

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav radiologických metod

Radana Blažková

## **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 30. dubna 2018

-----

Podpis

Děkuji paní Mgr. Jolaně Pokorné za odborné vedení bakalářské práce a cenné rady při jejím zpracování.

## 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:	5.10.2017
Datum odevzdání:	4.5.2018
Vysoká škola, Fakulta, ústav:	Univerzita Palackého v Olomouci Fakulta zdravotnických věd Ústav radiologických metod
Autor práce:	Blažková Radana, DiS.
Vedoucí práce:	Mgr. Jolana Pokorná
Oponent práce:	MUDr. Lenka Henzlová, PhD.
Abstrakt v ČJ:	Přehledová bakalářská práce předkládá publikované poznatky o radiofarmacích používaných při multimodálním zobrazení pozitronovou emisní tomografií v kombinaci s výpočetní tomografií. Jsou zde popsány vlastnosti a výroba těchto radiofarmak, a také lékařské indikace k jejich použití. Práce taktéž nabízí informace o základech radiační ochrany.
Abstrakt v AJ:	The survey bachelor thesis submits summary of published information about radiopharmaceuticals which are used during multimodal examination by positron emission tomography combined with computed tomography. In this thesis there are described properties and production of these radiopharmaceuticals as well as medical indications for their usage. Information about basics of radiation protection also can be found in this thesis.
Klíčová slova v ČJ:	pozitronová emisní tomografie, výpočetní tomografie, PET/CT, princip, radiofarmaka, fluorodeoxyglukóza, výroba radionuklidů, anihilace, detekce, foton, nosič, transportní molekula, cyklotron, generátor, tumor, metastáza, indikace
Klíčová slova v AJ:	positron emission tomography, computed tomography, PET/CT, principle, radiopharmaceuticals, fluorodeoxyglucosis, radionuclides production, annihilation, detection, photon, tracer, transport molecule, cyclotron, generator, tumor, metastase, indication
Rozsah práce:	37 stran

## Obsah

Úvod .....	6
1 Princip zobrazení PET/CT .....	8
2 Obecné vlastnosti radiofarmak.....	10
2.1 Radionuklidy s $\beta^+$ jadernou přeměnou.....	10
2.2 Parametry nuklidů vhodných pro PET/CT .....	11
2.3 Transportní molekula .....	12
3 Výroba PET radionuklidů v cyklotronu .....	13
4 Výroba PET radionuklidů v generátoru .....	15
5 Radiofarmaka pro PET/CT a jejich využití.....	17
5.1 $^{18}\text{F}$ FDG.....	17
5.2 $^{18}\text{F}$ -Fluorid .....	20
5.3 $^{18}\text{F}$ -FLT .....	20
5.4 $^{18}\text{F}$ - Neuraceq .....	21
5.5 $^{18}\text{F}$ -Vizamyl .....	22
5.6 $^{18}\text{F}$ -DOPA .....	22
5.7 $^{18}\text{F}$ -cholin a $^{11}\text{C}$ -cholin.....	23
5.8 $^{11}\text{C}$ -methionin.....	24
5.9 $^{11}\text{C}$ -acetát .....	24
5.10 Somatostatinové analogy značené $^{68}\text{Ga}$ .....	25
6 Přehledná tabulka radiofarmak pro PET/CT .....	26
7 Výroba a distribuce radionuklidů v ČR.....	27
8 Radiační ochrana .....	28
8.1 Legislativní rámec pro lékařské ozáření .....	28
8.2 Legislativní rámec pro nakládání s radiofarmaky.....	29
Závěr .....	31
Použité bibliografické a internetové zdroje .....	32
Seznam zkratk .....	34
Obrazová příloha .....	35

# Úvod

Přístrojová technika v lékařství prochází neustále vývojem, který přináší slibné technologie. Jednou z těchto technologií je multimodální zobrazovací technika PET/CT. Jde o hybridní systém, který je kombinací pozitronové emisní tomografie a výpočetní tomografie, a spojuje výhody obou těchto zobrazovacích metod. Zatímco CT znázorní anatomické struktury v požadovaném rozlišení, PET zobrazí funkční, molekulární a metabolické procesy. Pomocí PET/CT lze diagnostikovat celou řadu patologií, ale převažující význam má v onkologii, kdy poskytuje ucelenou informaci, umožňující stanovení rozsahu onkologického onemocnění, metabolické aktivity tumoru, hypoxie tkáně i reakce na léčbu (Adam, 2016, 4S96).

Na základě úvodních informací lze položit následující dotazy:

- Jaké výhody přináší zobrazení pomocí PET/CT?
- Jaká radiofarmaka se používají při vyšetření na PET/CT?
- Co je to radiofarmakum, z čeho se skládá a jak se vyrábí?

Cílem této přehledové bakalářské práce je tedy sumarizovat dohledané publikované aktuální poznatky o radiofarmacích, používaných při multimodálním zobrazení pozitronovou emisní tomografií kombinovanou s počítačovou tomografií.

Dílními cíli jsou:

- sumarizace dohledaných publikovaných aktuálních poznatků o principu zobrazovací metody PET/CT
- sumarizace dohledaných publikovaných aktuálních poznatků o výrobě, distribuci, aplikaci a farmakokinetice radiofarmak pro použití na oddělení PET/CT
- sumarizace dohledaných publikovaných aktuálních poznatků o pravidlech práce s radiofarmaky
- sumarizace dohledaných publikovaných aktuálních poznatků o základech radiační ochrany pacientů na oddělení PET/CT

Jako vstupní studijní literatura byly prostudovány následující publikace:

- 1) ADAM, J; DEMLOVÁ, R; ŘEHÁK, Z. [Current Progresses in Developing PET Radiopharmaceuticals for Patients in the Czech Republic]. *Klinická Onkologie: Časopis České a Slovenské onkologické společnosti*. Czech Republic, 29 Suppl 4, S95-S100, 2016. ISSN: 0862-495X. Dostupné z: <http://1url.cz/rtSoU>

- 2) GILLINGS N. Radiotracers for positron emission tomography imaging. *Magma (New York, N.Y.)* [online]. 2013, **26**(1), 149-58 [cit. 2017-06-16]. DOI: 10.1007/s10334-012-0356-1. ISSN 13528661. Dostupné z: <http://1url.cz/QtSoS>
- 3) MYSLIVEČEK, Miroslav, HUŠÁK Václav, KORANDA Pavel, KAMÍNEK Milan. *Nukleární medicína*. Olomouc: Univerzita Palackého, 2007. ISBN 978-80-244-1723-3.
- 4) SAHA, Gopal B. *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*. 4th ed. New York: Springer, 2012. ISBN 9781461440116.
- 5) WADSAK, W., MITTERHAUSER, M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *European Journal Of Radiology*[online]. 2010, **73**(3), 461-9 [cit. 2017-11-08]. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.12.022. ISSN 18727727. Dostupné z: <http://1url.cz/htSFJ>

Pro zpracování přehledové bakalářské práce byl použit standardní postup vyhledávání informací pomocí booleovských operátorů s použitím vhodných klíčových slov. Popis procesu rešeršní činnosti je uveden níže:

Klíčová slova v ČJ: pozitronová emisní tomografie, výpočetní tomografie, PET/CT, princip, metoda, radiofarmaka, farmakokinetika, fluorodeoxyglukóza, Neuraceq, F-FLT, F-DOPA, Vizamyl, F-cholin, C-methionin, Ga-DOTATOC, výroba pozitronových nuklidů, nosič, dávka, radiační ochrana.

Klíčová slova v AJ: positron emission tomography, computed tomography, PET/CT, principle, method, radiopharmaceuticals, pharmacokinetics, fluorodeoxyglucosis, Neuraceq, F-FLT, F-DOPA, Vizamyl, F-choline, C-methionine, Ga-DOTATOC, positron nuclide production, tracer, dose, radiation protection.

Použité databáze: EBSCO, MEDLINE Complete, eBookCollection, Medvik, ProQuest, ScienceDirect a SpringerLink. Z nalezených zdrojů byly nakonec použito celkově 22 informačních pramenů, které byly vybrány na základě relevance k tématu bakalářské práce, doby, kdy byly publikovány (s jedinou výjimkou nebyly použity informace publikované před rokem 2012), a dostupnosti plného textu. Ve dvou případech šlo o bibliografický zdroj, dále pak 16 odborných publikací a článků v elektronické podobě, a webové stránky ATOM INFO, SÚJB, SÚKL a RadioMedik – osm zdrojů bylo v českém jazyce, zbylých čtrnáct v angličtině.

# 1 Princip zobrazení PET/CT

Zobrazení hybridním systémem PET/CT je založeno na fúzi snímků pořízených výpočetní tomografií, která poskytuje informace o anatomických strukturách, s funkčními snímky pozitronové emisní tomografie. Podává tak současně informaci o anatomii tkání i metabolických procesech, které v nich probíhají.

V gantry přístroje PET/CT je zabudována soustava rentgenky a detektorů výpočetní tomografie a zároveň také soustava detektorů pro snímání fotonů anihilačního záření, které jsou emitovány z organismu vyšetřované osoby po aplikaci radionuklidu – pozitronového zářiče. Výpočetní tomografie funguje na principu transmise brzdného záření, jenž vzniká v rentgence a prochází pacientem. Část fotonů brzdného záření je při průchodu tělem pacienta v závislosti na hustotě jeho tkání absorbována a dochází k zeslabení brzdného záření, které je poté zaznamenáno soustavou detektorů. Po korekci dat je počítačově rekonstruován výsledný obraz. Data získaná výpočetní tomografií navíc slouží i ke korekci faktoru zeslabení u dat získaných pozitronovou emisní tomografií. Výsledkem je o 20 - 25 % přesnější diagnostika ve srovnání s využitím těchto dvou modalit zvlášť (Saha, 2012, s. 209 - 210).

Pacient po předchozí přípravě (dietních a režimových opatřeních, lišících se podle typu použitého pozitronového zářiče, aplikaci radiofarmaka a případně i kontrastní látky) leží na posuvném lůžku, které s ním postupně zajíždí do gantry (viz Obrázek 1). Nejdříve je výpočetní tomografií pořízen základní orientační snímek (topogram) a vymezí se oblast, která se bude dále vyšetřovat. Pak následuje další snímání s tvorbou CT řezů: rentgenka a protilehlé detektory se pohybují okolo pacienta, zatímco stůl s pacientem se pohybuje směrem dovnitř gantry. Rentgenka je zdrojem vějířového paprsku fotonů brzdného záření, které prochází pacientem. Jednotlivé orgány a tkáně v závislosti na své denzitě pohlcují různé množství brzdného záření. Po průchodu tělem pacienta dopadají zbylá kvanta fotonů (včetně sekundárního záření) na sadu detektorů, které zaznamenají koeficient zeslabení záření  $\mu$ . Přístroj získává raw data (surová data), která po propočtu a korekci dají vznik výslednému zobrazení.

Po snímání výpočetní tomografií následuje snímání soustavou detektorů pozitronové emisní tomografie. Princip emise a transmise je znázorněn na Obrázku 2.

Radionuklid, který je pacientovi před vyšetřením aplikován, se v jeho organismu určitým způsobem distribuuje. Tuto distribuci obstará tzv. nosič, tedy látka, která má za úkol dopravit radionuklid do cílového orgánu či tkáně. Díky nosiči tedy dojde k akumulaci radionuklidu v cílové oblasti zájmu. Mohou jí být např. mozkové receptory, enzymy nebo



biomarkery určitého specifického procesu (detekce tumorů, metastáz). Je tedy nutné zvolit nosič s vhodnou farmakokinetikou – lze použít malé molekuly, peptidy, proteiny či protilátky (Gillings, 2013, s. 152, 153).

Samotné snímání pozitronovou emisní tomografií probíhá s určitým časovým odstupem od aplikace radiofarmaka – je nutno vyčkat, než dojde k akumulaci RF v cílové tkáni. Jádra atomů radionuklidů, používaných při vyšetřeních PET/CT, podléhají  $\beta^+$  přeměně. Při jejich přeměně se uvolňují pozitrony, dochází k interakcím ve tkáních a ke vzniku anihilačního záření. Fotony, vzniklé při anihilaci, jsou vyzařovány z těla pacienta a zaznamenávány soustavou detektorů (viz Obrázek 3). Pojem anihilace bude blíže popsán v kapitole 2.1.

Systém pozitronové emisní tomografie musí být schopen rozeznat a zaznamenat páry fotonů o energii 511 keV, které vznikají při anihilaci pozitronů v těle pacienta. Pokud na dva protilehlé detektory v určitém časovém rozmezí dopadnou dva fotony anihilačního záření, jde o tzv. koincidence. Detektory pozitronové emisní tomografie zaznamenávají koincidenční události. Po zpracování dat je pak lokalizováno místo, kde došlo k anihilaci pozitronu (viz Obrázek č. 4).

Bohužel kromě tzv. pravých (true) koincidence přístroj zaznamenává i koincidence rozptýlené (scattered), kdy se fotony odchýlily z původní dráhy, či náhodné (random), kdy přístroj zaznamená jako koincidenční i fotony, které vznikly každý při jiné anihilaci, a jejichž párový foton nebyl detekován.

V současnosti se u PET/CT systémů používají tzv. rychlé scintilační krystaly, které ve srovnání s vizmut-germaniovými krystaly umožňují kratší čas pro koincidenční okénko, a tím i účinnější odlišení náhodných koincidence. Jedná se o lutecium oxyorthosilikát (LSO) nebo lutecium-yttrium-orthosilikát (LYSO). Tyto scintilátory navíc umožňují sběr dat TOF (time of flight – doba průletu částice hmotou) a rekonstrukci obrazu. Po dopadu fotonů anihilačního záření na scintilační krystal tedy dojde ke konverzi energie těchto fotonů na viditelné světlo, které je dále zaznamenáno fotonásobičem. Fotonásobiče jsou buď křemíkové digitální nebo lavinové s nízkonapětovým polovodičem. Křemíkové fotonásobiče mají velmi dobré vnitřní časové rozlišení (44 ps), což spolu s metodami TOF umožňuje systému dosáhnout zlepšení senzitivity, rozlišení obrazu i maximální rychlosti čítání (důležité zejména při měření srdečního průtoku s použitím  $^{82}\text{Rb}$ ) (Slomka, 2015, s. 571, 572).

## 2 Obecné vlastnosti radiofarmak

Radiofarmakum (nadále RF) obecně je definováno jako „*jákykoliv léčivý přípravek, který, je-li připraven k použití, obsahuje jeden nebo více radionuklidů (radioaktivních izotopů) včleněných pro lékařské účely*“ (Český lékopis, kap. 6.2.3).

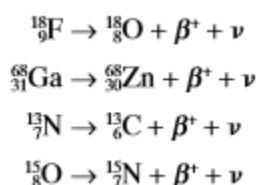
Obecně se tedy RF skládá ze dvou komponent: je to molekulární struktura (nosič, transportní molekula, ligand) a radionuklid emitující při jaderné přeměně pozitrony. Transportní molekulární struktura určuje biologické vlastnosti radiofarmaka a jeho chemické a biochemické interakce v živém organismu. Radionuklid je pak zdrojem signálu, díky němuž lze detekovat distribuci a akumulaci této transportní molekulární struktury v organismu.

### 2.1 Radionuklidy s $\beta^+$ jadernou přeměnou

V současné době se v nukleární medicíně buď s diagnostickým nebo terapeutickým záměrem používá celá řada radionuklidů. Pouze některé jsou ale vhodné pro zobrazení pozitronovou emisní tomografií. Jak již název napovídá, jde o radionuklidy, jejichž jadernou přeměnu doprovází emise částice, která se nazývá pozitron.

Tyto radionuklidy musí mít navíc také výhodné vlastnosti z hlediska radiační zátěže pacienta (více v kapitole 3.2). V přírodě se takové radionuklidy, které by splňovaly všechny požadavky současné medicíny, nenachází, proto je potřeba je vyrábět uměle (více v kapitolách 5 a 6). Jádra atomů takto vyrobených radionuklidů jsou v důsledku nadbytku protonů nestabilní, a podléhají přeměně, při které se jeden z jaderných protonů změní na neutron za současného uvolnění dvou částic: kladně nabitého pozitronu ( $\beta^+$ ) a neutrina ( $\nu$ ).

Příklady přeměny  $\beta^+$ :



V nuklidech, jejichž jádro je nestabilní v důsledku přebytku protonů, může probíhat ještě jeden typ přeměny  $\beta^+$ : elektronový záchyt. V tomto případě si jaderná částice – proton – přitáhne elektron z elektronového obalu, nejčastěji ze slupky  $k$ . Sloučením těchto dvou částic vznikne neutron za současné emise neutrina. Atomové číslo dceřiného nuklidu se sníží o 1.

Z medicínského hlediska je důležitá první z obou zmíněných typů  $\beta^+$  přeměn. Pozitron uvolněný z jádra prvku při radioaktivní přeměně jádra je antičásticí elektronu a ve tkáni má jen velmi krátký dolet, protože při srážkách s elektrony v obalu atomů okolních tkání rychle ztrácí

svou původní energii. Na konci dráhy doletu (v řádu desetin až jednotek milimetrů) dochází k závěrečné interakci pozitronu s některým z blízkých elektronů - k anihilaci.

Anihilace je proces, ke kterému dojde při interakci pozitronu, vzniklého během jaderné přeměny radionuklidu, s elektronem ve tkáni. Výsledkem anihilace je zánik obou zmíněných částic, přičemž jejich klidová hmotnost a kinetická energie dá současně vzniknout dvěma fotonům anihilačního záření (viz Obrázek 5). Každý z těchto fotonů má energii 511 keV, oba putují od místa svého vzniku po jedné přímce, ale opačným směrem, a právě detekce těchto fotonů pak dává vzniknout výslednému zobrazení při vyšetření na pozitronové emisní tomografii (Saha, 2012, s. 17 - 19).

## **2.2 Parametry nuklidů vhodných pro PET/CT**

Radionuklidy musí splňovat určité parametry, aby byly vhodné pro použití při vyšetření na PET/CT. Nejdůležitějšími parametry, které je nutno brát v úvahu, jsou dostupnost radionuklidu, jeho fyzikální a radiochemické vlastnosti, a vhodnost radionuklidu k dalšímu farmakologickému zpracování. Z hlediska procesu výroby může být limitujícím faktorem velmi krátký poločas přeměny, jako je tomu např. u kyslíku O (2 min) nebo dusíku N (10 min), a to i v případě PET center, která mají možnost vlastní výroby radionuklidů (Wadsak, 2010, s. 46).

### **Požadavky na fyzikální vlastnosti**

Jednou z velmi důležitých fyzikálních vlastností radionuklidů používaných v medicíně je již výše zmíněný poločas přeměny. Označuje se jako  $T_{1/2}$  a je definován jako doba potřebná k tomu, aby došlo k přeměně poloviny počtu jader nuklidu. Pro vyšetření na PET/CT je výhodou kratší poločas přeměny v řádech minut (pokud je možno jej vyrobit přímo na pracovišti) nebo hodin. Kromě fyzikálního poločasu přeměny je nutno zmínit tzv. biologický poločas – v organismu dochází k biologické eliminaci radionuklidu. Dále je potřeba vzít v úvahu energii (pronikavost záření) a druh emitovaného záření kvůli radiační zátěži pacienta a kvůli možnostem detekce tohoto záření (Mysliveček, s. 13, 25, 26).

Jednotlivé radionuklidy používané k výrobě pozitronových radiofarmak emitují pozitrony o různých energiích, typických pro daný radionuklid. Čím větší energii má pozitron uvolněný z jádra atomu, tím větší je jeho dolet ve tkáni před tím, než dojde k anihilaci. Jde o velmi krátké vzdálenosti – od 0,2mm u fluoru  $^{18}\text{F}$  po 2,6mm u rubidia  $^{82}\text{Rb}$  (Saha, 2012, s. 202). Proces  $\beta^+$  přeměny jádra atomu fluoru  $^{18}\text{F}$  je znázorněn na Obrázku 6. Součástí této jaderné přeměny je emise pozitronu o energii 0,633 MeV. Pozitron při průchodu hmotou (tkání)

velmi rychle ztrácí svou kinetickou energii a reaguje se svou antičásticí, elektronem. Obě částice při této reakci zanikají, přičemž se jejich klidová hmotnost a zbývající kinetická energie transformují a dají vzniknout dvěma fotonům, z nichž každý má energii 511 keV. Při přeměně jádra atomu uhlíku  $^{11}\text{C}$  je emitován pozitron s energií 0,960 MeV, který taktéž dá při anihilaci vzniknout dvěma fotonům o energiích 511 keV.

#### **Požadavky na radiochemické vlastnosti**

Úkolem radiochemie v medicíně je aktivace radionuklidu, navázání radionuklidu na nosič (transportní molekulu) a purifikace výsledného produktu. Obecně nejsou radionuklidy bezprostředně po jejich výrobě v cyklotronu nebo generátoru v takové chemické formě, aby bylo možno je přímo navázat na nosič. Například fluor  $^{18}\text{F}$  je k dispozici ve formě chemicky neaktivního vodného roztoku a musí být transformován v chemicky aktivní látku. Takto chemicky aktivní radionuklid je navázán na předem připravený prekurzor nosiče. Tento proces probíhá za vyšších teplot (případně s využitím mikrovln) v syntetizérech. Z výše uvedeného vyplývá, že v případě krátkodobých radionuklidů je nutno použít kratší reakční časy.

#### **Požadavky na radiofarmaceutické vlastnosti**

Radionuklid doputuje do místa určení jen v případě, že nedojde k porušení integrity molekuly, na niž je navázán. Fluor  $^{18}\text{F}$  a uhlík  $^{11}\text{C}$  jsou k molekule nosiče vázány kovalentní vazbou. Radioaktivní kovy, jako je galium  $^{68}\text{Ga}$ , jsou na nosič vázány ve formě ligandového komplexu, což ale vede k významným změnám v prostorové a elektronové konfiguraci, a následně i k možným změnám ve farmakokinetice a farmakodynamice (Wadsak, 2010, s. 463, 464).

### **2.3 Transportní molekula**

Transportní molekuly – nosiče musí zajistit vysokou specifitu a selektivitu při vyhledávání cíle. Tímto cílem mohou být např. vybrané receptorové systémy, antigeny, enzymy, transportery, specifické metabolické odchylky, hypoxická tkáň, buňky s odlišnou energetickou bilancí, změny v genetické a proteinové expresi, změny ve vaskularizaci a perfuzi. Transportní molekuly mohou s výše zmíněnými cílovými objekty buďto přímo interagovat (mohou být živnou půdou pro enzymy, případně mohou fungovat jako agonisté či antagonisté receptorů a transporterů) anebo se přímo účastní metabolických procesů. Ovšem bez možnosti zjištění jejich distribuce v organismu by tyto molekuly samy o sobě neměly žádný diagnostický přínos. Tuto možnost poskytují právě radionuklidy pevně vázané na tyto transportní molekuly (Wadsak, 2010, s. 462).

### 3 Výroba PET radionuklidů v cyklotronu

Výroba radionuklidů probíhá v jaderných reaktorech nebo v urychlovačích. Radionuklidy s krátkým poločasem přeměny, které lze využít při vyšetření na PET/CT, se připravují v kompaktních lékařských cyklotronech - vysokofrekvenčních urychlovačích těžkých nabitých částic. Tyto částice jsou urychlovány pomocí vysokofrekvenčního elektrického pole, přičemž magnetické pole usměřňuje svazek částic tak, aby se pohyboval po spirálové dráze. Poté je urychlený svazek protonů nasměrován na terč z vhodného materiálu, kterým může být tuhá látka, voda či stlačený plyn. Terč je vystaven intenzivní radiaci a vysoké teplotě. V případě vodního terče jde při energii protonů 12 MeV a proudu 50  $\mu\text{A}$  o absorpci ekvivalentu energie 600 W v několika mililitrech vody. Následně dojde v důsledku intenzivního toku neutronů a  $\gamma$  částic k degradaci kovového obalu terče a voda odteče teflonovou kapilárou do laboratorního setu, aby pak byla v laboratoři použita k výrobě radiofarmaka. Obohacená voda  $\text{H}_2^{18}\text{O}$  se používá k výrobě  $^{18}\text{F}$ ; z čištěné přírodní vody  $\text{H}_2^{16}\text{O}$  s příměsí etanolu se získává  $^{13}\text{N}$ . Aby se zabránilo odpaření vody při zahřátí terče při ozáření, je uvnitř terče kromě vody samotné přítomen také argon nebo helium, stlačené pod vysokým tlakem. Velmi důležitou součástí celého systému je také vnější chlazení terče cirkulující vodou a heliem. Jako nejvhodnější materiál použitý pro výrobu terče se ve srovnání se stříbrem a tantalem jeví niobium, které vykazuje vysokou chemickou stabilitu, je velmi výtěžné při získávání  $^{18}\text{F}$  a nevyžaduje častou technickou údržbu.

Plynnem plněné terče jsou vlastně hliníkové válce obsahující plyn určený k ozáření, např.  $^{18}\text{O}_2$ ,  $^{15}\text{N}_2$  a  $^{20}\text{Ne}$ . Případně může být použita ještě příměs dalšího plynu. Pokud je protonovým svazkem ozáren terč obsahující kyslík, dojde k následující reakci:  $^{18}\text{O}(p, n)^{18}\text{F}$ . Při ozáření neonu alfa deuteriem nastane reakce:  $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$ .  $^{11}\text{C}$  lze získat ozářením terče obsahujícího plynný dusík  $^{14}\text{N}_2$  s příměsí 1 – 2,5%  $\text{O}_2$ ; v dusíku se v reakci na ozáření zformují molekuly  $^{11}\text{CO}_2$ . Izotop  $^{15}\text{O}$  lze vyrobit dvěma postupy: buďto se svazkem protonů ozáří terč naplněný dusíkem  $^{15}\text{N}_2$  s příměsí 2,5%  $\text{O}_2$ , kdy následuje reakce  $^{15}\text{N}(p, n)^{15}\text{O}$ , nebo lze tento izotop kyslíku získat při ozáření terče s  $^{14}\text{N}_2$  deuteriem.

Terče z pevných materiálů musí mít dostatečné chlazení, protože jinak by v důsledku přehřátí při ozáření protonovým svazkem mohlo dojít k vaporizaci ozařovaného materiálu. Ozářením rubidia v lineárním protonovém urychlovači vznikne při reakci  $^{85}\text{Rb}(p, 4n)^{82}\text{Sr}$  izotop stroncia. V cyklotronu lze při použití energií protonového svazku 23 – 70 MeV reakcí  $^{69}\text{Ga}(p, 2n)^{68}\text{Ga}$  vyrobit ze slitiny galia a niklu žádaný izotop galia. K získání jódu  $^{124}\text{I}$  vede reakce  $^{124}\text{Te}(p, n)^{124}\text{I}$  při ozařování terče z  $^{124}\text{TeO}_2$ . Měď  $^{64}\text{Cu}$  vzniká při reakci  $^{64}\text{Ni}(p, n)^{64}\text{Cu}$ .

Energie svazku částic, které dopadají na terč, se pohybuje v rozmezí 10 – 12 MeV u kompaktních cyklotronů na výrobu radionuklidů s krátkým poločasem přeměny (výroba  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ); 18 a 19 MeV u vysoce výkonných cyklotronů na výrobu radionuklidů s krátkým poločasem přeměny (výroba  $^{18}\text{F}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ); 24 – 30 MeV u cyklotronů na výrobu generátoru  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  (výroba  $^{68}\text{Ge}$ ) a 70 – 80 MeV u cyklotronů na výrobu generátorů  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  a  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  a dalších radionuklidů pro účely radioterapie (výroba  $^{82}\text{Sr}$ ,  $^{68}\text{Ge}$ ) (Pashentsev, s. 406 - 408).

Doba ozařování plyných nebo tekutých terčů se při výrobě nejvíce rozšířených radionuklidů pohybuje od 10 minut až po několik hodin. Obecně platí, že pro výrobu radionuklidů s delším poločasem přeměny se používají terče z pevných látek, a je nutná delší doba ozáření. Samotný radionuklid se pak z materiálu terče získá adsorpcí (v případě tekutého terče) nebo kryogenní separací (v případě plynu), a je dále zpracován a syntetizován ve výsledné radiofarmakum. Terče z pevných látek se skládají z nosného disku z vhodného materiálu (např. zlata), který je pokoven samotným terčovým materiálem. Ten po ozáření projde procesem rozpuštění, separace a čištění (Gillings, s. 150).

## 4 Výroba PET radionuklidů v generátoru

Radionuklidový generátor je zařízení určené k opakovanému získávání krátkodobých radionuklidů. Skládá se ze stínící nádoby, ve které je ukryta kolona, na níž je fixován mateřský izotop s delším poločasem přeměny, předem připravený ozářením v urychlovači nebo reaktoru. Mateřský radionuklid podléhá přeměně a výsledek této přeměny – nuklid určený k medicínskému použití – se vhodným způsobem separuje od mateřského nuklidu. Doba této separace se řídí tzv. radioaktivní rovnováhou. Radioaktivní přeměně podléhá mateřský i dceřiný nuklid. Zpočátku přírůstek dceřiného produktu převažuje nad jeho vlastní přeměnou, poté dojde k rovnováze obou těchto procesů – to je právě příhodná doba pro separaci dceřiného radionuklidu, protože pak už úbytek z přeměny žádoucího dceřiného izotopu převáží nad přírůstkem z přeměny mateřského izotopu.

V nukleární medicíně je nejhojněji využíván molybden-techneciový generátor. Nicméně  $^{99m}\text{Tc}$  jako zdroj záření  $\gamma$  není vhodný pro vyšetření na PET/CT. K výrobě pozitronových zářičů slouží galium-germaniové a stroncium-rubidiové generátory. Germanium  $^{68}\text{Ge}$  má poločas přeměny 271 dní a jeho dceřiným produktem je galium  $^{68}\text{Ga}$  s poločasem přeměny 68 minut, který může být eluován z generátoru každé 3 – 4 hodiny, ale radioaktivní rovnováha (a s ní související maximální výtěžnost) nastává po sedmi hodinách od předešlé eluce. S pomocí chelátorů (látek schopných vázat kovové ionty) se galium  $^{68}\text{Ga}$  používá k výrobě radiofarmak – zejména ke značení peptidů, jako např.  $^{68}\text{Ga}$  DOTATOC, který se váže na somatostatinové receptory neuroendokrinních tumorů.

Rubidium  $^{82}\text{Rb}$ , které vzniká při přeměně stroncia  $^{82}\text{Sr}$ , je radionuklid s velmi krátkým poločasem přeměny (1,3 min), a využívá se při zobrazení srdeční perfuze (Gillings, s. 150, 151).

Tabulka 1 (str. 16) nabízí stručný přehled základních fyzikálních vlastností pozitronových radionuklidů, které jsou v praxi běžně využívány. Pro přehledné shrnutí informací o výrobě PET radionuklidů vyráběných v cyklotronu viz Tabulku 2 (str.16).

**Tabulka 1****Běžně používané PET radionuklidy**

Radionuklid	T1/2	$\beta^+$ (%)	Energie pozitronů (keV, max)	Primární gama paprsky (keV)
Vyráběné v cyklotronu				
$^{15}\text{O}$	2,05 min	99,9	1720	511
$^{13}\text{N}$	9,97 min	100	1190	511
$^{11}\text{C}$	20,4 min	99,8	960	511
$^{18}\text{F}$	109,7 min	97	635	511
$^{64}\text{Cu}$	12,7 hod	17,4	653	511
$^{124}\text{I}$	4,18 dne	23	2138	511, 603, 723, 1691
Vyráběné v generátoru				
$^{82}\text{Rb}$	1,27 min	95,5	3150	511
$^{68}\text{Ga}$	67,7 min	90	1900	511, 1077

*(zdroj: Gillings, s. 150)***Tabulka 2****Výroba PET radionuklidů v cyklotronu**

Radionuklid	Typ terče	Materiál terče	Jaderná reakce	Chemická forma
$^{15}\text{O}$	Plynný	$\text{N}_2 + \text{O}_2$	$^{14}\text{N} (\text{p},\alpha)^{15}\text{O}$ $^{15}\text{N} (\text{p},\alpha)^{15}\text{O}$	Kyslík 15 – plyn
$^{13}\text{N}$	Tekutý	$\text{H}_2\text{O}$	$^{16}\text{O} (\text{d},\alpha)^{13}\text{N}$	Vodný roztok oxidů dusíku
$^{11}\text{C}$	Plynný	$\text{N}_2 + \text{O}_2$ $\text{N}_2 + \text{H}_2$	$^{14}\text{N} (\text{p},\alpha)^{11}\text{C}$	Oxid uhličitý Metan
$^{18}\text{F}$	Tekutý nebo plynný	$\text{H}_2^{18}\text{O}$	$^{18}\text{O} (\text{p},\text{n})^{18}\text{F}$ $^{20}\text{Ne} (\text{d},\alpha)^{18}\text{F}$	Vodný roztok fluoru Plynný fluor
$^{64}\text{Cu}$	Pevný	$^{64}\text{Ni}$	$^{64}\text{Ni} (\text{p},\text{n})^{64}\text{Cu}$	$\text{CuCl}_2$
$^{124}\text{I}$	Pevný	$^{124}\text{Te}$	$^{124}\text{Te} (\text{p},\text{n})^{124}\text{I}$	Krystalický jód nebo jodid sodný

*(zdroj: Gillings, s. 150)*



## 5 Radiofarmaka pro PET/CT a jejich využití

V současné době jsou ve výzkumných laboratořích vyvíjena nová pozitronová radiofarmaka, jiná jsou ve fázi testování a klinických studií. Níže zmíněná radiofarmaka se již osvědčila v praxi při vyšetřovacích metodách a postupech v nukleární medicíně.

### 5.1 $^{18}\text{F}$ FDG

$^{18}\text{F}$ -FDG je v současné době nejhojněji používaným pozitronovým radiofarmakem. Jde o uměle vytvořený analog glukózy, který se při metabolických procesech chová podobně jako glukóza: naváže se na membránové transportery (zejména glukózový transporter GLUT-1) a pomocí glykolytického enzymu hexokinázy je transformován (fosforylován) na FDG-6-fosfát. Na rozdíl od glukózy, která je dále metabolizována, se však deoxyglukóza hromadí v cílové buňce, čímž dochází ke kumulaci  $^{18}\text{F}$ , který lze v organismu detekovat. (Vaidyanathan et al., 2015, s.788) Pomocí fluorodeoxyglukózy lze detekovat nádorové buňky, a to na základě skutečnosti, že nádorové buňky i při dostatečném zásobení kyslíkem upřednostňují anaerobní glykolýzu. Navíc se tumorózní buňky kromě zvýšené glykolýzy vyznačují také vyšší expresí glukózových transporterů (Farwell et al., 2014, s. 3434). Při detekci infekcí a zánětů se zase využívá faktu, že hyperémie, zvýšená cévní permeabilita a vyplavené zánětlivé mediátory mají za následek zvýšený přísun FDG do postižených míst. Následně kvůli zmnožení cytokinů dochází ke zvýšení glykolýzy (Vaidyanathan et al., s. 788).

#### Indikace

$^{18}\text{F}$ -FDG lze použít k lokalizaci míst, kde probíhá zvýšená glykolýza. Z onkologických indikací je to diferenciální diagnostika solitární plicní léze, detekce primárního tumoru při jaterních a kostních metastázách neznámé etiologie, popis tumoru pankreatu, staging nádorů hlavy a krku, staging primárního karcinomu plic, pankreatu, jícnu, tlustého střeva (obzvláště restaging recidivy) a maligního lymfomu, dále pak monitorování terapeutické reakce na léčbu maligního lymfomu a nádorů hlavy a krku. K dalším onkologickým indikacím patří detekce při podezření na recidivu karcinomu plic, prsu, tlustého střeva, pankreatu, ovaria, štítné žlázy (nemedulární), hlavy a krku, gliomu, maligního melanomu a maligního lymfomu. V neurologii lze přípravek použít k lokalizaci epileptogenního ložiska. V kardiologii přípravek slouží k ověření viability hypoperfundovaného myokardu, kdy výsledná data poskytnou informaci, zda je pacient, trpící závažnou poruchou funkce levé komory, vhodným kandidátem na revaskularizaci. Další významnou neonkologickou indikací

je detekce ložisek infekce a zánětu. Naopak fluorodeoxyglukózu nelze použít pro detekci metastáz mozku z důvodu vysoké míry fyziologického vychytávání FDG mozkiem.

### **Příprava pacienta**

Před vyšetřením je nutno pacienta připravit: musí být dostatečně hydratován (nápoje nesmí obsahovat glukózu) a musí být nejméně čtyři hodiny lačný. Zvýšený příjem tekutin před i po vyšetření spolu s častým močením zajistí snížení radiační zátěže močového měchýře. Pacient se také musí před vyšetřením vyvarovat nadměrné tělesné aktivity (aby nedocházelo ke zvýšenému metabolismu glukózy ve svalech) a dostane instrukce o dodržování klidu v době mezi aplikací radiofarmaka a samotným vyšetřením, a samozřejmě také v průběhu pořizování PET skenů (cca 45 – 60 minut po injekci). K přípravě pacienta patří i úprava glykemie v případě osob trpících diabetes mellitus, případně je potřeba upravit medikaci u pacientů užívajících léky modifikující hladinu glukózy v krvi (kortikosteroidy, katecholaminy, valproát, fenobarbital, karbamazepin aj.).

Státní úřad pro kontrolu léčiv registruje několik léčivých přípravků, které obsahují fluorem  $^{18}\text{F}$  značenou deoxyglukózu, např. FLUDEOXYGLUCOSE (18F) BIONT 200 – 2200 MBQ/ML INJEKČNÍ ROZTOK, FLUDEOXYGLUKOSA INJ, 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-FDG, EFDEGE.

FLUDEOXYGLUCOSE (18F) BIONT 200 – 2200 MBQ/ML INJEKČNÍ ROZTOK je léčivý přípravek určený k diagnostickým účelům (registrační číslo 88/ 473/12-C; držitelem rozhodnutí o registraci je fa BIONT a.s., Bratislava). V 1 ml tohoto přípravku je aktivita 200 – 2200 MBq k datu a času kalibrace. U dospělých osob s hmotností 70 kg je doporučeno aplikovat aktivitu v rozmezí 100 – 400 MBq (je nutná korekce dle tělesné hmotnosti pacienta, typu detektoru a snímacího režimu). Efektivní dávka u dospělého člověka po podání aktivity 400 MBq činí cca 7,6 mSv. U dětských pacientů a dospívajících se vychází ze základní aktivity (25,9 MBq pro 2D zobrazení a 14 MBq pro 3D zobrazení) vynásobené koeficientem dle Tabulky 3 (str. 19).

**Tabulka 3 – koeficienty pro výpočet aktivity dle hmotnosti dítěte**

<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Koeficient</b>	<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Koeficient</b>	<b>Tělesná hmotnost (kg)</b>	<b>Koeficient</b>
<b>3</b>	1	<b>22</b>	5,29	<b>42</b>	9,14
<b>4</b>	1,14	<b>24</b>	5,71	<b>44</b>	9,57
<b>6</b>	1,71	<b>26</b>	6,14	<b>46</b>	10,00
<b>8</b>	2,14	<b>28</b>	6,43	<b>48</b>	10,29
<b>10</b>	2,71	<b>30</b>	6,86	<b>50</b>	10,71
<b>12</b>	3,14	<b>32</b>	7,29	<b>52 – 54</b>	11,29
<b>14</b>	3,57	<b>34</b>	7,72	<b>56 – 58</b>	12,00
<b>16</b>	4,00	<b>36</b>	8,00	<b>60 – 62</b>	12,71
<b>18</b>	4,43	<b>38</b>	8,43	<b>64 – 66</b>	13,43
<b>20</b>	4,86	<b>40</b>	8,86	<b>68</b>	14,00

**Zdroj: SÚKL**

Výrobce uvádí, že pokud pacient podstoupí vyšetření s použitím FLUDEOXYGLUKOSE BIONT v prvních 2 – 4 měsících po ukončení radioterapie, nelze vyloučit falešně pozitivní či falešně negativní výsledky. V případě chemoterapie se jako optimální časový odstup doporučuje minimálně 4 – 6 týdnů po posledním podání chemoterapie. Výrobce je doporučeno přípravek používat pro multimodální zobrazení (PET/CT, PET/MRI) spíše než jen pro zobrazení samotnou pozitronovou emisní tomografií (SÚKL, 2016).

Přípravek s komerčním názvem FLUDEOXYGLUKOSA INJ. (registrační číslo 88/320/01–C; držitelem rozhodnutí o registraci je ÚJV Řež a.s., Husinec - Řež) je dodáván ve formě čirého bezbarvého nebo slabě žlutého injekčního roztoku, prostého částic, o aktivitě 100 – 1500 MBq/ml. Použití tohoto přípravku je stejné jako u výše uvedeného produktu. Výrobce uvádí doporučené dávkování 150 – 300 MBq pro zobrazení mozku a myokardu, a 300 – 600 MBq pro vyšetření trupu (popř. i s končetinami) u dospělých osob o hmotnosti 70 kg (SÚKL, 2017).

## 5.2 <sup>18</sup>F-Fluorid

Slouží k zobrazení kostní přestavby – vytváří depozity v osteoblastických i osteolytických ložiscích. Jedna ze současných metaanalýz ukázala, že senzitivita a specificita vyšetření PET nebo PET/CT s použitím <sup>18</sup>F-fluoridu je 91,9 %, respektive 97,1 %. Ve srovnání s planární scintigrafií (případně scintigrafií kombinovanou se SPECT) je tato metoda vyhledávání kostních metastáz daleko diagnosticky přesnější, ovšem za cenu vyšší radiační zátěže (Treglia, 2014, s. 772, 773).

Příprava pacienta spočívá v dostatečné hydrataci a častém močení z důvodu snížení radiační zátěže. U pacientů s poruchou funkce ledvin je potřeba důkladně zvážit indikaci k vyšetření. Pacient má být poučen, aby se po dobu 12 hodin po aplikaci přípravku nezdržoval v blízkosti malých dětí a těhotných žen.

V ČR je toto radiofarmakum vyráběno a distribuováno pod názvem FLUORID (<sup>18</sup>F) SODNÝ UJV (registrační číslo 88/394/16-C; držitelem rozhodnutí o registraci je ÚJV Řež a.s., Husinec – Řež). Jde o injekční roztok o aktivitě 100 – 1500 MBq/ml k datu a času kalibrace. Mechanismus účinku spočívá v afinitě fluoridu sodného ke kostním minerálům, kdy je 3 – 10x více vychytáván v těch částech kostí, které vykazují fyziologicky (reparace) či patologicky (maligní nebo zánětlivé léze, osteolýza) zvýšený kostní metabolismus.

Výrobce udává průměrnou doporučenou aktivitu 370 MBq pro dospělou osobu o hmotnosti 70 kg. Tato hodnota se bude lišit v závislosti na tělesné hmotnosti pacienta, typu použitého detektoru, akvizici a použití PET/CT. Aktivita musí být změřena bezprostředně před aplikací. Efektivní dávka po podání aktivity 200 resp. 400 MBq dospělému člověku o hmotnosti 70 kg je cca 3,4 resp. 6,8 mSv (SÚKL, 2016).

## 5.3 <sup>18</sup>F-FLT

<sup>18</sup>F-Fludeothymidin je analog thymidinu, a jako takový je v buňkách fosforylován pomocí thymidinkinázy 1 (TK-1). Vysoká koncentrace TK-1 je typická pro buňky s velkou mitotickou aktivitou. Radiofarmakum je tedy vychytáváno ve tkáních s vysokým stupněm buněčné proliferace.

M. Nakajo et al. analyzovali a shrnuli výsledky několika klinických studií, týkajících se zhodnocení přínosu využití <sup>18</sup>F-FLT ve srovnání s <sup>18</sup>F-FDG. Tyto studie byly zaměřeny na zobrazení při stagingu, terapeutické odpovědi a stanovení prognózy u esofageálních a gastrointestinálních malignit, karcinomu pankreatu, hepatobiliárních tumorů a nádorů urogenitálního traktu. Analýza ukázala, že i přes nedostatečné množství klinických studií lze

vyvodit, že  $^{18}\text{F}$ -FLT je vhodným RF pro staging, monitorování odpovědi na léčbu a určení prognózy u malignit trávicího a urogenitálního traktu, nicméně vykazuje ve srovnání s  $^{18}\text{F}$ -FDG nižší účinnost při detekci primárního tumoru a drobných metastáz v uzlinách. Z důvodu vysokého fyziologického vychytávání  $^{18}\text{F}$ -FLT v játrech a kostní dřeni není toto RF vhodné k detekci kostních a jaterních metastáz (Nakajo et al., 2016, str. 951, 959).

V ČR je toto radiofarmakum registrováno pod názvem Fludeothymidin ( $^{18}\text{F}$ ) RadioMedik 1 – 8 GBq injekční roztok (registrační číslo 88/078/08-C, držitelem rozhodnutí o registraci RadioMedik s.r.o., Husinec – Řež). Použití přípravku je indikováno při stanovení stupně buněčné proliferace. Kromě zvýšení příjmu tekutin není nutná žádná speciální příprava pacienta před vyšetřením. Pro dospělou osobu o hmotnosti 70 kg je výrobcem doporučené dávkování 150 – 600 MBq aktivity radiofarmaka (SÚKL, 2017).

#### 5.4 $^{18}\text{F}$ - Neuraceq

Akumulace  $\beta$ -amyloidů v kůře mozkové spouští celou kaskádu dalších jevů, které ve výsledku mohou vést k demenci,  $\beta$ -amyloidové plaky v mozku jsou tedy jedním z patologických markerů. Syed a Deeks uvádí, že dle jejich studie  $^{18}\text{F}$ -fluorem značený florbetaben ( $^{18}\text{F}$ -Neuraceq) vykazuje vysokou diagnostickou přesnost při detekci či vyloučení výskytu  $\beta$ -amyloidových plaků u pacientů s různou úrovní kvality kognitivních funkcí, přičemž bylo RF pacienty velmi dobře tolerováno. Do další fáze studie (nerandomizovaná, nadnárodní studie analyzující výsledky posmrtné histologie mozkové tkáně) bylo zařazeno 139 pacientů s klinickou diagnózou M. Alzheimer, 5 pacientů s DLB (demence s Lewyho tělísky), 31 pacientů s různými dalšími typy demence, dále 32 osob, které demencí netrpěly (příčinou jejich smrti byla zejména onkologická onemocnění) a 11 osob ve věku 22 – 38 let bez poruchy kognitivních funkcí. Výsledkem studie je zjištění, že RF je spolehlivým ukazatelem  $\beta$ -amyloidových neuritických plaků u pacientů s Alzheimerovou chorobou i jinými typy demence. A naopak vysoká negativní prediktivní hodnota zajišťuje vysokou pravděpodobnost, že u pacienta s negativním  $^{18}\text{F}$ -Neuraceq skenem lze vyloučit M. Alzheimer (Syed, Deeks, 2015, s. 605).

RF je na Státním úřadu pro kontrolu léčiv registrováno pod názvem Neuraceq 300 MBq/ml injekční roztok (registrační číslo EU 1/13/906/001; držitelem rozhodnutí o registraci je Piramal Imaging Limited, Velká Británie. Přípravek je určen k diagnostickým účelům a obsahuje florbetabenum ( $^{18}\text{F}$ ) o aktivitě 300 MBq/ml k datu a času kalibrace. Je indikován k zobrazení hustoty  $\beta$ -amyloidových plaků v mozku pacientů s kognitivní poruchou.

Doporučené dávkování je 300 MBq florbetabenu ( $^{18}\text{F}$ ) pro dospělého (ne více než 360 MBq a ne méně než 240 MBq). Aktivita přípravku musí být změřena bezprostředně před aplikací. Cca 90 minut po i.v. podání florbetanu má následovat snímání PET po dobu dvaceti minut. Při podání maximální doporučené aktivity 360 MBq obdrží dospělý člověk o hmotnosti 70 kg efektivní dávku přibližně 7,0 mSv (SÚKL, 2014).

## 5.5 $^{18}\text{F}$ -Vizamyl

F-fluorem značený flutemetamol je RF sloužící k detekci  $\beta$ -amyloidních plaků. Curtis et al. ve spolupráci s klinikami, výzkumnými centry, a nemocnicemi v USA i Velké Británii provedli studii, která měla zjistit senzitivitu a specifitu detekce neuritických plaků. Do studie bylo zařazeno 176 pacientů starších 55 let, u nichž byla předpokládaná doba přežití kratší než jeden rok. 68 pacientů v průběhu studie zemřelo a byla u nich provedena pitva. Vyšetření s  $^{18}\text{F}$ -Vizamylem podstoupili v průměru 3,5 měsíce před smrtí. Senzitivita se bez kombinace s výpočetní tomografií pohybovala mezi 81 až 93 %, průměrná specifita byla 88 %, přičemž senzitivita i specifita se zvýšily při kombinaci PET skenů s výpočetní tomografií. Sami autoři přiznali, že studie má své limity (např. v malém počtu lékařů, hodnotících výsledky vyšetření) (Curtis et al., 2015, s. 288, 289).

RF je na SÚKL evidován pod názvem VIZAMYL 400 MBq/ml, injekční roztok (registrační čísla EU/1/14/941/001; EU/1/14/941/002; GE Healthcare Limited, Velká Británie) jako přípravek indikovaný pro zobrazení hustoty  $\beta$ -amyloidních plaků v mozku dospělých pacientů, kteří trpí kognitivními poruchami. Přípravek obsahuje flutemetamol ( $^{18}\text{F}$ ) o aktivitě 400 MBq/ml k referenčnímu datu a hodině.

Výrobcem doporučené dávkování je 185 MBq přípravku i.v. Mezi aplikací a snímáním má být časový odstup 90 minut. Efektivní dávka po aplikaci doporučené aktivity je 5,9 mSv (SÚKL, 2014).

## 5.6 $^{18}\text{F}$ -DOPA

Dihydrofenylalanin (DOPA) je neutrální aminokyselina, která se v organismu chová podobně jako přírodní L-DOPA (prekurzor dopaminu): účastní se metabolismu katecholaminů v mozku i periferních tkáních. Původně byl fluorem  $^{18}\text{F}$  značený DOPA používán pro vyšetření PET u pacientů trpících Parkinsonovou chorobou s cílem vyhodnotit integritu dopaminergního systému. Multimodální zobrazovací technika PET/CT umožnila další využití tohoto RF pro diagnostiku celé řady patologií včetně neuroendokrinních tumorů, nádorů mozku

a hyperplastických změn pankreatu. Jde o léze se zvýšenou aktivitou L-DOPA dekarboxylázy, což vede k vysoké akumulaci  $^{18}\text{F}$ -DOPA. Bohužel prozatím není dostatek dostupných informací týkajících se doporučených postupů při vyšetření s použitím tohoto RF, optimální aplikované aktivity, načasování akvizice a premedikace karbidopou (Chondrogiannis, 2013, s. 11).

Treglia et al. uvádí, že stěžejní význam  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/CT spočívá v detekci feochromocytomu, paragangliomu, relapsu medulárního ca štítné žlázy, neuroendokrinních tumorů v závislosti na jejich typu a lokaci (výrazně nižší senzitivita v případě bronchiálního, gastrického, duodenálního a pankreatického neuroendokrinního tumoru) a při posuzování stavu pacientů s vrozeným hyperinzulinismem (rozlišení fokálního a difuzního vrozeného hyperinzulinismu, vysoká přesnost preoperační lokalizace v případě fokální formy onemocnění) (Treglia et al., 2014, s. 774).

## 5.7 $^{18}\text{F}$ -cholin a $^{11}\text{C}$ -cholin

$^{18}\text{F}$  fluorem a  $^{11}\text{C}$  uhlíkem značený cholin je radiofarmakum využívané pro PET/CT diagnostiku neoplazií, které nevykazují zvýšený metabolismus glukózy, což je charakteristické např. pro karcinom prostaty. Ca prostaty je druhým nejčastějším maligním onemocněním postihujícím muže; každý rok je v ČR nově diagnostikováno cca 4500 případů a incidence tak dosahuje 82 nemocných na 100 000 mužů (Kudláčková et al., 2016).

Cholin je marker lipogeneze, a jako prekurzor fosfatidylcholinu (lecitinu) je jednou z důležitých složek buněčné membrány. Při karcinomu prostaty dochází ke zvýšení biosyntézy buněčné membrány, což vede k vysoké akumulaci cholinu.

V Itálii byla provedena studie, jejímž cílem bylo zjistit fyziologickou biodistribuci  $^{18}\text{F}$ -fluorem značeného cholinu u žen i mužů, a také možná úskalí diagnostiky ca prostaty. Výsledkem studie bylo zjištění, že u 169 z 1000 pacientů s pozitivním nálezem se nejednalo o karcinom prostaty, nýbrž o zánět, benigní nádor nebo (u 1%) jiné neoplazma. RF vykazuje o něco nižší diagnostickou přesnost ve srovnání s  $^{68}\text{Ga}$  značeným prostatickým specifickým membránovým antigenem. Nutno dodat, že PET/CT s použitím  $^{18}\text{F}$ -cholinu je ekonomicky výhodnější než PET/CT nebo PET/MR s  $^{18}\text{Ga}$ -PSMA, navíc v některých zemích není použití  $^{18}\text{Ga}$ -PSMA schváleno (Calabria et al., 2016, s. 40).

Na Státním úřadu pro kontrolu léčiv je fluorocholin evidován pod názvem IASOcholine 1 GBq/ml, injekční roztok (registrační číslo 88/651/12-C, držitelem rozhodnutí o registraci je fa IASON GmbH, Graz, Rakousko). Jedno balení obsahuje 0,5 – 15 ml roztoku,

což odpovídá 0,5 – 15 GBq celkové aktivity k času kalibrace. Roztok obsahuje jako pomocnou látku 3,5 mg sodíku, což je třeba brát v úvahu u pacientů, kteří mají dietu s omezením soli.

Přípravek je indikován pro diagnostiku karcinomu prostaty (včetně detekce kostních metastáz) a hepatocelulárního karcinomu. Podáván je přímou intravenózní injekcí a bezprostředně před aplikací musí být pomocí přístroje ověřena aktuální aktivita přípravku. Doporučená aktivita se pohybuje v rozmezí 200 – 500 MBq dle konstituce pacienta a vlastností PET detektoru. Osoby o hmotnosti 70 kg po podání aktivity 4 MBq/kg, tedy 280 MBq, obdrží efektivní dávku přibližně 5,1 mSv (ženy), resp. 3,1 mSv (muži). V současnosti výrobce z důvodu neexistence klinických údajů o bezpečnosti a diagnostické účinnosti nedoporučuje použití v dětské onkologii (SÚKL, 2014).

Podobným přípravkem je FLUOROCHOLINE (18F) SYNEKTIK od firmy Synektik, a.s. se sídlem ve Varšavě.

## 5.8 <sup>11</sup>C-methionin

Methionin je přirozeně se vyskytující esenciální aminokyselina, a jeho uhlíkem <sup>11</sup>C značený analog se od něj po chemické a biokinetické stránce nijak neliší. Pro využití methioninu v nukleární medicíně je důležitá skutečnost, že tumorózní buňky mají většinou zvýšené nároky na příjem aminokyselin, které jim slouží jako zdroj energie a materiál pro tvorbu bílkovin. (Řehák et al., 2016, 4S96). V současnosti se <sup>11</sup>C-methionin používá zejména k detekci relapsu gliomu, případně k diagnostice adenomu přišitítného tělíska (Treglia, 2014, s. 773). Jsou však jen omezené možnosti využití tohoto radiofarmaka jako markeru proteosyntézy, a to z důvodu krátkého poločasu přeměny uhlíku <sup>11</sup>C (20 minut), což prakticky znemožňuje distribuci do PET center (Adam et al., 2014, s. 130).

V ČR prozatím toto radiofarmakum na SÚKL registrováno není, přestože na jeho vývoji a výzkumu pracoval ÚJV Řež ve spolupráci s MOÚ Brno a v roce 2012 proběhla i klinická studie zahrnující 18 pacientů (ATOM INFO, 2015).

## 5.9 <sup>11</sup>C-acetát

V důsledku zvýšené exprese syntázy mastných kyselin u nádorových buněk dochází k inkorporaci <sup>11</sup>C-acetátu do jejich lipidové membrány – na základě této skutečnosti lze acetát využít k zobrazení tumorů, obzvláště pak nádorů prostaty. Současné metaanalýzy ukazují, že v diagnostice karcinomu prostaty (lokalizace a odlišení maligních lézí od benigních) je specifická <sup>11</sup>C-acetátu 75,1 %, respektive 75,8 %. Při detekci relapsu pak byla senzitivita



64 % a specificita 93 %. Prozatím závěry zní, že k primární diagnostice nádoru prostaty se  $^{11}\text{C}$ -acetát vzhledem k nízké senzitivitě i specificitě nehodí, ale může být vhodný pro detekci relapsu u pacientů se zvýšenou hodnotou PSA ( $>1$  ng/ml) (Treglia, 2014, s. 771, 772).

### **5.10 Somatostatinové analogy značené $^{68}\text{Ga}$**

Neuroendokrinní tumory představují skupinu různorodých malignit, vycházejících z odlišných typů buněk nervového a endokrinního systému. Vyskytují se ponejvíce v gastrointestinálním traktu nebo bronchiálním stromu. Vývojově pocházejí z endokrinních buněk v mukóze a submukóze, které mají původ v neuroektodermu a endodermu. Vyznačují se nadměrnou expresí somatostatinových receptorů. Prozatím je známo pět podtypů somatostatinových receptorů, jejichž výskyt souvisí s typem nádoru, jeho původem a diferenciací. K detekci neuroendokrinních tumorů se v současné době testují analogy somatostatinových receptorů značené galiem  $^{68}\text{Ga}$  a mědí  $^{64}\text{Cu}$ , zejména pak jde o radiofarmaka  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC a  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (Yang et al., 2014, s. 389 – 390).

V ČR má prozatím fa RadioMedic podánu žádost na SÚKL a Ministerstvo zdravotnictví kvůli registraci léčivého přípravku pro diagnostické účely [ $^{68}\text{Ga}$ ]DOTATOC. Výrobce uvádí, že přípravek dosahuje při diagnostice meningeomů, karcinoidů, metastáz neuroendokrinních tumorů a feochromocytomů senzitivitu 97% a specificitu 92%. Přípravek má být určen k intravenóznímu podání a aplikovaná aktivita se má pohybovat v rozmezí 100 – 400 MBq. K akumulaci RF v cílové tkáni má dojít relativně rychle, maxima má dosáhnout cca 70 minut po aplikaci. Krátký poločas přeměny  $^{68}\text{Ga}$  znamená nižší radiační zátěž pacienta. Vzhledem k vyjmenovaným pozitivům zřejmě bude toto RF v dohledné době dostupné v ČR (RadioMedic, 2015).

## 6 Přehledná tabulka radiofarmak pro PET/CT

**Tabulka 4**

*Radiofarmaka, která jsou v současné době využívána při vyšetřeních PET/CT, nebo jsou ve fázi testování při klinických pokusech.*

Radiofarmakum	Specifikace
<b>Zobrazení zvýšené utilizace energie</b>	
<sup>18</sup> F-FDG	Nejpoužívanější pozitronové RF, využívané v onkologii, neurologii a kardiologii
<sup>11</sup> C-acetát	Primárně určen pro využití v kardiologii, v současnosti používán i pro staging a kontrolu odpovědi na léčbu karcinomu prostaty
<b>Aminokyseliny jako ukazatelé zvýšené syntézy proteinů</b>	
<sup>18</sup> F-DOPA	Nejprve určeno k diagnostice Parkinsonovy choroby, nyní se také využívá k zobrazení neuroendokrinních tumorů
<sup>11</sup> C-methionin	Autentický nosič (žádná strukturální odchylka). Krátkodobý. Využíván hlavně pro zobrazení mozkových nádorů.
<sup>18</sup> F-FET	Alternativa <sup>11</sup> C-methioninu, ovšem s delším poločasem přeměny. Zvažuje se jeho využití při odlišení zánětu od zbytkové nádorové tkáně.
<sup>11</sup> C-AMT	V současnosti probíhají klinické pokusy.
<b>Detekce hypoxie</b>	
<sup>18</sup> F-FMISO	První RF určené k detekci hypoxie, dnes zlatý standard.
<sup>18</sup> F-FAZA	Chemický derivát F-MISO; prozatím ve fázi klinických pokusů
<sup>18</sup> F-EF-5	Prozatím ve fázi klinických pokusů
<sup>64</sup> Cu-ATSM	Spíše exotický radionuklid s delším poločasem přeměny. Předpokládá se brzké využití v klinické praxi.
<b>Markery buněčné proliferace</b>	
<sup>18</sup> F-FLT	Zlatý standard. Akumuluje se v ložiscích se zvýšenou aktivitou thymidinkinázy.
5- <sup>18</sup> F-FU	Původně vyvinut jako antimetabolit, reflektuje RNA syntézu
<sup>11</sup> C-thymidin	Autentická pyrimidinová báze. Krátký poločas rozpadu
<sup>11</sup> C-cholin	Deriváty cholinu slouží jako substrát pro stavbu buněčné membrány.
<sup>18</sup> F-cholin	Alternativa <sup>11</sup> C-cholinu s delším poločasem přeměny
<b>Specifické cílové interakce (enzymy, transportery, receptory)</b>	
<sup>68</sup> Ga-DOTATOC	Stejně jako DOTANOC a DOTATATE se selektivně váže na somatostatinové receptory neuroendokrinních tumorů.
<sup>18</sup> F-RGD	Tripeptid, který selektivně cílí na jádro receptoru $\alpha_v\beta_3$
<sup>18</sup> F-FES	Derivát estradiolu určený k diagnostice tumorů s pozitivními estrogenovými receptory (např. ca prsu)
<sup>18</sup> F-FETO	Substrát pro likvidaci 11 $\beta$ -hydroxylázy vylučované kůrou nadledvin. Prozatím ve fázi klinických pokusů.
<b>Metabolismus kostních minerálů</b>	
<sup>18</sup> F-fluorid	Důležitá role při detekci kostních metastáz a primárních osteoblastických tumorů

Zdroj: Wadsak et al., 2010, s. 464 - 465

## 7 Výroba a distribuce radionuklidů v ČR

Na stránkách Státního úřadu pro jadernou bezpečnost lze nalézt seznam firem, které splnily podmínky a získaly oprávnění pro výrobu a distribuci, případně vývoz a dovoz uzavřených a / nebo otevřených zdrojů ionizujícího záření určených pro využití v průmyslu a ve zdravotnictví. Výrobou a distribucí pozitronových radionuklidových zářičů  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$  a  $^{18}\text{F}$  se zabývá Ústav jaderného výzkumu Řež, a.s. se sídlem v Husinci, distribucí otevřených radionuklidových zářičů určených pro lékařské aplikace se zabývá firma VF, a.s. se sídlem v Černé Hoře u Brna (SÚJB).

Výroba radiofarmaka jakožto léčiva podléhá také předpisům obsaženým v zákoně č. 378/2007 Sb. (zákon o léčivech v platném znění). Tento zákon stanovuje, za jakých podmínek vzniká radiofarmakum jako konečný produkt, od výroby v reaktoru nebo cyklotronu, přes chemickou syntézu, purifikaci, zpracování a vychystání, až po finální sterilizaci. Musí být zajištěna jakost produktu, tzn. musí být důsledně zabráněno kontaminaci a křížové kontaminaci radiofarmaka, a zároveň musí být dodržena pravidla radiační ochrany. Prostory pro výrobu radiofarmak musí splňovat přísná kritéria a jsou monitorovány z hlediska radioaktivity a mikrobiální úrovně. Přístup do výrobních prostor mají pouze pověřené osoby a vstup je veden před personální propustí. Povrch výrobního zařízení nemá aditivní, reaktivní ani absorpční vlastnosti, aby neměl vliv na kvalitu radiofarmaka. Cirkulace vzduchu je zajištěna tak, aby byl produkt chráněn před kontaminací a zároveň byla minimalizována kontaminace prostředí radioaktivními částicemi a plyny. Radiofarmaceutické výrobky jsou buď vyráběny asepticky nebo jsou terminálně sterilizovány. Na témže pracovním místě (horká komora, laminární box) nesmí být připravováno současně více různých produktů kvůli riziku kontaminace či záměny. Záznamy o radiofarmacích mají být uchovány po dobu tří let, pokud není určeno jinak. Kvalita radiofarmaka je určena jeho radionuklidovou a radiochemickou čistotou. Vzhledem k poločasu přeměny musí být jednoznačně stanovena použitelnost výrobku. Dohled nad dodržováním předpisů zajišťuje Státní úřad pro kontrolu léčiv (SÚKL, 2009).

## 8 Radiační ochrana

Od 1. 1. 2017 se změnil legislativní rámec a dosavadní zákon č. 18/1997 Sb., o mírovém využívání jaderné energie a ionizujícího záření (tzv. Atomový zákon) byl nahrazen zákonem č. 263/2016 Sb.). Zákon vymezuje podmínky, za jakých podmínek může být (nejen) v medicíně provozován zdroj ionizujícího záření, a další náležitosti související s danou problematikou.

### 8.1 Legislativní rámec pro lékařské ozáření

Vyšetřením na PET/CT podstupuje pacient lékařské ozáření. Použití zdrojů ionizujícího záření v medicíně podléhá přísným pravidlům. Pro oddělení nukleární medicíny, kde se pracuje s otevřenými zářiči, platí pokyny sepsané v paragrafu 78 zákona č. 263/2017 Sb. Zde je jeho přesná citace:

*„§ 78 Léčebná a diagnostická aplikace radionuklidu [K § 86 odst. 3 písm. b) až d) atomového zákona]*

*(1) Při léčebné a diagnostické aplikaci radionuklidu musí být změřena aktivita otevřeného radionuklidového zdroje aplikovaného pacientovi, a to před jeho podáním.*

*(2) Léčebná aplikace radionuklidu musí být prováděna v lůžkové části zdravotnického zařízení poskytovatele zdravotních služeb, speciálně upravené a vybavené pro tento účel. Tato podmínka neplatí, pokud ozáření fyzických osob žijících ve společné domácnosti s pacienty po léčebné aplikaci otevřeného radionuklidového zdroje nemůže překročit dávkovou optimalizační mez stanovenou v § 64 odst. 1 písm. a) atomového zákona. Při této léčebné aplikaci radionuklidu musí být zajištěno, aby pacient nepoužíval vlastní prádlo.*

*(3) Při propuštění pacienta po léčebné aplikaci radionuklidu podle odstavce 2, musí být všechny jeho předměty osobní potřeby zkontrolovány z hlediska možného znečištění radionuklidem a v případě takového znečištění dekontaminovány nebo zneškodněny jako radioaktivní odpad.*

*(4) Podstupuje-li pacient léčebnou aplikaci radionuklidu, musí držitel povolení poskytnout pacientovi nebo jeho zákonnému zástupci před opuštěním zdravotnického zařízení a) písemnou informaci o rizicích ionizujícího záření a b) písemné pokyny, jak omezit dávky fyzické osoby, která přichází s pacientem do styku, na tak nízkou úroveň, jaké lze rozumně dosáhnout.*

*(5) Podstupuje-li pacient diagnostickou aplikaci radionuklidu, musí držitel povolení poskytnout pacientovi před opuštěním zdravotnického zařízení písemné pokyny podle odstavce*

4 písm. b) v případě, že by se ozáření fyzické osoby, která přichází s pacientem do styku, mohlo blížit hodnotám obecných limitů pro obyvatele.

(6) Na pracovišti, na kterém se provádí léčebná nebo diagnostická aplikace radionuklidu, musí být vyvěšeno na viditelném místě sdělení o nezbytnosti oznámit pracovníkům poskytovatele zdravotních služeb těhotenství nebo kojení před provedením lékařského ozáření.

(7) Vybavení pracoviště, na kterém se provádí léčebná nebo diagnostická aplikace radionuklidu, musí být v souladu se zvláštními potřebami a povahou tohoto lékařského ozáření.“ (SÚJB, 2016, zákon č. 263/2016 Sb., § 78)

V případě multimodální vyšetřovací metody PET/CT samozřejmě platí ještě legislativa týkající se výpočetní tomografie. Pokyny vztahující se parametrům, které musí přístroj splnit, jsou obsaženy v paragrafu 76 (§ 76 Požadavky na zdroj ionizujícího záření používaný při lékařském ozáření).

## **8.2 Legislativní rámec pro nakládání s radiofarmaky**

Jak má vypadat správně vedená dokumentace radiofarmaka, je uvedeno v paragrafu 25: „§ 25 Skutečnosti uvedené v průvodním listu otevřeného radionuklidového zdroje [K § 25 odst. 2 písm. b) atomového zákona]

(1) Skutečnosti uvedené v průvodním listu otevřeného radionuklidového zdroje musí být zaznamenávány v následujícím rozsahu:

- a) identifikační číslo průvodního listu otevřeného radionuklidového zdroje,
- b) specifikace nebo identifikační číslo otevřeného radionuklidového zdroje,
- c) v případě otevřeného radionuklidového zdroje podléhajícího schvalování typu označení schváleného typu, s jehož vlastnostmi jsou vlastnosti otevřeného radionuklidového zdroje ve shodě,
- d) údaj o druhu radionuklidu,
- e) údaje o chemické a fyzikální formě radionuklidu a jeho nosiče,
- f) údaje o aktivitě a hmotnostní aktivitě otevřeného radionuklidového zdroje s uvedením času, k němuž se údaj vztahuje,
- g) údaje o chemické a radiochemické čistotě, je-li to možné,
- h) údaje o druhu obalu otevřeného radionuklidového zdroje,
- i) datum vystavení průvodního listu otevřeného radionuklidového zdroje,
- j) změny skutečností uvedených v písmenech d) až i) a

*k) identifikační údaje osoby, která průvodní list otevřeného radionuklidového zdroje vystavila, a podpis pověřeného zástupce této osoby. “ (SÚJB, 2016, zákon č. 263/2016 Sb., §25)*

Personál oddělení nukleární medicíny povinen postupovat tak, aby byly dodrženy zásady radiační ochrany. Každý radiační pracovník kategorie A musí znát pravidla práce v kontrolovaném pásmu. Jeho způsobilost k bezpečnému nakládání se zdroji ionizujícího záření musí být pravidelně ověřována formou zkoušky. Je jeho povinností vědět, co je potřeba udělat v případě vnější či vnitřní kontaminace, a také znát umístění havarijní řádu, jímž je povinen se v případě nutnosti řídit. Při práci s otevřenými zářiči je personál povinen používat osobní ochranné pomůcky. Dále program zajištění radiační ochrany mimo jiné obsahuje pokyny pro provádění zkoušek provozní stálosti, zásady nakládání s radioaktivním odpadem, systém monitorování a hodnocení osobních dávek personálu.

## Závěr

Výzkum v medicíně neustále přináší nové diagnostické a terapeutické metody. Některé se postupem času ukáží být slepou cestou a jsou postupně nahrazeny jinými, další si pak získají stálé místo v lékařských postupech. Cílem mé práce bylo dohledat nejnovější dostupné validní informace o výhodách a nevýhodách zobrazení multimodální zobrazovací metodou PET/CT, o radiofarmacích, určených pro využití při vyšetření na tomto hybridním přístroji, a o radiační zátěži, která se pojí s aplikací radionuklidů při současném využití výpočetní tomografie. Výrobě a využití radiofarmak jsem věnovala stěžejní část práce, čímž jsem splnila hlavní cíl, který jsem si pro tvorbu práce stanovila.

Došla jsem k závěru, že PET/CT nabízí výhody plynoucí z kombinace těchto dvou zobrazovacích metod, přičemž tyto benefity dalece převyšují nevýhodu v podobě vyšší radiační zátěže vyšetřované osoby. Radiační zátěž spolu s ekonomickým hlediskem jsou důvodem pro nezbytnost přesně definovat případy, kdy je vhodné toto vyšetření indikovat. Míra senzitivity a specifity se může u jednotlivých radiofarmak vhodných pro PET/CT lišit, nicméně díky výhodě v podobě poskytnutí funkční a zároveň anatomické informace má v současné době vyšetření PET/CT své pevné místo v onkologii, neurologii, kardiologii a diagnostice zánětlivých onemocnění.

Považuji za důležité, aby lidé, kteří pracují na oddělení nukleární medicíny jako radiologičtí asistenti, uvažovali v souvislostech, a byli si vědomi rizik i přínosu vyšetření, která pacienti na tomto oddělení podstupují. Radiologický asistent má znát princip, na němž je založeno zobrazení metabolických procesů v organismu s využitím radionuklidů. Je prostředníkem mezi pacientem a lékařem. Pacientovi je radiologický asistent povinen důkladně vysvětlit přípravu k vyšetření, jeho průběh, a také jej obeznámit s režimovými opatřeními po vyšetření s použitím radiofarmaka. Lékař, který je zodpovědný za vyhodnocení vyšetření a stanovení diagnózy, naproti tomu očekává, že erudovaný personál zajistí správné provedení všech postupů. Téma jsem tedy zpracovávala se záměrem, aby mohlo být v případě zájmu k této erudici využito.

## Použité bibliografické a internetové zdroje

- 1) ADAM, J., DEMLOVÁ, R., ŘEHÁK, Z. [Current Progresses in Developing PET Radiopharmaceuticals for Patients in the Czech Republic]. *Klinická Onkologie: Časopis České a Slovenské onkologické společnosti*[online]. 2016, **29 Suppl 4**, S95-100 [cit. 2017-06-17]. ISSN 0862495X. Dostupné z: <http://1url.cz/rtSoU>
- 2) ATOM INFO <http://1url.cz/btbGM>
- 3) CALABRIA, Ferdinando, CHIARAVALLI, Agostino, CICCIO, Carmelo et al. PET/CT with 18F–choline: Physiological whole bio-distribution in male and female subjects and diagnostic pitfalls on 1000 prostate cancer patients. *Nuclear Medicine* [online]. 2017, **51**(123722046), 40-54 [cit. 2017-11-08]. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2017.04.004. ISSN 09698051. Dostupné z: <http://1url.cz/atSFe>
- 4) CURTIS, C, GAMEZ, J.E., SINGH, U. et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurology* [online]. 2015, **72**(3), 287-94 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.4144. ISSN 21686157. Dostupné z: <http://1url.cz/etntI>
- 5) FARWELL, Michael D., PRYMA, Daniel A., MANKOFF, David A. PET/CT imaging in cancer: Current applications and future directions. *Cancer (0008543X)* [online]. 2014, **120**(22), 3433-3445 [cit. 2017-07-09]. DOI: 10.1002/cncr.28860. ISSN 0008543X. Dostupné z: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.28860/epdf>
- 6) GILLINGS N. Radiotracers for positron emission tomography imaging. *Magma (New York, N.Y.)* [online]. 2013, **26**(1), 149-58 [cit. 2017-06-16]. DOI: 10.1007/s10334-012-0356-1. ISSN 13528661. Dostupné z: <http://1url.cz/QtSoS>
- 7) CHONDROGIANNIS, S., MARZOLA, M.C., AL-NAHHAS, A., VENKATANARAYANA, T.D., MAZZA, A., OPOCHER, G., RUBELLO, D. Normal biodistribution pattern and physiologic variants of 18F-DOPA PET imaging. *Nuclear Medicine Communications* [online]. 2013, **34**(12), 1141-9 [cit. 2018-03-13]. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000008. ISSN 14735628. Dostupné z: <http://1url.cz/xteC2>
- 8) KUDLÁČKOVÁ, Šárka, KRÁL, Milan, KORANDA, Pavel, ŠTUDENT, Vladimír. 18-F CHOLIN PET CT V PRIMODIAGNOSTICE KARCINOMU PROSTATY. *Czech Urology / Ceska Urologie* [online]. 2016, **20**(1), 57-64 [cit. 2018-01-14]. ISSN 12118729. Dostupné z: <http://1url.cz/otOxr>
- 9) MYSLIVEČEK, Miroslav, HUŠÁK, Václav, KORANDA, Pavel, KAMÍNEK, Milan. Nukleární medicína. Olomouc: Univerzita Palackého, 2007. ISBN 978-80-244-1723-3.
- 10) NAKAJO, M., KAJIYA, Y., JINGUJI, M., NAKABEPPU, Y., NIHARA, T., YOSHIURA, T. Current clinical status of 18F-FLT PET or PET/CT in digestive and abdominal organ oncology. *Abdominal Radiology (New York)*[online]. 2017, **42**(3), 951-961 [cit. 2017-11-09]. DOI: 10.1007/s00261-016-0947-9. ISSN 23660058. Dostupné z: <http://1url.cz/MtSks>
- 11) PASHENTSEV, V. Production of Radionuclides for Cyclotron Positron-Emission Tomography. *Atomic Energy* [online]. 2015, **118**(6), 405-409 [cit. 2017-06-18]. DOI: 10.1007/s10512-015-0015-5. ISSN 10634258. Dostupné z: <http://1url.cz/KtSoX>
- 12) RadioMedic <http://1url.cz/Dt8FK>
- 13) ŘEHÁK, Z., FOJTÍK, Z., FRYŠÁKOVÁ, L. et al. 18F-FDG PET a PET/CT vyšetření u pacientů s obrovskobuněčnou arteritidou -- praktický pohled z PET centra. *Czech Rheumatology / Ceska Revmatologie* [online]. 2014, **22**(2), 91-98 [cit. 2017-08-20]. ISSN 12107905. Dostupné z: <http://1url.cz/KtSob>

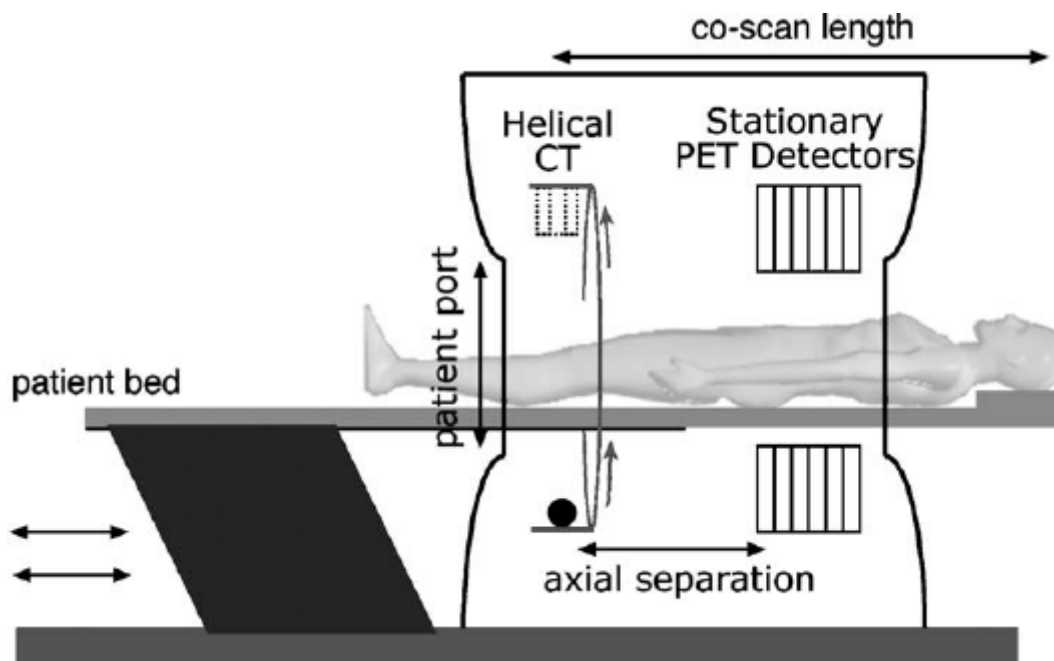


- 14) SAHA, Gopal B. *Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine*. 4th ed. New York: Springer, 2012. ISBN 9781461440116.
- 15) SLOMKA, P.J., PAN, T., BERMAN, D.S., GERMANO, G. Advances in SPECT and PET Hardware. *Progress In Cardiovascular Diseases* [online]. 2015, **57**(6), 566-78 [cit. 2017-07-10]. DOI: 10.1016/j.pcad.2015.02.002. ISSN 18731740. Dostupné z: <http://1url.cz/atSoO>
- 16) SÚJB [cit. 2017-11-07] zákon č. 263/2016 Sb., ., § 78 Dostupné z: <https://www.sujb.cz/legislativa/nove-atomove-pravo/> Dostupné z: <http://1url.cz/qtSHz>
- 17) SÚKL [cit. 2017-11-07] zákon č. 263/2016 Sb., ., § 25 Dostupné z: <http://www.sukl.cz/leciva/doplněk-3-verze-1-1> Dostupné z: <http://1url.cz/6tbL0> Dostupné z: <http://1url.cz/xtbtQ> Dostupné z: <http://1url.cz/PtbrA> Dostupné z: <http://1url.cz/otbuX> Dostupné z: <http://1url.cz/vtbu0> Dostupné z: <http://1url.cz/2tbLY> Dostupné z: <http://1url.cz/EtbGe> Dostupné z: <http://1url.cz/GtbLG> Dostupné z: <http://1url.cz/PtbrA> Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>
- 18) SYED, Yahiya, DEEKS, Emma. [F]Florbetaben: A Review in  $\beta$ -Amyloid PET Imaging in Cognitive Impairment. *CNS Drugs* [online]. 2015, **29**(7), 605-613 [cit. 2018-03-25]. DOI: 10.1007/s40263-015-0258-7. ISSN 11727047. Dostupné z: <http://1url.cz/LtnL8>
- 19) TREGLIA, G., SADEGHI, R., DEL SOLE, A., GIOVANELLA, L. Diagnostic performance of PET/CT with tracers other than F-18-FDG in oncology: an evidence-based review. *Clinical* [online]. 2014, **16**(9), 770-5 [cit. 2017-11-09]. DOI: 10.1007/s12094-014-1168-8. ISSN 16993055. Dostupné z: <http://1url.cz/PtSVZ>
- 20) VAIDYANATHAN, S., PATEL, C.N., SCARSBROOK, A.F., CHOWDHURY, F.U. FDG PET/CT in infection and inflammation—current and emerging clinical applications. *Clinical Radiology* [online]. 2015, **70**(7), 787-800 [cit. 2017-08-20]. DOI: 10.1016/j.crad.2015.03.010. ISSN 00099260. Dostupné z: <http://1url.cz/vtSoc>
- 21) WADSAK, W., MITTERHAUSER, M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *European Journal Of Radiology*[online]. 2010, **73**(3), 461-9 [cit. 2017-11-08]. DOI: 10.1016/j.ejrad.2009.12.022. ISSN 18727727. Dostupné z: <http://1url.cz/htSFJ>
- 22) YANG, J., KAN, Y., GE BH, YUAN, L., LI, C., ZHAO, W. Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden: 1987)* [online]. 2014, **55**(4), 389-98 [cit. 2018-01-29]. DOI: 10.1177/0284185113496679. ISSN 16000455. Dostupné z: <http://1url.cz/7tbtU>

## Seznam zkratek

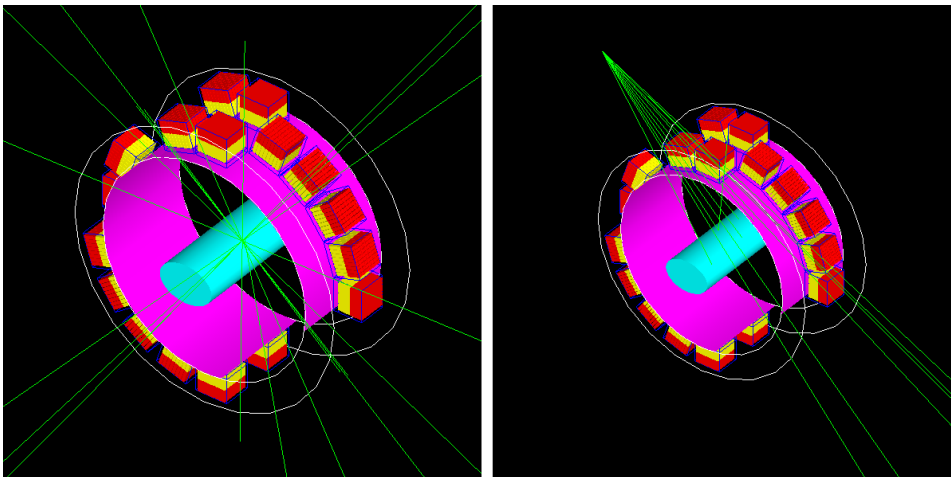
C	uhlík
Ca	karcinom
CT	výpočetní tomografie
Cu	měď
F	fluor
Ga	galium
GBq	gigaBecquerel, jednotka aktivity
GE	firma General Electric
I	jód
IAEA	International Atomic Energy Agency
KeV	kiloelektronvolt
MBq	megaBecquerel, jednotka aktivity
MOÚ	Masarykův onkologický ústav
N	dusík
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
O	kyslík
PET/CT	pozitronová emisní tomografie / výpočetní tomografie
PSA	prostatický specifický antigen
Rb	rubidium
RF	radiofarmakum
SÚJB	Státní ústav pro jadernou bezpečnost
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
TOF	time of flight (doba průletu částice hmotou)
ÚJV Řež	Ústav jaderného výzkumu v Řeži

## Obrazová příloha



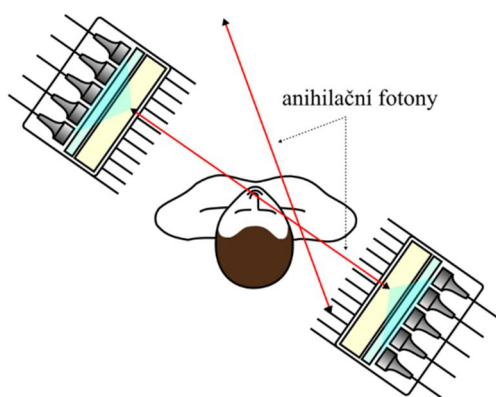
**Obrázek 1 – Schéma PET/CT**

Zdroj: <http://1url.cz/QtSoh>



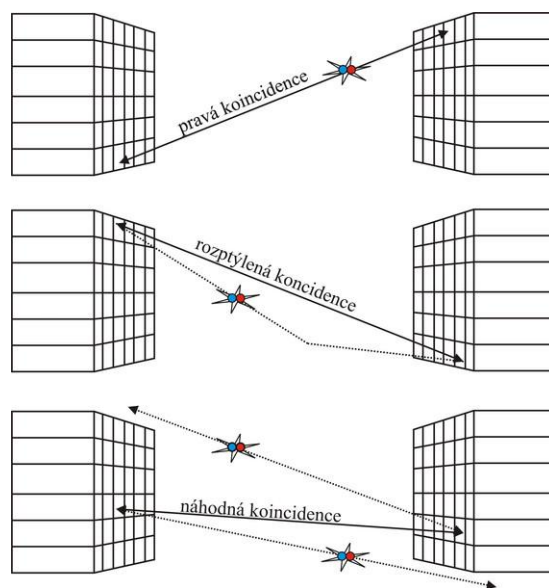
**Obrázek 2 - Emise a transmise**

Zdroj: <http://1url.cz/ktSod>



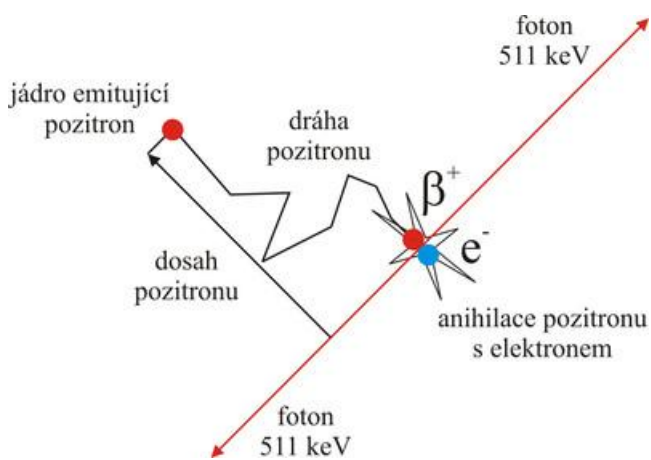
**Obrázek 3 - Fotony anihilačního záření**

Zdroj: <http://lurl.cz/ftSos>



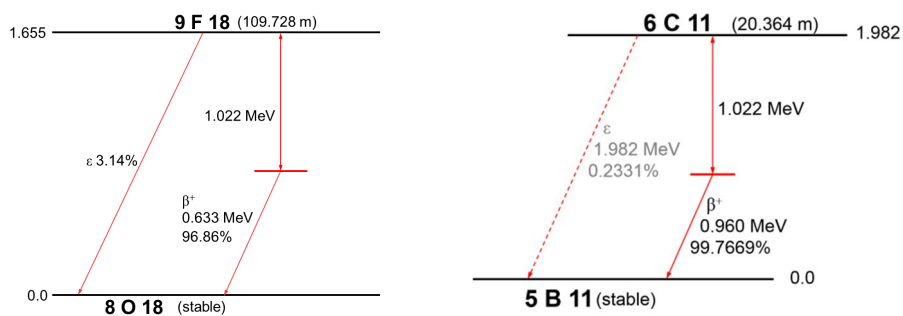
**Obrázek 4 - Koincidence**

Zdroj: <http://lurl.cz/MtSo3>

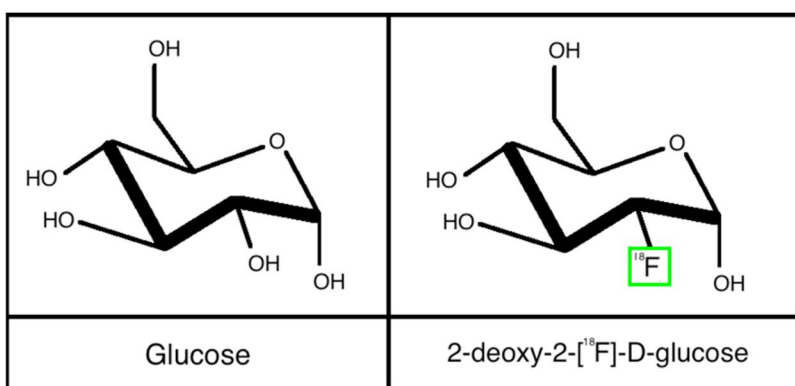


**Obrázek 5 – Interakce elektronu a pozitronu**

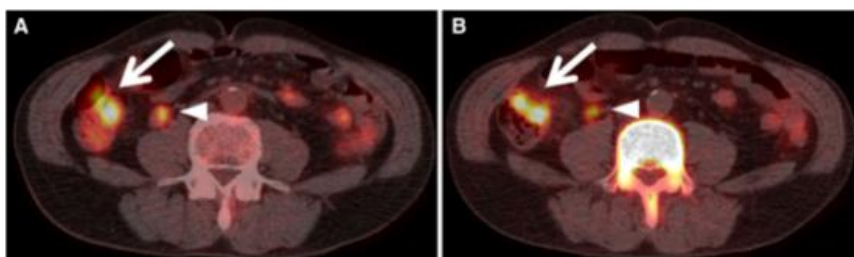
Zdroj: <http://lurl.cz/jtSoZ>



**Obrázek 6 – rozpadová schémata  $^{18}\text{F}$  a  $^{11}\text{C}$**   
 Zdroj: <http://lurl.cz/stSql>



**Obrázek 7 – molekula FDG**  
 Zdroj: <http://lurl.cz/HtSNW>



**Obrázek 8: muž, 71 let, tumor v colon ascendens a metastáza v regionální lymfatické uzlině. PET/CT zobrazení po aplikaci  $^{18}\text{F}$ -FDG (A) a  $^{18}\text{F}$ -FLT (B).** Zdroj: <http://lurl.cz/MtSks>