

Nová radiofarmaka a aplikace pozitronové emisní tomografie na Masarykově onkologickém ústavu v Brně

New Radiopharmaceuticals and Positron-emission Tomography Applications at the Masaryk Memorial Cancer Institute in Brno

Adam J.¹, Andres P.², Bolčák K.³, Čermáková M.¹, Demlová R.⁴, Dubská L.⁵, Sedláčková Š.¹, Valík D.⁵

¹ Ústavní lékárna, MOÚ Brno

² Odbor léčebně preventivní péče, MOÚ Brno

³ Oddělení nukleární medicíny, MOÚ Brno

⁴ Oddělení klinických hodnocení, MOÚ Brno

⁵ Oddělení laboratorní medicíny, MOÚ Brno

Souhrn

Výstavba a zahájení provozu cyklotronu a PET centra na Masarykově onkologickém ústavu provozovaného ve spolupráci s Ústavem pro jaderný výzkum Praha-Řež umožňuje Masarykovu onkologickému ústavu zapojit se do výzkumu a aplikací nových radiofarmak včetně látek značených pozitronovými zářiči s krátkým poločasem rozpadu (zejména ¹¹C). V budoucnu jsou tak projektovány například studie za použití radiofarmak ¹⁸F-fluoro-L-thymidin (FLT), markeru proliferace, neuroonkologické studie s použitím markeru aminokyselinového transportu a proteosyntézy – ¹¹C-methioninu, případně i dalších látek aplikovatelných i mimo onkologii. Existence PET centra na Masarykově onkologickém ústavu tak nabízí širokou škálu nových možností pacientům i lékařům nejen v brněnském regionu.

Klíčová slova

pozitronová emisní tomografie – radiofarmaka – cyklotrony

Summary

The construction and launch of the cyclotron & PET centre at the Masaryk Memorial Cancer Institute, which is run in cooperation with the Nuclear Research Institute Praha-Řež, allows the Masaryk Memorial Cancer Institute to engage in the research, development and application of new radiopharmaceuticals including compounds labelled by short-living positron emitters (especially ¹¹C). For the immediate future, new projects are planned, e.g. using the proliferation marker ¹⁸F-fluoro-L-thymidine, or neuro-oncological studies using the proteosynthesis and amino acid transport marker ¹¹C-methionine, and eventually also other compounds applicable outside of oncology. The existence of the PET centre at the Masaryk Memorial Cancer Institute therefore offers a wide range of possibilities to both patients and physicians in the Brno region and beyond.

Key words

positron-emission tomography – radioactive tracers – cyclotrons

Práce byla podpořena finančními prostředky grantu GA ČR 203/08/1680 a výzkumného zámeru VZ MZOMOU2005.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



Ing. et Ing. Jan Adam
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: adam@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 12. 2008
Přijato/Accepted: 2. 2. 2009

Pozitronová emisní tomografie je jednou z nejmodernějších současných metod molekulárního zobrazování, která poskytuje lékařům neinvazivní prostředek k diagnóze, studiu a monitorování lidského organismu. V současnosti patří vedle počítačové tomografie (CT) a nukleární magnetické rezonance k hlavním zobrazovacím metodám používaným pro účely onkologie, kardiologie, neurologie i dalších vědních medicínských oborů [1–4].

Základy pozitronové emisní tomografie byly v podstatě položeny již s objevem radioaktivity [5]. Jednou z popsaných cest radioaktivního rozpadu nestabilních jader je tzv. beta-plus rozpad, při kterém se jeden z protonů nestabilního jádra rozpadá na neutron, neutrino a antičástici elektronu zvanou pozitron [6]. Princip beta-plus rozpadu byl poprvé popsán Henrim Becquerelem, objevitelem radioaktivity.

Princip tomografie byl poprvé formulován na počátku 20. století italským radiologem Alessandrem Vallebonou [7–9]. Spočívá v tom, že z jednotlivých exponovaných planárních řezů (*tomos*) lze jejich seřazením za sebou rekonstruovat trojdimenzionální obraz zkoumaného objektu. První radiodiagnostické tomografické přístroje používaly k zobrazování lidského těla paprsky gama, využívající faktu, že jeho vysokoenergetické fotony snadno lidské tělo prozáří, ale zároveň jsou v jednotlivých typech tkání v závislosti na jejich biochemickém složení tlumeny dostatečně rozdílně, aby mohly poskytnout informace o jeho vnitřní stavbě. Opravdový boom však pro tuto metodu přineslo zavedení výpočetní techniky, která revolučně usnadnila rekonstrukci obrazu [10,11].

Spojením principu výpočetní tomografie (CT) a pozitronové emise byly položeny základy pozitronové emisní tomografie [12]. Pacientovi se do těla vpraví radiofarmakum obsahující pozitronový zářič – atom s beta-plus rozpadajícím se jádrem. Pozitron má velice krátkou dobu života, téměř okamžitě (řádově po absolvování vzdálenosti pouhých několikam) anihiluje se svou antičásticí elektronem. Produktem elektron-pozitronové anihilace jsou dva vysokoenergetické fotony emitované pod vzájemným



Obr. 1. Cyklotron IBA Cyclone 18/9, jenž je součástí vybavení PET centra MOÚ a ÚJV (aktuální foto).

úhlem 180°. Detekce a vyhodnocení simultánních zachycení těchto protisměrných fotonů prstencovým detektorem (scintilátor spojený s fotonásobičem) je základem akvizice obrazu pozitronové emisní tomografie.

Jádra sloužící jako pozitronové zářiče mají zpravidla krátkou až velmi krátkou dobu života. Mezi nejpoužívanější pozitronové zářiče patří jádra fluoru ^{18}F (poločas rozpadu 110 min), uhlíku ^{11}C (20 min), dusíku ^{13}N (10 min) a kyslíku ^{15}O (2 min). Atomy obsahující tato jádra jsou chemic-

kou cestou navázány na molekuly účastnící se běžných metabolických procesů v organismu – glukóza, voda, amoniak – nebo na látky schopné specifické vazby na některé z receptorů v tkáni. Tyto značené látky se souhrnně nazývají radiotracer. S vhodně zvolenými radiotracer lze pomocí PET monitorovat prakticky jakoukoli látku či biologickou dráhu v organismu – lze-li jejího hlavního protagonistu označit pozitronovým zářičem. Proto je odvětví výzkumu syntézy nových radiofarmak velmi zajímavou oblastí.

Pozitronové zářiče jsou převážně generovány prostřednictvím řízeného bombardování jejich prekurzorů pomocí částicových urychlovačů – cyklotronů. Krátký poločas rozpadu uvedených pozitronových zářičů limituje jejich využití na medicínská zařízení vybavená cyklotronovým centrem nacházejícím se přímo v objektu (výjimkou je fluor 18, jehož téměř dvouhodinový poločas rozpadu dovoluje transport vyrobeného radiofarmaka i na delší vzdálenosti). Ideální kombinací pro PET zařízení představuje 2-deoxy-2-fluoro-D-glukóza, zkráceně FDG. Díky fluoru na pozici 2 je molekula jednak schopna emise pozitronového záření, jednak je chráněna proti metabolismu glykolýzou (pro kterou je klíčový kyslík O₂). FDG je tedy ideálním prostředkem k monitorování příjmu glukózy v organizmu, zejména pak buněk s vysokou metabolickou aktivitou, jimiž jsou i buňky rakovinné. FDG je v současnosti s přehledem nejpoužívanějším PET radiofarmakem. Nevýhodou je určitá nespecifičnost jejího příjmu v organizmu (vysoké pozadí), nicméně ta je více než vyvážena její všestranností. V současnosti se pozornost PET radiochemiků zaměřuje na značení biologicky aktivních látek, které vykazují větší specifičnost než FDG – substráty důležitých receptorů či mezistupně důležitých metabolických drah.

Radiofarmaka založená na značení fluorem ¹⁸F

FLT – 3'-deoxy-3'-[¹⁸F]fluorothymidin, marker proliferace nádorů, zejména v kombinaci s FDG skenem vhodný ke zhodnocení účinnosti terapie u poměrně široké škály nádorů. Má vyšší specifičnost než FDG. V současné době se objevují aplikace FLT PET i v oblasti hematologických poruch [13,14].

FMISO – 1H-1-(3-[¹⁸F]fluoro-2-hydroxypropyl)-2-nitroimidazol) neboli [¹⁸F] fluoromisonidazol – nitroimidazolový derivát. Za hypoxických podmínek je redukován a kovalentně se váže na velké molekuly v buňkách trpících nedostatkem kyslíku. Je tedy používán jako marker hypoxie [15–17]. Aplikace zejména v oblasti nádorů hlavy a krku [18].

F-DOPA – 3,4-dihydroxy-6-[¹⁸F]fluoro-L-fenylalanin – analog 3,4 dihydroxy-L-fenylalaninu, používán ke studiu metabo-

lizmu dopaminu v normálním či nemocném mozku. Důležitý pro neurologické aplikace – Parkinsonova choroba či poruchy mozkové činnosti.

FES – [¹⁸F]16- α -fluoroestradiol, substrát estrogenového receptoru (ER) umožňující vizualizovat buňky exprimující tento receptor (rakovina prsu) [19].

FCH/FECH – [¹⁸F]fluorocholelin, resp. fluoroethylcholin – používány k vizualizaci zvýšené aktivity cholin-kinázy, typické pro nádorové buňky [20].

FET – [¹⁸F]fluoroethylthirosin, marker aminokyselinového transportu, využívaný zejména u tumorů mozku, kde FDG imaging neposkytuje uspokojivé výsledky [21]. Fluor zde podobně jako u FDG zabraňuje metabolismu, což se odráží ve vysokých vnitrobuněčných koncentracích markeru [22].

Na⁺F⁻ – [¹⁸F]fluorid. Příjem a inkorporaci fluoridu do kostí je možno vizualizovat pomocí PET a takto identifikovat oblasti s abnormálně zvýšenou aktivitou (maligní léze apod.) [23,24].

Další prominentní skupinu tvoří radiofarmaka značená izotopem uhlíku ¹¹C. Pouze dvacet minut čítající poločas rozpadu jejich výzkum limituje na medicínská pracoviště vybavená cyklotronem přímo v objektu. Převážná většina těchto radiofarmak obsahuje značený uhlík v podobě metylové skupiny. Jejich využití je značné i mimo onkologii, např. v neurologii a kardiologii.

¹¹C-MET – [¹¹C]metionin – značený analog aminokyseliny metionin, marker proteosyntézy a aminokyselinového transportu. Využíván zejména pro PET skeny mozku (cerebrální tumory) v kombinaci s FLT nebo FDG [25–27].

¹¹C-HED – [¹¹C]hydroxyefedrin – analog norepinefrinu, marker nervové aktivity a integrity nervového systému. Hlavní využití v oblasti kardiologie.

¹¹C-raclopride – antagonist dopaminového D₂ receptoru, používán k vizualizaci aktivity dopaminových receptorů v těle [28,29]. Podobně jako ¹¹C-MET jeden z nejstarších PET radiotracerů založený na ¹¹C.

¹¹C-acetát – marker (zejména) oxidativního metabolismu. Používán k monitoringu aktivity myokardu, reportovány taktéž pro aplikace při vizualizaci nádorů ledvin, jater, prostaty nebo pankreatu [30–33].

¹¹C-palmitát – marker metabolismu mastných kyselin, využíván zejména pro aplikace v kardiologii, do jisté míry pak v neuroonkologii [34–36].

Nuklidy s ještě kratší dobou rozpadu, dusík 13 a kyslík 15, mohou být díky své povaze použity pouze pro označení nejjednodušších molekul od nich odvozených – tedy amoniaku, molekulárního kyslíku a vody. Krátký poločas rozpadu redukuje jejich použitelnost čistě pro centra s minimální časovou ztrátou na trase cyklotron-pacient. Používají se k dynamickému měření perfuze (¹³NH₃, H₂¹⁵O) [37,38], krevního toku (H₂¹⁵O) [39–41] a metabolického obratu (¹⁵O₂) [42,43].

Mezi dalšími pozitronovými zářiči figurují ionty přechodných kovů a těžkých jader. Rubidium ⁸²Rb s poločasem rozpadu 76 vteřin je používáno často pro perfuzní studie srdečního svalu. Tento nuklid lze nicméně produkovat nezávisle na cyklotronu v přenosném generátoru, jeho využití není vázáno na cyklotronová centra. Ionty některých (zejména přechodných) kovů (např. ⁶⁸Ga, ⁶⁴Cu) a jod ¹²⁴I jsou pak v současnosti stále více využívány pro značení protilátek potenciálně použitelných k detekci specifických typů nádorů [44–46]. Popsány byly také případy značení těchto protilátek pomocí fluoru 18.

Zařízením, které disponuje cyklotronem přímo „on-site“, se v tomto roce stal i Masarykův onkologický ústav. Obor pozitronové emisní tomografie (FDG PET) měl na MOÚ již několikaletou historii. Od roku 2003 se k vyšetření pacientů využívá PET kamera E.CAT Accel, firmy Siemens, v roce 2007 byl uveden do provozu hybridní systém PET/CT umožňující spojit vyšetření PET s vyšetřením výpočetní tomografií současně. Fluorodeoxyglukóza (FDG) byla do května 2008 vyráběna a dovážena ze zařízení Ústavu pro jaderný výzkum v Praze-Řeži. V průběhu posledních dvou let byl vybudován nový pavilon – PET centrum, kde dochází ke spolupráci MOÚ a ÚJV. Jeho součástí je cyklotron IBA Cyclone 18/9 a 8 polohorkých cel (+2 dispenzační stíněné boxy s laminárním prouděním) osazených celkem 5 syntézními moduly pro přípravu radiofarmak, obsluhovaných školeným personálem z ÚJV. Vyrobená dávka FDG je testována na splnění předepsaných kvalitativních

požadavků v laboratořích ÚJV a s certifikátem jakosti je předána farmaceutovi ústavní lékárny MOÚ k přípravě aplikace pro pacienta. Vlastní aplikace, vyšetření a popis skenu jsou následně provedeny na Oddělení nukleární medicíny MOÚ, které je také součástí PET centra.

V přípravě pak jsou společně výzkumné projekty ÚJV Řež a MOÚ zaměřené na výzkum dalších radiofarmak, jejich výrobu a PET studie s jejich využitím. S ohledem na současné vybavení bude primární pozornost věnována radiofarmakům značným uhlíkem 11 a fluorem 18. V první fázi se posuzují možnosti onkologické aplikace ^{18}F -FLT a $^{[11}\text{C}]$ -metioninu. V předběžném plánu je potom spolupráce s dalšími medicínskými institucemi, zahrnující i neurologicky a kardiologicky orientované PET skeny.

Existence cyklotronového PET centra v Brně je přínosem pro medicínská zařízení i jejich pacienty. Bez nutnosti transportu FDG na dlouhé vzdálenosti se celý systém stává flexibilnějším z hlediska časové organizace, stejně tak při absenci ztrát aktivity spojených s dobou nutnou pro transport dochází k redukci výrobních nákladů. V neposlední řadě je výzkum v oblasti PET radiofarmak jedním z oborů, ve kterých by se měla rozvíjet intenzivní spolupráce s americkou Mayo Clinic. Využití nových radiofarmak na MOÚ tak pozitivně přispěje ke zlepšení diagnostiky a léčby onkologických, kardiologických či neurologických problémů, jakož i zdravotní péče v Brně obecně.

Literatura

- Nishikawa J. The Application of Pet to the Basic and Clinical Research. *J Radiat Res* 1988; 29(1): 11.
- Moser E, Vankaick G. Pet – Clinical-Application. *Radiologie* 1992; 32(6): 261.
- Herzog H. PET instrumentation, modelling and clinical application. Proceedings of the Workshop on Ion and Slow Positron Beam Utilisation. 1999: 225–232.
- Bockisch A, Beyer T, Antoch G et al. Principles of PET/CT and clinical application. *Radiologie* 2004; 44(11): 1045.
- Becquerel J. Discovery of Radioactivity. *Nature* 1948; 161(4094): 609.
- Smith AM. On the Theory of Beta-Radioactivity. *Philosophical Magazine* 1952; 43(344): 915–933.
- Vallebona A. Nouvelle Methode Roentgenstratigraphique. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1948; 78(14): 341.
- Rossi F, Vallebona A, Capurro S et al. Topographical Human Anatomy in Radiograms and Stratigrams of Serial Sections. *Acta Anatomica* 1954; 22(4): 336–345.
- Vallebona A. 3 Dimensional Stratigraphic Examination – Axial Transverse Stratigraphy 1. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1955; 74(5): 769–776.
- Ambrose J, Hounsfield G. Computerized Transverse Axial Tomography. *Br J Radiol* 1973; 46(542): 148–149.
- Hounsfield GN. Computerized Transverse Axial Scanning (Tomography) 1. Description of System. *Br J Radiol* 1973; 46(552): 1016–1022.
- Hoffman EJ, Phelps ME. Positron Emission Tomography. *Medical Instrumentation* 1979; 13(3): 147–151.
- Agool A, Schot BW, Jager PL et al. ^{18}F -FLT PET in hematologic disorders: A novel technique to analyze the bone marrow compartment. *J Nucl Med* 2006; 47(10): 1592–1598.
- Vellenga E, Agool A, Schot B et al. FLT-PET in hematological disorders: A novel technique to analyze the proliferative activity of the bone marrow compartment. *Blood* 2006; 108(11): 7399–7404.
- Rajendran JG, Peterson LE, Schwartz DL et al. (FMISO)-F-18 PET hypoxia imaging in head and neck cancer: Heterogeneity in hypoxia – Primary tumor vs lymph node metastases. *J Nucl Med* 2002; 43(5): 73p–74p.
- Thorwarth D, Alber M. Quantification of tumour hypoxia by $^{[18}\text{F}]$ -Fmiso PET and the correlation to treatment outcome. *Radiother Oncol* 2004; 73: S173.
- Spence AM, Muzi M, Mrugala MM et al. $^{[18}\text{F}]$ -fluoromisonidazole (FMISO) PET demonstrates reduced hypoxia in recurrent malignant gliomas that respond to bevacizumab and irinotecan. *Mol Cancer Ther* 2007; 6(12): 3439s.
- Hicks RJ, Rischin D, Fisher R et al. Utility of FMISO PET in advanced head and neck cancer treated with chemoradiation incorporating a hypoxia-targeting chemotherapy agent. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(12): 1384–1391.
- Mankoff DA, Link JM, Stekhova S et al. Estrogen receptor (ER) imaging in breast cancer using $^{[18}\text{F}]$ -fluoroestradiol (FES) PET: Predicting the response of advanced disease to endocrine drug therapy by measuring regional target expression. *Clin Cancer Res* 2003; 9(16): 6239s.
- Degrado TR, Baldwin SW, Orr MD et al. Preliminary metabolic studies with $^{(18}\text{F})}$ fluorocholine (FCH), a novel oncologic probe for PET. *J Nucl Med* 2001; 42(5): 149p.
- Heute DR, Putzer D, Uprimny C et al. Comparison of PET and FDG-PET in primary malignant brain tumours (WHO grade II to IV). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: S285.
- Wester HJ, Dittmar C, Herz M et al. Synthesis and biological evaluation of O-(2-[^{18}F]fluoro-ethyl)-(L)-tyrosine (FET): A potential PET tracer for amino acid transport. *J Nucl Med* 1997; 38(5): 756.
- Hoh CK, Hawkins RA, Dahlbom M et al. Whole-Body Skeletal Imaging with $^{[18}\text{F}]$ Fluoride-Ion and Pet. *J Comput Assist Tomogr* 1993; 17(1): 34–41.
- Schiepers C, Wu HM, Nuyts J et al. F-18 fluoride PET: Is non-invasive quantitation feasible with factor analysis? *J Nucl Med* 1997; 38(5): 343.
- Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y et al. C-11-methionine (MET) and F-18-fluorothymidine (FLT) PET in patients with newly diagnosed glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(11): 2009–2017.
- Roelcke U, Radu EW, Vonammon K et al. Alteration of Blood-Brain-Barrier in Human Brain-Tumors – Comparison of $^{[18}\text{F}]$ Fluorodeoxyglucose, $^{[11}\text{C}]$ Methionine and Rb-82 Using Pet. *J Neurol Sci* 1995; 132(1): 20–27.
- Nakada K. The role of methionine PET in oncology. *Pet and Molecular Imaging: State of the Art and Future Perspectives* 2004; 1264: 88–94.
- Ehrin E, Farde L, Depaulis T et al. Preparation of C-11-Labeled Raclopride, a New Potent Dopamine Receptor Antagonist – Preliminary Pet Studies of Cerebral Dopamine-Receptors in the Monkey. *Int J Appl Radiat Isot* 1985; 36(4): 269.
- Volonte MA, Moresco RM, Gobbo C et al. A PET study with $^{[11}\text{C}]}$ raclopride in Parkinson's disease: preliminary results on the effect of amantadine on the dopaminergic system. *Neuro Sci* 2001; 22(1): 107–108.
- Morris MJ, Scher HI. C-11-acetate PET imaging in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34(2): 181–184.
- Oyama N, Akino H, Kanamaru H et al. C-11-acetate PET imaging of prostate cancer. *J Nucl Med* 2002; 43(2): 181–186.
- Oyama N, Tsuchiyama K, Kusukawa N et al. C-11-acetate pet imaging in renal tumor. *J Urology* 2008; 179(4): 376.
- Tsuchida T, Takeuchi H, Okazawa H et al. Grading of brain glioma with 1-C-11-acetate PET: comparison with F-18-FDG PET. *Nucl Med Biology* 2008; 35(2): 171–176.
- Rosamond TL, Abendschein D, Bergmann SR et al. The Metabolic-Fate of Labeled Palmitate in Ischemic Myocardium – Implications for Positron Emission Tomography (Pet). *Circulation* 1985; 72(4): 468.
- Schelbert HR, Henze E, Keen R et al. Regional Fatty-Acid Metabolism in Acute Myocardial Ischemia Demonstrated Non-Invasively by C-11 Palmitate (Cpa) and Positron Tomography (Pet). *Circulation* 1982; 66(4): 126.
- Virtanen KA, Iozzo P, Han C et al. Fatty acid uptake in various brain regions measured with $^{[11}\text{C}]}$ -palmitate, $^{[18}\text{F}]$ FTHA and PET. *Diabetologia* 2005; 48: A89.
- Kivelitz DE, Wilke NM, Bis KG et al. Quantitative MR first-pass versus N13-ammonia PET perfusion imaging in coronary artery disease. *Radiology* 1997; 205: 481.
- Siegrist PT, Husmann L, Knabenhans M et al. N-13-ammonia myocardial perfusion imaging with a PET/CT scanner: impact on clinical decision making and cost-effectiveness. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(5): 889–895.
- Alpert NM, Rabito C, Berdichevsky D et al. Mapping of Local Renal Blood-Flow with Pet and O-15 Water. *J Nucl Med* 1993; 34(5): P51.
- Hichwa RD, Watkins GL, Ponto LLB. Clinical Blood-Flow Measurements with O-15 Water and Positron Emission Tomography (Pet). *Abstr Pap Am Chem Soc* 1993; 206: 132–NUCL.
- Lodge MA, Carson RE, Carrasquillo JA et al. Parametric images of blood flow in oncology PET studies using $^{[O-15]}$ water. *J Nucl Med* 2000; 41(11): 1784–1792.
- Li Z, Yipintsoi T, Caldwell JH et al. Single breath inhalation of $^{[O-15]}$ oxygen for estimating regional oxygen consumption in human hearts via PET. *J Nucl Med* 1996; 37(5): 645.
- Mintun MA, Raichle ME, Martin WRW et al. Oxygen Utilization Measured by O-15 Radiotracers and Pet. *J Nucl Med* 1983; 24(5): P63.
- Bree R, Borjesson PK, Jauw YWS et al. Immuno-PET with zirconium-89-labeled chimeric monoclonal antibody U36 in the detection of lymph node metastases in head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2007; 82: S36.
- Grunberg J, Novak-Hofer I, Honer M et al. In vivo evaluation of Lu-177- and Cu-67/64-labelled recombinant fragments of antibody chCE7 for radioimmunotherapy and PET imaging of L1-CAM-positive tumors. *Clin Cancer Res* 2005; 11(14): 5112–5120.
- Shively JE, Bading J, Colcher D et al. Pet imaging with Cu-64 labeled humanized anti-CEA antibody. *Tumour Biol* 2007; 28: 72.