

# PET-radiofarmakonok: Újdonságok és új lehetőségek

Környei József<sup>1</sup>, Mikecz Pál<sup>2</sup>, Tóth Gyula<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Izotóp Intézet Kft., Budapest, <sup>2</sup>Debreceni Egyetem Klinikai Központ, Nukleáris Medicina Intézet, Debrecen, <sup>3</sup>Pozitron-Diagnosztika Kft., Budapest

A PET/CT és PET/MR képalkotó technika alkalmazásának „motorja” a radiofarmakonok oldaláról a <sup>18</sup>F-fluoro-dezoxiglükóz, amely a sejtek cukorfogyasztásán keresztül mutatja be a tumorok és áttétek patofiziológiáját. Emellett azonban az aminosav-metabolizmus, a sejtfelületi és sejten belüli receptorok keletkezése, az antigének megjelenése, az angiogenezis, a hipoxiás területek kialakulása és az apoptózis mind olyan folyamatok, melyeknek ismerete szükséges lehet a tumorok és áttétek kezelési stratégiájának, valamint a kezelés sikerességének megállapításához. Számos, a felsorolt folyamatokban részt vevő molekulába beépíthető a <sup>18</sup>F-izotóp is, azonban bizonyos metabolizmusok vizsgálatához <sup>11</sup>C-jelzett vegyületekre van szükség. Az összes felsorolt folyamat molekuláris szintű kutatásához nagyon hasznosak lehetnek azok a fémkomplexek, melyek <sup>44</sup>Sc, <sup>64</sup>Cu, <sup>68</sup>Ga, <sup>86</sup>Y, <sup>89</sup>Zr pozitronemittáló izotópokat tartalmaznak. Magyar Onkológia 58:245–250, 2014

**Kulcsszavak:** <sup>18</sup>F- és <sup>11</sup>C-vegyületek, pozitronsugárzó fémizotópok, onkológiai diagnosztika

*<sup>18</sup>F-fluoro-deoxyglucose (FDG) can be considered as the „work-horse” of PET/CT and PET/MR imaging modalities. FDG provides insight in the pathophysiology of tumors and metastases from the point of view of sugar consumption. On the other hand, amino acid metabolism, expression of various receptors in the cells or on the surface of the cells, angiogenesis, appearance of hypoxic cells/tissues and apoptosis also participate in the pathophysiological processes and may have importance in determining the treatment strategy for patients or in monitoring the chosen therapy. Many molecules involved can be labeled by <sup>18</sup>F radionuclide but certain metabolisms require <sup>11</sup>C-labelled agents. Molecular imaging is of key importance in cancer research and various metal complexes containing <sup>44</sup>Sc, <sup>64</sup>Cu, <sup>68</sup>Ga, <sup>86</sup>Y, <sup>89</sup>Zr positron emitters can be very useful in this activity.*

Környei J, Mikecz P, Tóth G. PET radiopharmaceuticals: Novelties and new possibilities. Hungarian Oncology 58:245–250, 2014

**Keywords:** <sup>18</sup>F- and <sup>11</sup>C-compounds, positron emitter metal isotopes, oncological diagnostics

Levelezési cím: Környei József, Izotóp Intézet Kft., Budapest, Konkoly Thege Miklós út 29–33.,  
telefon: +36-30-99-10-466, e-mail: kornyei@izotop.hu

Közlésre érkezett: 2014. szeptember 17. • Elfogadva: 2014. október 1.

## BEVEZETÉS

A pozitronemissziós tomográf (PET), illetve a ma már zárólag a kombinált képalkotást nyújtó PET/CT és PET/MR technika az onkológiai diagnosztikában a funkcionális leképezést teszi lehetővé, bepillantást adva a kóros képződmények létezési módjába, elhelyezkedésébe, kiterjedtségébe, molekuláris szintű kölcsönhatásaiba, anyagcseréjébe. A molekuláris kölcsönhatást (funkcionalitást) a betegnek beadott nanomennyiségű radiofarmakon teszi láthatóvá a pozitronsugárzásból keletkező annihilációs gammasugárzással készített képek révén.

## <sup>18</sup>F IZOTÓPPAL JELZETT RADIOFARMAKONOK ONKOLÓGIAI ALKALMAZÁSA

A mindennapi klinikai gyakorlatban a <sup>18</sup>F-fluorizotóppal jelzett dezoxiglükózt (FDG) használják a legtöbb primer tumor és metasztázisai vizsgálatára (1, 2), mert a PET-képek kvantitatív értékelésével a léziókban felvett FDG-mennyiség pontosan kiszámítható, amiből a tumorok malignitási foka, a betegség stádiuma is megállapítható. Jól lehet hazánkban a PET-vizsgálatok több mint 98%-a a hazai gyártóhelyeken előállított FDG-vel történik, újdonságot az egészségbiztosító(k) által támogatott indikációk kibővítése hozhatna, így ebben a dolgozatban az FDG-n kívüli lehetőségek bemutatását hangsúlyozzuk.

A pozitronsugárzó izotópok közül a <sup>18</sup>F-fluor előnyös tulajdonságai közül hármat emelhetünk ki:

I.) a 109,77 perces fizikai felezési időt (3), ami lehetővé teszi az előállító helytől távolabb elhelyezkedő PET/CT-kamerák <sup>18</sup>F-radiofarmakonokkal történő ellátását,

II.) a 635 keV maximális pozitronenergiát, ami a legkisebb a pozitronsugárzók között és ezáltal a legjobb felbontóképességű képek készítését biztosítja (3),

III.) a fluor kémiai tulajdonságait tekintve halogén elem, aminek következtében nagyon sokféle molekulába építhető be, melyekben a szén-fluor kémiai kötés metabolikus folyamatokban is stabil marad (4).

Jóllehet a fluor a <sup>18</sup>F-jelzett vegyületekben heteroatom, amely a fiziológiai, biokémiai kölcsönhatásokban szereplő „természetes” molekulákban nincs jelen, a fluorozott származékok – a legtöbb esetben ugyan részben megváltozott módon – részt vesznek ezekben a kölcsönhatásokban és alkalmasak azok képi megjelenítésére. A klinikai onkológiai diagnosztikában és a kutatásban használatos legfontosabb <sup>18</sup>F-radiofarmakonokat az 1. táblázatban mutatjuk be.

A <sup>18</sup>F-jelzett aminosavak közül a <sup>18</sup>F-DOPA legfontosabb tulajdonsága az onkológiai diagnosztika szempontjából az, hogy nemcsak a megnövekedett aminosavtranszportnak,

hanem a DOPA-dekarboxiláz enzim túltermelésének megfelelően fokozottan vevődik fel és dekarboxileződik a tumorsejtekben, mindenekelőtt a neuroendokrin tumorokban (5). A régóta ismert radiofluorozott tirozin és  $\alpha$ -metil-tirozin mellett újabb származék a <sup>18</sup>F-FET, amely a primer agytumороk (glióma, asztrocitóma, glioblasztóma) burjánzó sejtjeinek megnövekedett aminosav-forgalmában vesz részt, de a fehérjékbe nem épül be. Alkalmas a kezdeti és az előrehaladott agytumороk megkülönböztetésére (6), a műtét vagy a sugárterápia utáni kiújulás megállapítására (7), illetve az előrehaladott gliómák térfogatának meghatározására képalkotó eljárásban (8). Az L-aminosav-transzporterek mennyisége a tumoros folyamatokban megemelkedik a normális sejtekhez képest, ennek képi megjelenítése a <sup>18</sup>F-FACBC mesterséges aminosavval is történhet, különösen prosztatarákos betegek esetében (9).

A <sup>18</sup>F-FLT a jelzetlen alapvegyületével, a timidinnel és a <sup>11</sup>C-timidinnel ellentétben foszforileződés után nem épül be a DNS-be, viszont a megnövekedett timidin-kináz enzimaktivitás mértékében kötődik meg, megbízható prognózist nyújtva az agytumороk várható viselkedésére nézve (4). A <sup>18</sup>F-FLT-halmozódás utal ugyan a tumorsejtek proliferációjára, de nem tekinthető általános proliferációs indikátornak (10). Hasznos lehet a gyógyszeres kezelések monitorozásában annak ellenére, hogy statisztikailag bizonyított következtetéseket még nem lehet levonni az eddigi betegcsoportok és kezelések különbözősége miatt (11). A mellrák tumorsejtjeiben viszont ösztrogénreceptorok jelennek meg nagy mennyiségben, melyek e tumorok kemo-terápiás kezeléssel szembeni rezisztenciáját befolyásolják. A <sup>18</sup>F-FES-vizsgálatban az ösztrogénreceptorok leképezésével információ nyerhető a tervezett terápia várható hatásosságára nézve (12).

A kolin, mint pozitív töltésű negyedrendű amin, a sejtekbe a kolin-transzportereken keresztül lép be, ahol a kolin-kináz enzim aktivitásával arányosan foszforileződik és kötődik meg. Minél rosszindulatúbb egy daganat, annál nagyobb mértékű a kolin-kináz enzim túltermelése. Amíg az agytumороkban, a lassan növekedő prosztatarákban és a nyelöcsőrákban az FDG-felvétel nem eredményez megbízhatóan értékelhető képet, addig a <sup>18</sup>F izotóppal jelzett kolinszármazékok felvétele alkalmas az értékelésre (13). Biokémiai vizsgálatokkal megállapított prosztatarák, illetve kiújulás esetén, a <sup>18</sup>F-FCH PET képeket értékelve a lokálisan behatárolt áttétek megkülönböztethetők a távolabbi, szisztémás áttétektől, és ezáltal meghatározható a leghatásosabb terápiás stratégia (14). A másik kolinszármazék, a <sup>18</sup>F-FEC *in vitro* körülmények között kisebb mértékben foszforileződik a kolin-kináz enzim által, mint a <sup>18</sup>F-FCH, és a humán PC-3 sejttípusban is kisebb felvételt mutat (13). A prosztata-műtét utáni <sup>18</sup>F-FEC PET-vizsgálattal viszont megbízható-

1. táblázat. <sup>18</sup>F izotóppal jelzett vegyületek az onkológiai diagnosztikában

Radiofarmakon közismert rövid jelölése, neve	Kémiai név	Fiziológiai, biokémiai funkció	Klinikai indikáció az onkológia területén
<sup>18</sup> F-FDG	2-[ <sup>18</sup> F]-fluoro-2-dezoxi-D-glükóz	a sejtek cukorfogyasztásával arányos megkötődés	sokféle tumor/áttét leképezése, stádiumának meghatározása, terápiamonitorozás
<sup>18</sup> F-DOPA	6-[ <sup>18</sup> F]-fluoro-3,4-dihidroxi-fenilalanin	aminosavtranszportban való részvétel, dekarboxileződés	neuroendokrin tumorok leképezése, stádiummeghatározás
<sup>18</sup> F-FET	0-(2-[ <sup>18</sup> F]-fluoretil)-L-tirozin	aminosavtranszportban való részvétel	agytumorsok leképezése, glióma téréfogata-nak meghatározása
<sup>18</sup> F-FACBC	anti-1-amino-3-[ <sup>18</sup> F]-fluoro-ciklobutánsav	L-aminosav-transzporter szubsztátja	prosztatárak és áttéteinek leképezése
<sup>18</sup> F-FLT	3'-dezoxi-3'-[ <sup>18</sup> F]-fluorotimidin	megkötődés enzimatisos foszforileződéssel, sejtsztódás	agyttumor leképezése, prognózis, terápia korai monitorozása
<sup>18</sup> F-FES	16- $\alpha$ -[ <sup>18</sup> F]-fluoro- $\beta$ -ösztadiol	kötődés az ösztrogénreceptorokhoz	mellrák-diagnosztika, terápia stratégia felépítése
<sup>18</sup> F-FCH és <sup>18</sup> F-FEC	[ <sup>18</sup> F]-fluoro-kolin és 2-[ <sup>18</sup> F]-fluoretil-kolin	kolin-kináz-aktivitás növekedésével arányosan kötődik meg	prosztatárak és agytumorsok leképezése, prosztatarák műtét utáni nyirokcsomó-áttétének vizsgálata
<sup>18</sup> F-MISO és <sup>18</sup> F-FAZA	[ <sup>18</sup> F]-mizonidazol és [ <sup>18</sup> F]-fluorazomicin-arabinozid	redoxi-indikátorok, a hipoxiás sejtekben enzimatisos redukció folytán megkötődnek	hipoxiás területek feltérképezése terápia tervezéséhez
<sup>18</sup> F-EF5	2-(2-nitro-1H-imidazol-1-il)-N-(2,2,3,3,3-[ <sup>18</sup> F]-pentafluor-propil)-acetamid	redoxi-indikátor	hipoxia, terápia tervezés
<sup>18</sup> F-ANX-V	[ <sup>18</sup> F]-annexin-V: 320 aminosavból felépülő fehérje	apoptózisban a sejtfeleteti foszfátidil-szerinhez kötődik	terápia monitorozása
<sup>18</sup> F-ML-10	2-(5-[ <sup>18</sup> F]-fluoropentil)-2-metil-malonsav	apoptózisban a sejtfeleteti foszfolipidekhez kötődik	terápia monitorozása
<sup>18</sup> F-galaktó-RGD	2-[ <sup>18</sup> F]-fluoropropil-galaktó-(arginil-glicil-aszparagil-D-fenilalanil-ciklopeptid)	integrin $\alpha_3\beta_3$ receptorhoz kötődés, angiogenezis	személyre szabható tumorterápia tervezése
<sup>18</sup> F-fluorid	nátrium-[ <sup>18</sup> F]-fluorid	hidroxipatitba a képződés sebességével arányos beépülés	csontszcintigráfia, csontáttétek leképezése

ban mutathatók ki a nyirokcsomóáttétek, mint bármely más képkötő eljárásal, jóllehet a módszer alábecsüli az áttétek kiterjedtségét (15).

A daganatos megbetegedések kezelésénél a tumorsejtek oxigénhiányos állapota (hipoxia) nehéz feladatot jelent, mert a hipoxiás sejtek agresszívebbek, hajlamosabbak áttétek képzésére, ellenállóbbak a sugárkezeléssel szemben, illetve más kezelésnél sem kontrollálhatók; gyorsabbá válik a tumor kiújulása. Emiatt fontos a hipoxiás területek pontos körülhatárolása, melyre molekuláris szintű képkötésben nitro-imidazol-származékok (redoxi-indikátorok) használhatók. Az első ilyen vegyület a <sup>18</sup>F-MISO volt, melynek azonban mind a felvétele, mind a normális sejtekből való kiürülése túlságosan lassú ahhoz, hogy a hipoxiás területek kellő kontraszttal váljanak el a háttértől. Amennyiben azonban a nitro-imidazol csoporthoz öt szénatomos cukrot, arabinózt konjugálunk,

a kapott <sup>18</sup>F-jelzett vegyület, a <sup>18</sup>F-FAZA 2 órával a beadás után már kb. kétszeres aktivitást mutat a háttérhez képest (16), ami jelentős javulást hoz a képkötésben. A hipoxiás tumorterület/háttér aktivitásarány további javulását a <sup>18</sup>F-EF5 vegyülettel lehetett elérni (17).

Célszerű a daganatos megbetegedések kezelését még annak korai fázisában monitorozni, megerősíteni a kezelés helyességét vagy a váltás szükségességét. Hatásos kezelés akkor várható, ha az apoptotikus tumorsejtek már a terápia korai fázisában megjelennek. A „programozottan elhaló” sejtekben az egyébként sejtben belül jelen lévő foszfátidil-szerin a sejtfeletésre vándorol, ahol képes specifikusan megkötöni a 320 aminosavból felépülő annexin-V fehérjét, amely <sup>18</sup>F radioizotóppal is jelezhető (18). Nemcsak az annexin-V, hanem egy kis molekulatömegű malonsavanalóg, a <sup>18</sup>F-ML-10 is alkalmas lehet az apoptózis képi megjelenítésére. Ez a molekula szelektíven dúsul a folyamatosan depolarizált

membránú sejtekben, amelyek visszafordíthatatlanul elvezítették pH-szabályozó képességüket a foszfatidil-szerin sejt felszínre vándorlásának következtében (19).

Tumorok növekedésében, áttétek képződésében és az angiogenezisben az integrinreceptoroknak, köztük az  $\alpha\beta3$  receptoroknak van fontos szerepük. Utóbbi típushoz specifikusan kötődnek az arginin-glicin-aszparaginsav (RGD) építőköveket tartalmazó molekulák, melyeknek fluorozármazéka a  $^{18}\text{F}$ -galakto-RGD. Az  $\alpha\beta3$  receptorok képi megjelenítésének azért van klinikai jelentősége, mert az egyik leggyakrabban előforduló agresszív agytumornak, a glioblasztómának a kezelése olyan gyógyszerrel történhet, amely ezekhez a receptorokhoz kötődve fejt ki hatását (20).

A  $^{18}\text{F}$  nátrium-fluorid injekcióként beadva a csontban jelenik meg és a hidroxipatitba épül be, a hidroxil-ionok helyére. A beépülés sebessége arányos az oszteoblasztaktivitás következtében fellépő hidroxipatit-képződés sebességével. Ennek megfelelően a primer csonttumorkok és főleg a prosztata- és mellrák csontáttétjeinek PET-leképezésére alkalmas, a beadást követő 1 óra eltelté után (21).

## $^{11}\text{C}$ IZOTÓPPAL JELZETT VEGYÜLETEK ONKOLÓGIAI ALKALMAZÁSA

A  $^{11}\text{C}$  radioizotóp kémiai tulajdonságaiban megegyezik a természetben legnagyobb gyakorisággal előforduló (nem radioaktív)  $^{12}\text{C}$  izotóppal, emiatt a  $^{11}\text{C}$  bevitele egy molekulába nem okoz változást a kémiai sajátságokban. A klinikai kutatások széles területén rendkívül sok  $^{11}\text{C}$ -jelzett vegyületet kipróbáltak, a klinikai rutin szempontjából azonban korlátozó tényező a  $^{11}\text{C}$  izotóp 20,39 perces fizikai felezési ideje (3), mert ebből eredően az előállításnak rendkívül gyorsnak kell lennie, és a lassúbb kinetikájú folyamatoknak csak a korai fázisa vizsgálható. Mindemellett az onkológiai felhasználás szempontjából a 2. táblázatban feltüntetett három vegyület kiemelkedő jelentőségű azokban az esetekben, melyekben a  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-vizsgálat nem ad kielégítő

információt, és fontos körülmény az is, hogy ezek a  $^{11}\text{C}$ -vegyületek hazánkban törzskönyvezettek.

A  $^{11}\text{C}$ -metionint a leggyakrabban előforduló agytumorkok, a gliómák leképezésére használják, melyeknek mintegy fele rosszindulatú glioblasztóma. Megállapították, hogy a tumor továbbterjedésekor az aminosav-metabolizmus révén történő  $^{11}\text{C}$ -metionin-felvétel és az immunhisztokémiai módszerrel igazolt angiogenezis között szoros összefüggés áll fenn (22).

A  $^{11}\text{C}$ -acetátot elsősorban a nagy számban előforduló, lassan növekvő prosztatarák esetén alkalmazzák, mert nagy érzékenységgel és fajlagossággal vevődik fel mind a primer tumorban, mind a kiújulásokban, illetve a nyirokcsomó-, továbbá a csontáttétekben. Májrák esetén meg lehet különböztetni a  $^{11}\text{C}$ -acetát PET-vizsgálattal a tumort a jóindulatú fokális noduláris hiperpláziától. További alkalmazások: vese- és hólyagrák, bronchioloalveoláris karcinóma, jól differenciált adenokarcinóma, illetve agytumorkok vizsgálata (23).

A  $^{11}\text{C}$ -kolin indikációs területe – a  $^{18}\text{F}$ -kolin elsődleges indikációjával megegyezően – a prosztatarák és áttéteinek (nyirokcsomó, csont) leképezése. A  $^{11}\text{C}$ -kolin-vizsgálat különösképpen akkor ajánlott, ha a prosztataspecifikus antigén (PSA) szintjének változása várhatóan gyors kinetikájú, azaz a visszaesés kockázata nagy, jóllehet a mérés időpontjában a PSA-szint még alacsony (24).

## POZITRONSUGÁRZÓ FÉMEK AZ ONKOLÓGIAI DIAGNOSZTIKAI KUTATÁSBAN

Amíg a  $^{11}\text{C}$ -jelzett vegyületeknél a biospecifikus molekula teljesen azonos, a  $^{18}\text{F}$ -jelzettekénél pedig nagyrészt hasonló szerkezetű a jelzetlen vegyületekéhez képest, addig fémek beépítése egy ismert molekulába vagy kelátképző atomcsoportokon keresztül lehetséges (a szerkezet lényeges megváltoztatásával), vagy magának a (tervezett) fémkomplexnek kell olyan tulajdonságokkal rendelkeznie, amely képessé

**2. táblázat.** A három legfontosabb,  $^{11}\text{C}$ -izotóppal jelzett vegyület az onkológiai diagnosztikában

Radiofarmakon közismert rövid jelölése, neve	Kémiai név	Fiziológiai, biokémiai funkció	Klinikai indikáció az onkológia területén
$^{11}\text{C}$ -MET	L-([ $^{11}\text{C}$ ]-metil)-metionin	aminosavtranszport és fehérjeszintézis, metilcsoport-átvitel	agytumorkok kiterjedésének, kiújulásának vizsgálata; terápiakövetés
$^{11}\text{C}$ -acetát	nátrium-[ $^{11}\text{C}$ ]-acetát	metabolizmus acetyl-coenzim-A enzimmel, illetve a tumorokban túltermelődő zsírsavszintetáz enzimmel	prosztatárak; máj-, vese-, hólyag- és tüdőrák; agytumorkok vizsgálata*
$^{11}\text{C}$ -kolin	(N-[ $^{11}\text{C}$ ]-metil)-kolin	kolin-kináz-aktivitás növekedésével arányosan kötődik meg	prosztatárak kiújulásának vizsgálata

\*eddig viszont csak kardiológiai indikációval került törzskönyvezésre

3. táblázat. Példák pozitronsugárzó fémkomplex radiofarmakonokra az onkológiai diagnosztikai kutatásban

Fémizotóp és fizikai felezési ideje	Radiofarmakon	Fiziológiai, biokémiai funkció	Klinikai indikáció az onkológiai kutatás területén
<sup>44</sup> Sc, 3,97 óra	<sup>44</sup> Sc-DOTA-(ciklo-RGD) <sub>2</sub> peptid	integrin αvβ <sub>3</sub> -receptorhoz kötődés	angiogenezis, áttétképződés
<sup>64</sup> Cu, 12,70 óra	<sup>64</sup> Cu-TETA-oktreotid peptid	szomatostatinreceptorhoz kötődés	szomatostatinreceptort hordozó tumorok
	<sup>64</sup> Cu-DOTA-cetuximab monoklonális antitest	antigénhez kötődés	kolorektális karcinóma
	<sup>64</sup> Cu-DOTA-nanorészecskék (pl. vasoxid-, arany-, liposzóma-, polietilén-glikol-alapúak)	hordozók receptorspecifikus peptidekhez	peptid típusa szerint különféle
	<sup>64</sup> Cu-ATSM (tioszemikarbazon-származék)	intracelluláris redoxi-indikátor	hipoxiás területek leképezése
<sup>68</sup> Ga generátor-izotóp, 67,71 perc; a <sup>270</sup> 95 nap felezési idejű <sup>68</sup> Ge leányeleme	<sup>68</sup> Ga-DOTA-TOC vagy <sup>68</sup> Ga-DOTA-TATE (oktreotid-származék peptidek)	szomatostatinreceptorhoz kötődés	szomatostatinreceptort hordozó tumorok
	<sup>68</sup> Ga-DOTA-bombezid peptid	GRP-receptor-kötődés	mell- és prosztatarák, kissejtes tüdőrák
	<sup>68</sup> Ga-DOTA-hEGF humán epidermális növekedési faktor specifikus peptidje	hEGF-receptorhoz kötődés	fej- és nyaki tumorok, tüdő-, mell-, ovárium- és uroteliális tumorok, kolorektális karcinóma
	<sup>68</sup> Ga-DOTA- (vagy -NOTA-) (ciklo-RGD) oligomer peptid, n=1, 2, 4	integrin α <sub>v</sub> β <sub>3</sub> -receptorhoz kötődés	angiogenezis, áttétképződés
	<sup>68</sup> Ga-PSMA ligandum: Glu-NH-CO-NH-Lys-(Ahx)-[ <sup>68</sup> Ga]-HBED-CC	kötődés prosztataspecifikus membránantigénhez	prosztatarák és áttéteinek leképezése
	<sup>68</sup> Ga-BPAMD, a DOTA aminometilén-biszfoszfónát származéka	hidroxiapatitba történő beépülés	csontszcintigráfia, csontáttétek leképezése
<sup>86</sup> Y, 14,74 óra	<sup>86</sup> Y-DOTA-TOC (oktreotid-származék) peptid	szomatostatinreceptorhoz kötődés	szomatostatinreceptort hordozó tumorok
	<sup>89</sup> Zr, 3,27 nap	<sup>89</sup> Zr-DFO-trastuzumab monoklonális antitest	humán epidermális növekedési faktor receptor-2 (HER2) kötődés
<sup>89</sup> Zr-DFO-rituximab monoklonális antitest		CD20 antigénhez kötődés	non-Hodgkin-limfóma

DOTA: 1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán-1,4,7,10-tetraacetsav; TETA: 1,4,8,11-tetraaza-ciklotetradekán-1,4,8,11-tetraacetsav; ATSM: diacetil-2,3-bisz-(N-metil-3-tioszemikarbazon); NOTA: 1,4,7-triaza-ciklododekán-1,4,7-triacetsav; HBED-CC: N,N'-bisz[2-hidroxi-5-(karboxietil)-benzil]-etilén-diamin-N,N'-diacetsav; BPAMD: 4-[bisz(foszfono-metil)-karbamoil]-metil-1,4,7,10-tetraaza-ciklododekán-1,7,10-triacetsav; DFO: deszferrioxamin-B, azaz N'-[5-(acetil-(hidroxil)-amino)-pentil]-N-[5-[(4-[(5-amino-pentil)-(hidroxil)-amino]-4-oxobutanoil)-amino]-pentil]-N-hidroxiil-szukcinimid

teszi a megfelelő biokémiai, fiziológiai folyamatokban való részvételre. A pozitronsugárzó fémek alkalmazását az onkológiai diagnosztikában két tényező indokolja:

I.) a 2 óránál hosszabb fizikai felezési idő, amennyiben szükség van a beadáshoz képest több óra múlva történő leképezésre,

II.) a radioizotóp azonnali hozzáférhetőségének biztosítása, azaz a besugárzásnak és a besugárzott anyag feldolgozásának időbeli elkülönítése a PET-vizsgálattól. Ehhez izotópgenerátorra, egy olyan berendezésre van szükség, amely azt a hosszú fizikai felezési idejű radioizotópot tartalmazza megkötött formában, amely spontán módon a kívánt radioizotóppá (leányelemmé) bomlik, és amelyről a leányelem a felhasználás helyszínén könnyen, gyorsan, jelzésre alkalmas gyógyszerformában elválasztható.

A mai klinikai kutatásban használt, pozitronsugárzó fémekeket tartalmazó radiofarmakonokra vonatkozó példákat a 3. táblázatba foglaltuk össze. A radiofarmakonok nevében az izotóp jele után annak a komplexképzőnek (kelátornak) a rövid jelölése szerepel, amely a radioizotópot megköti. A kelátorok kémiai nevét a táblázat alatt adjuk meg.

A <sup>44</sup>Sc a <sup>44</sup>Ti izotóp leányeleme, azonban ez nem jelenti azt, hogy a <sup>44</sup>Ti/<sup>44</sup>Sc-generátor kezelése egyszerű lenne, mert a <sup>44</sup>Ti felezési ideje 60,0 év. A <sup>44</sup>Sc viszont ugyanúgy háromértékű fém, mint a <sup>68</sup>Ga vagy a <sup>86</sup>Y, így ezekkel az izotópokkal megvalósítható, hogy ugyanazt a ligandumot (DOTA-TOC) jelezve végezhesünk PET-leképezést, amellyel majd a <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC terápiát hajtják végre (25–27).

A pozitronsugárzó rézizotópok közül a 12,70 óra fizikai felezési idejű <sup>64</sup>Cu annak ellenére kiemelkedő fontosságú,

hogy a viszonylag kis pozitronhozam miatt a képképzés kevésbé jó minőségű. A felezési idő ugyanis lehetővé teszi a másnapi leképezést, ami jelzett peptidek, monoklonális antitestek, nanorészecskék és a hipoxiaágensek esetén szükséges lehet (28). A  $^{68}\text{Ga}$  izotóp a 67,71 perces fizikai felezési idejével csak a viszonylag korai képkészítésre ad lehetőséget, viszont „bármikor rendelkezésre álló” PET-izotópként jelenik meg a gyakorlat számára a  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generátorok törzskönyvezését és elterjedését követően. Éppen emiatt intenzív kutatás folyik a  $^{68}\text{Ga}$ -jelzett peptidek és más kismolekulák területén (26). A neuroendokrin tumorok leképezésére alkalmas  $^{68}\text{Ga}$ -oktreotid-származékok mellett kiemelkedik a  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA ligandum, amely a prosztaták és áttéteinek vizsgálatánál több információt nyújthat, mint a  $^{11}\text{C}$ -acetát vagy a  $^{18}\text{F}$ -kolin.

Amennyiben jelzett monoklonális antitestekkel kívánunk immunreakció alapján PET-vizsgálatot végezni, szükség van a radiofarmakon beadását követő néhány nap utáni képekre is. A  $^{89}\text{Zr}$  izotóp a 3,27 napos fizikai felezési ideje miatt a legalkalmasabb erre, különösen a nagy stabilitást biztosító deszferrioxamin-B kelátorral, amelyet továbbépítve monoklonális antitestekhez kötnek (30).

A felsorolt példák közül látható, hogy az onkológiai indikációjú PET-radiofarmakonok kutatása utat nyit a tumorok molekuláris szintű patofiziológiája egyre jobb megismeréséhez, a betegek sikeresebb kezeléséhez és a terápia nyomonkövetéséhez. E radiológyszerek többségének alkalmazása azonban korlátozott, hazánkban csak a  $^{18}\text{F}$ -FDG,  $^{11}\text{C}$ -metionin,  $^{11}\text{C}$ -acetát és  $^{11}\text{C}$ -kolin törzskönyvezett készítmény. Más kérdés, hogy az EU számos más országában a helyi PET-radiofarmakon-felhasználás nem igényel törzskönyvezést.

## IRODALOM

1. Elsinga PH. Present and future of PET-radiopharmaceuticals. *Nucl Med Rev* 15(Suppl C):C13–16, 2012
2. Shukla AK, Kumar U. Positron emission tomography: An overview. *J Med Phys* 31:13–21, 2006
3. Holland JP, Williamson MJ, Lewis JS. Unconventional nuclides for radiopharmaceuticals. *Mol Imaging* 9:1–20, 2010
4. Coenen HH, Elsinga PH, Iwata R, et al. Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond  $^{18}\text{F}$ -FDG for use in oncology and neurosciences. *Nucl Med Biol* 37:727–740, 2010
5. Caroli P, Nanni C, Rubello D, et al. Non-FDG PET in the practice of oncology. *Indian J Cancer* 47:120–125, 2010
6. Hutterer M, Nowosielski M, Putzer D, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-L-tyrosine PET: a valuable diagnostic tool in neuro-oncology, but not all that glitters is glioma. *Neuro Oncol* 15:341–351, 2013
7. Dunet V, Rossier C, Buck A, et al. Performance of  $^{18}\text{F}$ -fluoro-ethyl-tyrosine ( $^{18}\text{F}$ -FET) PET for the differential diagnosis of primary brain tumor: a systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med* 53:207–214, 2012
8. Nowosielski M, DiFranco MD, Putzer D, et al. An intra-individual comparison of MRI,  $^{18}\text{F}$ -FET and  $^{18}\text{F}$ -FLT PET in patients with high-grade gliomas. *PLOS One* 9:e95830, 2014
9. Turkbey B, Mena E, Shih J, et al. Localized prostate cancer detection with  $^{18}\text{F}$  FACBC PET/CT: comparison with MR imaging and histopathologic analysis. *Radiology* 270:849–856, 2014
10. McKinley ET, Ayers GD, Smith RA, et al. Limits of  $^{18}\text{F}$ -FLT PET as biomarker of proliferation in oncology. *PLOS One* 8:e58938, 2013
11. Dunphy MPS, Lewis JS. Radiopharmaceuticals in preclinical and clinical development for monitoring of therapy with PET. *J Nucl Med* 50:106S–121S, 2009
12. Bensch F, van Kruchten M, Lamberts LE, et al. Molecular imaging for monitoring treatment response in breast cancer patients. *Eur J Pharmacol* 717:2–11, 2013
13. DeGrado TR, Baldwin SW, Wang S, et al. Synthesis and evaluation of  $^{18}\text{F}$ -labeled choline analogs as oncologic PET tracers. *J Nucl Med* 42:1805–1814, 2001
14. Beheshti M, Haim S, Zakavi R, et al. Impact of  $^{18}\text{F}$ -choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical recurrence: influence of androgen deprivation therapy and correlation with PSA kinetics. *J Nucl Med* 54:1–8, 2013
15. Tilki D, Reich O, Graser A, et al.  $^{18}\text{F}$ -fluoroethylcholine PET/CT identifies lymph node metastasis in patients with prostate-specific antigen failure after radical prostatectomy but underestimates its extent. *Eur Urol* 63:792–796, 2013
16. Lopci E, Grassi I, Chiti A, et al. PET radiopharmaceuticals for imaging of tumor hypoxia: a review of the evidence. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 4:365–384, 2014
17. Chitneni SK, Bida GT, Yuan H, et al.  $^{18}\text{F}$ -EF5 PET imaging as an early response biomarker for the hypoxia-activated prodrug SN30000 combined with radiation treatment in a non-small cell lung cancer xenograft model. *J Nucl Med* 54:1339–1346, 2013
18. Yagle KJ, Eary JF, Tait JF, et al. Evaluation of  $^{18}\text{F}$ -annexin V as a PET imaging agent in an animal model of apoptosis. *J Nucl Med* 46:658–666, 2005
19. Höglund J, Shirvan A, Antoni G, et al.  $^{18}\text{F}$ -ML-10, a PET tracer for apoptosis: first human study. *J Nucl Med* 52:720–725, 2011
20. Schnell O, Krebs B, Carlsen J, et al. Imaging of integrin  $\alpha\text{v}\beta\text{3}$  expression in patients with malignant glioma by  $^{18}\text{F}$ -galacto-RGD positron emission tomography. *Neuro Oncol* 11:861–870, 2009
21. Czernin J, Satyamurthy N, Schiepers C. Molecular mechanisms of bone  $^{18}\text{F}$ -NaF deposition. *J Nucl Med* 51:1826–1829, 2010
22. Ullrich RT, Kracht L, Brunn A, et al. Methyl-L- $^{11}\text{C}$ -methionine PET as diagnostic marker for malignant progression in patients with glioma. *J Nucl Med* 50:1962–1968, 2009
23. Grassi I, Nanni C, Allegri V, et al. The clinical use of PET with  $^{11}\text{C}$ -acetate. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2:33–47, 2012
24. Picchio M, Castellucci P. Clinical indications of  $^{11}\text{C}$ -choline PET/CT in prostate cancer patients with biochemical relapse. *Theranostics* 2:313–317, 2012
25. Hernandez R, Valdovinos HF, Chakravarty R, et al.  $^{44}\text{Sc}$ : An attractive isotope for peptid-based PET imaging. *Mol Pharmaceutics* 11:2954–2961, 2014
26. Velikyan I. Prospective of  $^{68}\text{Ga}$ -radiopharmaceutical development. *Theranostics* 4:47–80, 2014
27. Nayak TK, Brechbiel MW.  $^{86}\text{Y}$  based PET radiopharmaceuticals: radiochemistry and biological applications. *Med Chem* 7:380–388, 2011
28. Anderson CJ, Ferdani R. Copper-64 radiopharmaceuticals for PET imaging of cancer: advances in preclinical and clinical research. *Cancer Biother Radiopharm* 24:379–393, 2009
29. Afshar-Oromich A, Malcher A, Eder M, et al. PET imaging with a  $^{68}\text{Ga}$ -gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:486–495, 2013
30. Fischer G, Seibold U, Schirmacher R, et al.  $^{89}\text{Zr}$ , a radiometal nuclide with high potential for molecular imaging with PET: chemistry, applications and remaining challenges. *Molecules* 18:6469–6490, 2013