

## 214 Nová radiofarmaka pro pozitronovou emisní tomografii a jejich zavedení do praxe.

Bolčák K., Staniček J.

Oddělení nukleární medicíny a pozitronové emisní tomografie, Masarykův onkologický ústav, Brno.

*Klíčová slova: PET – radiofarmaka – FDG – non-FDG radiofarmaka – onkologie.*

### Úvod

Fluoro-deoxy-glukóza značená  $^{18}\text{F}$  je v současnosti nejvíce používaným radiofarmakem pro pozitronovou emisní tomografii ve světě. FDG – PET umožňuje zobrazit na molekulární úrovni stupeň metabolismu tkání (glykolýzu) a nepřímo buněčný transport glukózy, aktivitu hexokináz a GLU-6-fosfatázy. Přes svoje nesporné výhody z hlediska včasné diagnostiky nádorových onemocnění (vysoká senzitivita) má FDG – PET i řadu limitací, např. obtížnost oddiferencovat patologické ložisko od tkání s fyziologicky vysokou metabolickou aktivitou (tumory mozku), od odvodných cest močových, detekovat nádory diferencované a pomalu rostoucí, nádory s upregulací GLU-6-P (HCC) a odlišit nádor od nespecificky zvýšené akumulace FDG u zánětů a infekce. Z uvedených důvodů je perspektivně nutné zavést do klinické praxe PET vyšetření s použitím jiných, non – FDG radiofarmak.

Z radionuklidů se na značení RF pro PET používají:

### $^{18}\text{F}$

- je ideální pro značení PET- RF z hlediska optimálního poločasu rozpadu (110 min.), který umožňuje distribuovat RF na vzdálenější pracoviště PET bez vlastní produkce RF,
- nízkou energií emitovaných pozitronů s krátkým doletem ve tkáních umožňující vysokou rozlišovací schopnost kamer.

### $^{11}\text{C}$ , $^{13}\text{N}$ a $^{15}\text{O}$

- jejich krátký fyzikální poločas limituje jejich využití i v PET centrech s cyklotronem,
- radiofarmaka jimi značená nejsou vhodná na sledování pomalejších biologických procesů a v případech, kdy je zpomalená clearance radiofarmak.

Platí proto všeobecný usus:

- na značení radiofarmak používat  $^{18}\text{F}$ , kdykoliv je to možné,
- $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$  a  $^{15}\text{O}$  používat na značení jenom u RF, které není možné značit  $^{18}\text{F}$ .

Nádorový růst je z hlediska molekulárního zobrazení možné specifikovat z rozdílných hledisek. Tabulka poskytuje přehled možností zobrazení jednotlivých atributů nádorového růstu s přehledem perspektivně využitelných radiofarmak.

Cíl zobrazení	Perspektivní radiofarmakum
Metabolismus / utilizace energie	FDG , C -DG
Proteosyntéza	C – MET, analogy TYR, LEU, PHE
Proliferace / syntéza DNA	F – FLT, F – cholin, C - acetát
Dekarboxylace bílkovin	F – DOPA, C - hydroxytryptofan
Oxygenace / hypoxie	Cu –ATSM, F – MISO, F - FAZA
Buněčné receptory / TUmarkery	F – FES, EGFR - inhibitory
Apoptóza	F – annexin V
Expres genů / onkogeneze	F – pancyklovir / HSV – 1 reporter gén systém, antisense oligonukleotidy
Angiogeneze	Protilátky,integriny,nemolekulární farmaka

Tabulka 1.

**POZITRONOVÁ EMISNÍ TOMOGRAFIE V DIAGNOSTICE NÁDORŮ**

Z hlediska využití nových radiofarmak podle orgánového postižení je perspektivní:

**1. u karcinomu prsu** stanovit estrogenový a progesteronový receptor.

**RF:** [<sup>18</sup>F]fluoro-ethyl-norprogesteron (FENP) a [<sup>18</sup>F]fluoro-17β-estradiolem (FES),

**2. u karcinomu prostaty** stanovit vychytávání značených androgenních receptorů.

**RF:** [<sup>18</sup>F] 11β-fluoro-19-nor-5α-dihydrotestosteron

[<sup>18</sup>F] 11β-fluoro-1-5α-dihydrotestosteron [<sup>18</sup>F]-DHT.

**3. u kolorektálního karcinomu** použít **5-fluorouracil**([<sup>18</sup>F]FU), který je zde využíván pro přesnější diagnostiku jaterních metastáz a jejich kvantifikaci stanovením hodnoty intracelulární koncentrace [<sup>18</sup>F]FU v oblasti metastáz,

**4. u mozkových nádorů** použít fluorem značených aminokyselin vykazujících vysokou permeabilitu bariérou krev – mozková nádorová tkáň, ale nízký záchyt v normální mozkové tkáni.

**RF:** L-[2-<sup>18</sup>F] fluorofenylalanin

L-[2-<sup>18</sup>F] fluorotyrosin

O-2-[<sup>18</sup>F]fluoroethyl-L-tyrosinu ([<sup>18</sup>F]FET)

[<sup>18</sup>F]l-amino-3fluorocyklobutankarbonová kyselina ([<sup>18</sup>F]FACBC),

**5. u maligního melanomu** použít monoklonální protilátky, které se vážou s lidskými melanomovými antigeny.

**RF:** tridecapeptid α-MSH

[Nle<sup>4</sup>,D-Phe<sup>7</sup>]-α-MSH

**6. u genové terapie** neinvazivně **zobrazit genový transfer**

**RF:** 8-<sup>18</sup>F]-fluorogancyclovir [<sup>18</sup>F]-FGCV

(9[(3-[<sup>18</sup>F]-fluoro-1-hydroxy-2-propoxy)methyl]guanin [<sup>18</sup>F]FHPG

**7. zobrazit vazbu na σ receptory** pro tomografickou detekci nádorů tlustého střeva, plic, mammy, jater a kožních melanomů.

**RF:** [<sup>18</sup>F]α-(fluorofenyl)-4-(5-fluoro-2-pyrimidinyl)-1-piperazin-butan ol

[<sup>18</sup>F]1-(3-fluoropropyl)-4-(4-kyanofenoxymetyl)piperidin.

**8. odhad hypoxie buněk.**

Buňky jsou v přítomnosti kyslíku mnohem citlivější k radiaci než bez přítomnosti kyslíku.

Množství hypoxických nádorových buněk limituje účinek radioterapie.

**RF:** [<sup>18</sup>F]fluoromisonidazol ([<sup>18</sup>F]FMISO)

[<sup>18</sup>F]fluoroetanidazol ([<sup>18</sup>F] FETA).

**9. charakterizovat nádorový růst z hlediska proliferace**

Pyrimidové analogy pro studium proliferace nádorové tkáně

**RF:** **3'-deoxy-3'-[<sup>18</sup>F]fluorothymidin (3'-[<sup>18</sup>F]FLT),**

zabudovává se do nově replikované DNA. Intracelulární retence FLT je dostatečná k stanovení buněčné proliferace.

**2'-deoxy-2'-[<sup>18</sup>F] fluorouridin**

zabudovává se do DNA a RNA, vykazuje však krátký biologický poločas, je rychle degradován.

**2'-fluoro-5-methyldeoxyuracil-β-D-arabinofuranosyl-uracil([<sup>18</sup>F] FMAU),**

také podléhá degradaci.

### Závěr

Využití nových non-FDG radiofarmak může mít důležitou úlohu pro zkvalitnění onkologické diagnostiky z hlediska objasnění molekulárních principů nádorového růstu a individualizaci léčby. Rozhodující je definovat vhodné cíle pro zobrazení za použití vhodných radiofarmak

Využití nových radiofarmak je a bude vázané na několik málo specializovaných center s technickým a personálním zázemím. Širší komerční využití je až na několik nejpopulárnějších radiofarmak značených 18F nepravděpodobné.

K dosažení úspěchu je nutná spolupráce PET Center, tvůrců legislativy, farmaceutického průmyslu a klinických pracovišť.