



Praca poglądowa/Review paper

## Charakterystyka radiofarmaceutyków stosowanych w diagnostyce raka płuca

### *Radiopharmaceuticals used for the lung cancer diagnosis*

Lena Vierstra<sup>1</sup>, Agata Pietrzak<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Student kierunku Elektroradiologia, Katedra i Zakład Elektroradiologii, UMP, Poznań

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Elektroradiologii, UMP, Poznań

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Nuklearnej, WCO, Poznań

---

#### Streszczenie

Nowotwór złośliwy płuca jest jednym z najczęstszych źródeł zachorowań i zgonów z przyczyn onkologicznych na świecie. Niezwykle istotnym elementem postępowania wobec chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem raka płuca jest odpowiednia diagnostyka. Techniki obrazowania radioizotopowego znajdują szerokie zastosowanie w ocenie guzów płuca, jednakże czułość i swoistość metody zależna jest od wyboru preparatu radiofarmaceutycznego.

#### Abstract

Lung cancer is one of the most common oncological diseases worldwide. The critical element of the lung cancer patients' management is an accurate and fast diagnosis. The radioisotope techniques of imaging can be helpful in the lung cancer diagnosis, however the sensitivity and the specificity depend on the type of used radiopharmaceutical.

**Słowa kluczowe:** medycyna nuklearna, nowotwory płuc, onkologia, radiofarmaceutyki

**Keywords:** lung cancer, nuclear medicine, oncology, radiopharmaceuticals

---

Adres do korespondencji

Lena Vierstra

Katedra i Zakład Elektroradiologii

e-mail: [lena.vierstra@o2.pl](mailto:lena.vierstra@o2.pl)

## Wstęp

Nowotwory złośliwe płuca (płaskonabłonkowe, gruczolakoraki) stanowią najczęstszą przyczynę zachorowań i zgonów z przyczyn onkologicznych. Histologicznie, wyróżniamy typ niedrobnokomórkowy (NDRP, 85% przypadków) oraz drobnokomórkowy (DRP, 15% wszystkich) [1]. Wśród czynników ryzyka predysponujących do zachorowania na nowotwór złośliwy płuca, wyróżniamy: bierne lub czynne palenie wyrobów tytoniowych (blisko 90% przypadków), ekspozycja na oddziaływanie azbestu, radonu i spalin, a także uwarunkowania genetyczne [1]. Rak płuca dominuje u mężczyzn, którzy ukończyli 50. rok życia (r.ż.) [2]. Wczesnymi objawami nowotworów płuc są: kaszel z odkrztuszaniem wydzieliny oraz duszności. Rozwojowi choroby może towarzyszyć natomiast krwioplucie, ból w klatce piersiowej, osłabienie, bóle głowy i nadbrzusza. Obecność przerzutów do węzłów (ww.) chłonnych i narządów odległych świadczy o wysokim stopniu zaawansowania choroby [2,3].

Metodą z wyboru w diagnostyce guza złośliwego płuca jest tomografia komputerowa ze wzmocnieniem kontrastowym (z ang. *contrast-enhanced computed tomography*,  $_{ce}$  CT). Jednakże za użyteczne uznaje się także: rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), pozytonową tomografię emisyjną łączoną z tomografią komputerową (z ang. *positron emission tomography/computed tomography*, PET/CT) i pozytonową tomografię pojedynczych fotonów (z ang. *single photon emission tomography*, SPECT, SPECT/CT) [3,4]. Techniki  $_{ce}$  CT, MRI i SPECT pozwalają na ocenę całego regionu klatki piersiowej i precyzyjne wyznaczenie granic guza nowotworowego. Badanie PET/CT wykorzystywane jest natomiast do wskazania liczby i lokalizacji przerzutów odległych dzięki możliwości skanowania całego ciała w trakcie jednej akwizycji. Obecnie, najczęściej wykorzystywaną w diagnostyce raka płuca metodą obrazowania z zakresu medycyny nuklearnej jest PET/CT z użyciem radiofarmaceutyku  $^{18}\text{F}$ -fluorodeksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Nieswoisty charakter preparatu  $^{18}\text{F}$ -FDG skutkuje względnie niską swoistością metody PET/CT w ocenie różnicowej zmian łagodnych i złośliwych płuc, stąd coraz częściej stosowane są tzw. radiofarmaceutyki swoiste, które cechuje jednakże ograniczona dostępność.

## Cel pracy

Celem niniejszego opracowania jest charakterystyka preparatów radiofarmaceutycznych, wykorzystywanych w diagnostyce radioizotopowej nowotworu złośliwego płuca w oparciu o analizę literatury.

## Material i metoda

W trakcie przygotowania niniejszej pracy wykorzystano dostępną literaturę, odnoszącą się do zastosowania metod medycyny nuklearnej w diagnostyce i terapii raka płuca, ze szczególnym uwzględnieniem charakterystyki preparatów radiofarmaceutycznych, wykorzystywanych w ocenie guzów płuc. Źródła bibliograficzne zaczerpnięto m.in. z bazy *National Center for Biotechnology Information* (NCBI; Stany Zjednoczone Ameryki, 8600 Rockville Pike, Bethesda MD, 20894 USA), a także innych (m.in. opracowania polskojęzyczne).

## Omówienie

Diagnostyka onkologiczna guzów płuca obejmuje wykrycie, ocenę stopnia zaawansowania choroby, a także planowanie i ewaluację skuteczności zastosowanego leczenia. Oceny stopnia zaawansowania (przed leczeniem – *stagingu*, w trakcie i po leczeniu – *restagingu*) raka płuca dokonuje się w oparciu o tzw. *klasyfikację TNM*. Systematyka ta uwzględnia opis ogniska pierwotnego (z łac. *tumor*, T, T1-4), stopień zaawansowania węzłowego choroby (z łac. *nodules*, N, N1-3), a także obecność lub brak przerzutów odległych (z łac. *metastases*, M). Wartość cechy T,N,M „0” oznacza brak ogniska lub przerzutu, pozostałe określają m.in. głębokość nacieku guza nowotworowego, czy też liczbę i lokalizację przerzutów do węzłów chłonnych [5]. Diagnostyka nowotworów złośliwych płuc opiera się o bronchoskopię z pobraniem wycinka guza („złoty standard” – ocena histologiczna), spirometrię (określenia wydolności oddechowej), a także obrazowanie

metodami radiologicznymi lub radioizotopowymi [1,3].

Klasyczne badanie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej pozwala wskazać obszary nazywane „cieniem”, sugerujące obecność zmiany nowotworowej w płucu. Ze względu na niskie koszty oraz dostępność badania, RTG klatki piersiowej jest często stosowaną techniką. Ograniczeniem metody jest niska rozdzielczość przestrzenna obrazu i brak możliwości oceny miąższu płuc [3,6]. Badanie  $^{18}\text{F}$ -FDG PET jest metodą z wyboru w ocenie guzów płuc, jednakże rzadko stanowi samodzielne narzędzie diagnostyczne, szczególnie w *stagingu* i *restagingu*. Zastosowania techniki MRI są podobne, jednakże z uwagi na niższą dostępność i wysokie koszty w porównaniu z  $^{18}\text{F}$ -FDG PET, badanie to nie należy do elementu standardowego postępowania wobec chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem raka płuca.

Diagnostyka radioizotopowa, a zwłaszcza metoda PET/CT, jest szczególnie ważna w diagnostyce nowotworów złośliwych dzięki możliwości jednoczesnej oceny całego ciała. Badania molekularne z zakresu medycyny nuklearnej, poza standardową oceną anatomiczną, dostarczają także informacji o czynności i aktywności metabolicznej tkanek i narządów. Użycie odpowiedniego radiofarmaceutyku pozwala znacząco zwiększyć czułość i swoistość użytej metody w ocenie monitorowanej jednostki chorobowej dzięki możliwości czasowo-przestrzennego śledzenia biodystrybucji radioznacznika w obszarze zainteresowania. Zarówno metoda SPECT, jak i PET, może być wykorzystywana w diagnostyce guzów płuc, jednakże tylko PET umożliwia obrazowanie całego ciała w trakcie jednej akwizycji z zastosowaniem protokołu CT niskiej dawki w czasie nie dłuższym niż 30-35min. Użycie techniki SPECT do obrazowania ciała wiąże się z wydłużeniem czasu skanowania do niemalże godziny oraz zwiększonym narażeniem na szkodliwe skutki oddziaływania promieniowania jonizującego w przypadku, gdy konieczne jest użycie modułu CT [7-9].

Elementem decydującym o czułości i swoistości techniki radioizotopowej jest właściwy dobór preparatu radiofarmaceutycznego, w którego składzie wyróżniamy zwykle: izotop promieniotwórczy i nośnik metaboliczny. Izotopy to odmiany jednego pierwiastka, różniące się liczbą neutronów w jądrze atomowym. Niektóre z nich, tzw. jądra niestabilne, wykazują naturalną lub wymuszoną (sztuczną) zdolność do rozpadów promieniotwórczych, którym towarzyszy emisja kwantów gamma [10]. Nośniki metaboliczne, nazywane ligandami, to przede wszystkim analogi substancji i związków, fizjologicznie występujące w ustroju. Radiofarmaceutyki, ze względu na sposób oddziaływania z tkanką, dzielimy na swoiste (specyficzne, wybrane rozpoznania, wysoka swoistość badania) oraz nieswoiste (szerokie zastosowanie, niższa swoistość metody) [11].

### • Radiofarmaceutyki dedykowane metodzie SPECT/CT

Najczęściej wykorzystywanym w technice SPECT/CT radioizotopem jest otrzymywany generatorowo technet-99m ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ) o okresie połowicznego rozpadu ( $T_{1/2}$ ) 5,66 godziny (g.) i energii charakterystycznej kwantów gamma ( $\gamma$ ) 140 kiloeletronovoltów (keV). Z uwagi na dostępność oraz względnie niskie koszty otrzymywania radioizotopu, radiofarmaceutyki oparte o izotop  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  wykorzystywane są w praktyce klinicznej najczęściej [13]. Badania z wykorzystaniem ligandów znakowanych  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  znajdują zastosowanie w diagnostyce układu kostnego, chłonnego, czy serca, jednakże najczęstszym wskazaniem do wykonania badania techniką SPECT/CT są patologie nieonkologiczne i onkologiczne płuc.

Scyntygrafia perfuzyjna (przepływową) płuc należy do grupy badań czynnościowych, wykonywanych zwykle techniką objętościową SPECT/CT. Wskazaniem do wykonania scyntyigrafii perfuzyjnej jest podejrzenie zatorowości płucnej, wywołanej obecnością skrzepliny lub wzrostem masy guza nowotworowego. W badaniu scyntyigrafii perfuzyjnej płuc zastosowanie znajdują radiofarmaceutyki peptydowe (albumina ludzka; makroagregaty), znakowane izotopem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA). Ocena perfuzji płucnej opiera się o wskazanie obszaru, który nie utylizuje preparatu  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (obszary objęte procesem chorobowym) [14].

W onkologii, technika SPECT/CT służy zwykle ocenie dokładnego położenia guza lub guzków mnogich płuc w przypadku braku możliwości określenia charakteru zmiany inną metodą. Ograniczeniem

metody SPECT/CT jest konieczność wskazania regionu, który powinien zostać poddany obrazowaniu. Badanie SPECT całego ciała wykonywane jest niezwykle rzadko z uwagi na bardzo długi czas akwizycji (przekraczający 1 godzinę), wykazującej znaczną czułość na artefakty ruchowe, których ryzyko wzrasta wraz z czasem trwania procedury. Dodatkowo, większość badań z użyciem ww. techniki wymaga użycia modułu CT, co zwiększa narażenie chorego na szkodliwe skutki oddziaływania promieniowania jonizującego. Stąd, badanie SPECT/CT wykonywane jest wtedy, gdy znana jest przybliżona lokalizacja zmiany podejrzanej. Wskazania do wykonania badania obejmują: określenie położenia zmiany (szczególnie istotne w przypadku guzów trudnodostępnych, położonych w głębokich partiach klatki piersiowej, co uniemożliwia pobranie biopsji), diagnostyka różnicowa guzów łagodnych i złośliwych, czy też nowotworów i stanów zapalnych [14]. Obrazowaniu onkologicznemu płuc służy często radiofarmaceutyk  $^{99m}\text{Tc}$ -etylenodicysteinoglukozamina ( $^{99m}\text{Tc}$ -ECG), który umożliwia różnicowanie stanów zapalnych i nowotworu płuc oraz wykrywanie zmian przerzutowych w obrębie klatki piersiowej, a także ocenę stopnia złośliwości, lokalizacji i objętości guza [15].

### • Radiofarmaceutyki dedykowane metodzie PET/CT

W technice PET/CT zastosowanie znajdują jedynie sztucznie otrzymany emitery pozytonów (cząstki beta+;  $\beta^+$ ). Szczególnie często wykorzystywanym w praktyce klinicznej jest cyklotronowy radioizotop fluoru-18 ( $^{18}\text{F}$ ).  $T_{1/2}$  izotopu  $^{18}\text{F}$  wynosi w przybliżeniu 110 minut (min), a energia charakterystyczna kwantów  $\gamma$  jest wspólna dla wszystkich emiterów pozytonów (połowa masy spoczynkowej elektronu - 511keV) [16]. Najczęściej wykorzystywanym w onkologii radiofarmaceutykiem jest  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksyglukoza ( $^{18}\text{F}$ -FDG).  $^{18}\text{F}$ -FDG znajduje zastosowanie w wykrywaniu, ocenie stopnia zaawansowania, a także ewaluacji skuteczności zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego (technika PET/CT wykorzystywana jest przede wszystkim w diagnostyce onkologicznej). Badanie  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT jest metodą z wyboru w detekcji i monitorowaniu takich chorób jak nowotwory złośliwe regionu głowy i szyi, często służy także planowaniu leczenia (zarówno systemowego, jak i radioterapii). Ograniczeniem techniki  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT jest nieswoisty charakter radioznacznika  $^{18}\text{F}$ -FDG, co utrudnia diagnostykę różnicową zmian łagodnych i złośliwych, a także czyni metodę nieskuteczną we wczesnej ocenie skuteczności leczenia (wymaga zachowania odstępu czasowego między ostatnim cyklem terapii a akwizycją z uwagi na zwiększony wychwyty w obszarze zmian odczynowych i zapalnych). Jednakże wysoka dostępność i względnie niskie koszty procedury powodują, że badanie z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG należy do najczęściej wykonywanych akwizycji PET/CT [11,17,18].

W diagnostyce chorób płuc, preparat  $^{18}\text{F}$ -FDG znajduje zastosowanie przede wszystkim w przedoperacyjnej ocenie stopnia zaawansowania raka płuca. Ocena obejmuje nie tylko objętość i położenie guza, ale także wskazanie liczby i lokalizacji przerzutów do węzłów (ww.) chłonnych. Przydatna jest także możliwość ewaluacji całego układu kostnego w trakcie jednej akwizycji. Metoda  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT wykazuje względnie wysoką czułość i swoistość w ocenie raka płaskonabłonkowego płuca, jednakże często skutkuje wynikami fałszywie ujemnymi i fałszywie dodatnimi w przypadku konieczności oceny zmian o średnicy mniejszej niż 5mm, a także wykrywania wybranych typów guzów, cechujących się obniżonym wychwytem radiofarmaceutyku  $^{18}\text{F}$ -FDG (m.in. rakowiaków) [11,17,18]. Swoistość techniki PET/CT w ocenie guzów płuc zwiększa użycie swoistego radiofarmaceutyku  $^{18}\text{F}$ -fluorotymidyny ( $^{18}\text{F}$ -FLT; ocena guzów o wysokim potencjale proliferacyjnym) lub  $^{18}\text{F}$ -fluoromisonidazolu ( $^{18}\text{F}$ -FMISO; wskazanie obszarów hipoksji), jednakże niska dostępność oraz wysokie koszty badania z użyciem ww. preparatów powodują, że radiofarmaceutyki te wykorzystywane są znacznie rzadziej niż  $^{18}\text{F}$ -FDG [19,20-22].

Alternatywą dla stosowania radioizotopu  $^{18}\text{F}$  jest użycie galu-68 ( $^{68}\text{Ga}$ ). W ocenie płuc szczególnie użyteczny jest preparat białkowy  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, będący znakowanym  $^{68}\text{Ga}$  analogiem somatostatyny (SST). SST to peptyd obecny w neuronach i komórkach neuroendokrynnych. Preparat  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA stosuje się w obrazowaniu neuroendokrynnych nowotworów płuc, lokalizacji guzów pierwotnych i przerzutów oraz pojedynczych guzków płucnych. Czułość metody PET/CT z użyciem ww. radiofarmaceutyku jest zależna od wielkości guza i jego gęstości receptorów SST [23].

## Dyskusja

Metodami z wyboru w ocenie guzów płuc są: bronchoskopia z pobraniem wycinka i  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT, jednakże za wysoce użyteczne uznaje się także MRI oraz techniki medycyny nuklearnej [1,3]. Czułość i swoistość metod radioizotopowych wykorzystywanych do badania płuc zależą ściśle od doboru preparatu radiofarmaceutycznego, odpowiedniego dla zastosowanej techniki. W przypadku metody SPECT/CT, najczęściej stosowanymi preparatami są nośniki białkowe, znakowane radioizotopem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . W technice PET/CT natomiast, dominują preparaty łączone z  $^{18}\text{F}$  [9,12,13,16].

Scyntygrafia perfuzyjna płuc wykonywana metodą SPECT/CT wykorzystywana jest przede wszystkim w przypadku podejrzenia zatorowości płucnej, wywołanej zaawansowaną chorobą nowotworową. Zaletą badania jest wysoka swoistość w wykrywaniu i monitorowaniu zatorowości, ograniczeniem jest natomiast ściśle określona długość obszaru skanowania. W ocenie płuc metodą SPECT wykorzystywane są przede wszystkim albuminy ludzkie, a najczęściej stosowane preparaty to  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA i  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECG [13,14]. W wybranych przypadkach, scyntygrafia perfuzyjna może stanowić alternatywę dla najczęściej wykonywanego badania radioizotopowego w onkologii –  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT z uwagi na brak konieczności zachowania znacznego odstępu czasowego po zakończeniu wybranego cyklu leczenia (obniżony względem  $^{18}\text{F}$ -FDG wychwyty w obszarze odczynów zapalnych i pooperacyjnych).

Najczęściej wykorzystywaną w ocenie płuc techniką medycyny nuklearnej jest obecnie metoda  $^{18}\text{F}$ -FDG PET/CT. Mimo ograniczonej swoistości w diagnostyce różnicowej procesów łagodnych i rozrostowych mięszu płuc, badanie to uznawane jest za dostatecznie czułe i swoiste do oceny stopnia zaawansowania choroby przed planowanym rozpoczęciem leczenia. Użycie radiofarmaceutyków swoistych  $^{18}\text{F}$ -FLT,  $^{18}\text{F}$ -FMISO czy  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, pozwala znacząco zwiększyć swoistość metody PET/CT w rozróżnieniu poszczególnych typów guzów płuc oraz wskazaniu skuteczności leczenia czy nawrotu choroby, jednakże z uwagi na wysokie koszty i ograniczoną dostępność, radiofarmaceutyki te nie są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej [15].

## Wnioski

Zastosowanie właściwego preparatu radiofarmaceutycznego zwiększa czułość i swoistość technik SPECT/CT i PET/CT, dzięki czemu obrazowanie radioizotopowe może stanowić wartościowe uzupełnienie postępowania diagnostycznego wobec chorych onkologicznie z rozpoznaniem nowotworem złośliwym płuca.

## Konflikty interesu / Conflicts of interest

Nie występują / None

## Etyka / Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

## Piśmiennictwo/References

- [1] Krzakowski M, Jassem J, Antczak A. Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. *OncolClinPract* 2019; 15.
- [2] Szlitkus P. Epidemiologia nowotworu płuc w Polsce. *Zeszyty Naukowe WCO, Letters in Oncology Science* 2018;15(2):71-77.
- [3] Ogólnopolski Program Wczesnego Wykrywania Raka Płuca (WWRP) za Pomocą Niskodawkowej Tomografii Komputerowej (NDTK) – połączenie prewencji wtórnej z pierwotną w celu poprawy świadomości dotyczącej raka płuca wśród społeczeństwa i personelu ochrony zdrowia.
- [4] Gośliński J, Rak płuca w trzecim stopniu zaawansowania – nowe możliwości leczenia. *Immunoonkologia*,

Katalognowotworów, Leczenienowotworów, Rakpłuca.

- [5] Lim W, Ridge C A, Nicholson A G. The 8<sup>th</sup> lung cancer TNM classification and clinical staging system: review of the changes and clinical implications. *Quant Imaging Med Surg.* 2018 Aug; 8(7): 709–718.
- [6] Bradley S H, Abraham S, Callister M E. Sensitivity of chest X-ray for detecting lung cancer in people presenting with symptoms: a systematic review. *Br J Gen Pract.* 2019 Nov 28;69(689):e827-e835.
- [7] E L, Lu L, Li L. Radiomics for Classifying Histological Subtypes of Lung Cancer Based on Multiphasic Contrast-Enhanced Computed Tomography. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 01 Mar 2019, 43(2):300-306.
- [8] Kumar S, Liney G, Rai R. Magnetic resonance imaging in lung: a review of its potential for radiotherapy. *Br J Radiol.* April 2016; 89(1060): 20150431.
- [9] Greenspan B S. Role of PET/CT for precision medicine in lung cancer: perspective of the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. *Transl Lung Cancer Res.* 2017 Dec; 6(6): 617–620.
- [10] Dostęp w Internecie: IAEA, Nuclear science. Radioisotopes.
- [11] Payolla F B, Massabni A C, Orvig C. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: a short review. *EcléticaQuímica*, vol. 44, no. 3, 2019.
- [12] Szkliniarz K. Cyklotronowa produkcja i badanie radioizotopów stosowanych w diagnostyce i terapii medycznej. *Rozprawa Doktorska*, Katowice 2016.
- [13] Kane S M, Davis D D. Technetium-99m. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing*; 2020 Jan-.
- [14] Kuśmierk J, Płachcińska A. Metody medycyny nuklearnej w diagnostyce chorób płuc.
- [15] Dai D, Rollo F D, Bryant J, Kim E E. Noninferiority of <sup>99m</sup>Tc-Ethylenedicysteine-Glucosamine as an Alternative Analogue to <sup>18</sup>F-Fluorodeoxyglucose in the Detection and Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. *Contrast Media Mol Imaging.* 2018; 2018: 8969714.
- [16] Jacobson O, Kiewewetter D O, Chen X. Fluorine-18 Radiochemistry, Labeling Strategies and Synthetic Route. *Bioconjug Chem.* 2015 Jan 21; 26(1): 1–18.
- [17] Hochegger B, Alves G F, Irion K. PET/CT imaging in lung cancer: indications and findings. *J Bras Pneumol.* 2015 May-Jun; 41(3): 264–274.
- [18] Budak E, Çok G, Akgün A. The Contribution of Fluorine <sup>18</sup>F-FDG PET/CT to Lung Cancer Diagnosis, Staging and Treatment Planning. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2018 Jun; 27(2): 73–80.
- [19] Jensen M M, Kjaer A. Monitoring of anti-cancer treatment with <sup>18</sup>F-FDG and <sup>18</sup>F-FLT PET: a comprehensive review of pre-clinical studies. *Am J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 5(5): 431–456.
- [20] Wang F, Tan Y, Gu X. Comparison of Positron Emission Tomography Using 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose and 3-deoxy-3-[<sup>18</sup>F]-fluorothymidine in Lung Cancer Imaging. *Chin Med J (Engl).* 2016 Dec 20; 129(24): 2926–2935.
- [21] McGowan D R, Macpherson R E, Hackett S L. <sup>18</sup>F-fluoromisonidazole uptake in advanced stage non-small cell lung cancer: A voxel-by-voxel PET kinetics study. *Med Phys.* 2017 Sep; 44(9): 4665–4676.
- [22] Xu Z, Li X, Zou H. <sup>18</sup>F-Fluoromisonidazole in tumor hypoxia imaging. *Oncotarget.* 2017 Nov 7; 8(55): 94969–94979.
- [23] Jiang Y, Hou G, Cheng W. The utility of <sup>18</sup>F-FDG and <sup>68</sup>Ga-DOTA-Peptide PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoid. A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Mar; 98(10): e14769.