

2020 onkológiai PET-radiógyógyszerei a klinikumban és a kutatásban

MIKECZ PÁL^{1*}, FEKETE ANIKÓ^{2*}, TÓTH GYULA³, KÖRNYEI JÓZSEF⁴, BALI TIBOR⁵, CSERVENYÁK TIBOR⁵, BORBÉLY KATALIN⁶

¹Chem PET Bt., ²Debreceni Egyetem ÁOK, Orvosi Képző Intézet, Nukleáris Medicina nem Önálló Tanszék, Debrecen, ³Pozitron-Diagnosztika Kft., ⁴Izotóp Intézet Kft., ⁵Medicopus Nonprofit Kft., Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház, Kaposvár, ⁶Országos Onkológiai Intézet, Budapest, PET/CT Ambulancia

*a két szerző hozzájárulása a cikkhez egyenértékű

Levelezési cím:

Mikecz Pál, Chem PET Bt., 4030 Debrecen, Szeged utca 18.,
e-mail: mcpalmc@gmail.com; tel.: +36205258779

Közlésre érkezett:

2020. január 29.

Elfogadva:

2020. február 20.

A személyre szabott gyógyításban a „PET-alapú” molekuláris képalkotás jelentős szerepet játszik. Folyamatosan új radiógyógyszerek jelennek meg a mindennapi gyakorlatban a betegségek felderítésében, és a terápia hatásosságának felmérésében. A radiógyógyszer-fejlesztésekben az utóbbi években a teragnosztikus alkalmazások kerültek előtérbe. A cikk ismerteti a neuroendokrin és prosztatadaganatok diagnosztikájához szükséges, valamint a fibroblasztaktivációs protein gátló ¹⁸F és ⁶⁸Ga izotópokkal jelzett radiógyógyszereket. A fémes radioizotópok [⁴⁴Sc, ⁶⁴Cu, ⁵²Mn, ⁸⁶Y, ⁸⁹Zr] egyre szélesebb választéka segít kielégíteni az új biomarkerek iránti igényt, és jelentősen elősegíti a PET-radiofarmakonok új generációjának a bevezetését. *Magy Onkol* 64:104–111, 2020

Kulcsszavak: ¹⁸F és ⁶⁸Ga izotópok, radiógyógyszerek, fémes izotópok, onkológiai diagnosztika

„PET based” molecular imaging has significant role in personalized medicine. New radiopharmaceuticals are continuously introduced into the daily practice of detecting diseases and assessing the effectiveness of therapy. In recent years theragnostic applications have come to the forefront of radiopharmaceutical development. This article discusses, among others, radiopharmaceuticals labelled with ¹⁸F and ⁶⁸Ga isotopes required for the diagnosis of neuroendocrine and prostate tumours, furthermore the inhibitors of the fibroblast activation protein. The increasing variety of metallic radioisotopes [⁴⁴Sc, ⁶⁴Cu, ⁵²Mn, ⁸⁶Y, ⁸⁹Zr] will help meet the need for new biomarkers and will greatly facilitate the introduction of the new generation of PET radiopharmaceuticals.

*Mikecz P, Fekete A, Tóth G, Környei J, Bali T, Cservenyák T, Borbély K. Oncology PET radiopharmaceuticals in clinic and research in 2020. *Magy Onkol* 64:104–111, 2020*

Keywords: ¹⁸F and ⁶⁸Ga isotopes, radiopharmaceuticals, metal isotopes, oncological diagnostics

BEVEZETÉS

A modern orvostudomány korszakában a személyre szabott kezelés gyorsan válhat a terápia alapvető céljává, és ebben a molekuláris képalkotás jelentős szerepet játszhat. Az onkológusok számára a PET/CT(MR) a terápia előtti állapot felmérésében, a terápia tervezésében és a terápiás válasz értékelésében nyújthat segítséget. A nukleáris képalkotás jelenleg még felbecsülhetetlen és nem kiváltható előnye a hagyományos radiológiai eljárásokkal szemben, hogy az élő szervezetben, nem invazív módon jeleníti meg az anyagcsere-folyamatokat, az apoptózist, a sejtprolifерációt, a különböző transzportereket és receptorrendszereket, az oxigénmetabolizmust, a gének expresszióját stb.

A PET/CT és PET/MR vizsgálatok elvégzéséhez nélkülözhetetlen radiogógyyszerek palettáján a [¹⁸F]FDG mellett számos más jól bevált, de sokkal ritkábban használt nyomjelző is megtalálható. Az ilyen radiofarmakonok használatát azok korlátozott elérhetősége gyakran megnehezíti. A PET-radiogógyyszerek előállítására kezdetben kizárólag egyetemi, kórházi kutatóhelyeken történt. Amikor a vizsgálóhelyek és a vizsgálatok száma rohamosan emelkedett, speciális, PET-radiogógyyszerek előállítására szakosodott cégek is megjelentek. Ennek hatására a gyógyszerügyi hatóságok bevezették a helyes gyógyszergyártási gyakorlat (GMP) alkalmazását a kis létszámú laboratóriumokban is. Több országban – így Magyarországon is – a PET-radiogógyyszerek humán rutin betegevizsgálatra való alkalmazását forgalomba hozatali engedély megszerzéséhez kötötték. Forgalomba hozatali engedélyt vagy a megalapozott felhasználáson (well established use, WEU) alapuló egyszerűsített engedélyezés szerint, vagy teljes gyógyszerbeadvány alapján lehet megszerezni. Az utóbbi esetben teljes körű preklinikai és klinikai vizsgálatokat is el kell végezni a beadvány benyújtása előtt, aminek anyagi vonzatát csak tökeerős gyógyszergyártók engedhetik meg maguknak. WEU jogalap esetében a nem klinikai és klinikai vizsgálatok helyett az önálló beadványoknál elvárt részletességű és teljességű szakirodalmi összeállítást és az abban elérhető adatok kritikus értékelését kell benyújtani.

Ezzel szemben több országban (pl. Németország, Olaszország) az orvos maga is dönthet radioaktív izotóppal jelzett új kísérleti készítményekkel történő diagnosztikai/terápiás vizsgálatok alkalmazásáról, ha szakmai alapon úgy ítéli meg, hogy ez használhat a páciensének a legjobb kezelési mód megállapításához.

A helyzet mára annyiban változott, hogy Magyarországon is lehetőség van *ex tempore* előállított radiogógyyszerek alkalmazására a Gyógyszertörvény (2005. évi XCV. törvény) 2018. 01. 18-tól hatályos módosítása alapján. Ilyen radiogógyyszerek előállítása az európai gyógyszerkönyv 07/2016:2902 (Kémiai kiindulási anyagok radiogógyyszer gyártásához), 07/2016:0125 (Radiogógyyszer-készítés) 04/2016:51900 (Radiogógyyszerek *ex tempore* előállítása) cikkelyei alapján lehetséges. *Ex tempore* előállítási engedéllyel Magyarországon jelenleg csak a Pozitron-Diagnosztika Kft. rendelkezik a [¹⁸F]-JK-PSMA-7

elnevezésű PET-radiogógyyszer készítésére. Az ilyen módon előállított radioaktív gyógyszerek listája dinamikusan bővíülhet a közeljövőben. Egy másik fontos tényező a vizsgálatok finanszírozása. Hazánkban egyelőre szinte csak a [¹⁸F]FDG-vel végezhető vizsgálatok egy szűk területét téríti a NEAK. Az új radiogógyyszerek bevezetése igen sürgető, bár ez jelenleg nem valósulhat meg gazdaságossági alapon.

Ma Magyarországon 8-féle onkológiai célú PET-radiogógyyszer és egy ⁶⁸Ga jelölésre alkalmas kit rendelkezik forgalomba hozatali engedéllyel. Ezekből a [¹⁸F]FDG-n kívül öt radiogógyszert, nevezetesen a [¹⁸F]FDOPA-t, a [¹⁸F]fluorokolint, a [¹⁸F]FET-t, a [¹¹C]metionint és a [¹¹C]kolint használják a PET-laborok. A nem [¹⁸F]FDG radiogógyszerekkel végzett vizsgálatok aránya az ilyen nyomjelzőkkel rendelkező intézményekben (Medicopus Nonprofit Kft., Debreceni Egyetem) kb. 5–7%. Ez, bármennyire is meglepő, csak kevéssel van elmaradva a fejlettebbnek mondható országok gyakorlatától. Például a zürichi egyetemi kórházban a négy nem [¹⁸F]FDG molekulával végzett onkológiai PET-vizsgálatok aránya kb. 7%. Ugyanakkor az is igaz, hogy ezekben az országokban az onkológiai PET-vizsgálatok mellett sok kardiológiai és neurológiai vizsgálatot is végeznek. Ritkán kerül sor a [¹⁸F]nátriumfluorid-injekció alkalmazására, míg az Axumin (fluciclovin, [¹⁸F]FACBC anti-1-amino-3-[¹⁸F]-fluoro-ciklobutánsav), illetve a SomaKit TOC ([⁶⁸Ga]edotreotid) tudomásunk szerint még nem került felhasználásra.

KLINIKAI FELHASZNÁLÁS

A klinikai felhasználásra szolgáló radiogógyszereket részben egyetemeken és kórházakban, részben pedig az erre szakosodott vállalkozásokban állítják elő. Jelölő izotópként a kedvező fizikai és kémiai tulajdonságaiknak köszönhetően leggyakrabban a ¹¹C, ¹⁸F és ⁶⁸Ga izotópokat használják. A szén-11 izotóp fizikailag és kémiailag ideális nyomjelző, de 20 perces felezési ideje korlátozza az alkalmazhatóságát. A gallium-68 izotóp széles körű használatát a kereskedelmi forgalomban kapható ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generátor elterjedésének köszönheti, mivel a radiogógyszereket olyan vizsgálóhelyeken is elő lehet állítani, ahol nincs közvetlen hozzáférés a rövid felezési idejű ciklotronizotópokhoz. A ⁶⁸Ga nagyban hozzájárult a makrociklusos vegyületek kémiájának fejlődéséhez, mára a klasszikus DOTA mellett számos kelátor (NOTA, NODAGA, TRAP, HBED-CC, AZTAA, DATA) vált hozzáférhetővé a radiokémiai fejlesztésekben. A generátorból nyerhető aktivitás (maximum 2 GBq) és a ⁶⁸Ga rövid felezési ideje (68 perc) miatt egy szintézisből maximum 3 vizsgálat végezhető el. A kibocsátott pozitronok nagy energiája miatt képfelbontása gyengébb, ami a diagnosztikai pontosságot és a félkvantitatív kiértékelést nehezítheti meg. A ¹⁸F izotóp felezési ideje (110 perc), pozitronjainak hatótávolsága, kémiai sokoldalúsága miatt a legelterjedtebben alkalmazott izotóp. A ¹⁸F izotóppal végzett radioaktív szintézisekben nagy aktivitású tételek állíthatók elő, ami lehetővé teszi nagyszámú beteg vizsgálatát akár távolabbi vizsgálóhelyeken is. Ezek

előállításához ciklotronlaboratóriumra van szükség, ezenkívül a ^{18}F izotóppal végzett radiokémiai szintézisek általában bonyolultabbak és időigényesebbek a fémizotópokkal végzett műveletekhez képest. A jelenlegi trend általában az, hogy az új radiógyógyszerek először galliumjelöléssel kerülnek bevezetésre, majd később szintetizálják a fluor-18 izotóppal jelölt változatokat is.

A korábban megjelent összefoglaló [1] óta nagymértékben elterjedt a peptidreceptor radionuklid terápia (PRRT), ami a diagnosztikával szemben is új követelményeket támasztott. Új radiógyógyszereket fejlesztettek ki, amelyek a kapcsolt radioizotóptól függően egyaránt használhatók diagnosztikára és terápiára (teragnosztikus radiofarmakonok).

Szomatostatinanalógok

A neuroendokrin daganatok (NET) leggyakrabban a tüdő vagy a gyomor-bél rendszer neuroendokrin sejtjeiből alakulnak ki, 40/1 000 000 új esettel számolva évente. A NET többsége szomatostatinreceptorokat expresszál, amelyek PET molekuláris képalkotással diagnosztikai pontossággal detektálhatók. Több mint tíz éve rendelkezésre állnak ^{68}Ga izotóppal jelölt szomatostatinanalógok (^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE és ^{68}Ga -DOTANOC [2]) amelyek nagy érzékenységgel és specifitással (>90%) [3] bírnak. A szomatostatinanalógot alkalmazó PET-vizsgálatok fő indikációi:

- endokrin daganatok lokalizálása és stádiumbeosztása,
- ismeretlen primer daganatok kimutatása,
- szomatostatinreceptor-terápiára való alkalmasság megállapítása,
- stádiumbeosztás kontrollja terápia közben.

A szomatostatinreceptor PET-vizsgálata a NET stádiumbeosztása és terápiatervezése szerves részét képezi az Európai Neuroendokrin Tumor Társaság (ENETS) irányelvei alapján, és a hasnyálmirigy-daganat lokalizációjának és stádium meghatározásának fontos része [4]. Ebben a vegyületcsaládban is elindult a fluorral jelzett analógok kutatása [5]. Napjainkban már több molekula került humán alkalmazásra. A jelölések egy jelentős részében olyan prosztetikus csoportokon keresztül csatolták a ^{18}F izotópot, amelyeket korábban még nem alkalmaztak. Alumíniumfluorid-komplex segítségével állították elő a [^{18}F]AlF-NOTA-oktreotidot [6], valamint szilíciumfluorid-akceptor felhasználásával szintetizálták a [^{18}F]SiFAlin-TATE molekulát [7]. A két radiógyógyszerrel végzett vizsgálatok bizonyították e radiofarmakonok egyenértékűségét/szuperioritását a hagyományos, galliummal jelölt molekulákkal összehasonlítva, amit a „hónap képei” cikkek is megerősítettek [8, 9]. Bóralapú ammónium-metil-trifluorborát segítségével állították elő a [^{18}F]AmBF3-TATE radiofarmakont [10], amellyel Kanadában klinikai kísérletet indítanak.

Fibroblasztaktiváló protein inhibitorok

A szövetek és sejtek mindegyike tartalmaz fibroblasztaktiváló proteint (FAP), amely főként az osztódó szövetekben aktív (cirrózis, fibrotikus betegségek, oszteoarthritis, reumatoid

arthritis, keloidózis, sebgyógyulás). A FAP jelentős mértékben expresszálódik a humán epiteliális daganatok 90%-ának aktivált stromális fibroblasztjain és pericitáin. A FAP-expresszió elősegíti a tumorigenezist, és a FAP gátlása csökkentheti a tumor növekedését [11]. A FAP alacsony expressziót mutat a legtöbb normális szervben, így ígéretes a képalkotás és az endoradioterápia szempontjából. Kifejlesztettek egy N-[4-kinolinoil]-Gly-[2-cianopirrolidin] vázon alapuló vegyületcsaládot (FAPI), amely hatásos inhibitora ennek a fehérjének [12]. A vegyületcsaládból a FAPI-2 és FAPI-4 vegyületeket megjelölték ^{68}Ga izotóppal. Ezeket a radiógyógyszereket 28 különböző daganatlokalizációban tesztelték. Emlő-, nyelöcső-, tüdő-, hasnyálmirigy-, fej-nyaki és vastagbélrák esetében szignifikánsan nagy, a [^{18}F]FDG-ét meghaladó halmozódást tapasztaltak a PET/CT vizsgálatokban. Ez új alkalmazásokat nyithat a tumorok noninvazív jellemzésében és stádiumbeosztásában. Mivel a FAPI-nyomjelzők tartalmazzák az univerzális DOTA kelátort, a teragnosztikus alkalmazhatóságuk is megvalósíthatónak tűnik, ha a ligandumot megfelelő terápiás radionukliddal jelölik meg [13, 14]. A FAPI-nyomjelzők hatékony endoradioterápiás felhasználását korlátozhatja azok viszonylag rövid daganatszövet-kötődési ideje [15]. Kifejlesztették a molekulacsalád fluor-18 izotóppal jelölt változatát is (FAPI-74), ami e vizsgálati típus szélesebb körű elterjedését biztosíthatja [16]. Ilyen irányú kutatásokban hazai előállítók is részt vesznek a jövőben (állami támogatással rendelkező, radiofarmakon-fejlesztéssel foglalkozó projekt kapcsán, 2019-1.1.1-PIACI-KFI-2019-00194). Az ebbe a családba tartozó egyes molekulák igen fontos szerephez juthatnak a PET-diagnosztikában.

Radiógyógyszerek a prosztatarák diagnosztikájában

A prosztatarák diagnosztikája hosszú éveken át a ^{11}C és ^{18}F izotópokkal jelzett kolin, illetve a [^{11}C]acetát radiógyógyszerekkel történt. 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 [1]. Ezt követően jelent meg egy új radiógyógyszer, a ^{18}F izotóppal jelölt Axumin (anti-1-amino-3- ^{18}F]fluor-ciklobután-1-karbonsav [FACBC]), amelynek forgalomba hozatalát az FDA és az EMA is engedélyezte. Ennek a molekulának a széleskörű elterjedését a néhány éve megjelent prosztataspecifikus membránantigén (PSMA) inhibitorok megjelenése hátráltatja, annak ellenére, hogy e radiógyógyszer használatáról az európai és észak-amerikai nukleáris medicina társaságok közös irányelvet is megjelentettek [17].

A PSMA-t először a dűlmirigyben fedezték fel az LNCaP prosztataráksejtek sejtmembránjából származó 7E11-C5.3 IgG1 monoklonális antitest felhasználásával [18]. A PSMA II. típusú integrált membránfehérje, amely nagy specifitással bír a prosztata hámsejtjeire, és ellentétben más prosztatahoz köthető molekulákkal (prosztataspecifikus antigén,

prostatata savas foszfatáz) nem szekretálódik. A PSMA egyéb nevei a glutamát-karboxipeptidáz II (GCPII), N-acetil-L-aszpartil-L-glutamát-peptidáz I vagy N-acetil-aszpartil-glutamát (NAAG) peptidáz, amelyek enzimeként történő működésére utalnak. A membránfehérje enzimefunkcióinak tényleges szerepe a prosztatatahamban még nem teljesen tisztázott. A PSMA-receptor expressziója a jóindulatú prostatata-hiperpláziától a magas fokú intraepiteliális prostatataneoplázia és prostatata-adenokarcinóma irányában növekszik (19). A nagyfokú PSMA-expresszió kedvezőtlen daganatfenotípussal (magasabb kezdeti T-stádium, magasabb kezdeti prostatataspecifikus antigén [PSA] és magasabb Gleason-pontszám) társul, és magasabb a biokémiai relapszus valószínűsége is. Ebből kifolyólag a PSMA-t potenciális célpontként javasolták a prostatatarák kezelésében és diagnosztikájában (20). Az utóbbi években számos PSMA-t célzó molekulát fejlesztettek ki.

A PSMA-hoz kötődő radiogógyyszerek közül a legsikeresebbnek a PSMA glutamátot lehasító enzim funkciójának gátlószerei, a glutamát-karbamid-lizin vázon alapuló kismolekulák váltak (21). A PSMA-ligandumok felhasználásával végzett diagnosztikai vizsgálatok leggyakoribb indikációi az elsődleges prostatatarák kezelését követő biokémiai relapszus diagnosztizálása és a PSMA-expresszió értékelése előrehaladott kasztrációrezisztens metasztatikus prostatatarák radioligandum-terápiája elbírálásában és mérésében. Számos ^{68}Ga és ^{18}F izotóppal jelölt PSMA-ligandumot fejlesztettek ki a klinikai rutinban történő alkalmazásra. Az első ilyen ligandum a PSMA-11 molekula volt, melyben a gallium-68 izotópot egy linkerrel keresztül HBED-CC komplexképzővel kötötték a glutaminsav-urea-lizin alap-molekulavázhoz (22). Később a kelátort DOTAGA-ra cserélték (PSMA I&T) (23). Ez a kelátor lehetővé tette a ^{68}Ga és a ^{177}Lu izotóp alapvázhoz való kapcsolását, aminek köszönhetően ez a vegyület már alkalmas lett úgy diagnosztikára, mint terápiára. A vese általi kiválasztás csökkentése érdekében hozták létre a DOTA kelátort tartalmazó PSMA-617 molekulát, amelyet sikerrel alkalmaztak ^{225}Ac , illetve ^{177}Lu radioizotópokkal jelölve alfa- és béta-terápiára, ezen kívül a ^{68}Ga , ^{44}Sc nuklidokkal jelzett formái diagnosztikai alkalmazást nyertek (24).

Az első ^{18}F izotóppal jelzett, PSMA-t célzó ágens a [^{18}F] DCFBC, azaz az N-[N-([S]-1,3-dikarboxi-propil)karbamoi]-4-[(^{18}F)fluor-benzil-L-cisztein volt. Ez azonban lassan ürült a vérből, megnehezítve a jó kontrasztú képalkotást, így széleskörűen nem terjedt el. Az előbbi molekula módosításával állították elő a hidrofil [^{18}F]DCFPyl-t, a 2-{3-[1-karboxi-5-[(6-[(^{18}F)fluor-piridin-3-karbonil]-amino]-pentil]-ureido]-pentán-sav) vegyületet (25). Ez a molekula a klasszikusnak számító PSMA-11 radiogógyyszerhez hasonló klinikai eredményeket mutatott, a vesén át ürül, és az aktivitás rövid időn belül detektálható az üréterben és a hólyagban, ami megnehezíti az értékelést. A PSMA-617-hez hasonló szerkezetű a DKFZ-1007 (vagy PSMA-1007) molekula (26). Ez a molekula, ellentétben az előbb említett két vegyülettel, a hepatobiliáris rendszeren át ürül (27), nem jelenik meg az üréterben és a hólyagban.

Viszonylagosan magas a májaktivitás, így a máj területében elhelyezkedő elváltozások kimutatására nem alkalmas, viszont ideális a helyi recidívák és a kismencedei áttétek detektálására.

Az előbbieken radiogógyszereken kívül más, fejlesztés alatt álló diagnosztikumok is szerepelnek. Klinikai kipróbálás alatt áll a [^{18}F]CTT1057, egy foszforamid vázú radiogógyyszer, amely irreverzibilisen kötődik a PSMA molekulához. Ennek terápiás változata a [^{177}Lu]CTT1403 (28). Az irreverzibilis kötődés különösen a terápiás alkalmazásoknál lehet előnyös. A korábbi, jóddal jelzett molekulát továbbfejlesztve Harada és munkatársai fejlesztették ki a [^{18}F]FSU-880 radiofarmakont (29). A [^{18}F]JK-PSMA-7 molekulát a [^{18}F]DCFPyl fluoropiridin gyűrűjéhez kapcsolt metoxicsoporttal hozták létre (30). Összehasonlító vizsgálatokban a [^{68}Ga]PSMA-11 radiofarmakonhoz hasonló eredményeket tapasztaltak. A PSMA-11 molekulát alumíniumfluoriddal is jelölték. A [^{18}F]AlF-PSMA-11 preklinikai vizsgálatokban a galliumos molekulához hasonló felvételi megoszlást mutatott, de az aktivitás lényegesen alacsonyabb volt a vizeletelvezető rendszerben. Az időben növekvő csontfelvételi halmozódás a molekula *in vivo* instabilitására utalt (31). Lényegesen jobb *in vivo* stabilitással bírt a [^{18}F]AlF-PSMA-BCH (32). A legutóbbi időben jelentek meg közlemények a PSMA-t célzó radiogógyyszerek egy új típusáról, a teragosztikus radiohibrid PSMA radiogógyszerekről. Ez a molekulacsatlód olyan molekulákat foglal magába, amelyekben van egy szilíciumalapú kötőhely a ^{18}F izotóp és egy kelátor a fémizotópok megkötésére. Így ugyanazzal a molekulával végezhető el a diagnosztika és a terápia is, attól függően, hogy melyik kötőhelyen van radioaktív vagy stabil izotóp. Ennek a családnak legígéretesebb tagja a [^{18}F]F-rhPSMA-7 (33). Ez a radiofarmakon főként a vesén át ürül, de nem jut a hólyagba és az üréterbe, májban való halmozódása is mérsékelt (34).

Az fluor-18 izotóppal jelzett, PSMA-t célzó radiogógyyszerek sajátsága, hogy lassan halmozódnak a léziókban, és az ideális leképezési idő az injekció beadásától számított 90–120 perc (35).

A radioaktívan jelölt PSMA-inhibitorok az alacsony PSA-szintű (≤ 1 ng/ml) BRPCa (biokémiaileg kiújuló prostatatakarcinóma) kimutatásában jobbnak bizonyultak, összehasonlítva a radioaktívan jelölt kolinszármazékokkal. Magasabb PSA-szinteknél viszont a teljesítésben nem találtak szignifikáns különbséget. A korai relapszusok észlelésének fontosságát ellentmondásosnak véleményezik a kezelés szempontjából (36). Indokoltak továbbá a fenti radiogógyyszerek összehasonlító vizsgálatait, és költséghatékonysági elemzésekre is szükség van (37). A PSMA-ligandumokkal végzett vizsgálatok a betegek PSMA-ligandum-terápiára való alkalmasságának elbírálásában pótolhatatlanok.

Klinikai felhasználásban gyakrabban alkalmazott radiofarmakonok

Az aminosavak transzportját és metabolizmusát megjelenítő radiofarmakonokat, mint az O-(2-[(^{18}F)fluor-etil]-L-tirozint [(^{18}F)FET] vagy a [^{11}C]metionint elsősorban az agydaganatok

diagnosztikájában használják. A [¹⁸F]FDOPA trészert, ami szerkezetét tekintve aminosav és szubsztrátja az aminosav-transzportereknek, szintén egyre szélesebb körben alkalmazzák, elsősorban a sugárterápiás tervezésben. A radioaktív aminosavak csak kismértékben abszorbeálódnak a normális agyszövetben, ezért igen hatékonyan felhasználhatók a gliómák és a nem neoplasztikus léziók differenciáldiagnosztikájában is. A sebészeti és radioterápiás tervezésben különösen fontosak, mivel a daganatszövet körülhatárolásában napjainkban minden más képalkotó eljárás megbízhatóságát felülmúlják. Fontos szerepet töltenek be a kezelési válasz kiértékelésében [38].

A CXCR4 kemokinreceptor 4 (CXCR4) expressziója [⁶⁸Ga]pentixafor alkalmazásával mérhető. A CXCR4 élettanilag expresszálódik például őssejteken és progenitorsejteken, és jelentős szerepet játszik a tumormobilizációban és a célzott sejtek migrációjában. A CXCR4 számos hematológiai és szolid daganatban expresszálódik, gyakran társul metasztázisra való hajlammal és kedvezőtlen prognosztikai faktorokkal [39]. A pentaxiformolekula ¹⁷⁷Lu-jelölést követően alkalmas a CXCR4-et expresszáló sejtek célzott endoradioterápiájára is [40].

Számos daganatlokalizáció (pl. emlő, prosztatata) csontátéteinek diagnosztikájában a [¹⁸F]nátriumfluorid az ideális radiógyógyszer. Bár az NCCN-guideline-ok alapján javasolt, hazánkban még nem nyert befogadást. A radiofarmakont az ateroszklerotikus plakkok kimutatásában sikeresen alkalmazzák [41].

Jól ismert, hogy a tumorok oxigénhiányos része rezisztens a kemo-, illetve sugárterápiás beavatkozásokra. A hipoxiás szövetek detektálására nitroimidazol-származékokat alkalmaznak, a legkedveltebb a [¹⁸F]FMISO trészert, amit aranystandardnak tartanak. A radiofarmakonok nagyon lassú a kiürülése a vérből, ezért az injektálást követően 3-4 órával készülnek a felvételek. Számos tanulmány alapján történt a hipoxialeképezés alkalmazása a radioterápiás tervezés pontosabbá tételére, biztatóak az eredmények [42]. Ezen a területen is élénk kutatás folyik más molekulák kifejlesztésére ¹⁸F és fém radioizotópos jelöléssel. A fluorral jelzett hipoxiatrészek közül kiemelkedőek a [¹⁸F]FAZA ([¹⁸F]fluor-azomicin-arabinozid), a [¹⁸F]EF5 ([¹⁸F]-[2-(2-nitro-1-H-imidazol-1-il)-N-(2,2,3,3,3-pentafluor-propil) acetamid]), a [¹⁸F]FETNIM ([¹⁸F]fluor-eritro-nitroimidazol) [43] és a legújabb fejlesztés a [¹⁸F]DIFA (1-(2,2-dihidroximetil-3-[¹⁸F]fluor-propil)-2-nitroimidazol) [44].

A mellrák diagnosztikájának elősegítésére fejlesztették ki az ösztrogénreceptorhoz kötődő 16a-[¹⁸F]4-17p-ösztradiolt (FES) [45]. A FES az ösztrogénreceptorokhoz és a nemi hormonokat kötő globulinhoz kötődik az ösztradiolhoz hasonló affinitással. Bár a FES már több mint 30 éve a kutatás tárgya, alkalmazását szélesebb körben az utóbbi években végzik [46]. Jelenleg is több multicentrikus klinikai projekt (ECOG-ACRIN, IMPACT) fut a FES-vizsgálatok validálására metasztatikus mellrák megbetegedésben a terápia követésének céljával, illetve a progressziómentes túlélés prognosztizálásában.

POZITRONSUGÁRZÓ FÉMIZOTÓP ALAPÚ RADIOGYÓGSZEREK ALKALMAZÁSA PREKLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN

A radioaktív fémizotóp tartalmú PET-radiógyógyszerek fejlesztése és orvosi alkalmazása egyre népszerűbb napjainkban, főleg azoké, amelyek működése peptid-receptor, antitest-receptor kölcsönhatásokon alapul. A peptidreceptor-ligandum és antitest alapú PET-diagnosztika lehetővé teszi a személyre szabott orvoslást, mivel segítségével non-invazív módon kimutatható, hogy a beteg daganatsejtjeinek felszínén jelen van-e az adott terápiához szükséges receptor vagy sem. Ezért a különböző rákellenes terápiák alkalmazásához, az erre a célra megfelelő beteganyag kiválasztása szempontjából fontos ez a módszer.

Egyes fémek nukleáris és koordinációs kémiai tulajdonságai jelentősen eltérnek egymástól, így nagyobb változást biztosítanak a radiokémikusok számára a radiofarmakonok megtervezése során. A fémizotóp kiválasztásakor figyelembe kell venni a vektormolekula (peptid, antitest) biológiai felezési idejét, *in vivo* stabilitását és fizikai-kémiai tulajdonságait. Ezzel összhangban kell kiválasztani a megfelelő nukleáris tulajdonságokkal (fizikai felezési idő, sugárzási tulajdonságok), *in vivo* redoxi-stabilitással és hozzáférhetőséggel (könnyű előállíthatóság és tisztíthatóság) rendelkező fémizotópot. A radiokémikusok célja minél nagyobb targetspecificitással és *in vivo* stabilitással, valamint minél jobb farmakokinetikával rendelkező radiofarmakonok előállítását, mert így növelhető a diagnosztikai érzékenység és minimalizálható a betegek sugárterhelése a vizsgálat során.

Fémizotópokkal történő jelzés során általában bifunkciós kelátorokat alkalmaznak (BFC), amely egyrészt erősen koordinálja a fémizotópot, ugyanakkor egy linkerrel keresztül az adott vektormolekulához konjugálódik. A komplexképződésen alapuló jelzési eljárások általában egyszerűek és könnyen automatizálhatók, például radioaktív kitekben. A fémizotópok előállításáról Quaim és munkatársai jelentettek meg a közelmúltban egy átfogó közleményt [47]. Az elmúlt években a preklinikai vizsgálatokhoz előállított, fémizotópokkal jelzett molekulák szintézisének területén is jelentős fejlődés figyelhető meg.

Peptidalapú radiofarmakonok

Gallium-68: A közelmúltban számos új, ⁶⁸Ga izotóppal jelzett peptidalapú radiofarmakon előállításáról számoltak be az irodalomban. Az egyik ilyen molekula a programozott sejt-halál receptor-1 ligandumának (PD-L1) PET-leképezésére alkalmas, amely számos tumorban expresszálódik. Jelenleg biopsziával és immunhisztokémiai módszerekkel mérik a PD-L1-expressziót, és ez alapján választják ki a betegeket az immunellenőrző pontokon ható PD-1- és PD-L1-blokkolókkal történő immunterápiára. A PD-L1-expresszió időben dinamikusán változik a tumoron belül, ezért a non-invazív és real-time PET-vizsgálat pontosabb meghatározást tesz lehetővé. Erre a célra alkalmas radiofarmakon a ⁶⁸Ga-jel-

zett DOTAGA kelátorhoz kapcsolt 14 aminosavból álló WL12 ciklikus peptid [^{68}Ga]WL12], ami jobb farmakokinetikával rendelkezik, mint a [^{64}Cu]WL12 [48]. Az APN/CD13 receptorok a daganatok angiogenezisének kulcsmolekulái, amelyek exopeptidázként részt vesznek a tumorok metasztázisképzésében is. Az APN/CD13 receptorok specifikus ligandumai az NGR peptidszekvenciák, melyek ^{68}Ga izotóppal jelölve [^{68}Ga]NODAGA-cNGR) lehetővé teszik az APN/CD13 receptorok expressziójának PET-vizsgálatát [49].

Szkandium-44: A pozitronsugárzó ^{44}Sc fémizotóp ($t_{1/2}=3,97$ h, 94,27% β^+ -bomlás, $E(\beta^+)_{\text{mean}}=0,63$ MeV) $^{44}\text{Ti}/^{44}\text{Sc}$ generátorból is nyerhető és ^{44}Ca (p, n) ^{44}Sc magreakcióval ciklotronban is előállítható. Felezési ideje négyszerese a ^{68}Ga -énak, amely későbbi leképezést tesz lehetővé jobb tumor/háttér arányt eredményezve. Számos DOTA kelátorhoz konjugált peptid esetében a ^{44}Sc -mal történő jelzés javította a radiofarmakon farmakokinetikai tulajdonságait. A ^{44}Sc és ^{68}Ga izotópokkal jelzett DOTA és NODAGA kelátorokhoz kapcsolt RGD és NOC peptidek vizsgálatakor azt tapasztalták, hogy DOTA-alapú prekursorok esetében a ^{44}Sc -jelzés az előnyösebb, mivel alacsonyabb a máj radiofarmakon-felvétele [50].

A ^{44}Sc és ^{68}Ga izotópokkal jelölt DOTA-NAPamid farmakokinetikai tulajdonságainak az összehasonlításában csak a 4 órás felvételeken tapasztaltak szignifikáns eltérést a tumorhalmozásban és a tumor/háttér arányban a ^{44}Sc -DOTA-NAPamid előnyére, ami elsősorban a hosszabb felezési időnek köszönhető [51]. A tumorokban nagy számban megjelenő $\alpha_v\beta_3$ integrin receptorokhoz jó affinitással kötődik a [^{44}Sc][CNAAZTA-c(RGDfK) peptid, ami újabb eszköze lehet a PET-vizsgálatoknak [52].

ImmunoPET-alkalmazások

A radiógyógyszer-fejlesztések igen dinamikusan fejlődő ága az immunoPET, melynek során a tumorspecifikus antigénekhez (receptorokhoz) nagy specifitással kötődő antitesteket, vagy azok kisebb fragmenseit jelzik pozitronsugárzó fémizotóppal. Ezekben a radiofarmakonokban az optimális targetakkumuláció és megfelelő tumor/háttér arány eléréséhez hosszabb felezési idejű radiofémizotópot alkalmaznak az antitestek lassú farmakokinetikai profilja miatt. Erre a célra a ^{89}Zr , ^{64}Cu , ^{86}Y és ^{52}Mn fémizotópok a megfelelőek.

Cirkónium-89: Jelenleg a ^{89}Zr ($t_{1/2}=78,4$ óra, 22,7% β^+ -bomlás, $E(\beta^+)_{\text{mean}}=396$ keV) radionuklidot alkalmazzák leggyakrabban preklinikai és klinikai PET-vizsgálatokban. A közelmúltban számoltak be a ^{89}Zr -DFO-nimotuzumab radiógyógyszer preklinikai vizsgálatáról. Ez a ^{89}Zr -jelzett monoklonális antitest az epidermális növekedési faktor receptorhoz (EGFR) kötődik, amelyet számos tumor overexpresszál. A közleményben az EGRF gliómában történő megjelenését vizsgálták, és magas radiofarmakon-halmozást tapasztaltak a májban és a szívben, viszont szerény volt a radiofarmakon-felvétel az agyban [53].

Réz-64: A ^{64}Cu radioizotópot ($t_{1/2}=12,7$ óra, 17,4% β^+ -bomlás, $E(\beta^+)_{\text{mean}}=278$ keV) széleskörűen alkalmazzák antitestek

jelölésére. A jelölésre használt egyik $^{64}\text{CuCl}_2$ prekursor már az Európai Gyógyszerhatóság (EMA) is regisztrálta Cuprymina néven. Multiplex mielómás (MM) betegek kezelésére kifejlesztett, anti-CD38 immunglobulin G1 antitest, a daratumumab (Darzalex [Dara]) ^{64}Cu -jelölt származékának (^{64}Cu -DOTA-DARA) preklinikai vizsgálatában azt tapasztalták, hogy a képi felbontás és a specifitás meghaladta a [^{18}F]FDG PET/CT teljesítését. A módszer szignifikánsan érzékenyebbnek bizonyult a biolumineszcens képalkotásnál [54].

Ittrium-86: A ^{86}Y ($t_{1/2}=14,7$ óra, 31,9% β^+ -bomlás, $E(\beta^+)_{\text{mean}}=660$ keV) PET-radiofém jelentőségét az adja, hogy teragnosztikai párját, a ^{90}Y izotópot ($t_{1/2}=64,0$ nap, 100% β^- -bomlás, $E(\beta^-)_{\text{mean}}=934$ keV) elterjedten alkalmazzák terápiás radionuklidként. A $^{86}\text{Y}/^{90}\text{Y}$ radioizotóp párt alkalmazták a monoklonális anti-EGFR antitest, a cetuximab jelzésére. A Y-90-cetuximab radioterápiát sikeresen kombinálták külső sugárterápiával. Y-86-cetuximabbal valószínűsítették meg az EGFR-expresszió vizualizálását, illetve a jelzett cetuximab biodisztribúciójának és biohasznosulásának a detektálását, valamint a kombinált radioterápiára adott válasz felmérését [55].

Mangán-52: A hosszabb felezési idejű izotópok iránti megnövekedett igény miatt az ^{52}Mn ($t_{1/2}=5,59$ nap, 29,6% β^+ -bomlás, $E(\beta^+)_{\text{mean}}=0,24$ MeV) PET-radionuklidként történő felhasználására is vannak példák a szakirodalomban. Előnyeként hangsúlyozták, hogy az ^{52}Mn -nal jelzett radiógyógyszerek felhasználásával a terápiára adott válasz 2-3 héttel későbbi időpontokban is megbízhatóan vizsgálható. Az esetleges klinikai transzlációnál figyelembe kell venni az izotóp jelentős gammasugárzását. Az ^{52}Mn előállítását, tisztítását, valamint az ^{52}Mn -DOTA-TRC105 szintézisét és preklinikai vizsgálatának eredményeit Graves és munkatársai írták le részletesen. A TRC105 monoklonális antitest angiogenezis-markerhez és a CD105 receptorhoz kötődik [56].

JÖVŐBENI TECHNIKAI FEJLESZTÉSI LEHETŐSÉGEK

Kettős célzású molekuláris leképezés

A kettős célzáson alapuló eljárás egy viszonylag új megközelítés a hatékonyabb, nagyobb tumorfelvételt eredményező radiofarmakonok előállítására. Ilyen például az emlőrákban a primer tumor és metasztázisainak a kimutatására szolgáló ^{68}Ga -BBN-RGD radiógyógyszer, ami egy kettős, integrin $\alpha_v\beta_3$ - és GRPR-célzó PET-radiofarmakon [57]. A tanulmány szerint ^{68}Ga -BBN-RGD alkalmazásakor jelentősen nőtt a primer tumorok és a metasztázisok radiofarmakon-felvétele a ^{68}Ga -BBN-hez képest.

Keringési idő növelése albuminkötő egység alkalmazásával

A módszer lényege, hogy a radiógyógyszer biodisztribúciós profilját azáltal javítják, hogy az albuminhoz irreverzibilisen kötődő egységet kapcsolnak a radiofarmakonhoz, nevezetesen 4-(p-jódifenil)butánsavat, aminek hatására nő annak keringési ideje a vérben és csökken az akkumulációja a vesében. A módszert gyorsan kiürülő, folátalapú radiofarmakonokra

dolgozták ki, melynek során előállították a ^{68}Ga és ^{64}Cu izotópokkal jelzett albuminkötő egységet tartalmazó NODAGA-folát konjugátumokat [^{68}Ga - és ^{64}Cu -rf42], amelyek a folátreceptor expressziójának a detektálására alkalmasak. A preklinikai vizsgálatok alapján az albuminkötő egység alkalmazása jelentősen csökkentette a vese radiofarmakon-felvételét, miáltal nagyobb lett a tumor/vese arány [58].

Pretargetálás

A pretargetálás megvalósításában az egyik leghatékonyabb stratégiának az utóbbi időben bevezetett bioortogonális klikk reakción alapuló eljárásokat tekintik. Az egyik ilyen reakció a fordított elektronigényű Diels-Alder reakció (IEDDA), melynek során cikloaddíciós reakció játszódik le egy transz-ciklooktín és egy tetrazin származék között. A kovalens kötés kialakítása gyorsan, szelektíven történik *in vivo* körülmények között is. Eredetileg a módszert azzal a céllal vezették be, hogy javítsák a PET-leképezésekben a kontrasztot a lassan kiürülő vektormolekulák esetében. Ez az eljárás lehetővé teszi az antitestek jelölését is rövidebb felezési idejű radioizotópokkal is, miáltal csökkenthető az egészséges szövetek sugárterhelése. Zeglis és munkatársai preklinikai vizsgálatokkal igazolták a vastagbélrák detektálhatóságát ^{64}Cu izotóppal jelzett humanizált A33 (huA33) antitesttel, bioortogonális IEDDA reakció alkalmazásával. A vizsgálathoz először a transz-ciklooktinnal (TCO) funkcionizált huA33-TCO-t injektálták. 24 órával később, az antitest tumorban történő akkumulációját követően történt

a tetrazinhoz (TZ) kapcsolt ^{64}Cu -SarAr komplex adminisztrációja. Ezután valósult meg a szervezetben az IEDDA klikk reakció, azaz az *in vivo* jelzési reakció. A PET-leképezés és biodisztribúciós vizsgálatok alapján már egy órával a ^{64}Cu -TZ-SarAr injektálása után a tumorban jelentős radioligandum-felvételt mértek, magas tumor-háttér kontraszttal, továbbá a nem konjugálódott ^{64}Cu -TZ-SarAr gyors kiürülését tapasztalták a nem *in vivo* körülmények között kapcsolt radiofarmakonhoz képest [59].

ÖSSZEFOGLALÁS

A fenti példákkal igyekeztünk bemutatni a radiógyógyszerek előállíthatóságának és gyors alkalmazási lehetőségeinek megvalósíthatóságát az előttünk álló évtizedben. E tudományos eredmények hasznosulása hazánkban az *ex tempore* radiógyógyszer-előállítás széles körű elterjedésével lehetővé válhat. Ezt korlátozhatja többek között az e radiofarmakonokkal végzett vizsgálatok befogadásának és finanszírozásának a mértéke. Kérdéses továbbá, hogy a központi eljárással megszerzett forgalomba hozatali engedéllyel rendelkező radiógyógyszerek milyen arányban kerülnek felhasználásra a PET-alkalmazásokban. A precíziós medicina egyre inkább igényli a molekuláris PET-képzést minél szélesebb körben történő alkalmazását, hasonlóan más európai országokhoz. A személyre szabott orvoslás további, minél specifikusabb biomarkerek leképezésével valósulhat meg, amely szükségessé teszi a PET-radiofarmakonok új generációinak fejlesztését és sikeres preklinikai, valamint klinikai alkalmazását.

IRODALOM

- Környei J, Mikecz P, Tóth Gy. PET-radiofarmakonok: Újdonságok és új lehetőségek. *Magy Onkol* 58:245–250, 2014
- Wild D, Bomanji JB, Benkert P, et al. Comparison of ^{68}Ga -DOTANOC and ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 54:364–372, 2013
- Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The impact of somatostatin receptor-directed PET/CT on the management of patients with neuroendocrine tumor: a systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 58:756–761, 2017
- Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 103:153–171, 2016
- Waldmann CM, Stuparu AD, van Dam RM, et al. The search for an alternative to [^{68}Ga]Ga-DOTA-TATE in neuroendocrine tumor theranostics: current state of ^{18}F -labeled somatostatin analog development. *Theranostics* 9:1336–1347, 2019
- Laverman P, McBride WJ, Sharkey RM, et al. A novel facile method of labeling octreotide with ^{18}F -fluorine. *J Nucl Med* 51:454–461, 2010
- Niedermoser S, Chin J, Wängler C, et al. In vivo evaluation of ^{18}F -SiFalin-modified TATE: A potential challenge for ^{68}Ga -DOTATATE, the clinical gold standard for somatostatin receptor imaging with PET. *J Nucl Med* 56:1100–1105, 2015
- Pauwels E, Cleeren F, Tshibangu T, et al. Al ^{18}F -NOTA-octreotide: first comparison with ^{68}Ga -DOTATATE in a neuroendocrine tumour patient. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:2398–2339, 2019
- Ilhan H, Todica A, Lindner S, et al. First-in-human ^{18}F -SiFalin-TATE PET/CT for NET imaging and theranostics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46:2400–2401, 2019
- Lisova K, Sergeev M, Evans-Axelsson S, et al. Microscale radiosynthesis, preclinical imaging and dosimetry study of [^{18}F]AMBF3-TATE: A potential PET tracer for clinical imaging of somatostatin receptors. *Nucl Med Biol* 61:36–44, 2018
- Jansen K, Heirbaut L, Verkerk R, et al. Extended structure-activity relationship and pharmacokinetic investigation of [4-quinolinoyl]glycyl-2-cyanopyrrolidine inhibitors of fibroblast activation protein [FAP]. *J Med Chem* 57:3053–3074, 2014
- Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein. *J Nucl Med* 59:1415–1422, 2018
- Kratochwil C, Flechsig P, Lindner T, et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT: tracer uptake in 28 different kinds of cancer. *J Nucl Med* 60:801–805, 2019
- Lindner T, Loktev A, Giesel F, et al. Targeting of activated fibroblasts for imaging and therapy. *EJNMMI Radiopharm Chem* 4:16–30, 2019
- Loktev A, Lindner T, Burger EM, et al. Development of fibroblast activation protein-targeted radiotracers with improved tumor retention. *J Nucl Med* 60:1421–1429, 2019
- Lindner T, Altmann A, Giesel FL, et al. Fluorine-18 labeled FAPI-tracers for PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 46(Suppl 1):S168, 2019
- Nanni C, Zanoni L, Bach-Gansmo T, et al. [^{18}F]Fluciclovine PET/CT: joint EANM and SNMMI procedure guideline for prostate cancer imaging-version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019, doi: 10.1007/s00259-019-04614-y
- Horoszewicz JS, Kawinski E, Murphy GP. Monoclonal antibodies to a new antigenic marker in epithelial prostatic cells and serum of prostatic cancer patients. *Anticancer Res* 7:927–935, 1987
- Ristau BT, O'Keefe DS, Bacich DJ. The prostate-specific membrane antigen: lessons and current clinical implications from 20 years of research. *Urol Oncol* 32:272–279, 2014

20. Minner S, Wittmer C, Graefen M, et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. *Prostate* 71:281–288, 2011
21. Wester H-J, Schottelius M. PSMA-targeted radiopharmaceuticals for imaging and therapy. *Semin Nucl Med* 49:302–312, 2019
22. Eder M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. ^{68}Ga -complex lipophilicity and the targeting property of a urea-based PSMA inhibitor for PET imaging. *Bioconjugate Chem* 23:688–697, 2012
23. Weineisen M, Schottelius M, Simecek J, et al. ^{68}Ga - and ^{177}Lu -labeled PSMA I&T: Optimization of a PSMA-targeted theranostic concept and first proof-of-concept human studies. *J Nucl Med* 56:1169–1176, 2015
24. Benesova M, Schäfer M, Bauder-Wüst U, et al. Preclinical evaluation of a tailor-made DOTA-conjugated PSMA inhibitor with optimized linker moiety for imaging and endoradiotherapy of prostate cancer. *J Nucl Med* 56:914–920, 2015
25. Chen Y, Pullambhatla M, Foss CA, et al. 2-[3-{1-Carboxy-5-[[6- ^{18}F] fluoro-pyridine-3-carbonyl]-amino]-penty]-ureido]-pentanedioic acid, [^{18}F] DCFPyL, a PSMA-based PET imaging agent for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 17:7645–7653, 2011
26. Cardinale J, Schäfer M, Benesova M, et al. Preclinical evaluation of ^{18}F -PSMA-1007, a new prostate-specific membrane antigen ligand for prostate cancer imaging. *J Nucl Med* 58:425–431, 2017
27. Giesel FL, Knorr K, Spohn F, et al. Detection efficacy of ^{18}F -PSMA-1007 PET/CT in 251 patients with biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *J Nucl Med* 60:362–368, 2019
28. Behr SC, Aggarwal R, VanBrocklin HF, et al. Phase I study of CTT1057, an ^{18}F -labeled imaging agent with phosphoramidate core targeting prostate-specific membrane antigen in prostate cancer. *J Nucl Med* 60:910–916, 2019
29. Harada N, Kimura H, Onoe S, et al. Synthesis and biologic evaluation of novel ^{18}F -labeled probes targeting prostate-specific membrane antigen for PET of prostate cancer. *J Nucl Med* 57:1978–1984, 2016
30. Dietlein F, Hohberg M, Kobe C, et al. A novel ^{18}F -labeled PSMA ligand for PET/CT imaging of prostate cancer patients: First-in-man observational study and clinical experience with ^{18}F -JK-PSMA-7 during the first year of application. *J Nucl Med* 61:202–209, 2020
31. Lütje S, Franssen MG, Herrmann K, et al. In vitro and in vivo characterization of a ^{18}F -AlF-labeled PSMA ligand for imaging of PSMA-expressing xenografts. *J Nucl Med* 60:1017–1022, 2019
32. Liu T, Liu C, Xu X, et al. Preclinical evaluation and pilot clinical study of ^{18}F -PSMA-BCH for prostate cancer imaging. *J Nucl Med* 60:1284–1292, 2019
33. Wurzer A, DiCarlo D, Schmidt A, et al. Radiohybrid ligands: a novel tracer concept exemplified by ^{18}F - or ^{68}Ga -labeled rhPSMA-inhibitors. *J Nucl Med* 2019, doi: 10.2967/jnumed.119.234922
34. Eiber M, Kroenke M, Wurzer A, et al. ^{18}F -rhPSMA-7 positron emission tomography for the detection of biochemical recurrence of prostate cancer following radical prostatectomy. *J Nucl Med* 2019, doi: 10.2967/jnumed.119.234914
35. Werner RA, Derlin T, Lapa C, et al. ^{18}F -labeled, PSMA-targeted radiotracers: leveraging the advantages of radiofluorination for prostate cancer molecular imaging. *Theranostics* 10:1–16, 2020
36. Derlin T, Grünwald V, Steinbach J, et al. Molecular imaging in oncology using positron emission tomography. *Dtsch Arztebl Int* 115:175–181, 2018
37. Treglia G, Pereira Mestre R, Ferrari M, et al. Radiolabelled choline versus PSMA PET/CT in prostate cancer restaging: a meta-analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 9:127–139, 2019
38. Albert NL, Weller M, Suchorska B, et al. Neuro-Oncology Working Group and European Association for Neuro-Oncology recommendations for the clinical use of PET imaging in gliomas. *Neuro Oncol* 18:1199–208, 2016
39. Domanska UM, Kruizinga RC, Nagengastet WB, et al. A review on CXCR4/CXCL12 axis in oncology: no place to hide. *Eur J Cancer* 49:219–30, 2013
40. Herrmann K, Schottelius M, Lapa C, et al. First-in-human experience of CXCR4-directed endoradiotherapy with ^{177}Lu - and ^{90}Y -labeled pentixather in advanced-stage multiple myeloma with extensive intra- and extramedullary disease. *J Nucl Med* 57:248–251, 2016
41. Høiland-Carlson PF, Sturek M, Alavi A, et al. Atherosclerosis imaging with ^{18}F -sodium fluoride PET: state-of-the-art review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019, doi:10.1007/s00259-019-04603-1
42. Tachibana I, Nishimura Y, Hanaoka K, et al. Tumor hypoxia detected by ^{18}F -fluoromisonidazole positron emission tomography (FMISO PET) as a prognostic indicator of radiotherapy (RT). *Anticancer Res* 38:1775–1781, 2018
43. 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
44. Watanabe S, Shiga T, Hirata K, et al. Biodistribution and radiation dosimetry of the novel hypoxia PET probe [^{18}F]DiFA and comparison with [^{18}F] FMISO. *EJNMMI Res* 9:60, 2019
45. Kiesewetter DO, Kilbourn MR, Landvatter SW, et al. Preparation of four fluorine-18-labeled estrogens and their selective uptakes in target tissues of immature rats. *J Nucl Med* 25:1212–1221, 1984
46. Mankoff DA, Clark AS. PET oestrogen receptor imaging: ready for the clinic? *Lancet Oncol* 20:467–469, 2019
47. Qaim SM, Scholten B, Spahn I, et al. Positron-emitting radionuclides for applications, with special emphasis on their production methodologies for medical use. *Radiochimica Acta* 107:1011–1026, 2019
48. De Silva RA, Kumar D, Lisok A, et al., Peptide-based ^{68}Ga -PET radio-tracer for imaging PD-L1 expression in cancer. *Mol Pharmaceutics* 15:3946–3952, 2018
49. Máté G, Kertész I, Enyedi KN, et al. In vivo imaging of aminopeptidase N (CD13) receptors in experimental renal tumors using the novel radiotracer ^{68}Ga -NOTA-c(NGR). *Eur J Pharm Sci* 69:61–71, 2015
50. Domnanich KA, Müller C, Farkas R, et al. ^{44}Sc for labeling of DOTA- and NODAGA-functionalized peptides: preclinical in vitro and in vivo investigations. *EJNMMI Radiopharm Chem* 1:8–19, 2016
51. Nagy G, Dénes N, Kis A, et al. Preclinical evaluation of melanocortin-1 receptor (MC1-R) specific ^{68}Ga - and ^{44}Sc -labeled DOTA-NAPamide in melanoma imaging. *Eur J Pharm Sci* 106:336–344, 2017
52. Nagy G, Szikra D, Trencsényi G, et al. AAZTA: an ideal chelating agent for the development of ^{44}Sc PET imaging agents. *Angew Chem Int Ed Engl* 56:2118–2122, 2017
53. Tang Y, Hu Y, Liu W, et al. A radiopharmaceutical [^{89}Zr]Zr-DF0-nimotuzumab for immunoPET with epidermal growth factor receptor expression in vivo. *Nucl Med Biol* 70:23–31, 2019
54. Caserta E, Chea J, Minnix M, et al. Copper-64-labeled daratumumab as a PET/CT imaging tracer for multiple myeloma. *Blood* 131:741–745, 2018
55. Koi L, Bergmann R, Brüchner K, et al. Radiolabeled anti-EGFR-antibody improves local tumor control after external beam radiotherapy and offers theragnostic potential. *Radiother Oncol* 110:362–369, 2014
56. Graves SA, Hernandez R, Fonslet J, et al. Novel preparation methods of ^{52}Mn for immunoPET imaging. *Bioconjugate Chem* 26:2118–2124, 2015
57. Zhang J, Mao F, Niu G, et al. ^{68}Ga -BBN-RGD PET/CT for GRPR and integrin $\alpha_3\beta_3$ imaging in patients with breast cancer. *Theranostics* 8:1121–1130, 2018
58. Farkas R, Siwowska K, Ametamey SM, et al. ^{64}Cu - and ^{68}Ga -based PET imaging of folate receptor-positive tumors: development and evaluation of an albumin-binding NODAGA-folate. *Mol Pharm* 13:1979–1987, 2016
59. Zeglis BM, Brand C, Abdel-Atti D, et al. Optimization of a pretargeted strategy for the PET imaging of colorectal carcinoma via the modulation of radioligand pharmacokinetics. *Mol Pharm* 12:3575–3587, 2015