

Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

Katedra: Nuklearna medicina

Prof. dr. sc. Vinko Marković, Prof. dr. sc. Ante Punda i Prof. dr. sc. Davor Eterović

Pozitronska emisijska tomografija

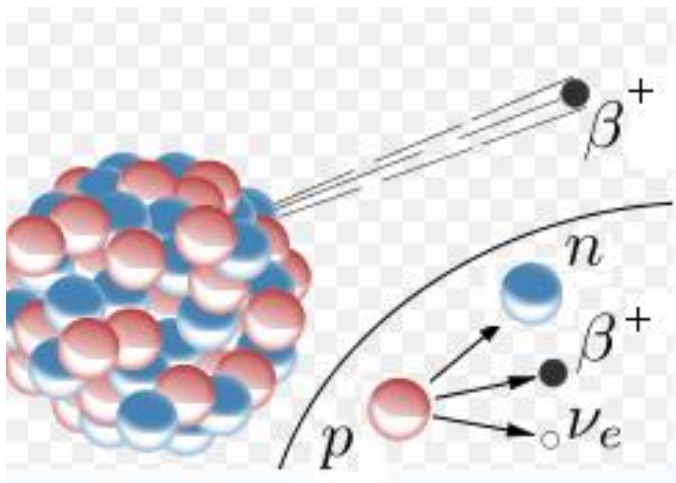
PET i PET-CT

Sadržaj:

1. Pozitronski raspad
2. Anihilacijsko zračenje
3. Pozitronski radionuklidi
4. Pozitronska emisijska tomografija: PET
5. Fuzija slika: PET/CT
6. Radiofarmaci za PET
 6. 1. Metabolizam glukoze: ^{18}F -FDG (Flor-deoksiglukoza)
 6. 2. Indikator metaboličkih promjena u kostima: ^{18}F -Florid
 6. 3. Indikatori sinteze DNA: ^{18}F -Flortimidin, ^{11}C -timidin
 6. 4. Indikatori sinteze membranskih lipida: ^{18}F -FCH (Florkolin), ^{18}F -Acetat
 6. 5. Indikatori sinteze proteina i transportera aminokiselina: ^{18}F - FET (flor-etil-tirozin), ^{18}F - FMT (flor-metil-tirozin), ^{18}F - FDOPA (dihidroksi-flor-fenilalanin)
 6. 6. Indikatori stanične hipoksije: ^{18}F - FMISO (Flor-misonidazole)
 6. 7. Prikaz estrogenskih receptora: ^{18}F -FES (Flor-estradiol)
7. Biodistribucija FDG- najčešće korištenog radiofarmaka za PET
8. Primjena pozitronskih radiofarmaka
 8. 1. Onkologija
 8. 2. Neurologija
 8. 3. Kardiologija
 8. 4. Upale

1. Pozitronski raspad

Pozitronski ili beta-plus raspad je radioaktivni raspad u kojem se jedan proton u jezgri pretvara u neutron, koji ostaje u jezgri, a iz jezgre se emitira pozitron, pozitivna beta-čestica (β^+), koja ima istu masu kao i elektron, te nosi isti naboj, ali suprotnog, pozitivnog predznaka. U pozitronskom raspadu emitira se i neutrino, s kojim pozitron dijeli energiju raspada, tako da pozitron može imati kinetičku energiju malo višu od nule, kada većinu energije odnosi neutrino, pa do neke maksimalne energije karakteristične za jezgru koja podlježe pozitronskom raspadu, kad je svu energiju odnijela β^+ čestica (Slika 1.). Prosječna energija β^+ čestice približno je jednaka 1/3 maksimalne energije. Jezgre koje podlježu pozitronskom raspadu su nestabilne zbog manjka neutrona („viška“ pozitrona). Nakon beta-plus raspada jezgra zadržava svoj maseni broj, dok joj se atomski broj smanjuje za jedan te nastaje novi nuklid.

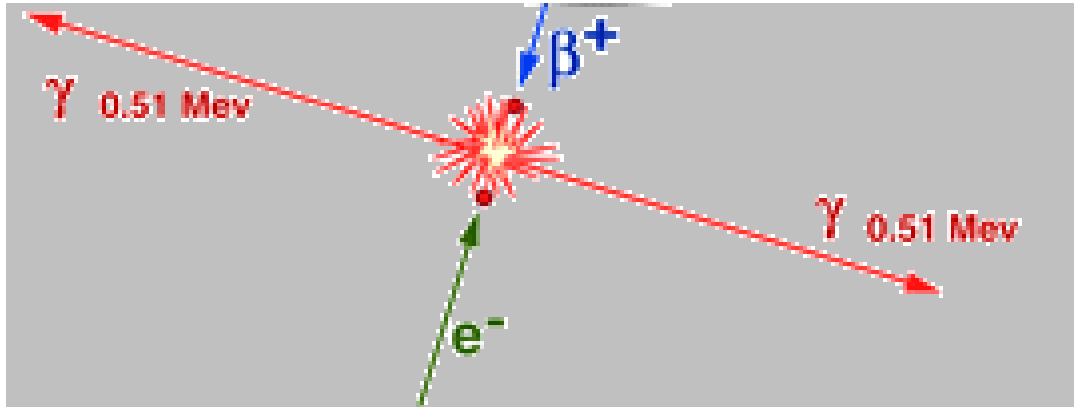


Slika 1. Pozitronski raspad.

2. Anihilacijsko zračenje

Beta-plus raspad uvijek prati **anihilacijsko zračenje**. Naime, nastali se pozitron usporava prolaskom kroz materiju gubeći kinetičku energiju. Kad se praktički zaustavi i dođe blizu elektrona, svoje antičestice, oba nestaju uz emisiju energijskog ekvivalenta njihovih masa mirovanja u obliku dva fotona, svaki energije po 511 keV-a, a koji odlaze u suprotnim

smjerovima. Detekcija ovih fotona nasuprotno postavljenim detektorima čini osnovu PET-a, odnosno omogućava prikaz distribucije pozitronskih emitera u tijelu. (Slika 2.).



Slika 2. Anihilacijsko zračenje.

3. Pozitronski radionuklidi

Osim jedne iznimke, K-40 (beta-minus raspad i elektronski zahvat a u 0,001 % pozitronski raspad), u prirodi nema pozitronskih emitera. Dobivaju se izlaganjem stabilnih izotopa određenog elementa struji ubrzanih čestica, najčešće protona (zato će i imati „višak“ protona), u čestičnim akceleratorima, ciklotronima (Slika 3.). Da bi se proton mogao inkorporirati u jezgu mora imati dovoljno energije da svlada odbojne Coulombove sile između njega i protona u jezgri, sve dok se ne približi na doseg privlačnih, nuklearnih sila, jezgre. Zbog toga je lakše dobiti lagane pozitronske emitere, koji imaju mali broj protona u jezgri. Tako su u medicinskoj primjeni dostupni pozitronski izotopi ugljika (C-11), dušika (N-13), kisika (O-15) i flora (F-18). Raspadaju se brzo jer im je višak protona relativno velik u odnosu na ukupan broj protona. To je i razlog zašto imaju kratke poluživote (Slika 4.). Neki se pozitronski emiteri mogu dobiti i iz generatora radionuklida: Sr-82/Rb-82; Zn-62/Cu-62 i Ge-68/Ga-68.

Target Material	Nuclear Reaction ^a	Radionuclide
¹⁸ O water	¹⁸ O(p,n) ¹⁸ F	¹⁸ F
²⁰ Ne gas	²⁰ Ne(d,α) ¹⁸ F	¹⁸ F
¹⁴ N ₂ gas	¹⁴ N (p,α) ¹¹ C	¹¹ C
¹⁶ O water	¹⁶ O (p,α) ¹³ N	¹³ N
Enriched ¹⁵ N ₂ gas	¹⁵ N (p,n) ¹⁵ O	¹⁵ O

Slika 3. Nuklearne reakcije u ciklotronu iz kojih nastaju najznačajniji pozitronski emiteri.

PET imaging			
¹¹ C	20 min	Beta-plus	511 (200%)
¹³ N	10 min	Beta-plus	511 (200%)
¹⁵ O	2 min	Beta-plus	511 (200%)
¹⁸ F	110 min	Beta-plus	511 (193%)
⁸² Rb	1.3 min	Beta-plus	511 (191%)
⁶² Cu	9.7 min	Beta-plus	511 (196%)
⁶⁸ Ga	1.1 h	Beta-plus	511 (178%)
¹²⁴ I	4.18 d	Beta-plus	511 (47%)

Slika 4. Najčešće korišteni pozitronski emiteri i njihovi poluživoti.

Nestabilni izotop s „viškom“ protona se može stabilizirati i tzv. elektronskim zahvatom, odnosno spajanjem s elektronom iz vlastitog omotača, pri čemu proton prelazi u neutron i opet nestaje jedna a nastaje druga čestica. Stabiliziranjem elektronskog omotača popunjavanjem nastale praznine elektronima iz viših, vanjskih orbitala, emitira se energetska razlika u obliku karakteristične X zrake. U mnogo slučajeva jezgra ostaje u “ekscitiranom” stanju te se emisijom Y zraka vraća u stabilno stanje. Na ovaj način nastaju za nuklearnu medicinu značajni radionuklidi: Ga-67, In-111, J-123 i J-125.

Pozitronski emiteri su uglavnom izotopi laganih elemenata koji su prisutni u biološki važnim molekulama. Ugljik-11, dušik-13 i kisik-15 radionuklidi su elementa prisutnih u gotovo svim organskim molekulama, te su mogućnosti njihove primjene brojne. Perfuzija u mozgu, srcu ili drugim djelovima tijela se može mjeriti s CO-15, ugljičnim monoksidom, koji se veže za

eritrocite, kao i s N-13-amonijakom, H₂O-15 i Rb-82. Međutim navedeni pozitronski emiteri imaju kratki poluvijek pa se mogu koristiti samo u neposrednoj blizini ciklotrona.

Neki se atomi u molekulama mogu supstituirati drugim atomima. Primjer je F-18 koji u molekulama može supstituirati vodik. Inkorporiran u molekulu deoksiglukoze (¹⁸FDG-fluor-deoksi-glukoza) može se koristiti kao analog glukoze u raznim dijagnostičkim postupcima, budući svaka stanica u aerobnom metabolizmu kao izvor energije koristi glukozu.

Od svih pozitronskih emitera F-18 je najidealniji (Slika 5.) zbog niza pogodnih osobina:

1. Ima najnižu energiju pozitrona (640 keV-a) zbog čega ima kratki domet u tkivu (max. 2,4 mm, prosječan od 0,6 mm). Radi toga daje scintigrame najveće rezolucije (mjesto emisije pozitrona i mjesto emisije (i detekcije) anihilacijskog zračenja se razlikuju; što je domet pozitrona u tkivu manji to su ta dva mjesta bliža, pa će se i mjesto emisije pozitrona moći detektirati s većom preciznošću.
2. Može se proizvesti s visokom specifičnom aktivnosti.
3. Mogu se proizvesti velike aktivnosti (10 Ci).
4. Ima relativno velik udjel obilježenog PET tresjera (20-40%).
5. Prihvatljiva doza ozračenja za bolesnike (8-10 mSv za 370 MBq aplicirane aktivnosti).
6. Dovoljno dug poluživot od 110 minuta koji omogućava transport od mjesta produkcije do mjesta korištenja.

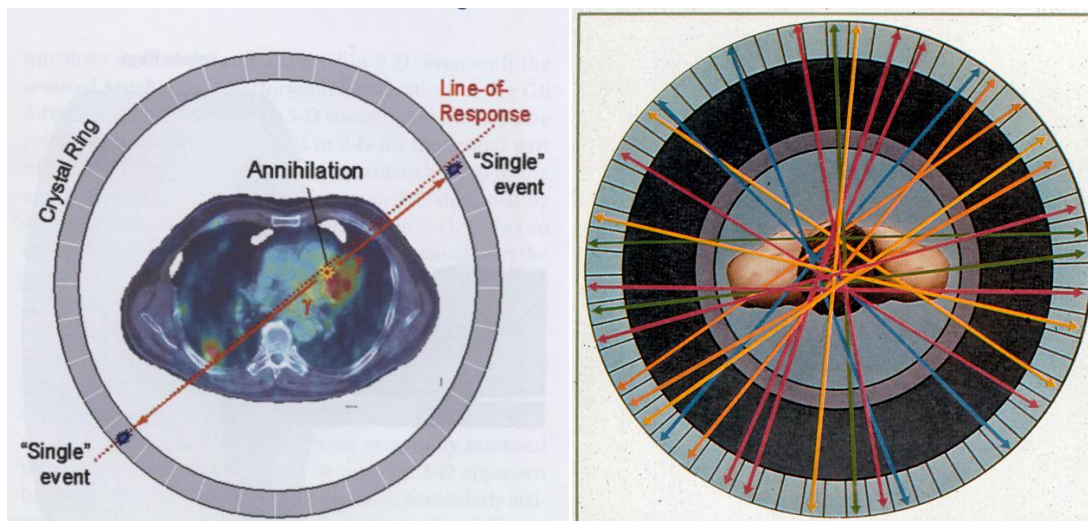
Nuclide	Half-life (min)	SA (Ci/ μ mol)	Decay % β^+	β^+ Energy (MeV)		Range in Water (mm)	
				Max.	Mean	Max.	Mean
¹¹ C	20.4	9220	99.77	0.9601	0.3856	4.1	1.1
⁶⁸ Ga	68.3	2766	87.7	1.8991	0.836	8.2	2.9
¹⁸ F	110	1710	96.7	0.6335	0.2498	2.4	0.6
⁶⁴ Cu	768	245	17.87	0.6529	0.2781	2.9	0.64
⁸⁶ Y	884	213	12.4	1.2535	0.55	5.2	1.8
¹²⁴ I	6048	31	5.6	1.578	0.696	6.5	2.9
			11.0	1.5323	0.6859	6.3	2.3
			12.0	2.1350	0.9736	8.7	3.5

Slika 5. Poluživoti, specifične aktivnosti, postotak pozitronskog raspada, maksimalne i srednje energije te maksimalni i srednji domet u vodi nekih pozitronskih emitera.

4. Pozitronska emisijska tomografija (PET)

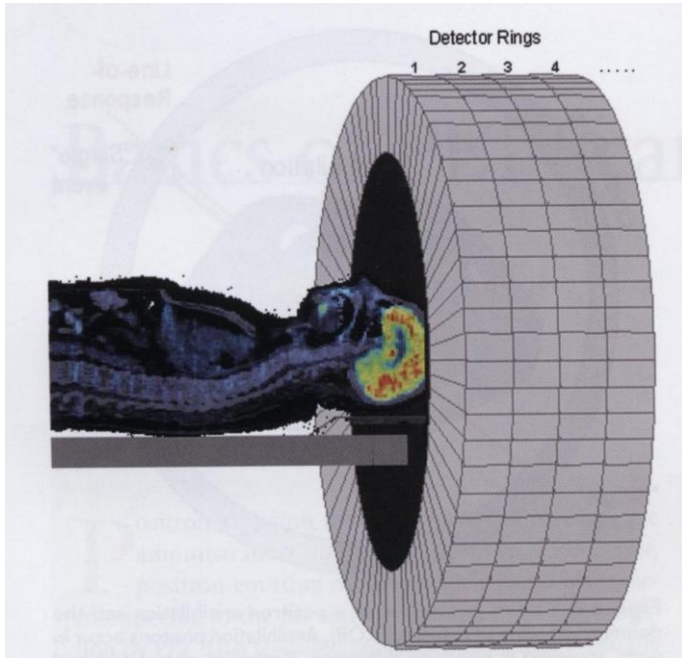
Dijametralno suprotne gama zrake nastale anihilacijom para pozitron-elektron registrira sustav niza malih scintilacijskih detektora, cirkularno smještenih oko ispitivanog djela tijela. Iz podatka o kojem se paru detektora radi zaključujemo na kojem je pravcu izvor zračenja (LOR-Line Of Response, linija odgovora; linija koja spaja nasuprotne detektore koji su istovremeno registrirali upadne fotone) (Slika 6.). Jedan pozitronski izvor odašilje parove gama zraka u svim smjerovima, koje registriraju parovi detektora (jedan par po pojedinom raspadu). Položaj izvora određuje se kao sjecište pravaca (linija odgovora) na kojima leže detektorski parovi. Scintilacijski detektori u PET-u su BGO (bizmut-germanat oksid), LSO (lutecijum oksitortosilikat) i GSO (gadolinij oksitortosilikat), čiji su vremenski odzivi na anihilacijsko zračenje od 6-12 nanosekunda, što omogućava brzinu „brojanja“ od 500 000 impulsa u sekundi.

Pozitronska emisijska tomografija je donekle neprecizan naziv. Anihilacijsko zračenje nastaje pretvorbom mase i pozitrona i elektrona u energetski ekvivalent njihovih masa mirovanja, dvaju fotona od po 511 keV-a. Dakle, precizniji naziv bi bio „pozitronsko-elektronska“ emisijska tomografija.

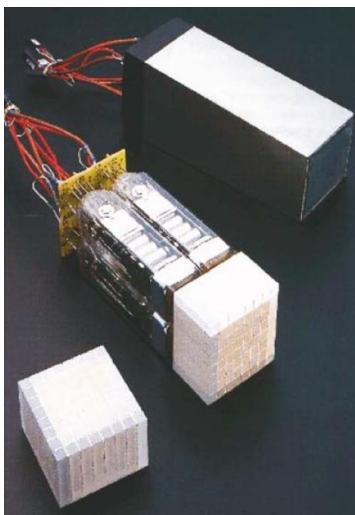


Slika 6. Linija odogovora- LOR (line of response). Sjecište dva LOR-a određuje mjesto anihilacijskog zračenja u tijelu.

U kružnoj detektorskoj glavi PET kamere (Slika 7.) može biti i nekoliko tisuća do nekoliko desetaka tisuća malih detektora (Slika 8.).

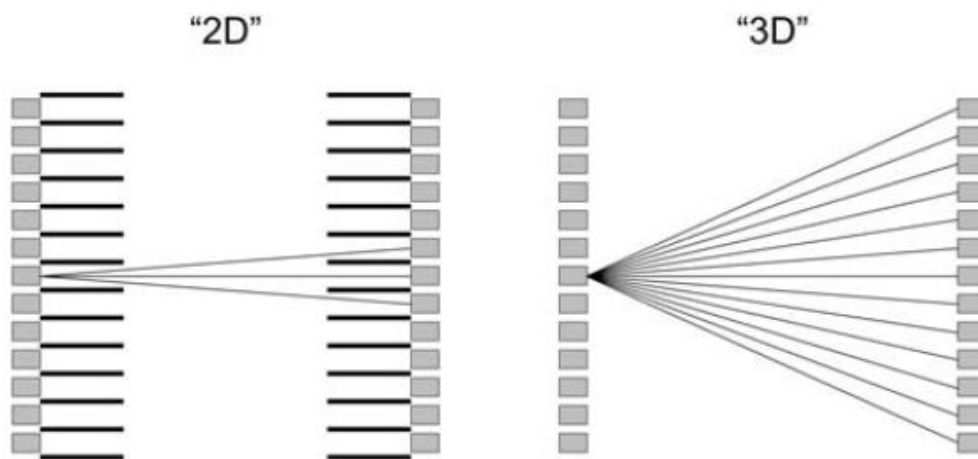


Slika 7. Kružna glava PET kamere sadrži nekoliko tisuća do nekoliko desetaka tisuća detektorskih kristala.



Slika 8. Dio detektorskog bloka PET kamere Siemens ECAT 951 koji sadrži 8x8 elemenata BGO kristala, na koje se postavljene 4 fotomultiplikatorske cijevi te sve zajedno pakirano kao jedan modul. Kamera sadrži ukupno 128 ovakovih modula s 8192 BGO kristala.

PET kamere mogu raditi u 2D i 3D načinu (Slika 9.). Kod 2D načina, kolimatori dopuštaju koincidentnu detekciju samo onih parova fotona koji padaju okomito na površinu kristala u jednoj ili nekoliko susjednih ravnina, dok kamere u 3D načinu rade bez kolimatora, tako da je jedan kristal u koincidentnom odnosu sa svim ravninama, odnosno, s više ravnina u slučaju kružne glave detektora.

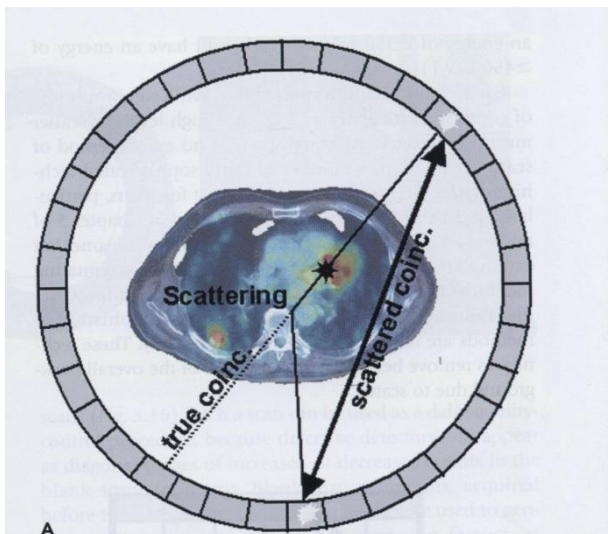


Slika 9. 2D i 3D načini rada PET kamera.

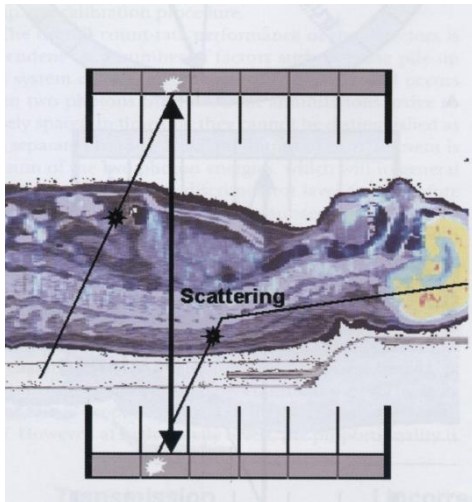
PET može raditi u oba načina koincidentne detekcije. Razlog tome je gotovo istodobno dolaženje anihilacijskih fotona na kristale detektora, u uskom vremenskom intervalu od nekoliko nanosekundi. Zbog toga fotone koji potiču iz drugih dijelova tijela ne moramo fizički apsorbirati u kolimatoru (kao u SPECT-u), jer ti događaji najčešće nemaju svog koincidentnog para. Rad u 3D modu omogućava i do 5x veću osjetljivost što omogućava kraće vrijeme snimanja i korištenje manjih aktivnosti, ali zahtjeva složenije rekonstrukcijske algoritme. Uglavnom se koristi kod snimanja mozga, koji je, za razliku od ostalih organa u tijelu, okružen s puno manje okolnih struktura, radi čega ima znatno manje interferentnog zračenja iz okolnih struktura. Velika brzina registracije zračenja, registriranje dvaju fotona po jednom radioaktivnom raspadu (umjesto jednog kao kod SPECT-a), kao i činjenica da je detektor PET kamere stacionaran, jer je detektorski sustav kružnog oblika, omogućava puno brže snimanje podataka potrebnih za rekonstrukciju presijeka, nego što je to slučaj kod SPECT-a. Zato su PET- metodom moguća i dinamička tomografska snimanja.

Zbog interakcije fotona i tkiva moguće je pogrešno pozicioniranje upadnih koincidentnih fotona ili registriranje po jednog fotona od dva različita anihilacijska događaja kao para koincidentnih fotona. U prvom slučaju jedan ili oba fotona se mogu raspršiti, „skrenuti“ u

tijelu te promijeniti smjer kretanja, uz manji ili veći gubitak energije. Ako imaju dovoljno energije da uđu u „energetski prozor“ detektora, registrirati će ih kristali koji nisu u liniji odgovora izvora anihilacije, tj. ti fotoni će biti registrirani kao da dolaze iz drugih dijelova organa ili tijela. Ova pojava se naziva *Scatter coincidence* (Slika 10.). U drugom slučaju pogrešno pozicioniranje mjesta anihilacije nastaje kad 2 fotona od dva različita anihilacijska događaja, tj. iz dva različita izvora, dođu u isto vrijeme unutar „koincidentnog prozora“ na nasuprotne detektore i zabilježe se kao pravi koincidentni fotoni, tj. kao fotoni od jedne anihilacije, dok se druga dva fotona, od ova dva para fotona, apsorbiraju u bolesniku ili rasprše u tijelu ili van njega. Ova pojava se naziva *Random coincidence* (Slika 11.). I kod raspršene i slučajne koincidencije dolazi do krivog pozicioniranja detektiranih fotona. Da bi se smanjio udjel raspršene i slučajne koincidencije potrebni su detektori sa što bržom detekcijom upadnih fotona koja omogućava postavljanje uskih koincidentnih vremenskih prozora (nanosekunda) i koji imaju visoku energetska rezoluciju (što uži energetski prozor).



Slika 10. Scatter coincidence.



Slika 11. Random coincidence.

Korekcija atenuacije kod PET-a jednostavnija nego kod SPECT-a. Naime, fotoni iz dubljih dijelova tijela bolesnika će se više atenuirati nego fotoni iz površnijih dijelova tijela, pa se u SPECT-u treba napraviti korekcija takve atenuacije. Kod PET-a je ukupna atenuacija oba anihilacijska fotona u jednom LOR-u jednaka, bez obzira na kojem dijelu LOR-a je nastala anihilacija. Atenuacija u PET-u ovisi samo o ukupnoj debljini tkiva za pojedini LOR. Za korekciju atenuacije kod PET kamera koriste se transmisijski izvori od 511 keV-a koji kruže oko bolesnika te se na taj način dobije transmisijska korekcijska mapa, kojom se korigiraju podatci dobiveni PET-om. Snimanje transmisijske mape traje oko trećinu ukupnog vremena PET snimanja.

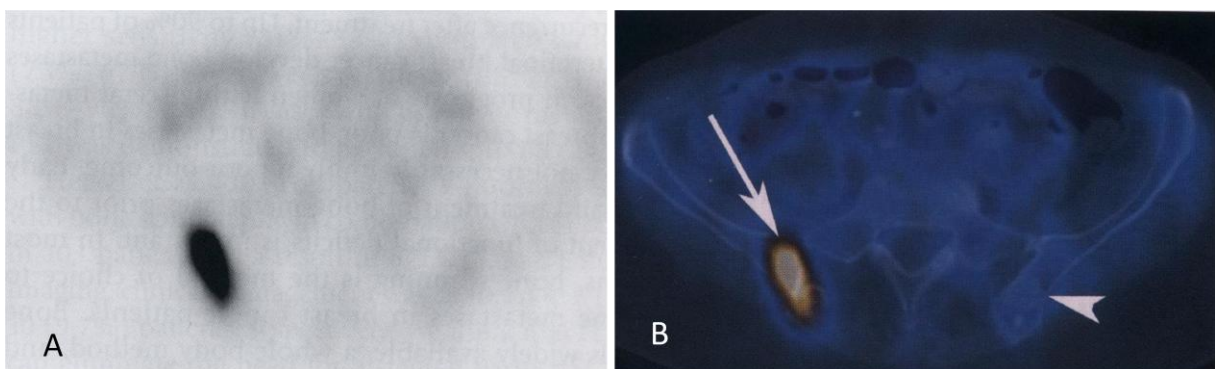
Rekonstrukcija PET slika se radi pomoću „filtered back projection“ (unatražna projekcija filtriranih podataka) ili iterativnom metodom kao što je „ordered subset expectation maximization“ (OSEM).

Kvalitetni PET uređaji imaju intrinzičku rezoluciju od 4-6 mm a u stvarnosti od 7-10 mm.

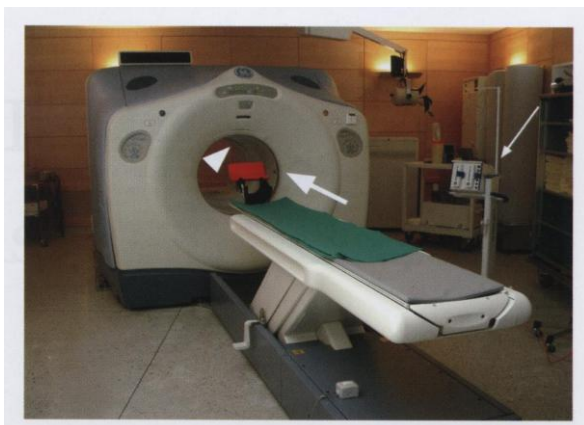
5. Fuzija slika: PET/CT

Korištenjem raznih radiofarmaka obilježenih pozitronskim emiterima mogu se prikazati mnogi procesi na staničnom i molekularnom nivou: pojačan metabolizam glukoze, pojačana sinteza DNA, aminokiselina, pojačana ekspresija staničnih receptora, itd. Međutim problem PET-a je nemogućnost anatomskog prikaza mjesta u tkivima i organima u kojima se to dešava (Slika 12 A.). Radi toga PET prikazi se kombiniraju s dijagnostičkim postupcima koji daju

anatomski prikaz struktura u organizmu, dakle slikama CT i MR. Tako nastaju fuzirane ili hibridine slike kojima se mjesto pojačanog nakupljanja radiofarmaka na PET-u može točno locirati u odgovarajući dio tijela, odnosno organa (Slika 12 B). Osim toga, korištenje CT-a omogućava izradu transmisivskih mapa za korekciju prigušenja zračenja u tijelu s kojima se onda korigira atenuacija pozitronskog emisijskog zračenja. Akvizicija korekcijske mape pomoću CT-a traje znatno kraće nego akvizicija korekcijske mape pozitronskim izvorim, čime se znatno smanjuje vrijeme trajanja same pretrage. Koliki je doprinos hibridnog snimanja boljoj dijagnostici vidi se po tome što se danas više ne proizvode samo PET kamere (Slika 13.).



Slika 12. FDG-PET (A): fokus patološkog nakupljanja aktivnosti u području desne polovice zdjelice, bez mogućnosti precizne lokalizacije. PET-CT (B): fokus patološkog nakupljanja aktivnosti se nalazi sprijeda u desnoj bočnoj kosti (osteolitična metastaza). Na CT-u vidljiva i osteoblastična metastaza sprijeda u lijevoj bočnoj kosti, koja se na PET-u ne vidi (slabija osjetljivost FDG-PET-a za osteoblastične metastaze).



Slika 13. PET-CT kamera Discovery LS, GE Medical Systems (CT-velika strelica; PET-glava strelice; automatski injektor za intravenski kontrast-mala strelica).

PET i SPECT su „molecular imaging methods“, tj. mjere ili prikazuju neke molekularne biološke procese, dok su CT i MR „anatomic imaging methods“, tj. prikazuju anatomske, morfološke promjene u pojedinim tkivima ili organima. Fuzija slika omogućava precizno anatomsko lociranje PET-om prikazanih bioloških procesa na molekularnom nivou.

U odnosu na pojedinačne dijagnostičke doprinose PET-a i CT-a, fuzija PET-a i CT-a rezultira:

1. boljom detekcijom lezija
2. preciznijim lociranjem akumulacije radiofarmaka, što rezultira u boljem razlikovanju fiziološke od patološke akumulacije
3. preciznijim lokaliziranjem malignih fokusa na mjestima dodira određenih tkiva i organa, npr. kost vs. meko tkivo, jetra vs. crijeva ili susjedni limfni čvorovi.

PET/CT snimanje se može vršiti kao PET cijelog tijela ili određene regije s istovremenim snimanjem niskoenergijskog CT-a (tzv. „low dose“ CT) cijelog tijela ili određene regije. Dodatno se može, u slučaju kliničke indikacije, učiniti i dijagnostički CT s intravenskim kontrastom. Ozračenje nedijagnostičkim, nisko-doznim CT (low dose CT) je 2-8 mSv a dijagnostičkim CT 10-20 mSv. S obzirom da je efektivna ekvivalentna doza, za uobičajenu dozu FDG od 370 MBq (10 mCi) 8-10 mSv, kombinirano s nisko-doznim CT-om, daje ukupnu efektivnu ekvivalentnu dozu od 10-18 mSv, što je usporedivo s dijagnostičkim CT uz kontrast. Osim slikovnog prikaza raspodjele radiofarmaka i kvalitativne procijene intenziteta akumulacije, intenzitet patološkog nakupljanja se može kvantificirati te usporediti s nakupljanjem radiofarmaka u ostalim dijelovima tijela. Aktivnost pojedine lezije se izračunava tako da se aktivnost u voxelu (voxel- volumetrijski pixel, volumetrijski element slike, jedinični matrični volumen) izražena u kBq/cm^3 , podijeli s injiciranom aktivnošću (dozom) normaliziranom na gram tjelesne mase, također izraženom u kBq/cm^3 . Tako dobiven indeks se zove SUV indeks (Standardised Uptake Value) (Slika 14.). SUV indeksi se standardno navode u nalazima a značajni su za praćenje odgovora bolesti na liječenje. Smanjivanje SUV indeksa neke lezije nakon liječenja ukazuje na povoljan učinak istog.

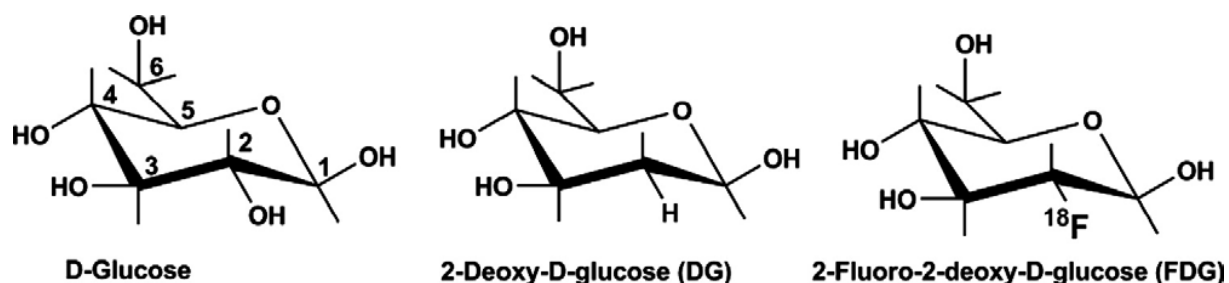
$$\begin{aligned}
SUV_{ibw}[g/ml] &= 1000 \frac{A}{D} \left(45.5 + 0.91 \text{ ideal body weight} \right. \\
&\quad \left. (\text{height}[cm] - 152) \right) \\
SUV_{lbm}[g/ml] &= 1000 \frac{A}{D} \left(1.07 \text{ weight}[kg] \text{ lean body} \right. \\
&\quad - 148 \left(\frac{\text{weight}[kg]}{\text{height}[cm]} \right)^2 \left. \text{mass (female)} \right) \\
SUV_{lbm}[g/ml] &= 1000 \frac{A}{D} \left(1.1 \text{ weight}[kg] \text{ lean body} \right. \\
&\quad - 128 \left(\frac{\text{weight}[kg]}{\text{height}[cm]} \right)^2 \left. \text{mass (male)} \right) \\
SUV_{bsa}[m^2/ml] &= \frac{A}{D} (\text{weight}[kg])^{0.425} \text{ body surface} \\
&\quad \times (\text{height}[cm])^{0.725} 0.007184 \text{ area}
\end{aligned}
\tag{2}$$

Slika 14. Nekoliko načina računanja SUV indeksa.

5. Radiofarmaci za PET

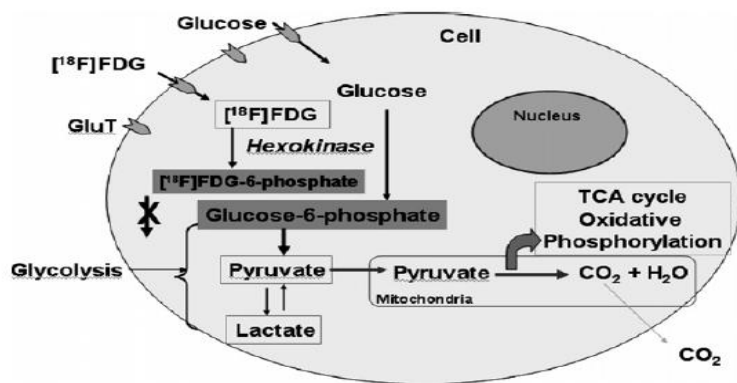
5. 1. Metabolizam glukoze: ^{18}F FDG (Flordeoksiglukoza)

^{18}F FDG, Flor-deoksi-glukoza, (2-Fluoro-2-deoxy-D-glucose) je analog D-glukoze. U molekulu flor-deoksi-glukoze se neradioaktivni atom flora supstituira radioaktivnim, pozitronskim emiterom, F-18, te nastaje 2- ^{18}F Fluoro-2-deoxy-D-glucose (Slika 15.).



Slika 15. Kemijske formule D-glucose, 2-Deoxy-D-glucose i 2-Flor-2-deoxy-D-glucose.

F-18-FDG u stanice ulazi kao i glukoza, uz pomoć transportnih proteina (Glut-1 do Glut-4). U stanici je heksokinaza prevodi u ^{18}F -FDG-6-fosfat koji ne sudjeluje u daljnjem procesu glikolize kao glukoza, tako da u formi ^{18}F -FDG-6-fosfata ostaje u stanicama (Slika 16.). Dakle, raspodjela ^{18}F FDG odražava raspodjelu metabolizma glukoze u tijelu. Tumorske stanice imaju izraženu ekspresiju glukoza-transportera, obično inzulin-neovisnih (Glut-1 i Glut-3) te istovremeno ubranu fosforilaciju i sniženu razinu enzima koji razgrađuje 2-FDG-6-fosfat. Ove tri činjenice dovode do pojačane akumulacije FDG-a u tumorskim stanicama.



Slika 16. Stanični metabolizam D-glukoze i F-18-flor-deoksi-glukoze.

Mnoge tumorske stanice za rast i reprodukciju kao izvor energije koriste glukoze te pokazuju pojačani metabolizam glukoze u usporedbi s normalnim tkivima. Jasno je da će se ^{18}F FDG-PET zbog toga koristiti u detektiranju tumora i njihovih metastaza. Aktivirani neutrofili, eozinofili i mononuklearne stanice, koje se pojačano nakupljaju na mjestu upale, troše velike količine glukoze i kisika (i do 50 puta više glukoze nego normalno), ^{18}F FDG će obilježiti samo aktivirane granulocite, odnosno, uptake glukoze će biti proporcionalan aktivnosti upale. Dakle, ^{18}F FDG se koristi i za detekciju raznih upalnih stanja: osteomijelitisa, u dijagnostici postoperativnih upalnih komplikacija nakon ugradnje endoproteza, detektiranju apscesa i sl. Kako uptake ^{18}F FDG, ovisi i o "dostavi" u pojedine dijelove tijela, odnosno o perfuziji, ^{18}F FDG se može koristiti i za procjenu perfuzije određenih organa ili tkiva, kao kod detekcije epileptogenog žarišta u mozgu koje pokazuje hipoperfuziju u fazama između epileptičnih napadaja. Srce u normalnom metabolizmu koristi slobodne masne kiseline a kao alternativni izvor energije glukoze. Uptake ^{18}F FDG u teško ishemičnim djelovima miokarda ukazat će da su

stanice miokarda, iako "hibernirane" još uvijek viabilne, te će revaskularizacijom taj dio miokarda povratiti svoju funkciju.

5. 2. Indikator metaboličkih promjena u kostima: ^{18}F -Florid

Nakon intravenske primjene ^{18}F -Florid se u kostima veže na kristal hidroksiapatita izmjenom sa hidroksilnom grupom na molekuli hidroksiapatita, dakle slično kao difosfonati.

Zahvaćenost kosti metastatskim tumorima počinje kada stanice tumora nošene krvlju dođu u aktivnu crvenu koštanu srž (zato se koštane metastaze prvenstveno i nalaze u aksijalnom skeletu u kojem se nalazi aktivna crvena koštana srž). Kako metastaska lezija raste okolna kost podliježe osteoklastičnim i osteoblastičnom promjenama. Osteoblastični odgovor kosti predstavlja reakciju kosti na metastatski proces tako da većina metastaza urokuje povećanu osteoblastičnu aktivnost. Prema radiološkom izgledu koštane metastaze se dijele na litičke (osteoklastične), sklerotičke (osteoblastične) i mješovite. Dakako da je radiološki izgled rezultat načina progresije metastaza i odgovora kosti. Naime, agresivne i brzo rastuće koštane metastaze su litičke (litične, osteoklastične), dok su sklerotične (osteoblastične) posljedica nešto sporijeg rasta metastaza, a također mogu biti i znak koštanog oporavka nakon liječenja. Incidencija litičnih, blastičnih ili mješovitih tipova metastaza varira prema vrsti tumora. Detekcija zahvaćenosti kosti primarnim i metastatskim tumorima se bazira ili na direktnoj vizualizaciji tumora ili na detekciji odgovora kosti na zahvaćenost tumorom. I ^{18}F Florid i Tc-99m- difosfonati odražavaju koštani odgovor na tumorsku infiltraciju te im je uptake proporcionalan pojačanoj perfuziji i koštanom odgovoru. Kako se ^{18}F Florid ne veže na proteine plazme i ima veću kapilarnu permeabilnost, uptake u kosti i koštanim lezijama mu je znatno veći nego za difosfonate, što rezultira prikazom i osteoklastičnih i osteoblastičnih lezija, dok je uptake difosfonata u osteoklastičnim (litičkim) lezijama slab ili nikakav. Za razliku od florida i difosfonata, FDG, koja se također koristi za detekciju koštanih metastaza, se akumulira u samim tumorskim stanicama, dakle vizualizira koštani tumor ili koštane metastaze raznih tumora.

5. 3. Indikatori sinteze DNA: ^{18}F -Flortimidin (FLT), ^{11}C -timidin

Za tumore je karakteristična pojačana mitozna i stanična proliferacija, dakle i pojačana sinteza DNA za koju su potrebne četiri nukleotida: citozin, gvanin, adenin i timidin, pri čemu se timidin ugrađuje samo u DNA, a ne i u RNA (kao ostale tri). Pozitronskim emiterima obilježeni analozi timidina se mogu koristiti kao mjera sinteze DNA, odnosno prikaz stanične proliferacije. **FLT**, ^{18}F -Flortimidin, (*fluoro-thymidine; 3-deoxy-3'-F-18-fluorothymidine*) i ^{11}C -thymidine se transportiraju u stanicu slično kao i timidin, ali ne sudjeluju u daljnjem procesu sinteze DNA, te slično FDG ostaju "zarobljeni" u stanicama. ^{18}F -FLT se koristi kao indikator stanične proliferacije. Zbog kratkog poluživota C-11, ^{11}C -timidin se može koristiti samo u ustanovama koje imaju ciklotron. Oba radiofarmaka se najčešće koriste za prikaz moždanih tumora, posebno u razlikovanju recidiva od postterapijske nekroze.

5. 4. Indikatori sinteze membranskih lipida: ^{18}F Florkolin (FCH) i ^{18}F -Acetat

Sve stanice koriste kolin za sintezu fosfolipida koji su važni sastojci staničnih membrana. Nakon ulaska u stanice kolin podliježe metaboličkim pretvorbama preko encima *kolin kinaze* da bi se na koncu preveo u lecitin, glavni fosfolipid u staničnim membranama. Tumori imaju povećanu potrošnju kolina da bi zadovoljili potrebu za povećanom količinom fosfolipida, odnosno lecitina. Kolin ne prelazi krvno-moždanu barijeru tako da se ne nakuplja u mozgu kao FDG. Brzo se eliminira bubrezima tako da je mala aktivnost u cirkulaciji, odnosno krvnim žilama. Pluća ne pokazuju uptake kolina. Najviše kolina uzimaju jetra, slezena i stomak tako da se patološki uptake u ovim organima ne može niti uočiti. Malo se aktivnosti može naći u crijevima i kostima. Salivarne žlijezde imaju prominentan uptake. Kolin je također i precursor neurotransmitera acetilkolina. Nekoliko analoga kolina je u PET upotrebi, neki su obilježeni s F-18 a neki s C-11. Analozi kolina obilježeni s F-18 su **FCH** (*fluorocholine*) i **FECH** (*fluoro-ethyl-choline*). ^{18}F -FCH se koristi za procjenu proširenosti raka prostate tj. za prikazivanje udaljenih metastaza i metastatskih limfnih čvorova, najčešće u bolesnika u kojih se radi povišenih vrijednosti PSA sumnja na lokalni recidiv ili metastatsku bolest. Acetat se prevodi u acetyl-CoA pomoću encima *acetyl-CoA sintetaze*. Acetil-CoA je potreban za sintezu kolesterola i masnih kiselina, koji su također sastavni dijelovi membrana. Većina acetata u tumorskim stanicama se prevodi u masne kiseline pomoću encima *sintetaze*

masnih kiselina, čija je aktivnost povećana u tumorskim stanicama. *F-18 acetat* se koristi za prikaz tumora te se u in vitro studijama pokazao kao bolji marker stanične proliferacije od kolina. I acetat se može obilježiti i s C-11.

5. *Indikatori sinteze proteina i transportera aminokiselina: ¹⁸F-flor-etil-tirozin (FET), ¹⁸F-flor-metil-tirozin (FMT), ¹⁸F-DOPA, ⁶⁸Ga-DOTATOC*

Rast tumorskih stanica je također karakteriziran povećanim korištenjem amino kiselina za sintezu proteina, staničnu diobu i za proizvodnju energije. Tumorske stanice također imaju povećanu količinu raznih transportera, a što je sve odraz pojačane stanične proliferacije. Mnogobrojni farmaci bazirani na tirozinu i fenilalaninu obilježni su s F-18 pri čemu im je uptake u tumorima baziran na pojačanom transportu u tumorske stanice a manje na sintezi proteina. Među njima se za prikaz moždanih tumora koriste **FET**, flor-etil-tirozin (O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine) i **FMT**, flor-metil-tirozin (L-3-[18F]fluoro- α -methyltyrosine). Neurotransmitter dopamin se sintetizira iz tirozina prelaskom istog u L-3,4-dihydroxy-6-phenylalanine (L-DOPA) a *L-DOPA-u decarboxylasa* prevodi u dopamin. **F-18-FDOPA**, flor-L-dopa (*L-3,4-dihydroxy-6-[18F]fluorophenylalanine*) služi za ispitivanje presinaptičkog integriteta dopaminergičkih neurona, odnosno dopaminergične inervacije, uglavnom za dijagnostiku Parkinsonove bolesti i drugih ekstrapiramidnih bolesti. Za scintigrafiju postsinaptičkih D2 receptora služi antagonist postsinaptičkih D2 receptora **C-11-raclopride**. F-18-FDOPA se koristi i za scintigrafski prikaz neuroendokrinih tumora, feokromocitoma i medularnog karcinoma štitnjače, budući ti tumori imaju pojačanu ekspresiju L-DOPA decaroxylase radi čega pojačano akumuliraju i dekarboxiliraju L-DOPA-u. Za dijagnostiku neuroendokrinih tumora služi i **Ga-68-DOTATOC** (Ga-68 vezan za octreotid) koji se kao analog somatostatina veže za somatostatinske receptore neuroendokrinih tumora. Radiofarmaci obilježeni s C-11 koji su uključeni u sintezu proteina su: **¹¹C-metionin**, (*[11C]-L-methionine*), **¹¹C-tirozin** (*[11C]-L-tyrosine*) i **¹¹C-leucin** (*[Carboxyl-11C]-L-leucine*). C-11-metionin se koristi u dijagnostici moždanih i drugih tumora.

5. 6. Indikatori stanične hipoksije: ¹⁸Flor-misonidazole (FMISO)

Brzi rast tumora ne prati uvijek u adekvatnoj mjeri i dovoljna opskrba krvlju i kisikom. Rezultira hipoksija koja može dovesti do usporenog rasta tumora ili čak dovesti do smrti tumorskih stanica, ali isto tako dovodi i do adaptivnih promjena tumorskih stanica koji omogućavaju daljni rast tumora u uvjetima hipoksije. Postojanje hipoksije u tumorima je indikator rezistencije tumora na terapiju. Naime, dobro oksigenirane stanice su osjetljivije na citotoksični efekt ionizirajućeg zračenja u odnosu na slabije oksigenirane stanice. Tumorska hipoksija je važan prognostički parameter odgovora na zračenje ili kemoterapiju. Nitroimidazoli su antibiotici koji djeluju na anaerobne bakterije. **FMISO**, F-18-fluoromisonidazole se veže selektivno za hipoksične stanice te se koristi za procjenu tumorske hipoksije u tumorima pluća, mozga i tumorima glave i vrata.

5. 7. Prikaz estrogenskih receptora: ¹⁸Flor-estradiol (FES)

60-70% karcinoma dojke imaju ekspresiju estrogenskih receptora (ER+). Ti tumori sporije rastu i imaju bolji odgovor na hormonsku terapiju. Djelovanje antiestrogena tamoksifena se i bazira na blokiranju estrogenskih receptora tumorskih stanica, s posljedičnim sprečavanjem diobe tumorskih stanica i rasta tumora. U dijagnostici ER+ karcinoma dojke i njihovih metastaza koristi se obilježeni analog estrogena, **FES** (*16 α -[18F]fluoro-17 β -estradiol*), koji se veže na ER kao i estradiol. Takav prikaz će ujedno potvrditi postojanje ER+ te omogućiti bolji probir bolesnika za antiestrogensku terapiju i praćenje njenog učinka.

6. Biodistribucija FDG- najčešće korištenog radiofarmaka za PET

U 90% PET pretraga koristi se FDG. Najčešća doza FDG je oko 370 MBq (10 mCi; 5,5 MBq/kg, 0,14 mCi/kg) što daje ekvivalentne efektivne doze na cijelo tijelo (effective dose equivalent: EDE) od 8-10 mSv. Kritični organ je mokraćni mjehur koji dobije ozračenje od 2.7 mSv. Najveći dio radijacijske doze potiče od β^+ čestica, tj. pozitrona. Bolesnik je natašte najmanje 4 sat prije pretrage, radiofarmak se injicira intravenski, uz prethodnu dobru hidraciju i uz razinu glukoze u krvi nižu od 10 mmol/L (FDG kompetira s glukozom za receptore pa će

visoka razina glukoze u krvi smanjiti akumulaciju FDG-a). Nakon injiciranja bolesnik treba izbjegavati govor, žvakanje i bilo kakvu mišićnu aktivnost (da ne potiče nakupljanje FDG u mišićima, uključivo mišićima orofarinksa). Kod snimanja mozga potrebno je da boravi u mirnoj sobi s prigušenim svjetlom, da leži zatvorenih očiju (da ne potiče nakupljanje FDG u vizualnom korteksu). Snima se 45-60 min nakon injiciranja, uz prethodno izmokravanje, a snimanje traje 10-15 min za cijelo tijelo.

Mozak troši 25% energije i organ je s najvećom potrošnjom glukoze u tijelu. Zbog toga postoji fiziološki intenzivan uptake glukoze u mozgu, odnosno moždanoj kori. Dakle, distribucija glukoze u moždanoj kori je odraz moždanog metabolizma glukoze. Zbog toga je odnos aktivnosti u nekoj leziji u mozgu i okolnog moždanog tkiva (osnovno zračenje) niži nego u drugim djelovima tijela. Uptake glukoze u mozgu ovisi i o razini glukoze u krvi- što je ta razina veća, to je uptake FDG manji. To može biti problem u dijabetičara. FDG se luči bubrezima jer se FDG, za razliku od glukoze, normalno ne reapsorbira u bubrezima. Zato se obično dosta aktivnosti vidi mokraćnom sustavu. Nakupljanje FDG u srcu ovisi o glikemiji. Ako nema glukoze, srce u metaboličke svrhe koristi slobodne masne kiseline. U tim uvjetima će se vidjeti slabija akumulacija u srčanom mišiću. Mozak, srce i bubrezi su ujedno i organi koji dobiju najveću dozu (kritični organi).

Jetra se normalno vidi ali ne i žučni putevi, budući se FDG ne luči žučnim putovima. Slezina se vidi slabije od jetre. Normalna gušterača se ne vidi. Aktivnost u debelom crijevu se skoro uvijek vidi u manjoj ili većoj mjeri. Često se može prepoznati jer odražava oblik crijeva. Nije jasno da li se FDG u crijevima nakuplja zbog rada crijevnih mišića, visoke koncentracije leukocita u crijevima ili zbog lučenja FDG-a sekretornim stanicama u zid ili lumen crijeva (Slika 17.). Ezofagus se ne vidi normalno dok se želudac vidi zbog peristaltike, odnosno mišićne aktivnosti želučanih mišića. Manje nakupljanje FDG se vidi u mišićima i zglobovima ali ne i u kostima. U sredini menstruacijskog ciklusa, u vrijeme ovulacije, može se vidjeti uptake u jajnicima a u prvim danima menstruacijskog ciklusa varijabilni uptake u endometeriju. Testisi mogu pokazati umjerenu akumulaciju FDG. FDG se ne nakuplja u normalnim limfnim čvorovima. Ostala mjesta fiziološkog nakupljanja FDG koja se moraju poznavati, jer mogu dati lažno pozitivni nalaz, su slinovnice, smeđe masno tkivo i timus. Lažno pozitivan nalaz u onkoloških bolesnika mogu dati neki upalni procesi, kao što su postkirurške i postradijacijske upale, granulomatozne upalne bolesti, sarkoidoza, gljivične infekcije, tuberkuloza, upalne bolesti crijeva, jednjaka i gušterače. FDG-PET-om će se

prikazati i benigni tumori, adenom hipofize i štitnjače, adenom ovarija, polipi crijeva i hiperplastična koštana srž nakon kemoterapije.

Lažno negativni nalazi FDG-PET/CT-a mogu biti posljedica nekroze tumora, malih tumora (ispod 1 cm), visoko diferenciranih neuroendokrinih tumora, osteoplastičnih koštanih metastaza, hiperglikemije ili hiperinzulinemije.

Intenzitet nakupljanja FDG se procjenjuje kvalitativno: veoma visok, intenzivan uptake, gradus IV, usporediv s nakupljanjem u moždanom korteksu, SUV najčešće iznad 4. Visok uptake, gr. III, po intenzitetu između intenziteta nakupljanja u mozgu i jetri, u kojoj je uptake umjereno pojačan (gr. II) uz SUV najčešće oko 1,5, te slab uptake, gr. I.



Slika 17. Bolesnik s karcinomom lijevog pluća. Vide se i sternokleidomastoidni mišići zbog napetosti vratne muskulature. U preostalom dijelu normalna distribucija FDG.

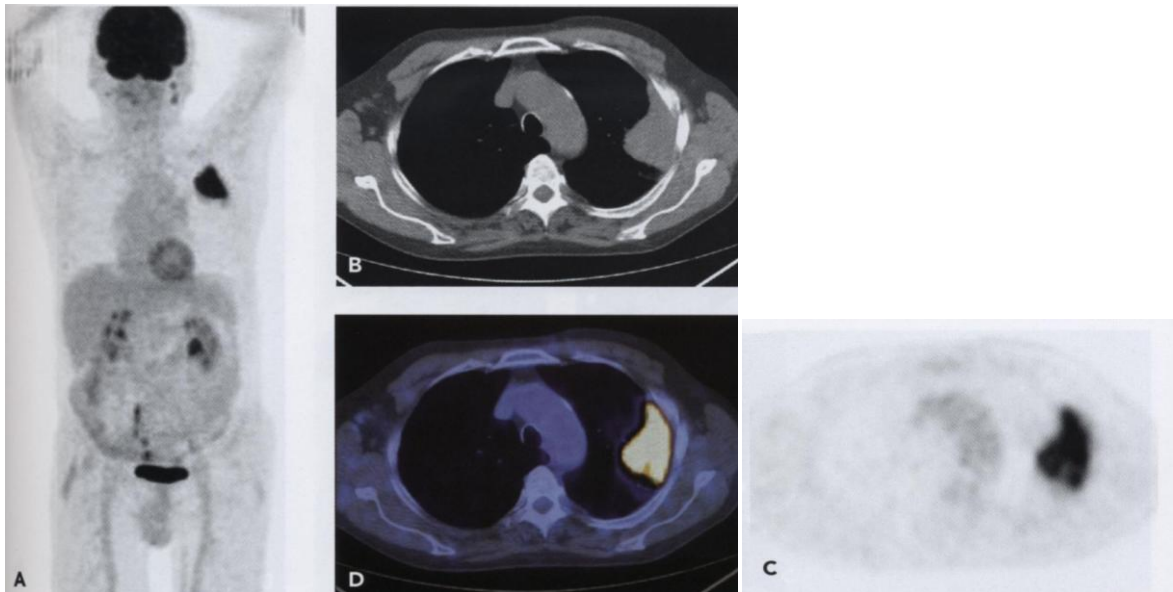
7. Primjena pozitronskih radiofarmaka

7. 1. Onkologija

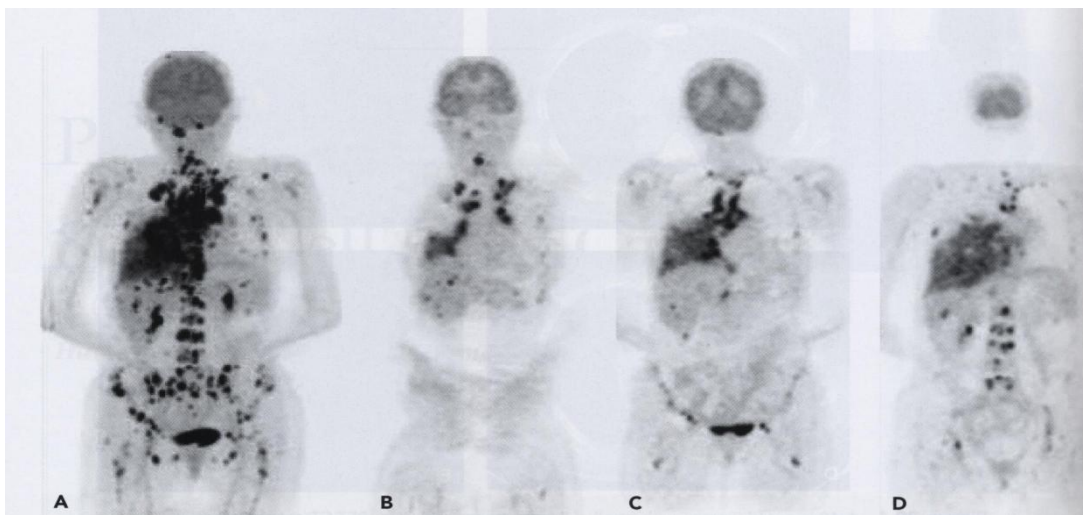
Iako se FDG-PET najčešće koristi u onkologiji ne služi za primarnu dijagnostiku tumora nego za procjenu:

- 1. uznapređovalosti, proširenosti, staging bolesti*
- 2. učinka provedene kirurške, radioterapije, kemoterapije ili konkomitantne radiokemoterapije*
- 3. detekciju lokalnog recidiva i udaljenih metastaza*
- 4. lokalizaciju primarnog tumora kod bolesnika s utvrđenim metastazama nepoznatog primarnog tumora*
- 5. u bolesnika s dvojbom nalazom CT-a ili MR-a radi otkrivanja povrata bolesti, posebice ako taj nalaz mijenja daljnji tijek liječenja*
- 6. tijekom kemoterapije da se potvrdi pozitivan učinak terapije koja je u tijeku, na što ukazuje pad SUV indeksa za oko 50 %. Ovom se pretragom može vrlo rano, ponekad već nakon 1 ili 2 ciklusa, registrirati odgovor na terapiju u situacijama u kojima se razmatra prekid terapije zbog izraženih nuspojava ili kod sumnje na daljnju progresiju bolesti, odnosno na neučinkovitost kemoterapije*
- 7. točnije procjene proširenosti bolesti ("restaging") kada se drugim učinjenim pretragama posumnja na postojanje metastatske bolesti*
- 8. preciznije planiranje radioterapije u onkoloških bolesnika*

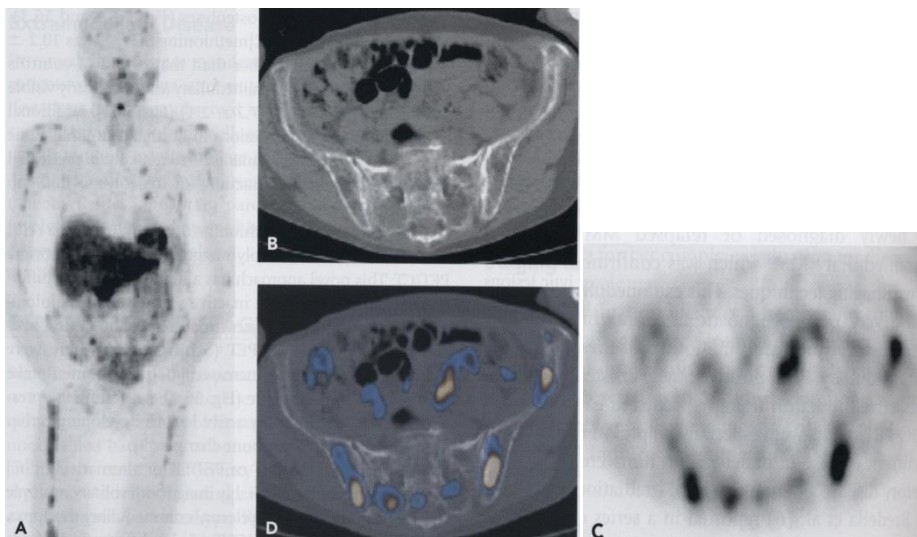
1. Uznapredovalost, proširenost, staging bolesti.



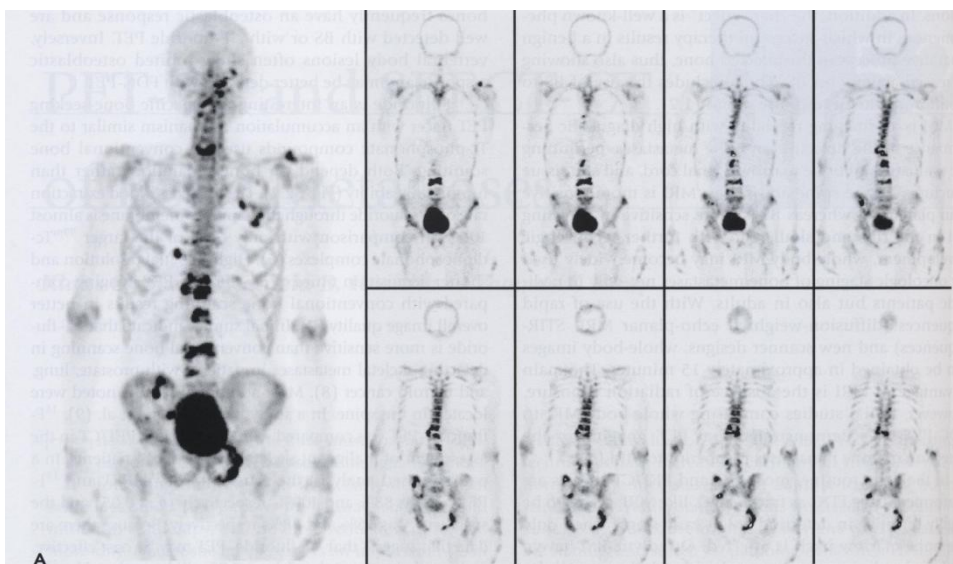
Slika 18. CT (B):karcinom gornjeg režnja lijevog plućnog krila-imponira infiltrirana stijenka grudnog koša. FDG-PET/CT: nema infiltracije stijenke grudnog koša a niti ekstratorakalnih presadnica. Bolesnik operiran.



Slika 19. Multiple presadnice karcinoma pluća; uključena palijativna terapija.

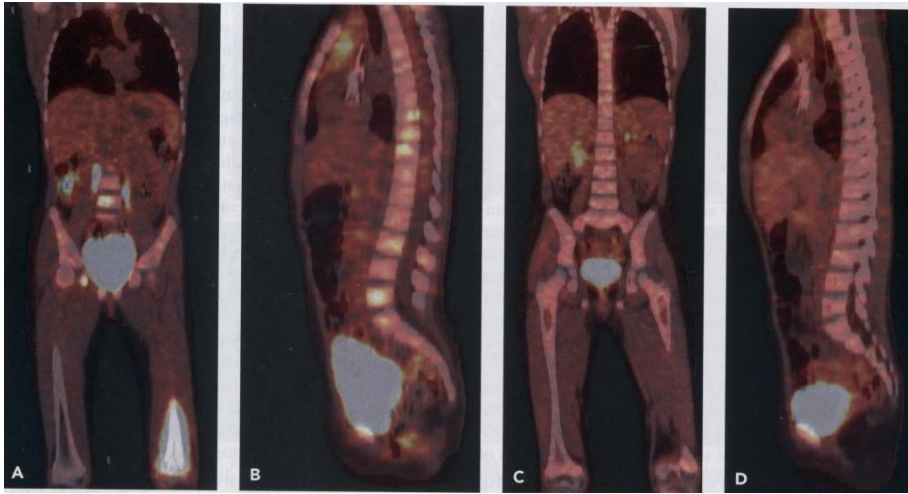


Slika 20. C-11-metionin-staging multiplog mijeloma. Diesminirane lezije.

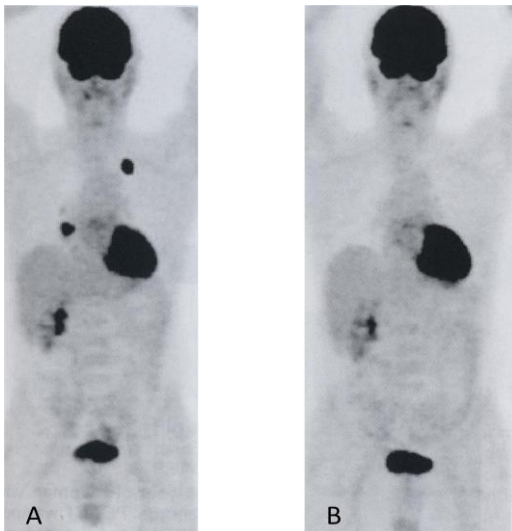


Slika 21. F-18-floride: inicijalni staging karcinoma bubrega; multiple koštane presadnice.

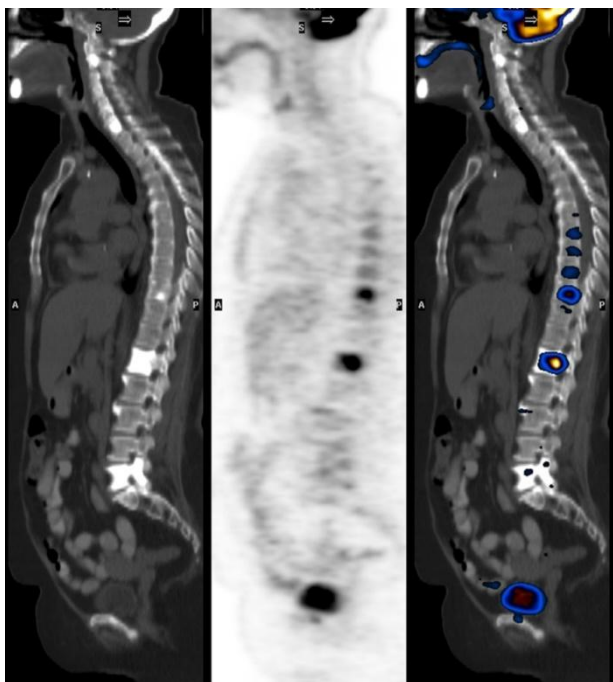
2. Učinak provedene kirurške, radioterapije ili kemoterapije.



Slika 22. FDG PET/CT Osteosarkom: staging prije terapije te procjena učinka terapije. Šestogodišnji dječak s osteosarkomom distalnog dijela lijevog femura i multiplim presadnicama u kralješcima (A i B). 2 mjeseca nakon terapije minimalna metabolička aktivnost u primarnom tumoru dok su presadnice izliječene (C i D).

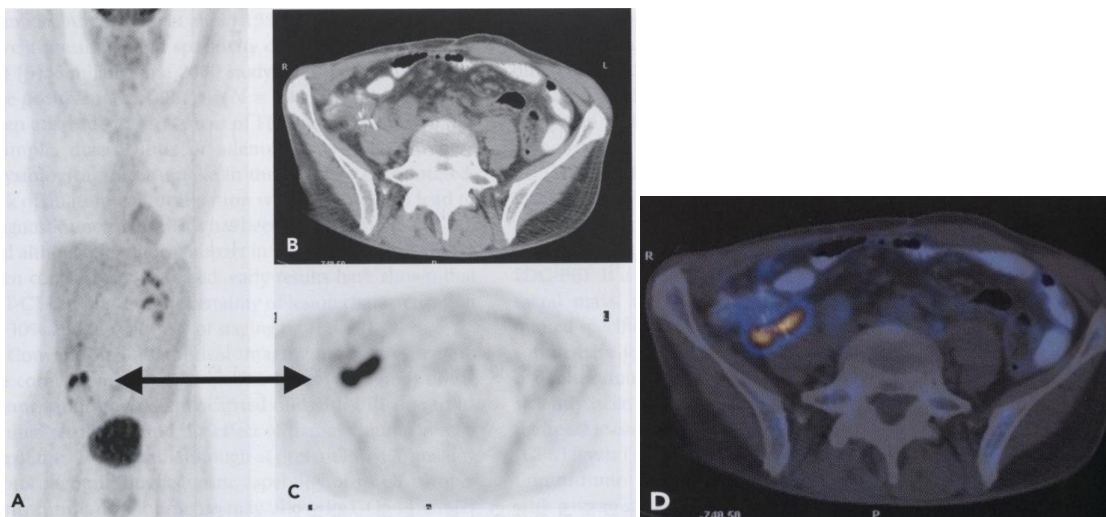


Slika 23. Inicijalni staging nakon ekscizije melanoma nosa i restaging nakon kemoterapije. FDG PET Inicijalni staging: presadnice u pluća (A). Restaging nakon kemoterapije: kompletna regresija (B).



Slika 24. FDG-PET/CT: Praćenje odgovora na terapiju. Bolesnik s koštanim presadnicama karcinoma dojke nakon terapije. CT: multiple osteoblastične promjene u kralješcima. PET i PET-CT: pokazuje samo aktivne presadnice.

3. Detekcija lokalnog recidiva i udaljenih metastaza.



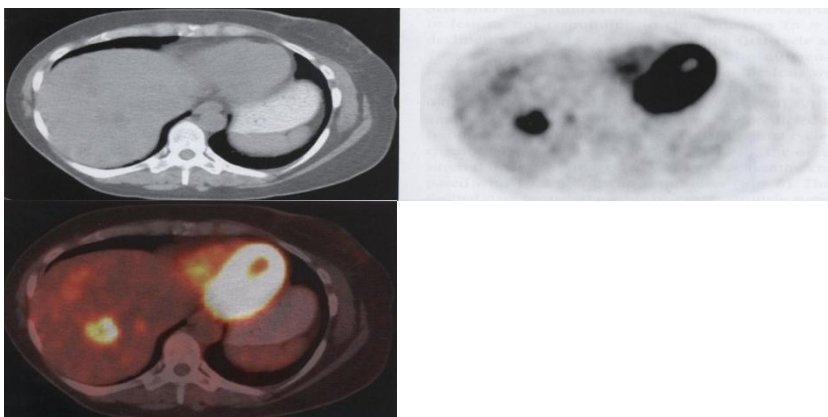
Slika 25. Detekcija recidiva. FDG PET-CT: Karcinom cekuma-recidiv u anastomozi.

4. Lokalizacija primarnog tumora kod bolesnika s utvrđenim metastazama nepoznatog primarnog tumora.



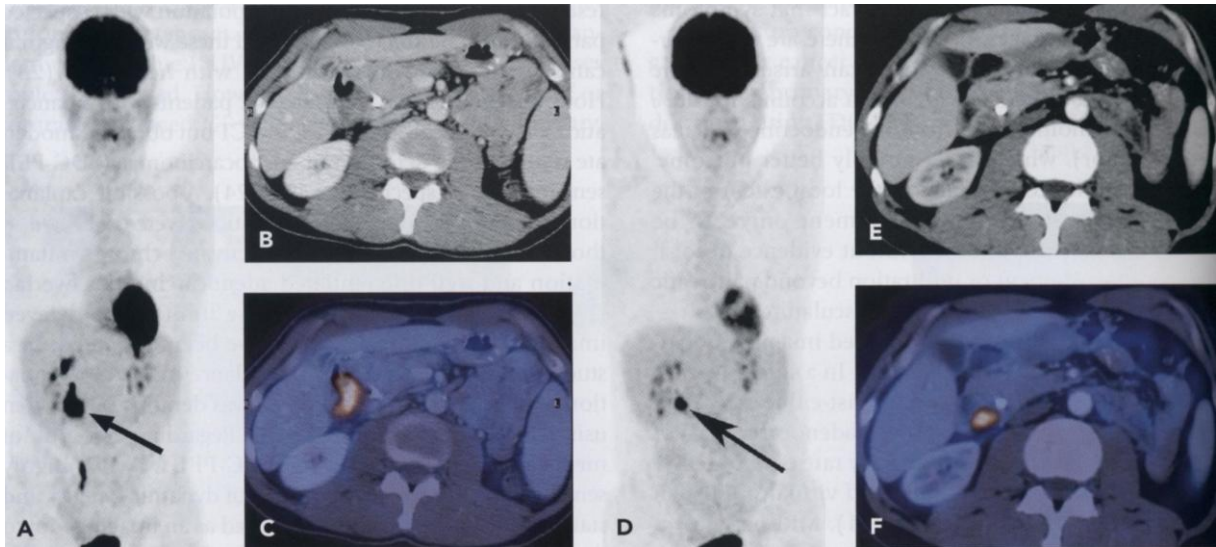
Slika 26. Presadnica desno na vratu; sijelo primarnog tumora nepoznato. RTG pluća negativan. FDG PET, osim prikaza presadnice na vratu, pokazuje i peribronhalnu leziju desno. Daljnom obradom potvrđen bronhalni karcinom.

5. U bolesnika s dvojbom nalazom CT-a ili MR-a radi otkrivanja povrata bolesti, posebice ako taj nalaz mijenja daljnji tijek liječenja.



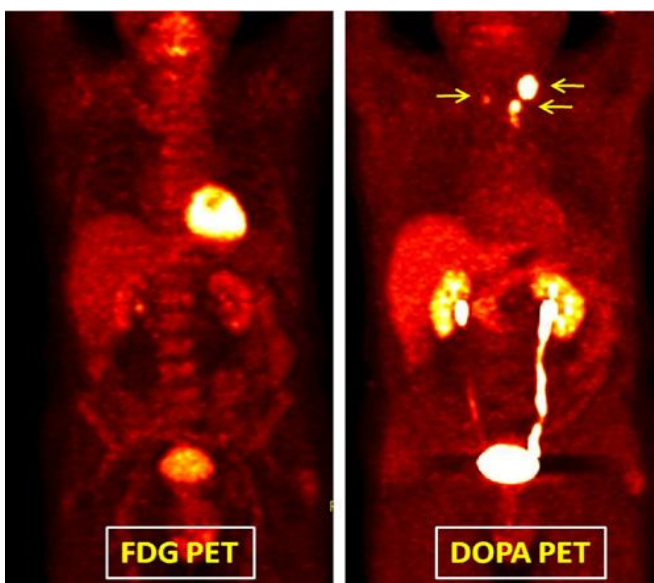
Slika 27. Karcinom dojke. Dvojbena nalaz CT-a jetre. FDG: Presadnica karcinoma dojke u jetri.

6. Tijekom kemoterapije da se potvrdi pozitivan učinak terapije koja je u tijeku.

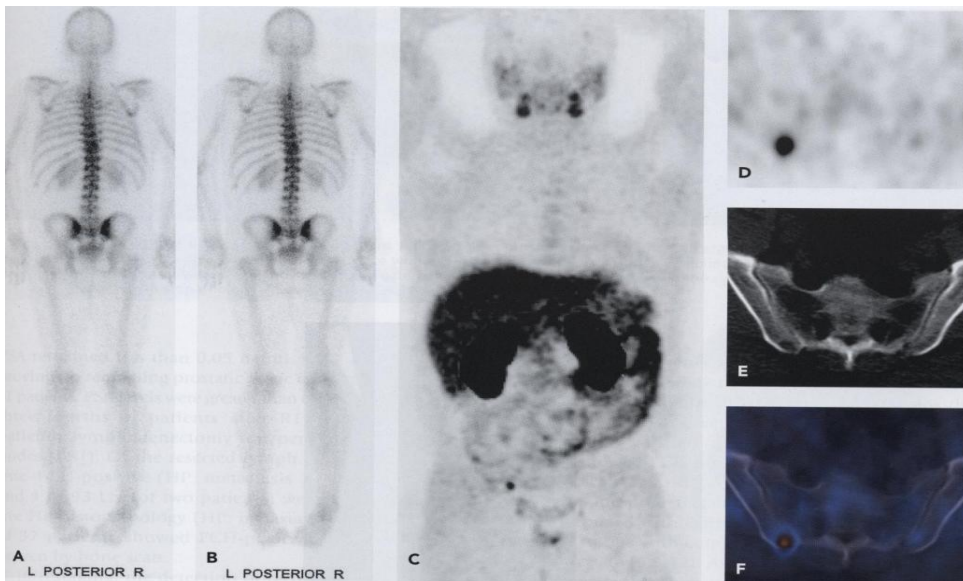


Slika 28. FDG-PET. Tumor glave gušterače. Smanjivanje tumora tijekom preoperativne neoadjuvantne kemoterapije; kasnije proveden operativni zahvat.

7. Točnije procjene proširenosti bolesti ("restaging") kada se drugim učinjenim pretragama posumnja na postojanje metastatske bolesti.

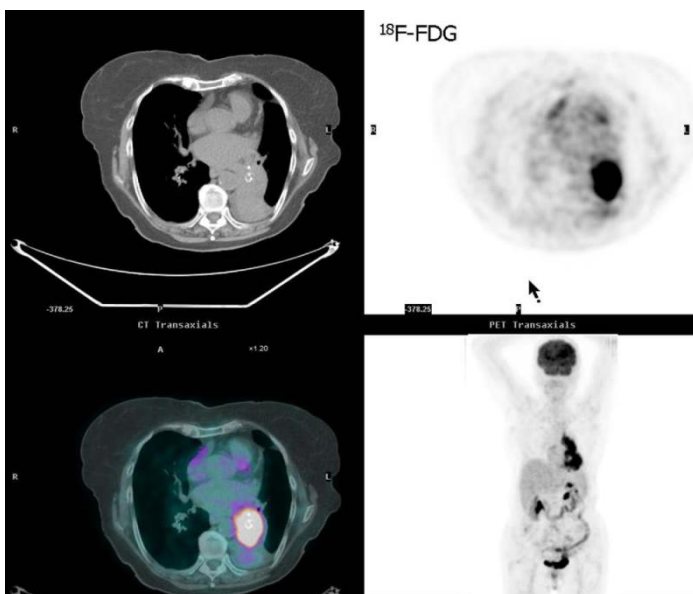


Slika 29. Stanje nakon totalne tireoidektomije zbog medularnog karcinoma štitnjače; Calcitonin=597 pg/ml. FDG-PET negativan. FDOPA-PET pokazuje multiple presadnice na vratu i gornjem medijastinumu.



Slika 30. ^{18}F -kolin. Karcinom prostate; 6 godina nakon prostatektomije; porast PSA. Scintigram skeleta s Tc-99m-difosfonatom negativan (A i B). ^{18}F -kolin PET-CT (F): presadnica u bočnu kost desno.

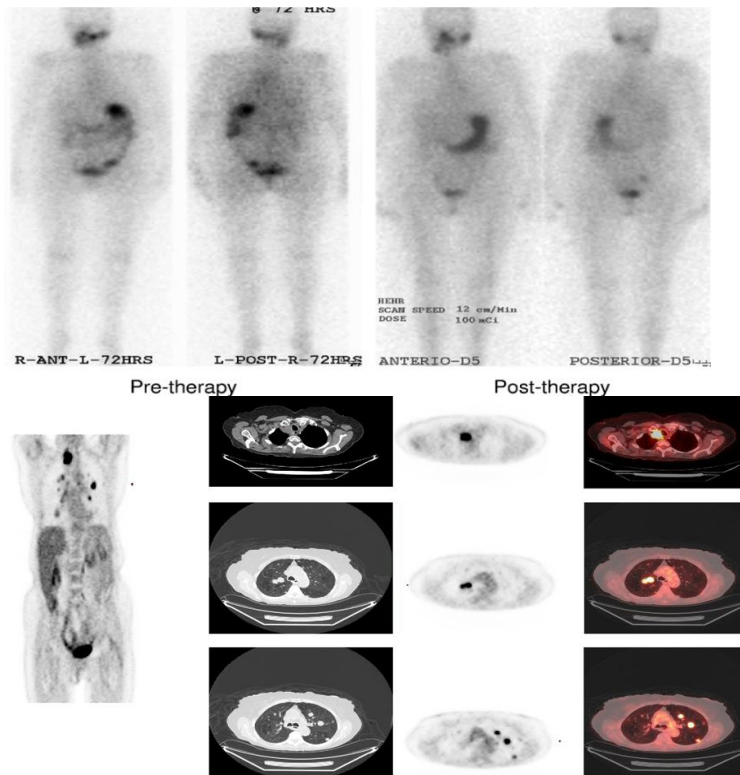
8. Preciznije planiranje radioterapije u onkoloških bolesnika.



Slika 31. Bolesnik s karcinomom pluća. CT: ekstenzivna konsolidacija donjeg reznja lijevog plućnog krila i presadnice u hilusu. FDG-PET i PET-CT: područje tumora je manje nego na CT-u, što upućuje na atelektatične promjene oko tumora na samom CT-u. Polje zračenja će se preciznije usmjeriti samo na tumor.

FDG PET u tumorima štitnjače:

1. pozitivan Tg (ili Tg>10) i negativan jodni scintigram (te negativnu ostalu dijagnostiku)
2. u bolesnika s proširenim presadnicama kad postoji sumnja na jod-negativne presadnice
3. u procjeni uspjeha kirurške terapije presadnica ili recidiva ili u procjeni uspješnosti kemoterapije zbog raširenih presadnica (jod negativnih i kirurški neresektabilnih)
4. agresivniji (tall cell varijanta, Hurthl cell karcinom), slabije diferencirani karcinomi štitnjače (inzularni, solidni i trabekularni), te anaplastični karcinom štitnjače
5. rastući kalcitonin i CEA u bolesnika s medularnim karcinomom štitnjače



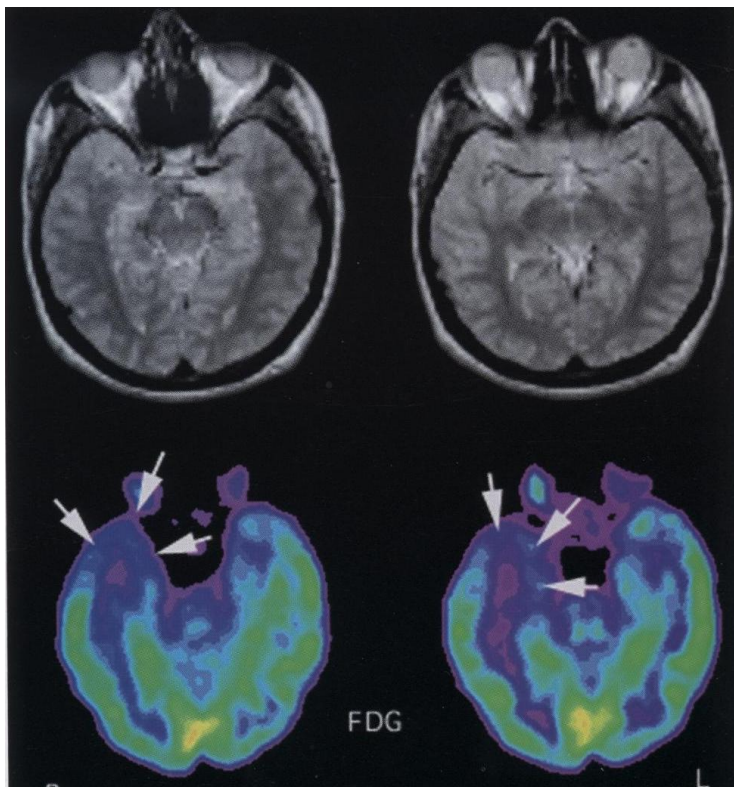
Slika 32. Papilarni karcinom štitnjače s povišenim Tg i jod-negativnim presadnicama.

FDG PET pokazuje paratrahealni recidiv i multiple plućne presadnice.

7. 2. Neurologija

Epilepsija

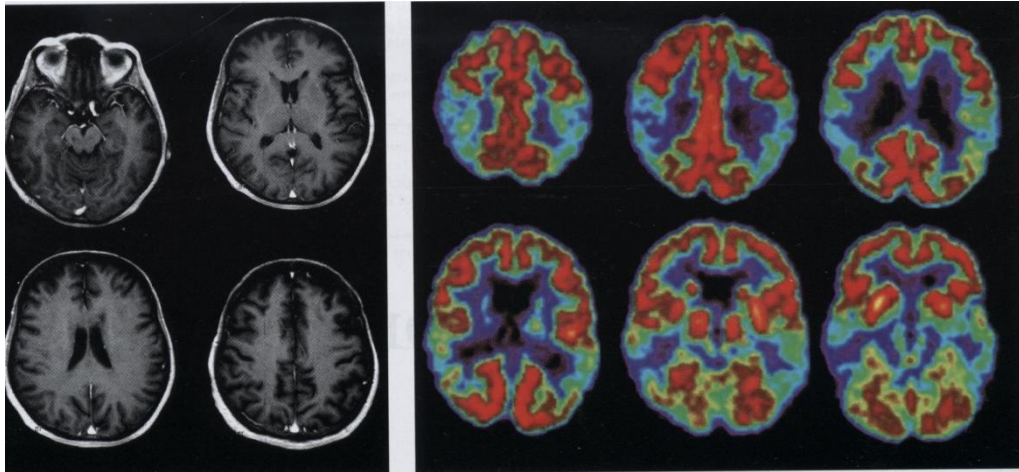
FDG-PET je indiciran za prijekiruršku evaluaciju epileptičnog žarišta gdje pokazuje smanjeno nakupljanje u epileptogenom žarištu (Slika 33.). Može se koristiti i C-11-flumazenil koji se veže na benzodiazepinske receptore te se također nađe cirkumskriptni defekt u nakupljanju radiofarmaka.



Slika 33. Epilepsija. MR uredan. FDG: Akumulacija FDG je smanjena u temporalnom režnju desno.

Demencija i extrapiramidne bolesti

Kod bolesnika s Alzheimerovom demencijom FDG pokazuje hipometabolizam obostrano u parijetalnim režnjevima, dok je metabolizam glukoze održan u motornom i vizualnom korteksu, bazalnim ganglijima i malom mozgu (Slika 34.).



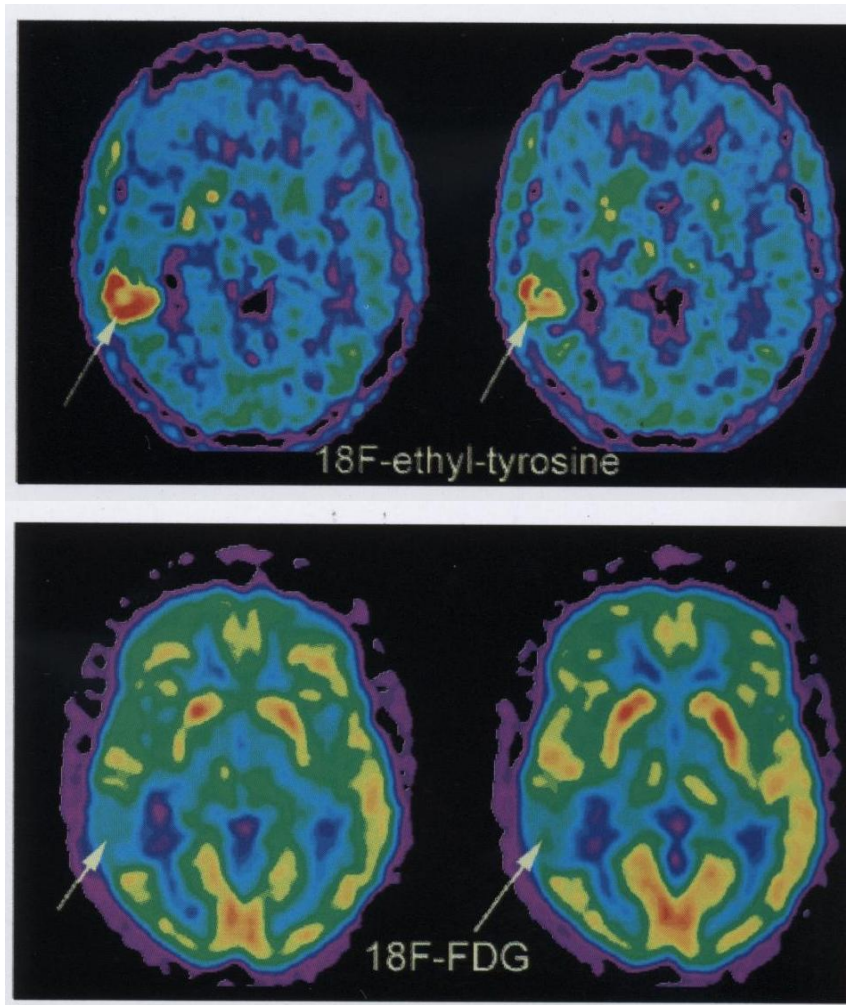
Slika 34. Bolesnik s Alzheimerovom bolesti. MR: kortikalna atrofija. FDG PET: obostrani temporoparijetalni hipometabolizam.

U dijagnostici ekstrapiramidnih bolesti (Parkinsonova bolest, Progresivna supranuklearna paraliza, Multisistemska atrofija i Kortikobazalna degeneracija), kod kojih je oštećen presinaptički dio u corpusu strijatumu te i postsinaptički dio kod PSA, MSA i CBD. Koriste se ^{18}F -FDOPA i C-11-Raclopride.

Tumori mozga

S obzirom da je magnetna rezonanca (MR) glavna dijagnostička metoda za prikaz moždanih tumora, PET se koristi za procjenu stanja koja se MR ne mogu pouzdano evaluirati. S obzirom na izražen fiziološki metabolizam glukoze u mozgu, primjenjuju se drugi PET radiofarmaci koji se normalno znatnije ne akumuliraju u moždanim stanicama. FET (floroetil-tirozin) i FLT (F-18-fluoro-timidine) ukazuju na metaboličku aktivnost tumora pa, osim za prikaz moždanih tumora, služe za razlikovanje recidiva bolesti od postradijacijske nekroze, te kod planiranja i usmjeravanja biopsije na najaktivniji dio tumorske lezije (Slika 35.). Za procjenu djelovanja kemoterapije, može se nakon 2-3 ciklusa napraviti kontrolna scintigrafija s F-18-FLT te registrirati eventualno smanjivanje tumora. FDG se može koristiti nakon resekcije moždanih tumora ukoliko postoji dilema recidiv ili nekroza. FDG se ne nakuplja pojačano na mjestu resekcije tumora i zato eventualno pojačano nakupljanje FDG govori u prilog ostatnog tumora. Za iste potrebe mogu se koristiti C-11-metionin, C-11-timidin i C-11-tirozin koji su, zbog niske akumulacije u moždanoj kori, osjetljiviji u detekciji moždanih tumora i njihovih recidiva od FDG, posebice nakon operacije, kemoterapije ili radioterapije. Zbog kratkog

poluživota mogu ih koristiti samo ustanove koje imaju on-line proizvodnju pozitronskih emitera, odnosno ciklotron.



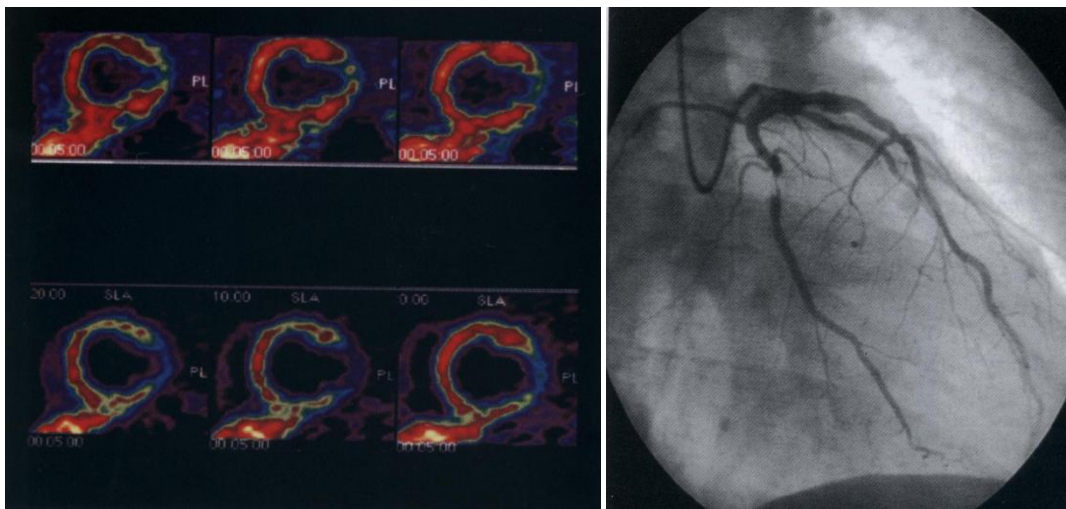
Slika 35. FET i FDG u tumoru mozga. FET (flor-etil-tirozin) se selektivno nakuplja u tumoru mozga dok slaba akumulacija FDG u tumoru upućuje na niski stupanj agresivnosti.

Perfuzija mozga

Perfuzija mozga se može mjeriti intravenskim injiciranjem radioaktivne vode ($H_2^{15}O$) koja slobodno ulazi i izlazi iz mozga ili inhalacijom $C^{15}O$. Kod tranzitorne ishemijske atake (TIA) provodi se prijekirurška evaluacija moždane perfuzije i ispitivanje perfuzijske rezerve, ponavljanjem pretrage nakon udisanja CO_2 tj. izazivanja hiperkapnije koja snažno povećava protok, ili nakon iv. primjene vazodilatatora acetazolamida (Diamox test).

7. 3. Kardiologija

SPECT je etablirana metoda za procijenu koronarne bolesti te u kliničkoj rutini ostaje glavna pretraga za detekciju srčane ishemije. PET-om se može ispitivati perfuzija, potrošnja kisika i glukoze u miokardu. Dok $H_2^{15}O$ slobodno ulazi i izlazi iz miokarda, N-13-amonijak ulazi sukladno protoku a jedan dio ostaje trajno vezan u miocitima u formi N-13-glutamina. Perfuzija se najčešće ispituje N-13-amonijakom (Slika 36.). Korištenjem PET-a perfuzija se može kvantificirati i tako procijeniti koronarnu rezervu. U tu svrhu koriste se N-13-amonijak ili $H_2^{15}O$ dok je FDG-PET najbolja u procjeni viabilnosti miokarda.

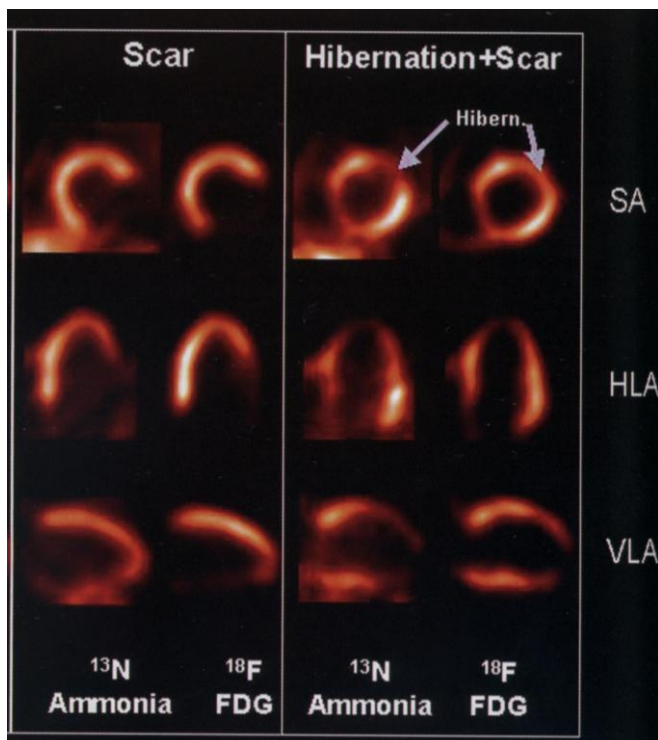


Slika 36. Rest i stres perfuzija s $^{13}NH_3$. Perfuzijski defekt u mirovanju (ožiljak) u lateralnoj stijenci miokarda lijeve klijetke (gornji dio slike lijevo) uz, perinfarktne, farmakološkim opterećenjem (dipiridamol) izazvanu ishemiju (donji dio slike lijevo). Na koronarografiji nađena stenoza visokog stupnja cirkumfleksne arterije (slika desno).

U stanju gladovanja (natašte) srce prvenstveno koristi slobodne masne kiseline za proizvodnju energije a ne glukozu. Kad su natašte 80% bolesnika pokazuje slab uptake FDG u miokard. Da bi se potaknuo metabolizam glukoze u srcu, bolesnik prije snimanja dobije 50 mg šećera. Oralno dana glukoza dovodi do rasta inzulina i smanjuje nivo slobodnih masnih kiselina u plazmi. To dovodi do korištenja glukoze u miokardnom metabolizmu, tj. do uptake-a FDG. Nakon davanja ugljikohidrata oko 30-50% ukupnog energetskeg metabolizma se odnosi na oksidativni metabolizam glukoze (ostatak i dalje masne kiseline). Za vrijeme i nakon ishemije povećava se metabolizam glukoze u miocitima.

U prisutnosti teške koronarne bolesti kronično smanjenje protoka krvi u dijelu miokarda ima za posljedicu adaptivne metaboličke promjene koje imaju za cilj minimiziranje raskoraka između potrebe za kisikom i opskrbe kisikom, sprečavajući tako razvoj ireverzibilnog oštećenja srčanih stanica, tj. djelova miokarda. Ovi disfunkcionalni segmenti lijeve klijetke revaskularizacijom postaju funkcionalni. Govori se o disfunkcionalnom ali viabilnom miokardu (hibernating myocardium). Smanjen protok u srcu uz održan uptake FDG u tom dijelu (mismatch) upućuje na viabilni ali ishemijski kompromitiran miokard (Slika 37).

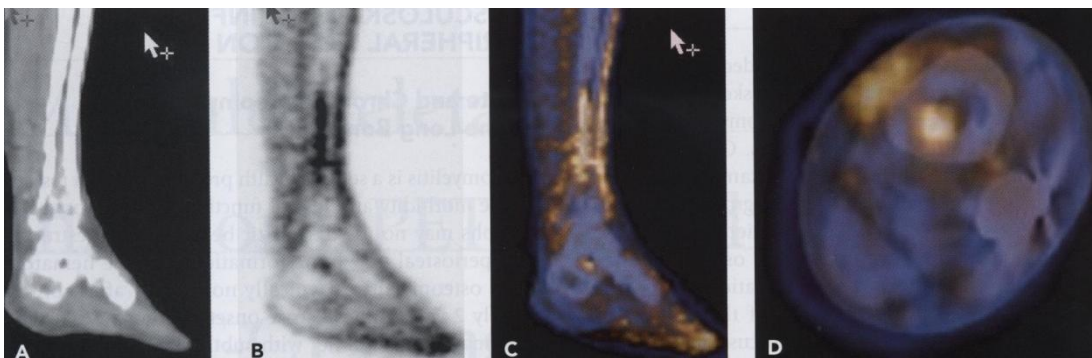
^{13}N -ammonijak i FDG se normalno ne nakupljaju u membranoznom dijelu septuma, vrlo slabo u desnom srcu a često im je smanjen uptake i u vršku lijeve klijetke, što je potrebno znati radi pravilne interpretacije nalaza.



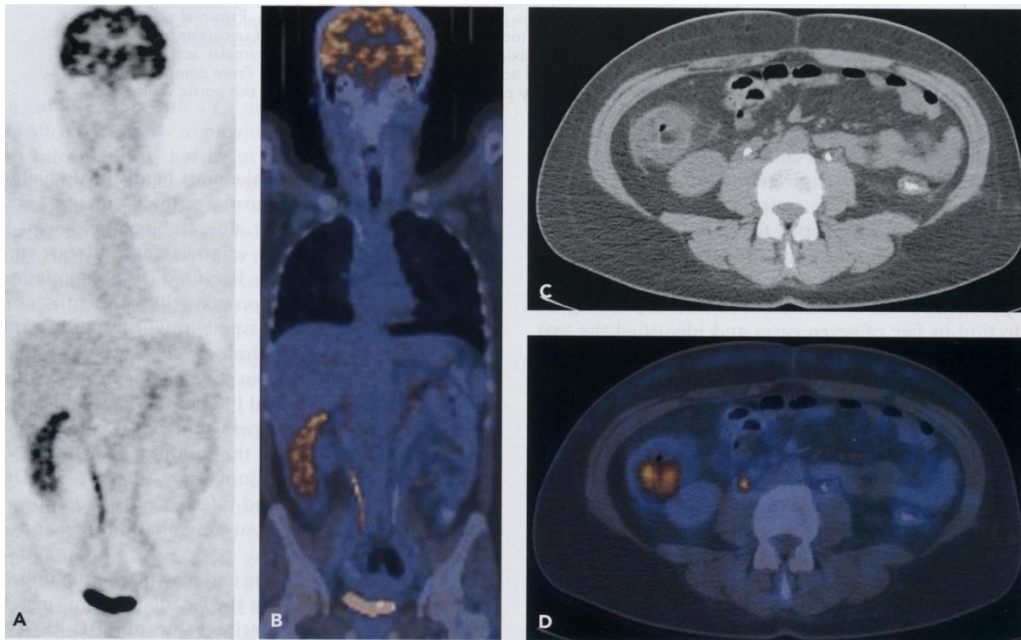
Slika 37. Perfuzija s $^{13}\text{NH}_3$ i metabolizam s FDG. Defekt perfuzije i metabolizma u inferolateralnom segmentu miokarda lijeve klijetke-ožiljak (slika lijevo). Smanjen protok a održan metabolizam u anterolateralnom segmentu miokarda lijeve klijetke-hibernirajući miokard (slika desno).

7. 4. Upale

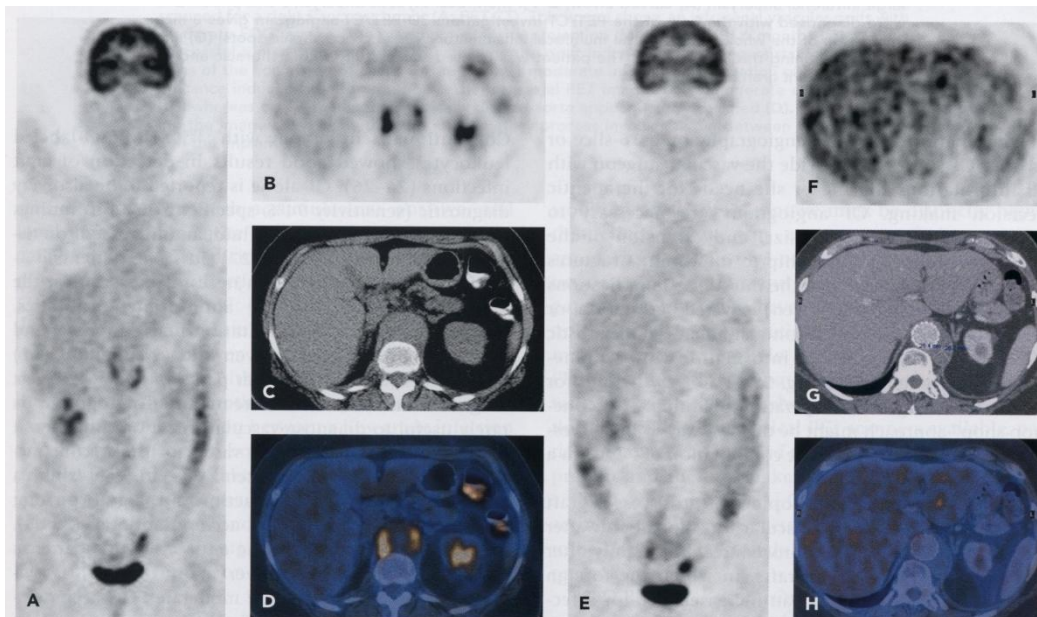
FDG PET se koristi u dijagnostici raznih upalnih stanja kao što su osteomijelitis (Slika 38.), upalna stanja nakon ugradnje endoproteza, komplikacija dijabetičnog stopala, kolitisa (Slika 39), apscesa, sumnje na infekciju grafta nakon postavljanja istog kod bolesnika s aneurizmom aorte itd. Kod febrilnih stanja nepoznate etiologije (Slika 40.) FDG-PET/CT je koristan za isključivanje maligne bolesti, odnosno lokalizaciju upalnog žarišta kao uzroka febrilnog stanja u bolesnika u kojih su drugi nalazi dijagnostičkih metoda nejasni. PET/CT-om moguće je točno utvrditi etiologiju febrilnog stanja u oko 50 % bolesnika. Uzroci febrilnog stanja nepoznate etiologije su u FDG PET-CT studijama bili u oko 30% lokalizirana infekcija kao što su apscesi jetre, bubrega, ovarija, pararektalne regije, upala trbušnog zida zbog postoperativnog ožiljka, kolangitis, zubna etiologija, osteomijelitis, upale mekih česti uz koštani proces, respiratorne infekcije i inficirani intravenski kateteri ili postoperativno postavljeni drenovi. U 10% slučajeva uzrok je bila maligna bolest, najčešće limfomi i metastatski adenokarcinom. U dijelu slučajeva uzroci su bili arteritisi, aortitis, idiopatski perikarditis i sarkoidoza.



Slika 38. Pred nekoliko godina prometna nesreća. Oticanje i bol u lijevoj potkoljenici. FDG PET-CT: povećana akumulacija FDG u lijevoj goljeničnoj kosti i mekim čestima-osteomijelitis (C i D).



Slika 39. FDG PET-CT: Colitis ascendentnog kolona.



Slika 40. Febrilna stanja nepoznate etiologije, FUO (fever of unknown origin). Bolesnik s temperaturom, bolovima u leđima i povećanim upalnim krvnim parametrima, izoliran pneumokok iz hemokulture. FDG PET-CT (D): nakupljanje FDG oko aneurizme aorte. Uredan nalaz kontrolnog PET-CT (H) mjesec dana nakon antibiotskog tretmana i ugradnje aortnog stenta; bolesnik bez simptoma uz normaliziranje ostalih nalaza.

Literatura

1. Schulthess GK. Molecular Anatomic Imaging. PET-CT and SPECT-CT Integrated Modality Imaging. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2007.
2. Vallabhajosula S. (18)F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. *Semin Nucl Med.* 2007 Nov;37(6):400-19. Review.
3. Even-Sapir E, Keidar Z, Bar-Shalom R. Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT)-improving the diagnostic accuracy of functional/metabolic and anatomic imaging. *Semin Nucl Med.* 2009 Jul;39(4):264-75. Review.
4. Delbeke D, Schöder H, Martin WH, Wahl RL. Hybrid imaging (SPECT/CT and PET/CT): improving therapeutic decisions. *Semin Nucl Med.* 2009 Sep;39(5):308-40. Review.
5. Abraham T, Schöder H. Thyroid cancer--indications and opportunities for positron emission tomography/computed tomography imaging. *Semin Nucl Med.* 2011 Mar;41(2):121-38. Review.