

Pokroky ve vývoji PET radiofarmak pro pacienty v České republice

Current Progresses in Developing PET Radiopharmaceuticals for Patients in the Czech Republic

Adam J.¹, Demlová R.¹, Řehák Z.^{1,2}

¹ Regionální centrum aplikované molekulární onkologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

² Oddělení nukleární medicíny, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: V Masarykově onkologickém ústavu v Brně (MOÚ) se za spolupráce projektu RECAMO s aplikační sférou v posledních letech intenzivně pracuje na klinických hodnoceních moderních PET radiofarmak vedoucích k jejich budoucímu zpřístupnění pro české lékaře a jejich pacienty. Na základě této spolupráce byla v uplynulých letech vyvinuta mimo jiné radiofarmaka [¹¹C]methionin či [¹⁸F]fluorocholin, látky s důležitým uplatněním v onkologické diagnostice pomocí PET. [¹¹C]methionin, značený izotopem uhlíku-11 s poločasem přeměny 20 min, je markerem proteosyntézy, sloužícím v drtivé většině k vizualizaci mozkových tumorů, zatímco [¹⁸F]fluorocholin, značený izotopem fluoru-18 s poločasem přeměny 109 min, je markerem syntézy buněčných membrán a proliferace, jehož největší využití spočívá v PET diagnostice karcinomu prostaty. **Cíl:** Pomocí výsledků získaných provedením klinických hodnocení PET radiofarmak ve spolupráci MOÚ a RECAMO s výrobcem radiofarmak na základě předem dohodnutých a schválených parametrů má být demonstrována účinnost a vhodnost těchto látek k onkologické PET diagnostice daných tumorů. V obou případech byla radiofarmaka hodnocena ve vztahu k jejich majoritnímu využití. **Závěr:** Výsledky získané v rámci těchto klinických hodnocení prokazují přínos a efektivitu obou látek v PET diagnostice příslušných nádorů. V podobě souhrnných zpráv z klinického hodnocení budou výsledky využity v aplikační sféře coby součást dokumentace potřebné k registraci daného radiofarmaka pro používání v České republice.

Klíčová slova

pozitronová emisní tomografie – radiofarmaka – L-methyl-¹¹C-methionin – ¹⁸F-fluorocholin

Summary

Background: In Masaryk Memorial Cancer Institute (MMCI), there is a long-running intensive joint effort of the RECAMO project and commercial entities, involving mainly clinical evaluations of state-of-the-art PET radiopharmaceuticals leading to their future availability for Czech physicians and their patients. Recently, the PET tracers [¹¹C]methionine and [¹⁸F]fluorocholine, among others, were developed in this cooperation, both of them tracers with high importance for oncologic positron emission tomography diagnostics. [¹¹C]methionine, labeled by carbon-11 with a half-life of 20 min, is a proteosynthesis marker used primarily for brain tumor visualization, whereas [¹⁸F]fluorocholine, labeled by fluorine-18 with a half-life of 109 min, is a marker of synthesis of cellular membranes and cell proliferation, its primary use being PET diagnostics of prostate carcinoma. **Aim:** The results of clinical evaluations of both PET radiopharmaceuticals, performed on the basis of parameters agreed and approved beforehand in cooperation of MMCI, RECAMO and the manufacturer of said radiopharmaceuticals, aimed to prove the efficiency and suitability of both compounds for oncologic PET diagnostics for said tumors. In both cases, the radiopharmaceuticals were evaluated in regard to their major use. **Conclusion:** The obtained results prove the benefits and efficiency of both compounds in PET diagnostics of respective tumors. The results, in the form of clinical evaluation reports, will be used as part of the documentation required for marketing authorization of these compounds for use in the Czech Republic.

Key words

positron emission tomography – radiopharmaceuticals – L-methyl-¹¹C-methionine – ¹⁸F-fluorocholine

Práce byla podpořena projektem MŠMT – NPU I – LO1413.

This work was supported by the project MEYS – NPS I – LO1413.

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 zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



Ing. et Ing. Jan Adam, Ph.D.
Regionální centrum aplikované
molekulární onkologie
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: adam@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 10. 6. 2016

Přijato/Accepted: 17. 6. 2016

<http://dx.doi.org/10.14735/amko20164595>

Úvod

Pozitronová emisní tomografie (PET) je jednou z nejmodernějších metod molekulárního zobrazování, neinvazivní *in vivo* metodou umožňující lékařům studovat procesy v lidském těle prostřednictvím radioaktivně značených radiofarmak a velmi přesně tak diagnostikovat rozličné poruchy a neobvyklé úkazy. V kombinaci s výpočetní tomografií (CT) patří již přes 10 let k páteřním zobrazovacím metodám nejen onkologické diagnostiky. PET je nejen v onkologických aplikacích metodou s velmi výhodným poměrem ceny a efektivity, přispívá nejen ke stanovení nebo určení diagnóz, ale i ke stanovování vhodné terapie či odezvy na léčbu, a je tak důležitým faktorem pro koncept takzvané personalizované medicíny. Vyniká především na poli určování metabolické aktivity nádorů, zhodnocení proliferace, zhodnocení hypoxie tkáně, zejména nádorové, či posouzení hustoty receptorů expri-movaných v buňkách.

Hlavním využívaným PET radiofarmakem, jakýmsi tažným koněm metody, zůstává [¹⁸F]fluorodeoxyglukóza (FDG), metabolický marker, díky němuž je možno v těle identifikovat místa s nepřírodně zvýšenou či naopak sníženou metabolickou aktivitou. FDG PET je v současnosti prakticky nenahraditelnou diagnostickou metodou pro detekci primárních tumorů a metastáz [1–4]. FDG nicméně trpí určitou nespecifičností – zvýšený příjem vykazují také např. místa s probíhajícím zánětlivým procesem, někdy je její příjem vyšší v hypoxických oblastech, některé orgány mají přirozeně vyšší příjem energie atd. Omezena je i její schopnost posoudit odezvu na léčbu – nemusí odlišit hojící se tkáň od viabilního proliferujícího nádoru. I to je důvodem, proč jsou vyvíjena specifitější radiofarmaka, která širokospektrálnosti glukózy sice nedosahují, nicméně se hodí lépe pro některé specifitější aplikace. Vhodnou volbou značené látky lze monitorovat prakticky jakýkoli z hlediska onkologického pacienta zajímavý děj v organizmu. Při vývoji nových radiofarmak je nicméně zapotřebí uvážit mnoho dílčích faktorů – vhodně zvolit radionuklid s ohledem na chemismus látky, její farmakokinetiku, bio-

logické chování, poločas interakce, ale také s ohledem na snadnost a výtěžek syntézy či dostupnost prekursoru. Drtivá většina využívaných radiofarmak je proto značena fluorem-18, nuklidem relativně snadno připravitelným a žijícím dostatečně dlouho, aby umožňoval transport hotového radiofarmaka na místo potřeby.

V roce 2007 bylo v areálu Masarykova onkologického ústavu (MOÚ) uvedeno do provozu druhé produkční PET Centrum ÚJV Řež, a.s. V souvislosti se spoluprací byl v roce 2009 publikován krátký přehledový článek o možnostech metody PET [5]. V následujících letech byly ve spolupráci s ÚJV Řež, a.s., odborníků z MOÚ a výzkumníků projektu RECAMO realizovány výzkumně vývojové projekty zaměřené na vývoj a zpřístupnění dalších PET radiofarmak lékařům oboru nukleární medicíny a zejména jejich pacientům. Produktem této spolupráce byla mimo jiné realizace klinických hodnocení radiofarmak [¹¹C]methionin, látky sloužící k vizualizaci mozkových tumorů, a [¹⁸F]fluorocholin, látky určené k diagnostice karcinomu prostaty.

[¹¹C]methionin

Radiofarmakum [¹¹C]methionin (chemickým názvem kyselina 2-amino-4-[¹¹C]metylsulfanylbutanová, resp. L-[S-mety]¹¹C]methionin) je příkladem radioaktivně značené aminokyseliny, která se v těle vyskytuje přirozeně. Většina aminokyselin je tumorovými buňkami přijímána skrze energeticky nezávislý „L-type amino acid transporter“ systém A či Na⁺ dependentním systémem B0 [6]. Nádorové buňky mají většinou zvýšené nároky na příjem aminokyselin coby zdroje energie a stavebního materiálu pro nové proteiny. Bylo doloženo, že u nich dochází ke zvýšené expresi příslušných transportních systémů [7]. Díky tomu, že se po chemické stránce methionin značený ¹¹C nijak neliší od svého neznáčeného analogu, má radiofarmakum totožné chování jako přirozená aminokyselina. V literatuře bylo popsáno využití tohoto radiofarmaka pro detekci mozkových tumorů [8], jejich gradingu [9–11], odhadu prognózy [12–14], vyhodnocení reakce na léčbu [15–18] a pro rozlišování mezi relapsem tumoru a radiační nekró-

zou [19,20], a to i v porovnání s jinými PET radiofarmaky [21,22].

[¹¹C]methionin je značen uhlíkem-11, tedy radionuklidem s poločasem rozpadu 20 min. Využití tohoto izotopu ke značení je tudíž striktně vázáno na centra, která zahrnují výrobní i zobrazovací zařízení v minimální vzdálenosti od sebe. Praktická transportovatelnost takového radiofarmaka je v řádu jednotek kilometrů, tedy pouze v rámci jednoho města. Realizace klinického hodnocení této látky v letech 2011–2014 tak byla umožněna blízkou spoluprací MOÚ se společností ÚJV Řež, a.s., která látku pro klinické hodnocení vyráběla ve svých laboratořích.

Syntéza a kontrola jakosti radiofarmaka

Nuklid [¹¹C] byl připraven na cyklotronu PET Centra Brno ÚJV Řež, a.s., ozařováním plynné směsi kyslíku a dusíku. Reakcí ¹⁴N(p, α)¹¹C se v plynné fázi vytvořila směs oxidů uhlíku obsahujících [¹¹C]. Obsah terče byl následně veden do syntézního zařízení Tracerlab FXC firmy GE Healthcare osazeného ve stíněném boxu (obr. 1). V dalším kroku byla směs oxidů redukována na niklovém katalyzátoru na uhlovodík metan. Za vysoké teploty a přítomnosti jodu bylo vyrobeno metylační činidlo – metyljodid ([¹¹C]H₃I). Toto bylo vedeno do samotného reaktoru, kde bylo rozpuštěno v acetonu. Takto rozpuštěný metyljodid dále reagoval v bazickém prostředí (vodný roztok NaOH) s prekurzorem léčivé látky, L-homocysteintiolaktonem. Po reakci byl odpařen aceton, reakční směs neutralizována HCl a injektována na semipreparativní HPLC (vysokoučinná kapalinová chromatografie) kolonu vestavěnou v syntézním zařízení. Elucí vodným roztokem NaCl byl následně z reakční směsi jímáním příslušného chromatografického peaku získán roztok [¹¹C]methioninu. V souladu s požadavky Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) byla provedena analýza jakosti radiofarmaka – kontrola vzhledu, kontrola totožnosti (gamma spektrometrie, kapalinová chromatografie), radiochemická čistota (kapalinová chromatografie), chemická čistota (kapalinová chromatografie), enantiomerní čistota (kapalinová chromatografie), radionuk-

lidová čistota (gamma spektrometrie), objemová aktivita, kontrola pH a po potvrzení vyhovujících parametrů byla látka předána na Oddělení nukleární medicíny, MOÚ.

Organizace vyšetření

Všechna [^{11}C]methionin-PET vyšetření byla prováděna u pacientů s recidivou mozkového nádoru na hybridním PET/CT skeneru PET/CT Biograph 64 (Siemens, Erlangen, Německo). Aplikovaná aktivita byla pro první skupinu pacientů připravována v cílové dávce 500 MBq, v druhé pak 350 MBq. Snímání v rozsahu mozku bylo prováděno v 5., 20. a 35. min. Vyhodnocování studií probíhalo na konzolích Syngo MultiModality WorkPlace (Siemens). CT bylo snímáno jen v režimu low-dose CT, k upřesnění anatomické orientace byla využívána „off-line“ fúze s MRI mozku.

Vzhledem k tomu, že [^{11}C]methionin není registrovaným diagnostickým léčivým přípravkem, probíhaly veškeré úkony spojené s aplikací a hodnocením v rámci akademicky iniciované klinické studie schválené SÚKL (EudraCT Number 2011-004877-10). Zadaвателеm klinické studie byl MOÚ a aplikace hodnoceného radiofarmaka probíhala na Oddělení nukleární medicíny, MOÚ. Do klinické studie byli zařazováni pacienti s primárními high-grade gliomy nebo extrakraniálně uloženými nádory se sekundárním postižením mozku, a to vždy po potvrzení MRI vyšetřením. Primárním cílem studie bylo



Obr. 1. Syntézní modul GE Tracerlab FXC použitý k syntéze [^{11}C]methioninu. Zdroj [36].

prokázání akumulace radiofarmaka podaného v dávce 500 MBq, případně 350 MBq a jejich srovnání, sekundárním cílem studie bylo hodnocení bezpečnosti aplikovaného radiofarmaka. Celkově bylo do klinického hodnocení zařazeno 18 pacientů, výsledně hodnotitelných bylo 16 pacientů.

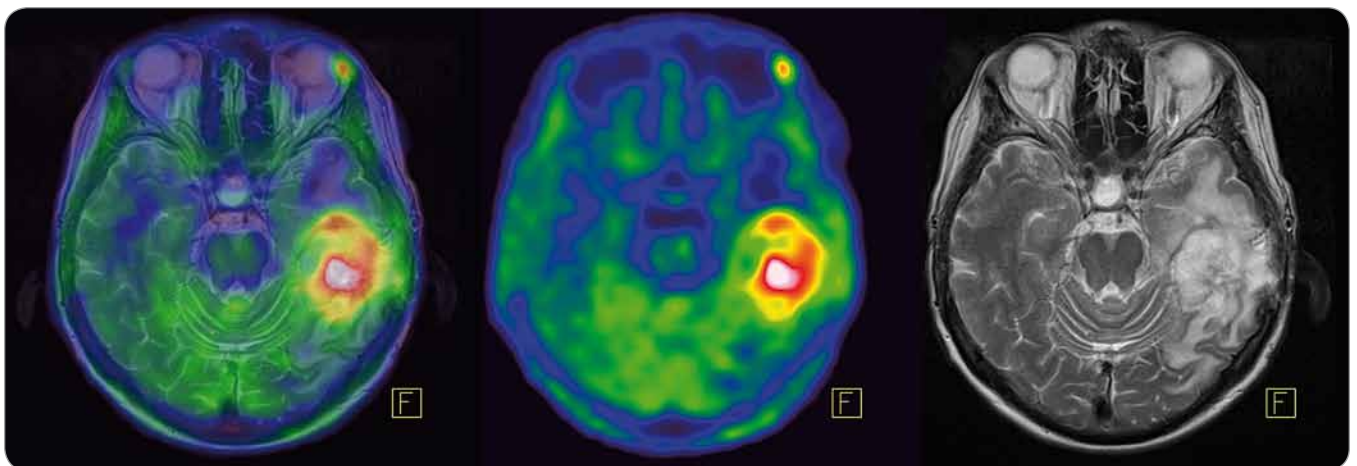
Výsledky

Výsledky provedeného klinického hodnocení potvrdily očekávané schopnosti radiofarmaka [^{11}C]methionin v diagnostice high-grade gliomů mozku pomocí PET vyšetření kombinovaného

s CT či MRI obrazy vyšetřované oblasti (obr. 2). K dostatečnému zobrazení nádorové tkáně dostačovala intravenózní aplikace 350 MBq radiofarmaka (max. 500 MBq) v době aplikace. Radiofarmakum [^{11}C]methionin je možné použít i k diagnostice jiných primárních mozkových nádorů nebo sekundárních nádorových procesů v mozku, pokud jiná vyšetření nevedou k jednoznačným výsledkům.

[^{18}F]fluorocholin

[^{18}F]fluorocholin (chemickým názvem [^{18}F]fluorometyl-dimetyl-2-hydroxy-



Obr. 2. [^{11}C]methionin-PET a fúze s MRI mozku.

Recidiva gliomu temporálně vlevo vykazuje vysokou akumulaci [^{11}C]methioninu.



Obr. 3. Sestava modulů Synthera V2 a Synthera HPLC s osazenými integrovanými fluidními procesory (IFP). Zdroj [37].

etylammonium; resp. [^{18}F]fluorometylcholin) je typickým příkladem specializovaného radiofarmaka značeného fluorem-18. Karcinom prostaty v posledních letech rapidně nabývá na významu – s prodlužující se očekávanou dobou dožití narůstá množství mužů, již touto chorobou trpí. V posledních 20 letech došlo v ČR ke zvýšení incidence tohoto typu nádoru přibližně o 70 % a vzhledem k současnému prodlužování očekávané doby dožití lze očekávat, že počet pacientů s touto diagnózou bude do budoucna i nadále narůstat. Pravděpodobnost výskytu karcinomu prostaty u pacienta prudce stoupá s věkem – hlavní skupinu pacientů reprezentují muži od 70 do 80 let věku (až 80 %) a v případě dožití se 90 a více let je pravděpodobnost onemocnění karcinomem prostaty pro muže prakticky 100 %. Onemocnění se může ale objevit i u mužů mladšího věku, pravidelný screening hraje proto nezastupitelnou úlohu pro časný záchyt tohoto onemocnění. Ročně je diagnostikováno různými metodami kolem 7 000 nových případů. Nicméně primární PET radiofarmakum, FDG, není pro účely vyšetření prostaty pomocí PET vhodné [23,24]. Faktorů je několik – malá velikost cílového orgánu, většinou nízká metabolická aktivita buněk karcinomu prostaty, značná variabilita v míře akumulace FDG u jednotlivých pacientů s karcinomem prostaty a zejména bezprostřední blízkost orgánu s výrazným fyziologickým příjmem radiofarmaka, močového měchýře. [^{18}F]fluorocholin však tyto nedostatky eliminuje.

Fluorocholin je fluorem značeným analogem cholinu, základního stavebního kamene fosfolipidických membrán. Cholin je prekurzorem pro biosyntézu fosfolipidů a do buňky proniká skrze cholinové transportéry. Takzvanou Kennedyho dráhou je z něj posléze syntetizován fosfatidylcholin [25]. Krokem limitujícím rychlost této dráhy je hned krok první, kdy je pomocí cholin kinázy katalyzována fosforylace cholinu na fosfocholin [26]. V buňkách karcinomu prostaty je cholin kináza zvýšeně exprimována. DeGrado et al v roce 2001 doložili, že [^{18}F] značený fluorocholin je *in vitro* fosforylován cholin kinázou, stejně jako jeho neznačený analog [27]. To zavdalo podnět k využití fluorocholinu jako zobrazovacího PET agens pro karcinom prostaty [28–33]. Specifické vlastnosti fluorocholinu ale motivují výzkumníky i k využití u jiných typů nádorů, např. hepatocelulárního karcinomu či nádorů příštích tělísek [34–35].

Syntéza a kontrola jakosti radiofarmaka

Nuklid [^{18}F] byl připraven na pracovišti PET Centra Brno ozařováním tzv. obohacené vody, $\text{H}_2[^{18}\text{O}]$, vody obohacené o izotop kyslíku-18. Ostřelováním protonovým paprskem se část kyslíku-18 přeměnila jadernou reakcí $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ na fluor-18, izotop s poločasem přeměny 109 min. Vodný roztok fluoridových [^{18}F] iontů byl veden do syntézního zařízení IBA Synthera využívajícího technologie takzvaných integrovaných fluidních procesorů (IFP), *de facto* jednorázových chemických aparatur (obr. 3). V prvním kroku byly z roztoku na separační kolonce izolovány samotné ionty [^{18}F] $^-$. V první fázi syntézy byl pak na destilačním IFP fluorací dibrommetanu připraven vysoce těkavý [^{18}F]fluorobrommetan. Tato látka byla izolována destilací, přečištěna a vedena k druhému, tzv. alkylačnímu IFP. Zde probíhala přímo na koloně alkylační reakce [^{18}F]fluorobrommetanu s dimethylaminoetanolem za vzniku [^{18}F]fluoro(metyl)cholinu. Po dalším přečištění od vedlejších produktů a zbylých reaktantů byla finální léčivá látka eluována fyziologickým roztokem.

V souladu s požadavky SÚKL byla provedena analýza jakosti radiofarmaka –

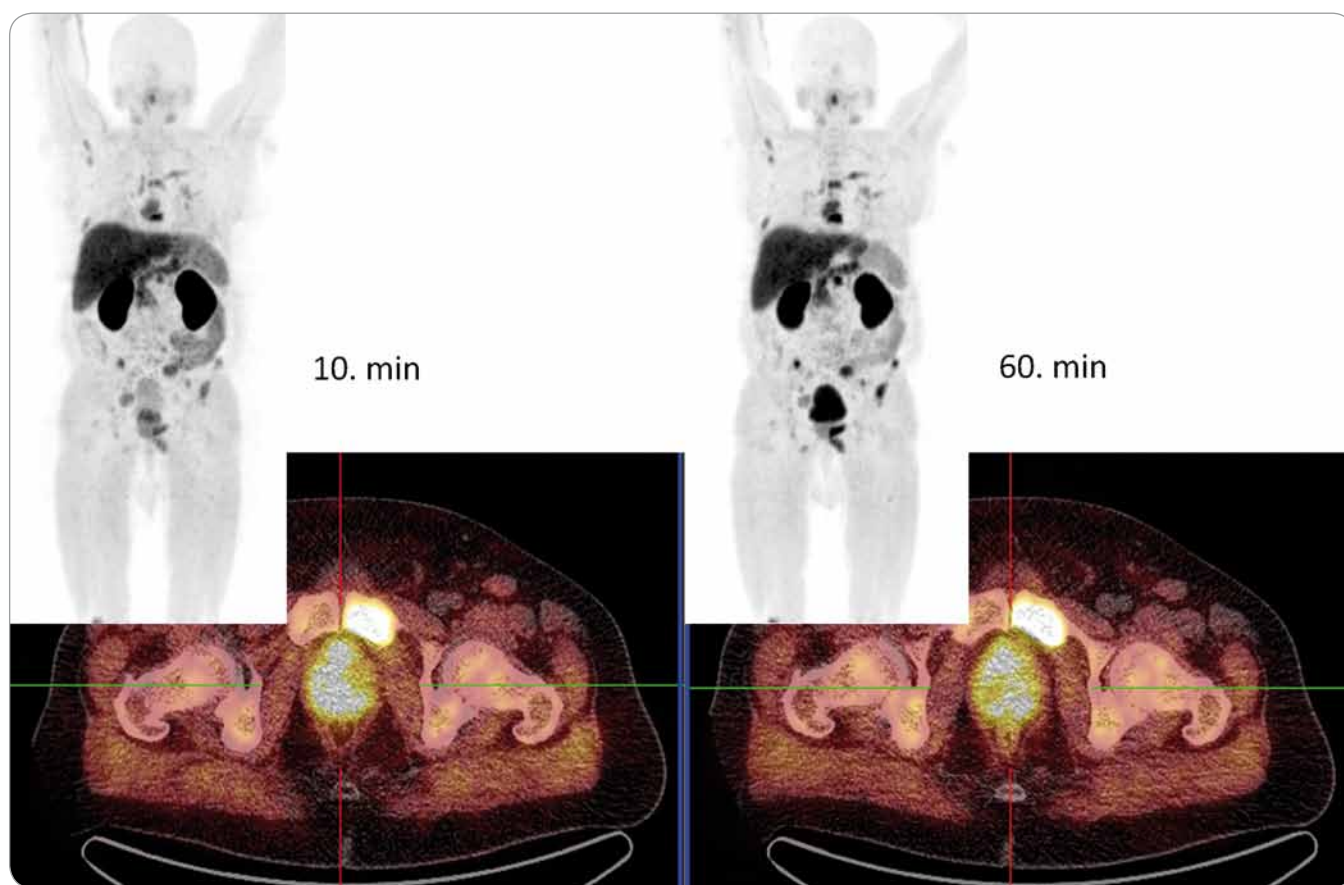
kontrola vzhledu, kontrola totožnosti (gamma spektrometrie, iontová chromatografie), radiochemická čistota (iontová chromatografie, tenkovrstvá chromatografie), chemická čistota (iontová chromatografie, tenkovrstvá chromatografie), radionuklidová čistota (gamma spektrometrie), objemová aktivita, hodnota pH a po potvrzení vyhovujících parametrů byla látka předána na Oddělení nukleární medicíny, MOÚ.

Vyšetření a organizace klinické studie

Všechna [^{18}F]fluorocholin-PET vyšetření byla prováděna u pacientů s histologicky prokázaným karcinomem prostaty na hybridním PET/CT skeneru PET/CT Biograph 64 (Siemens, Erlangen, Německo), a to v rámci akademicky iniciované klinické studie schválené SÚKL (EudraCT Number 2014-005345-50). Zadavatelem klinické studie je MOÚ, standardní monitoring a farmakovigilance je prováděna ve spolupráci s infrastrukturou pro klinická hodnocení CZECRIN. Do klinické studie jsou zařazováni pacienti s lokalizovaným nebo lokálně pokročilým karcinomem prostaty s vysokým rizikem, a to před zvažovanou kurativní léčbou, nebo pacienti s diseminovaným onemocněním k posouzení rozsahu postižení. Všichni pacienti zařazení do klinického hodnocení souhlasili s účastí ve studii podepsáním informovaného souhlasu schváleného Etickou komisí MOÚ. Primárním cílem klinického hodnocení je prokázání akumulace radiofarmaka v nádorové tkáni karcinomu prostaty, sekundárními cíli studie pak hodnocení bezpečnosti a srovnání akumulace radiofarmaka v časových intervalech 10 a 60 min po aplikaci. Aplikovaná aktivita byla připravována v cílové dávce 4 MBq/kg. Snímání v rozsahu od kolen k loktům vzpažených horních končetin vč. hlavy bylo prováděno v 10. a 60. min po aplikaci radiofarmaka. Vyhodnocování studií probíhalo na konzolích Syngo MultiModality Workplace (Siemens). CT bylo snímáno jen v režimu low-dose CT, k upřesnění anatomické orientace byla využívána „off-line“ fúze s MRI mozku.

Výsledky

Klinické hodnocení a aplikace hodnoceného radiofarmaka v rámci klinické



Obr. 4. [^{18}F]fluorocholin-PET/low-dose CT.

Vyšetření v 10. min od aplikace radiofarmaka lépe prokazuje zvýšenou akumulaci fluorocholinu v primárním karcinomu prostaty (lokalizační kříž), naopak mnohočetné kostní metastázy jsou lépe patrné při vyšetření v 60. min.

studie je v současné době prováděna na Oddělení nukleární medicíny, MOÚ. K 31. 5. 2016 bylo do studie zařazeno celkově 26 pacientů z celkově plánovaného počtu 30–35 hodnotitelných pacientů. Z průběžných výsledků (obr. 4) lze říci, že u zařazených pacientů došlo k zobrazení nádorové tkáně jak v primárních karcinomech prostaty, tak i v ložiscích recidiv v lůžku po prostatektomii či uzlinových i kostních metastázách. Vyšetření nebyla provázena žádnými závažnými nežádoucími účinky testovaného radiofarmaka a byla pacienty dobře tolerována. Výsledky klinického hodnocení s vyhodnocením primárních i sekundárních cílů studie bude provedeno do konce roku 2016.

Závěr

Společné úsilí RECAMO, MOÚ, a výrobce PET radiofarmak ÚJV Řež, a.s., vedlo v uplynulých letech k přípravě a realizaci dvou klinických hodnocení PET ra-

diofarmak pro diagnostiku mozkových tumorů (^{11}C methionin) a karcinomu prostaty (^{18}F fluorocholin). Výsledky získané v rámci těchto klinických hodnocení prokazují přínos a efektivitu obou látek v PET diagnostice příslušných nádorů. V podobě souhrnných zpráv z klinického hodnocení budou výsledky využity v aplikační sféře coby součást dokumentace potřebné k registraci daného radiofarmaka pro používání v ČR.

Literatura

- Gallagher BM, Ansari A, Atkins H et al. Radiopharmaceuticals XXVII. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose as a radiopharmaceuticals for measuring regional myocardial glucose metabolism in vivo: tissue distribution and imaging studies in animals. *J Nucl Med* 1977; 18(10): 990–996.
- Schirrmeyer H, Kühn T, Guhlmann A et al. Fluorine-18 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose PET in the preoperative staging of breast cancer: comparison with the standard staging procedures. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(3): 351–358.
- Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M et al. The role of FDG-PET/CT in the detection of recurrent colo-

rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(7): 779–784.

4. Chessin DB, Kiran RP, Akhurst T et al. The emerging role of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the management of primary and recurrent rectal cancer. *J Am Coll Surg* 2005; 201(6): 948–956.

5. Adam J, Andres P, Bolčák K et al. Nová radiofarmaka a aplikace pozitronové emisní tomografie na Masarykově onkologickém ústavu v Brně. *Klin Onkol* 2009; 22(3): 94–97.

6. Langen KJ, Jarosch M, Muhlensiepen H et al. Comparison of fluorotyrosines and methionine uptake in F98 rat gliomas. *Nucl Med Biol* 2003; 30(5): 501–508.

7. Saier MH Jr, Daniels GA, Boerner P et al. Neutral amino acid transport systems in animal cells: potential targets of oncogene action and regulators of cellular growth. *J Membr Biol* 1988; 104(1): 1–20.

8. Herholz K, Hölzer T, Bauer B et al. 11C-methionine PET for differential diagnosis of low-grade gliomas. *Neurology* 1998; 50(5): 1316–1322.

9. Ceysens S, van Laere K, de Groot T et al. [^{11}C]methionine PET, histopathology, and survival in primary brain tumors and recurrence. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(7): 1432–1437.

10. Singhal T, Narayanan TK, Jacobs MP et al. 11C-methionine PET for grading and prognostication in gliomas: a comparison study with 18F-FDG PET and contrast enhancement on MRI. *J Nucl Med* 2012; 53(11): 1709–1715. doi: 10.2967/jnumed.111.102533.

11. Hatakeyama T, Kawai N, Nishiyama Y et al. 11C-methionine (MET) and 18F-fluorothymidine (FLT) PET in pa-

- tients with newly diagnosed glioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(11): 2009–2017. doi: 10.1007/s00259-008-0847-5.
12. Kaschten B, Stevenaert A, Sadzot B et al. Preoperative evaluation of 54 gliomas by PET with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and/or carbon-11-methionine. *J Nucl Med* 1998; 39(5): 778–785.
 13. Ribom D, Eriksson A, Hartman M et al. Positron emission tomography 11C-methionine and survival in patients with low-grade gliomas. *Cancer* 2001; 92(6): 1541–1549.
 14. van Laere K, Ceysens S, van Calenbergh F et al. Direct comparison of 18F-FDG and 11C-methionine PET in suspected recurrence of glioma: sensitivity, inter-observer variability and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32(1): 39–51.
 15. Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H et al. Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg* 2005; 103(3): 498–507.
 16. Ribom D, Engler H, Blomquist E et al. Potential significance of 11C-methionine PET as a marker for the radiosensitivity of low grade gliomas. *Eur J Nucl Med* 2002; 29(5): 632–640.
 17. Nuutinen J, Sonninen P, Lehtikainen P et al. Radiotherapy treatment planning and long-term follow-up with [11C]methionine PET in patients with low-grade astrocytoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48(1): 43–52.
 18. Galldiks N, Kracht LW, Burghaus L et al. Use of 11C-methionine PET to monitor the effects of temozolomide chemotherapy in malignant gliomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33(5): 516–524.
 19. Tsuyuguchi N, Takami T, Sunada I et al. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery – in malignant glioma. *Ann Nucl Med* 2004; 18(4): 291–296.
 20. Terakawa Y, Tsuyuguchi N, Iwai Y et al. Diagnostic accuracy of 11C-methionine PET for differentiation of recurrent brain tumors from radiation necrosis after radiotherapy. *J Nucl Med* 2008; 49(5): 694–699. doi: 10.2967/jnumed.107.048082.
 21. Roelcke U, Radü EW, von Ammon K et al. Alteration of blood-brain-barrier in human brain-tumors – comparison of [F-18]fluorodeoxyglucose, [C-11]methionine and Rb-82 using PET. *J Neurol Sci* 1995; 132(1): 20–27.
 22. Hatakeyama T, Kawai I, 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. doi: 10.1007/s00259-008-0847-5.
 23. Morris MJ, Akhurst T, Osman I et al. Fluorinated deoxyglucose positron emission tomography imaging in progressive metastatic prostate cancer. *Urology* 2002; 59(6): 913–918.
 24. Sanz G, Robles JE, Gimenez M et al. Positron emission tomography with 18fluorine-labelled deoxyglucose: utility in localized and advanced prostate cancer. *BJU Int* 1999; 84(9): 1028–1031.
 25. Kennedy EP, Weiss SB. The function of cytidine coenzymes in the biosynthesis of phospholipides. *J Biol Chem* 1956; 222(1): 193–214.
 26. Kent C. Regulation of phosphatidylcholine biosynthesis. *Prog Lipid Res* 1990; 29(2): 87–105.
 27. DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S et al. Synthesis and evaluation of (18F)-labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med* 2001; 42(12): 1805–1814.
 28. Bauman G, Belhocine T, Kovacs M et al. 18F-fluorocholine for prostate cancer imaging: a systematic review of the literature. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2012; 15(1): 45–55. doi: 10.1038/pcan.2011.35.
 29. Soyka JD, Muster MA, Schmid DT et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39(6): 936–943. doi: 10.1007/s00259-012-2083-2.
 30. Kwee SA, Coel MN, Lim J. Detection of recurrent prostate cancer with 18F-fluorocholine PET/CT in relation to PSA level at the time of imaging. *Ann Nucl Med* 2012; 26(6): 501–507. doi: 10.1007/s12149-012-0601-8.
 31. Hodolič M. Role of (18F)-choline PET/CT in evaluation of patients with prostate carcinoma. *Radiol Oncol* 2011; 45(1): 17–21. doi: 10.2478/v10019-010-0050-8.
 32. Fabbri C, Galassi R, Moretti A et al. Radiation dosimetry of 18F-fluorocholine PET/CT studies in prostate cancer patients. *Phys Med* 2014; 30(3): 346–351. doi: 10.1016/j.ejmp.2013.10.007.
 33. Umbehr MH, Müntener M, Hany T et al. The role of 11C-choline and 18F-fluorocholine positron emission tomography (PET) and PET/CT in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2013; 64(1): 106–117. doi: 10.1016/j.eururo.2013.04.019.
 34. Quak E, Lheureux S, Reznik Y et al. F18-choline, a novel PET tracer for parathyroid adenoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(8): 3111–3112. doi: 10.1210/jc.2013-2084.
 35. Bieze M, Klumpen HJ, Verheij J et al. Diagnostic accuracy of 18F-methyl-choline PET/CT for intra- and extrahepatic hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2014; 59(3): 996–1006. doi: 10.1002/hep.26781.
 36. GE Healthcare [homepage on the Internet]. Available from: www3.gehealthcare.com.sg.
 37. Iba Radiopharma Solutions [homepage on the Internet]. Available from: www.iba-radiopharmasolutions.com.