kontrastní médium k naplnění střevních kliček pro odlišení střev od ostatních útvarů v oblasti břicha při CT vyšetření. Pacient je v další fázi instruován přes komunikační zařízení, je vyzván k odchodu na WC k vymočení a po návratu do kabinky k odložení oděvu. Následuje fáze snímání. Pacient se uloží do polohy vleže na zádech na vyšetřovací lůžko, většinou s rukama za hlavou (Tichý, 2009, s. 49).

Následně po uložení pacienta na lůžko je proveden CT topogram. Pro PET/CT vyšetření je standardně používán rozsah snímání od baze lební po horní třetinu stehen, nebo lze dle indikace doplnit vyšetření hlavy a končetin. Zároveň se v gantry po podélné ose naplňuje axiální rozsah CT vyšetření a současně při stanovení rozsahu CT nám přístroj určuje počet jednotlivých sekvencí pro PET. Dále je provedeno standardní CT vyšetření dle zvoleného protokolu s intravenózní aplikací JKL. Po dokončení CT fáze vyšetření pokračuje posunem pacienta po ose X na první PET pozici a je zahájeno snímání PET kamery v sekvenčním režimu. Jednotlivé sekvence se u hybridních přístrojů PET kamer pohybují kolem 15 cm a jednotlivé kroky neboli „postele“ („beds“) se překrývají. Doba snímání jednoho kroku je 3–5 min., je vyšetřováno 5–7 sekvencí podle požadovaného rozsahu a výšky pacienta. U silnějších pacientů je nutno čas snímání prodloužit. Pro hybridní PET/CT existuje celá řada vyšetřovacích protokolů (Votrubová et al., 2009, s. 49).

### 3.2 $^{18}\text{F}$ -fluorid sodný

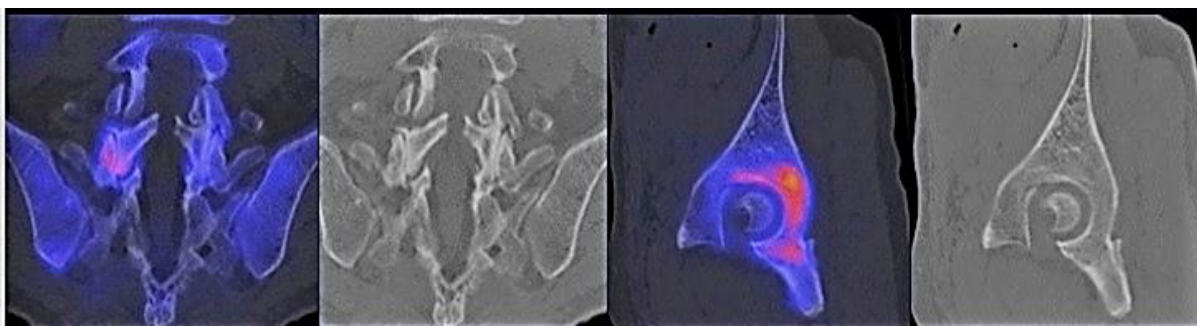
$^{18}\text{F}$ -fluorid sodný (NaF) je vhodné radiofarmakum pro zobrazení skeletu. Jeho vlastnostmi jsou vysoká a rychlá absorpce do kostí doprovázená velmi rychlým krevním odbouráváním, což vede k dosažení velmi kontrastních výsledků v krátkém čase. Vysoce kvalitního kosterního zobrazení lze dosáhnout za méně než 60 minut od nitrožilního podání preparátu (Kontrová, 2015). NaF se intenzivně váže v kostní tkáni, především v místech se zvýšenou kostní přestavbou, tzn. v místech ložiskových procesů (nádor/zánět), fraktur či degenerativních změn (Votrubová et al., 2009, s. 17).

Zvýšený příjem  $^{18}\text{F}$ -NaF probíhá v maligních kostních lézích v důsledku většího krevního zásobení, zvýšené permeability stěn kapilár a urychlené remodelaci kostí. Pomocí  $^{18}\text{F}$ -NaF PET/CT vyšetření lze také zjišťovat benigní změny skeletu.  $^{18}\text{F}$ -NaF nelze tedy zařadit pouze mezi tumor-specifické indikátory (Kontrová, 2015).

$^{18}\text{F}$ -NaF je distribuován jako vodný roztok, který se vyznačuje malou molekulovou hmotností a vhodnými vlastnostmi pro zobrazení skeletu. V krvi je přenášen erytrocyty

a plazmou. Fluoridový iont díky své malé velikosti rychle proniká difuzí přes kostní kapiláry do kostního extracelulárního prostoru a velmi rychle se dostává k povrchu nově se tvořícího kostního minerálu.  $^{18}\text{F}$  se v kosti váže na povrch kostního minerálu, nahrazuje hydroxylové skupiny hydroxyapatitu a vzniká tak fluoroapatit. Metabolicky aktivní kostní tkáň je bohatě prostoupena kapilární sítí se zvýšenou tkáňovou perfuzí. Zvýšené prokrvení umožňuje vyšší přísun minerálů používaných k výstavbě skeletu. Výsledkem vysoké remodelační aktivity kostí s vysokou osteoblastickou aktivitou je zvýšená vazba fluoridu do kostního minerálu, a tedy vysoká akumulace  $^{18}\text{F}$ . Míra nahromadění odráží průtok krve kostní tkání a její osteoblastickou aktivitu, tkáň s vysokým průtokem a vysokou aktivitou osteoblastů mají za následek vysokou akumulaci  $^{18}\text{F}$  (Ferdová et al., 2011, s. 54).

NaF-PET/CT vyšetření se využívá k zobrazení kostního metabolismu, především osteoblastické aktivity u systémových onemocnění metabolického a přestavbového charakteru, dále k posuzování viability kostní tkáně včetně osteoblastické aktivity v kostních štěpech a v oblastech osteonekrózy. Nejdůležitějším použitím je zobrazení nádorů ve skeletu, především metastáz (obr. 4) u karcinomu prostaty, prsu a plic (Ferdová et al., 2011, s. 58).



**Obrázek 4** – Remodelace kosti při degenerativních změnách u metastatické infiltrace (NaF-PET/CT, ca rekta).

(Zdroj: <http://slideplayer.cz/slide/2737117/>)

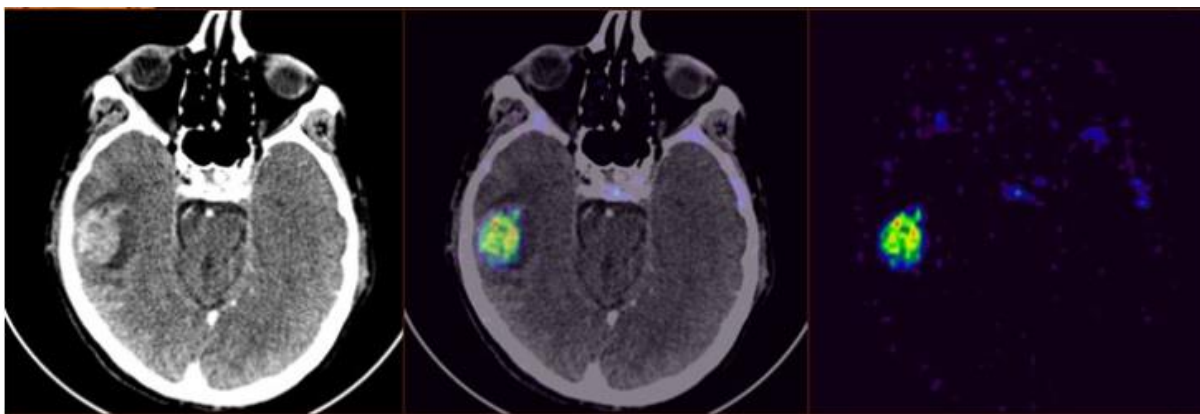
### 3.3 $^{18}\text{F}$ -fluorothymidin (FLT)

$^{18}\text{F}$ -fluorothymidin (FLT) je derivát báze deoxyribonukleové kyseliny (DNA), který má na sebe navázán pozitronový zářič  $^{18}\text{F}$  (Ferda et al., 2011, s. 47). FLT slouží k diagnostice nádorů pomocí zobrazení jejich mitotické aktivity. Akumuluje se v buňkách přímo úměrně aktivitě enzymu thymidinkinázy 1, jež se podílí na syntéze DNA. Thymidinkináza se nachází ve zvýšené koncentraci intracelulárně v S-fázi buněčného cyklu (Votrubová et al., 2009, s. 18). U normálních buněk je genová exprese thymidinkinázy 1 přísně regulovaným procesem s významným nárůstem během DNA syntézy v S fázi buněčného cyklu. U maligně

transformovaných buněk dochází k velkému zvýšení exprese, která je následně udržována permanentně během celého buněčného cyklu. Protože několikanásobné zvýšení rychlosti mitózy a proliferace buněk je typickým znakem maligních nádorových buněk, patří  $^{18}\text{F}$ -FLT mezi tumor-specifické PET indikátory (Kontrová, 2015).

Fyziologická akumulace  $^{18}\text{F}$ -FLT je přítomná v aktivní krvetvorné kostní dřeni, v jaterním parenchymu a také v oblastech, kde probíhá rychlá regenerace slizniční výstelky. Z nádorových tkání byla pozorována vysoká akumulace  $^{18}\text{F}$ -FLT u tkání, které prokazují vysokou mitotickou aktivitu. Největší míra akumulace FLT byla zaznamenána u dlaždicobuněčných karcinomů s vysokou úrovní aktivity epiteliálního růstového faktoru (obr. 5). Proto se  $^{18}\text{F}$ -FLT-PET nebo vzácněji  $^{18}\text{F}$ -FLT-PET/CT nejvíce uplatňuje v zobrazení dlaždicobuněčných nádorů orofaciální oblasti, dlaždicobuněčného karcinomu plic a dlaždicobuněčného karcinomu jícnu (Ferda et al., 2011, s. 48, 49).

$^{18}\text{F}$ -FLT je využíváno také k odlišení maligní plicní tkáně od okolních zánětlivých procesů.  $^{18}\text{F}$ -FDG je na rozdíl od FLT vychytáváno jak v tumoru, tak v zánětlivé tkáni. Vychytávání FLT v zánětech je chabé. FLT je dále také uplatňováno k přesnější detekci high-grade gliomů mozku.  $^{18}\text{F}$ -FDG je totiž v mozku velmi intenzivně vychytávána v šedé hmotě mozkové a tudíž lze je jen velice obtížně detekovat ložiska patologického vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FDG v maligní tkáni (Koranda et al., 2014, s. 152).



**Obrázek 5** –  $^{18}\text{F}$ -FLT-PET/CT zobrazení metastázy dlaždicobuněčného karcinomu faryngu v mozku

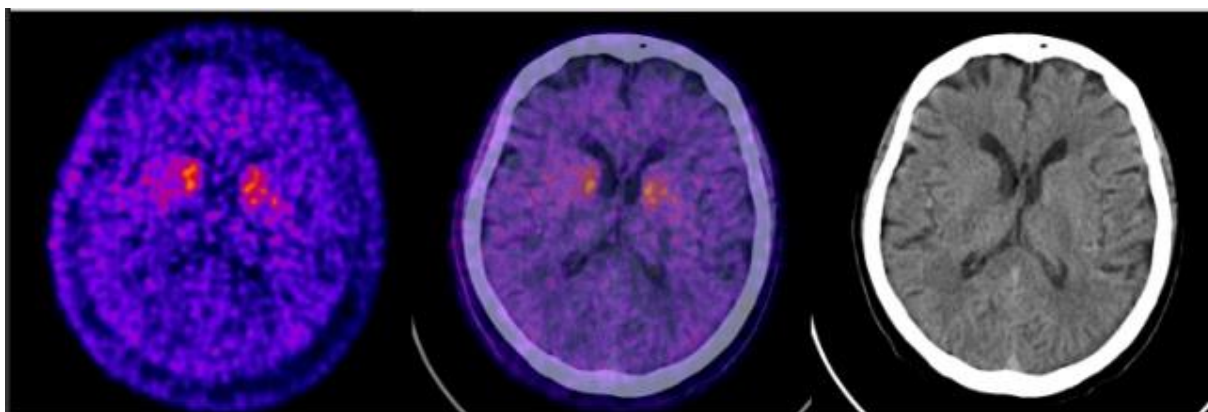
(Zdroj: <http://slideplayer.cz/slide/3089738/>)

### 3.4 $^{18}\text{F}$ -DOPA

$^{18}\text{F}$  značený monoamin L-3,4-dihydroxy-6- $^{18}\text{F}$ -fluorofenylalanin známý jako  $^{18}\text{F}$ -DOPA byl využíván v neurovědním výzkumu pro PET vyšetření pacientů postižených Parkinsonovou chorobou a jinými pohybovými onemocněními.  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET odráží transport DOPA do neuronů, dekarboxylaci DOPA na dopamin a zásobní kapacitu dopaminu v presynaptických nervových zakončeních, hlavně v bazálních gangliích (Votrubová et al., 2009, s. 19).

$^{18}\text{F}$ -DOPA je prekurzorem dopaminu (neurotransmiteru v centrální nervové soustavě), který je zvýšeně akumulován v tkáních se zvýšenou L-DOPA dekarboxylázovou aktivitou (Koranda et al., 2014, s. 152). L-DOPA je přenášena do mozku transportním systémem aminokyselin, přeměňuje se na dopamin působením L-aromatické aminokyseliny dekarboxylázy a poté je uložena v intraneuronálních vezikulách. Vzhledem k tomu, že  $^{18}\text{F}$ -DOPA je analogem L-DOPA, je tato sloučenina emitující pozitron klinicky používána k vysledování dopaminergní dráhy a k vyhodnocení striatální dopaminergní presynaptické funkce.  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET je v onkologii využívána pro hodnocení neuroendokrinních nádorů (obr. 6). Neuroendokrinní nádory mají zvýšenou aktivitu dekarboxylázy L-DOPA a proto vykazují značnou absorpci  $^{18}\text{F}$ -DOPA na PET vyšetřeních (Nanni et al., 2007, s. 1577).

$^{18}\text{F}$ -DOPA je alternativou pro značené peptidy, jeho výhodou je akumulace na metabolickém a nikoli na receptorovém principu (Votrubová et al., 2009, s. 19).



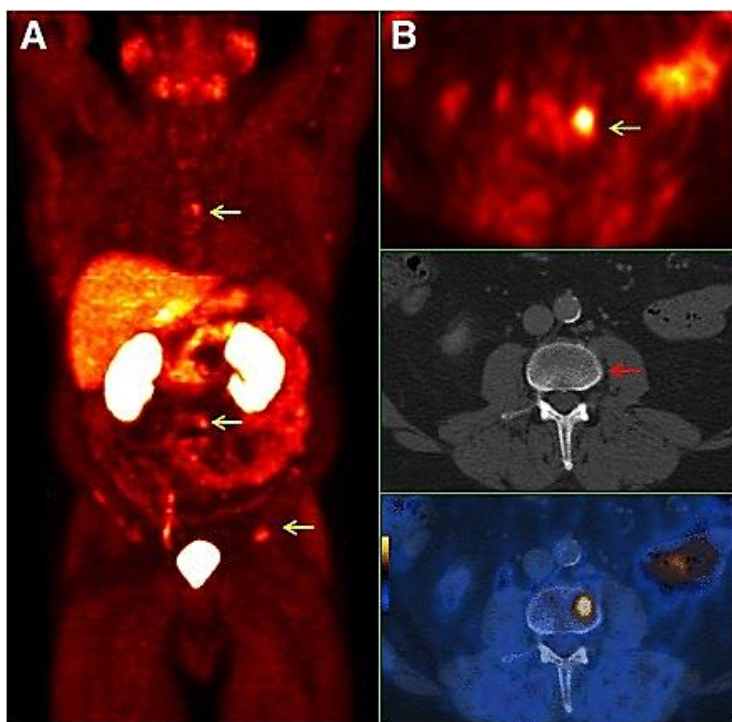
**Obrázek 6** –  $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET/CT mozku (*atrofie nukleus caudatus*)  
(Zdroj: <http://mdct.cz/jiri-ferda-18f-dopa-petct-mozku/>)

### 3.5 $^{18}\text{F}$ -cholin (FCH)

Cholin je molekula, která je normální složkou membránových buněk fosfolipidů a je potřebná pro jejich syntézu. Představuje marker proliferace buněk a je charakteristický intenzivní akumulací v buňkách karcinomu prostaty (Rubello et al., 2012, s. 416).  $^{18}\text{F}$ -cholin se akumuluje i v tumorech, které nevykazují zvýšenou utilizaci glukózy (Koranda et al., 2014, s. 151).

PET/CT vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -cholinem se v klinické praxi využívá především k restagingu při biochemickém relapsu karcinomu prostaty (PC), detekci metastáz PC, iniciální stagingu PC a detekci lokálních recidiv PC (obr. 7).

$^{18}\text{F}$ -cholin je v ČR registrován, ale v současnosti není v ČR vyráběn. Vzhledem k relativně dlouhému poločasu přeměny  $^{18}\text{F}$  je možnou variantou dovoz z okolních států. Alternativou FCH je cholin značený  $^{11}\text{C}$ . Výpovědní hodnota vyšetření pomocí obou radiofarmak je srovnatelná. V praxi se  $^{11}\text{C}$ -cholin v České republice nevyužívá, jeho nevýhodou je krátký poločas přeměny a tudíž nemožnost transportu od výrobce do zdravotnického zařízení (Ptáčník, Kubinyi, 2016, s. 8).



**Obrázek 7** – (A) Zobrazení ložisek patologicky zvýšeného vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FCH na skeletu u ca prostaty (šipky). (B) Transaxiální obrázky  $^{18}\text{F}$ -FCH PET/CT (*horní:  $^{18}\text{F}$ -FCH PET, střední: CT, spodní: PET/CT*), ukazují časné metastázy kostní dřeně (L3) s patologicky zvýšenou absorpcí (levá boční část, žlutá šipka) a žádné morfologické změny na CT (červená šipka). (Zdroj: <http://jnm.snmjournals.org/content/54/6/833/F2.expansion.html>)

## Závěr

Hlavním cílem mé bakalářské práce bylo sumarizovat aktuální publikované poznatky týkající se radiofarmak užívaných při PET/CT vyšetření. Počáteční část práce se věnuje pozitronové emisní tomografii a hybridnímu zobrazování se zaměřením na historii pozitronové emisní tomografie, na její fyzikální principy, dále jsou popsány principy hybridního zobrazování a úloha radiologického asistenta při PET/CT vyšetření.

Následně je práce zaměřena na radiofarmaka pro PET/CT vyšetření. Věnuje se definici radiofarmak obecně a zabývá se radionuklidy, díky kterým mají radiofarmaka své typické fyzikální vlastnosti. Je rozebrán výrobní proces radionuklidů a jsou souhrnně popsány radionuklidy užívané pro pozitronovou emisní tomografii. Většina radiofarmak užívaných při PET/CT zobrazování je značena fluorem-18. Práce se zabývá přípravou a výrobou radiofarmak a popisuje zásady správné výroby a přípravy.

Poslední část práce se věnuje klinickému využití PET/CT radiofarmak. Rozebírá aktuálně v České republice používaná radiofarmaka a jednotlivě popisuje jejich vlastnosti a využití.

Z hlediska klinické praxe je nejpoužívanějším radiofarmakem pro PET/CT zobrazování 2-deoxy-2-fluor-D-glukóza, zkráceně označovaná jako fluorodeoxyglukóza FDG, a to jak v České republice tak i celosvětově.  $^{18}\text{F}$ -FDG dokáže určovat úroveň energetického metabolismu, je hlavně využívána v onkologické diagnostice, v kardiologii, při diagnostice tumorů a také při zobrazování patologického metabolismu u neuroendokrinních tumorů. Díky své důležitosti je fluorodeoxyglukóze v práci věnována největší pozornost, je souhrnně popsána historie objevu FDG, její vlastnosti, farmakokinetika, využití a také příprava pacienta k vyšetření. Souhrnně jsou v práci také popsány vlastnosti a využití  $^{18}\text{F}$ -fluoridu sodného,  $^{18}\text{F}$ -fluorothymidinu,  $^{18}\text{F}$ -DOPA a  $^{18}\text{F}$ -cholinu.

Myslím si, že má práce přehledně shrnuje aktuální poznatky o radiofarmacích pro PET/CT vyšetření, o jejich klinickém využití v praxi a splňuje všechny vytyčené cíle. Dohledané informace a jejich sumarizace by mohly být využity při výuce tohoto tématu a souhrnný text by případně mohl být využíván jako studijní materiál.

## Referenční seznam

- ADAM, Jan, Pavel ANDRES, Karol BOLČÁK, Martina ČERMÁKOVÁ, Regina DEMLOVÁ, Lenka DRAŽILOVÁ DUBSKÁ, Šárka SEDLÁČKOVÁ a Dalibor VALÍK. Nová radiofarmaka a aplikace pozitronové emisní tomografie na Masarykově onkologickém ústavu v Brně. *Klinická onkologie*. 2009, **22**(3), 94-97.  
Dostupné z: <https://www.linkos.cz/casopis-klinicka-onkologie/2009-06-15-3/nova-radiofarmaka-a-aplikace-pozitronove-emisni-tomografie-na-masarykove-onkolog/>
- ADAM, J., R. DEMLOVÁ a Z. ŘEHÁK. Pokroky ve vývoji PET radiofarmak pro pacienty v České republice. *Klinická onkologie*. 2016, **29**(4), 4S95-4S100.  
Dostupné z: <http://www.prolekare.cz/klinicka-onkologie-archiv-cisel?id=5157>
- ADAM, Jan, Jan KADEŘÁVEK, Filip KUŽEL, Jiří VAŠINA a Zdeněk ŘEHÁK. Současné trendy ve využívání PET radiofarmak k onkologické diagnostice. *Klinická onkologie*. 2014, **27**(1), 129-136
- BĚLOHLÁVEK, Otakar. *Pozitronová emisní tomografie s fluorodeoxyglukózou (FDG PET): Positron emission tomography with fluorodeoxyglucose (FDG PET) : atlas příkladů klinického využití*. 2. vyd. Praha: Lacomed, 2004. ISBN 80-902873-8-7.
- BĚLOHLÁVEK, Otakar a Pavel FENCL. Hybridní zobrazování výpočetní a pozitronovou emisní tomografií. *Interní medicína pro praxi*. 2004, **6**(2), 61-63.
- FERDA, Jiří, Eva FERDOVÁ, Martin Vít MATĚJKA a Jindřich FÍNEK. Hybridní zobrazení PET/CT s 18F-fluorothymidinem (18F-FLT) u maligních nádorů hlavy a krku. *Česká Radiologie*. 2011, **65**(1), 41–50.  
Dostupné z: [http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad\\_1101\\_41\\_50.pdf](http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1101_41_50.pdf)
- FERDA, Jiří, Eva FERDOVÁ a Jan BAXA. Hybridní zobrazení PET/MR. *Česká radiologie*. 2017, **71**(4), 353–362.  
Dostupné z: [http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad\\_1704\\_353\\_362.pdf](http://www.cesradiol.cz/dwnld/CesRad_1704_353_362.pdf)
- FERDOVÁ, Eva, Jiří FERDA, Martin Vít MATĚJKA a Jindřich FÍNEK. Zobrazení kostních metastáz pomocí 18F-NaF-PET/CT. *Česká Radiologie*. 2011, **65**(1), 51–60.  
Dostupné z: <http://kramerius.medvik.cz/search/i.jsp?pid=uuid:bmc11008505>
- FIRKLE, Antonín. Kardiologie, In.: VOTRUBOVÁ, Jana. *Klinické PET a PET/CT*. 1. Praha: Galén, 2009, s. 172-182. ISBN 978-80-7262-619-9.
- HOH, Carl K. Clinical use of FDG PET. *Nuclear Medicine and Biology*[online]. 2007, **34**(7), 737-742 [cit. 2018-02-06]. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2007.07.001. ISSN 09698051.  
Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969805107001801>
- KOMÁREK, Pavel a Miloslava RABIŠKOVÁ. *Technologie léků: galenika*. 3., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Galén, c2006. ISBN 80-7262-423-7.

- KONTROVÁ, Kateřina. 2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-D-glukóza. In: *Radiomedic* [online]. 2015 [cit. 2018-02-07].  
Dostupné z: <http://www.radiomedic.cz/odborne-info/2-18f-fdg/>
- KONTROVÁ, Kateřina. <sup>18</sup>F-fluorid sodný. In: *Radiomedic* [online]. 2015 [cit. 2018-02-07].  
Dostupné z: <http://www.radiomedic.cz/odborne-info/18fnaf/>
- KONTROVÁ, Kateřina. <sup>18</sup>F-3'-fluoro-3'-deoxy-thymidin. In: *Radiomedic* [online]. 2015 [cit. 2018-02-07].  
Dostupné z: <http://www.radiomedic.cz/odborne-info/3-18fflt/>
- KORANDA, Pavel. *Nukleární medicína*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2014. ISBN 978-80-244-4031-6.
- KRAFT, Otakar a Jan PEKÁREK. *Radiofarmaka*. Ostrava: Ostravská univerzita v Ostravě, Lékařská fakulta, 2012. ISBN 978-80-7464-183-1.
- 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.
- KVĚTINA, Jaroslav. *Radiofarmaka*. Praha: SPN, 1981.
- NANNI, C., S. FANTI a D. RUBELLO. 18F-DOPA PET and PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine* [online]. 2007, **48**(10), 1577-1579 [cit. 2018-02-01]. DOI: 10.2967/jnumed.107.041947. ISSN 0161-5505. Dostupné z: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.107.041947>
- PACÁK, Josef a Miroslav ČERNÝ. Deoxyfluoroglukosa, mezník ve vývoji pozitronové emisní tomografie (Historie jednoho výzkumu). *Chemické listy*. 2002, **96**(8), 704-707.
- PTÁČNÍK, Václav a Jozef KUBINYI. PET/CT vyšetření u pacientů s karcinomem prostaty. *Urologie pro praxi*. 2016, **17**(1), 7-10.
- Radiologické standardy FNOL.
- REICHL, Jaroslav a Martin VŠETIČKA. Cyklotron. In: *Encyklopedie fyziky* [online]. 31. prosince 2016 [cit. 2018-02-07].  
Dostupné z: <http://fyzika.jreichl.com/main.article/view/859-cyklotron#>
- RUBELLO, Domenico, Arianna MASSARO, Alice FERRETTI, et al. Optimising 18 F-choline PET/CT acquisition protocol in prostate cancer patients. *North American Journal of Medical Sciences* [online]. 2012, **4**(9), 416- [cit. 2018-02-01]. DOI: 10.4103/1947-2714.100994. ISSN 1947-2714. Dostupné z: <http://www.najms.org/text.asp?2012/4/9/416/100994>
- SAHA, Gopal B. *Fundamentals of nuclear pharmacy*. 6th ed. New York: Springer, c2010. ISBN 978-1-4419-5859-4.
- SÚKUPOVÁ, Lucie. Transmisní a emisní metody zobrazení. In: *Lucie Sůkupová* [online]. 29. října 2012 [cit. 2018-02-07].  
Dostupné z: <http://www.sukupova.cz/transmisni-a-emisni-metody-zobrazeni/>



- TICHÝ, Lubomír. Vyšetřovací metoda – PET/CT. *Medicina pro praxi*. 2009, **6**(1), 46–49.
- Věstník Ministerstva zdravotnictví České republiky - Národní radiologické standardy 2007.  
Dostupné z: [https://www.mzcr.cz/obsah/narodni-radiologicke-standardy-3050\\_3.html](https://www.mzcr.cz/obsah/narodni-radiologicke-standardy-3050_3.html)
- VOTRUBOVÁ, Jana. *Klinické PET a PET/CT*. Praha: Galén, 2009. ISBN 978-80-7262-619-9.
- VOTRUBOVÁ, Jana a Otakar BĚLOHLÁVEK. PET/CT v klinické praxi. *Interní medicína pro praxi*. 2005, **7**(6), 303-305.
- WADSAK, W. A M. MITTERHAUSER. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *European Journal of Radiology*[online]. 2010, **73**(3), 461-469 [cit. 2018-02-20]. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.12.022. ISSN 0720048x. Dostupné z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X09006913>

## Seznam zkratek

ARO	anesteziologicko - resuscitační oddělení
BGO	bismut-germanátové krystaly
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
CT	výpočetní tomografie
DOPA	monoamin L-3,4-dihydroxy-6-[ <sup>18</sup> F]-fluorofenylalanin
FBP	filtrovaná zpětná projekce
FDG	fluorodeoxyglukóza
FET	fluoretyltyrosin
FES	16- $\alpha$ -fluoroestradiol
FCH	fluor cholin
FLT	fluorothymidin
FMISO	fluormisonidazol
GSO	gadolinium oxyorthosilikát
HVLP	hromadně vyráběné léčivé přípravky
IVLP	individuálně vyráběné léčivé přípravky
JKL	jodová kontrastní látka
LSO	lutecium oxyorthosilikát
MIP	Maximum Intensity Projections
MR	magnetická rezonance
NaF	fluorid sodný
PET	pozitronová emisní tomografie
PET/CT	spojení pozitronové emisní tomografie s výpočetní tomografií
PET/MR	spojení pozitronové emisní tomografie s magnetickou rezonancí
SGLT	glukózové přenašeče závislé na sodíku
SUV	Standartized Uptake Value
SVP	správná výrobní praxe

## Seznam tabulek

Tabulka 1 - Pozitronové radionuklidy.....	20
Tabulka 2 - $^{18}\text{F}$ radiofarmaka.....	22
Tabulka 3 - $^{11}\text{C}$ radiofarmaka.....	23

## Seznam obrázků

Obrázek 1 – Schéma cyklotronu.....	18
Obrázek 2 – Fyziologická akumulace FDG.....	28
Obrázek 3 – Hodgkinova choroba v retroperitoneu ( $^{18}\text{F}$ -FDG-PET/CT zobrazení).....	30
Obrázek 4 – Remodelace kosti při degenerativních změnách u metastatické infiltrace.....	34
Obrázek 5 – $^{18}\text{F}$ -FLT-PET/CT zobrazení metastázy dlaždicobuněčného karcinomu.....	35
Obrázek 6 – $^{18}\text{F}$ -DOPA-PET/CT mozku.....	36
Obrázek 7 – Zobrazení ložisek patologicky zvýšeného vychytávání $^{18}\text{F}$ -FCH.....	37