

Edyta Szurowska¹, Jacek Teodorczyk², Katarzyna Dziadziuszko¹, Joanna Pieńkowska¹,
Grzegorz Romanowicz², Piotr Lass²

¹II Zakład Radiologii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Zakład Medycyny Nuklearnej, Katedra Medycyny Nuklearnej i Informatyki Radiologicznej, Wydział Nauk o Zdrowiu, Gdański Uniwersytet Medyczny

Pozytonowa tomografia emisyjna w onkologii z użyciem radiofarmaceutyków alternatywnych do 18F-fluorodeoksyglukozy

Positron emission tomography in oncology with use of radiotracers alternative to 18F-fluorodeoxyglucose

Adres do korespondencji:

Lek. Jacek Teodorczyk
Zakład Medycyny Nuklearnej GUMed
ul. Dębinki 7, 80-952 Gdańsk
e-mail: badklin@gmail.com

STRESZCZENIE

Celem pracy jest prezentacja najistotniejszych klinicznie zastosowań onkologicznych badania metodą pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem radioizotopów alternatywnych do 18F-fluorodeoksyglukozy. Badania te zyskują obecnie coraz szersze zastosowanie, także w przypadkach zmian o niedostatecznym dla obrazowania diagnostycznego gromadzeniu radiofarmaceutyku glukozowego. Pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy pozwala na ocenę poziomu metabolizmu w wielu często występujących nowotworach. W przypadkach niskiego poziomu lub dużej zmienności wychwytu 18F-fluorodeoksyglukozy w celu oceny pobudzenia metabolicznego konieczne jest wykorzystanie alternatywnych radiofarmaceutyków, z których najważniejsze to znakowane izotopowo aminokwasy, elementy budulcowe kwasów nukleinowych lub błon komórkowych oraz substraty cyklu Krebsa. Radiofarmaceutyki alternatywne do 18F-fluorodeoksyglukozy pozwalają także na ocenę parametrów czynnościowych innych niż metabolizm komórkowy, takich jak gęstość receptorowa czy poziom hipoksji.

Słowa kluczowe: PET, medycyna nuklearna, onkologia, radioizotopy alternatywne

ABSTRACT

The objective of the article is to present of clinically most relevant oncological applications of positron emission tomography with use of radiotracers alternative to 18F-fluorodeoxyglucose. These studies are applied with increasing frequency also in the case of lesions demonstrating low, insufficient for imaging uptake of glucose-based radiotracer. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography allows assessment of metabolic rate in many frequently occurring neoplasms. In case of low-level or highly variable 18F-fluorodeoxyglucose uptake alternative radiotracers must be used. Clinically most relevant are isotopically labeled amino acids, nucleic acids components, cell membrane components or Krebs cycle substrates. Radiotracers alternative to 18F-fluorodeoxyglucose enable also evaluation of functional parameters other than metabolic such as e.g. receptor density or hypoxia level.

Key words: PET, nuclear medicine, oncology, alternative radiotracers

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2013, tom 9, nr 5, 197-199
Copyright © 2013 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Onkol. Prak. Klin. 2013; 9, 5: 197-199

Pozytonowa tomografia emisyjna (PET, *positron emission tomography*) jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce molekularnej, w szczególności chorób

nowotworowych. W ostatnich latach w Polsce znacznie poprawiła się dostępność badania i obecnie 1 kamera PET obsługuje około 2 milionów mieszkańców. Bada-

nie PET jest jedną z procedur medycyny nuklearnej i bazuje na akwizycji obrazu przestrzennego rozkładu emisji fotonów wysokoenergetycznego promieniowania elektromagnetycznego o energii 511 keV powstającego w wyniku anihilacji pary elektron–pozyton. W reakcji tej pozytony pochodzą z rozpadu promieniotwórczego izotopu wchodzącego w skład podawanego pacjentowi radiofarmaceutyku (związku będącego kompleksem radioizotopu i cząstki aktywnej biologicznie), źródłem elektronów są natomiast płyny ustrojowe i tkanki pacjenta. Radioznacznik podawany pacjentowi ulega biodystrybucji zależnej od swoich właściwości chemicznych oraz stanu czynnościowego diagnozowanych tkanek i narządów, a samo badanie jest przestrzenną mapą jego rozmieszczenia [1]. Obecnie większość badań PET (90–95%) jest wykonywanych z użyciem 18F-fluorodeoksyglukozy (18F-FDG) jako radiofarmaceutyku. Związek ten jest transportowany do komórki z wykorzystaniem dróg przeznaczonych dla glukozy, następnie podobnie jak glukoza podlega początkowym etapom glikolizy. Powszechność wychwytu i metabolizmu glukozy w większości typów nowotworów pozwala na użycie 18F-FDG w stosunkowo szerokim ich spektrum. Chociaż 18F-FDG jest wychwytywana przez większość procesów złośliwych, nie stwierdza się znaczącego wzrostu gromadzenia tego znacznika w takich istotnych klinicznie nowotworach jak na przykład rak prostaty, rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) czy rak nerki. Z tego powodu zostały opracowane inne radiofarmaceutyki, które są w stanie poprawić czułość i swoistość oceny PET lub uzupełnić wyniki uzyskane na podstawie badania 18F-FDG-PET [2]. Przykładem takiego związku jest 11C-cholina, będąca prekursorem biosyntezy fosfolipidów błony komórkowej (m.in. fosfatydylocholino), których synteza wzrasta w tkance nowotworowej [3]. Znacznik ten znajduje głównie zastosowanie w monitorowaniu skutków leczenia operacyjnego (radykałnej prostatektomii) lub radioterapii raków prostaty, zwłaszcza gdy wzrasta stężenie swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate-specific antigen*) w surowicy krwi [4]. Jest czułą metodą w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych i zmian pozawęzłowych oraz nawrotów miejscowych raka prostaty [5, 6].

Kolejnym radiofarmaceutykiem stosowanym do oceny odpowiedzi na leczenie jest metionina znakowana węglem (11C-metionina). Metionina jest niezbędnym aminokwasem wykorzystywanym w metabolizmie białek i transporcie aminokwasów. Procesy metaboliczne z udziałem metioniny (głównie synteza białek) wykazują wzmoczoną intensywność w komórkach nowotworowych, co wynika z wysokiego tempa proliferacji [7]. 11C-metionina jest wykorzystywana głównie w diagnostyce nowotworów mózgu. Jej podstawową zaletą w stosunku do 18F-FDG jest brak wychwytu przez prawidłową tkankę mózgową oraz stosunkowo niewielkie groma-

dzenie w zmianach łagodnych, na przykład w martwicy, obrzęku, włóknieniu. Metodę PET z zastosowaniem 11C-metioniny wykorzystuje się do wykrywania guzów mózgu, oceny ich stopnia złośliwości, rozpoznawania wznowy miejscowej oraz różnicowania przetrwałego procesu nowotworowego ze zmianami indukowanymi terapią [8, 9].

18F-dihydroksyfenyloalanina (18F-DOPA) została wprowadzona jako marker wychwytu dopaminy do obrazowania metabolizmu w zwojach podstawy mózgu, do wykrywania guzów neuroendokrynych, neuroblastycznych i chromochłonnych [10–12]. Uzasadnieniem dla obrazowania PET z użyciem 18F-DOPA w rakach neuroendokrynych jest zdolność do gromadzenia przez te guzy L-DOPA jako prekursora dopaminy w szlaku katecholamin. Guzy neuroendokryne w błonie komórkowej posiadają receptory dla somatostatyny. Dotychczas odkryto 5 podtypów receptorów somatostatyny [SSTR (*somatostatin receptor*) 1–5]. Receptory SSTR2, SSTR3 i SSTR5 ulegają nadekspresji w 80–90% przypadków guzów neuroendokrynych [13, 14]. Scyntygrafia receptorowa z użyciem konwencjonalnych, znanych od dawna radioznaczników wyznakowanych 111-In lub 99m-Tc jest „złotym standardem” w wykrywaniu i ocenie stopnia zaawansowania guzów neuroendokrynych [13]. Ostatnio opracowano nowe radioznaczniki wykazujące powinowactwo do receptorów somatostatyny, które można wykorzystywać w diagnostyce metodą PET [15]. Należą do nich analogi somatostatyny znakowane izotopem galu (68Ga-DOTA-peptyd). W piśmiennictwie badanie PET ze znacznikiem 68Ga-DOTA-peptyd ocenia się jako doskonałą metodę w obrazowaniu guzów neuroendokrynych, a zwłaszcza w wykrywaniu pierwotnych lokalizacji nowotworów nieznanego pochodzenia u pacjentów z jawnymi przerzutami [16]. Ponadto PET z 68Ga-DOTA-peptydem umożliwia odpowiednią kwalifikację do leczenia radioizotopowego poprzez dostarczenie informacji na temat wychwytu znacznika i zarazem ekspresji receptora [17].

Octan znakowany węglem (11C-octan) jest znacznikiem, który działa dwukierunkowo. Jest wykorzystywany do syntezy cholesterolu i kwasów tłuszczowych, a następnie wbudowywany do błony komórkowej; dodatkowo bierze udział w przemianie energii w cyklu Krebsa [18]. W praktyce klinicznej 11C-octan służy do obrazowania raka prostaty i pierwotnego raka wątroby. Stosuje się go głównie do wykrywania wysoko zróżnicowanych form HCC, które zwykle wykazują niski wychwyty fluorodeoksyglukozy ze względu na niewielki metabolizm glukozy w porównaniu z mięszem wątroby [19, 20]. 11C-octan jest znacznikiem stosowanym w diagnostyce wątroby od niedawna i z czasem być może będzie wykorzystywany do monitorowania leczenia pierwotnego raka wątroby.

Stopień niedotlenienia guza i zdolność do metabolizmu tlenu w tkance nowotworowej to kwestie, które

próbuję wyjaśnić współczesna onkologia, między innymi za pomocą obrazowania czynnościowego, jakim jest PET. Informacje te mogą mieć ogromny wpływ na wybór właściwej terapii. Powszechnie wiadomo, że reakcja nowotworu na leczenie jest ściśle związana z poziomem utleniania guza i niedotlenienia tkanek [21]. Pierwszym znacznikiem utleniania guza wprowadzonym do obrazowania PET był 18F-fluoromisonidazol (18F-FMISO). Początkowo wykorzystywany głównie do obrazowania niedokrwienia mięśnia sercowego, z czasem znalazł zastosowanie w onkologii do diagnostyki nowotworów płuca, mózgu, głowy i szyi [22, 23].

W ostatnich latach zwiększa się zainteresowanie obrazowaniem molekularnym PET z użyciem nowych, alternatywnych do 18F-FDG radiofarmaceutyków. Wzbogacenie czynnościowego obrazowania techniką PET o rentgenowską tomografię komputerową zwiększa dokładność metody poprzez lepsze odwzorowanie anatomiczne, które umożliwia precyzyjną lokalizację i ocenę morfologii zmian metabolicznych. Istotną przeszkodą w popularyzacji badań z użyciem radiofarmaceutyków niebazujących na glukozie jest krótki czas rozpadu połowicznego wbudowanych w nie radioizotopów (rzędu minut), co wymusza konieczność ich złożonej syntezy w cyklotronie znajdującym się w bezpośredniej bliskości zakładu diagnostycznego.

Piśmiennictwo

- Zanzonico P. Positron emission tomography: a review of basic principles, scanner design and performance, and current systems. *Semin. Nucl. Med.* 2004; 34: 87–111.
- Lopci E., Nanni C., Castellucci P., Montini G.C. i wsp. Imaging with non-FDG PET tracers: outlook for current clinical applications. *Insights Imaging* 2010; 1: 373–385.
- Podó F. Tumor phospholipid metabolism. *NMR Biomed.* 1999; 12: 413–414.
- Castellucci P., Fuccio C., Fanti S. Influence of trigger PSA and PSA kinetics on 11C-choline PET/CT detection rate in patients with biochemical relapse after radical prostatectomy. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 499–500.
- De Jong I., Pruijm J., Elsinga P.H., Vaalburg W., Mensink H.J. 11C-choline positron emission tomography for the evaluation after treatment of localized prostate cancer. *Eur. Urol.* 2003; 44: 32–38.
- Breuwisma A.J., Pruijm J., Van den Bergh A.C. i wsp. Detection of local, regional, and distant recurrence in patients with PSA relapse after external-beam radiotherapy using (11)C-choline positron emission tomography. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2010; 77: 160–164.
- Hoffman R.M. Altered methionine metabolism, DNA methylation and oncogenic expression in carcinogenesis. *Biochem. Biophys. Acta* 1984; 738: 49–87.
- Kim S., Chung J.K., Im S.H. i wsp. 11C-methionine PET as a prognostic marker in patients with glioma: comparison with 18F-FDG PET. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2005; 32: 52–59.
- Tsuyuguchi N., Takami T., Sunada I. i wsp. Methionine positron emission tomography for differentiation of recurrent brain tumor and radiation necrosis after stereotactic radiosurgery in malignant glioma. *Ann. Nucl. Med.* 2004; 18: 291–296.
- Garnett E.S., Firnau G., Nahmias C. Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 1983; 305: 137–138.
- Becherer A., Szabó M., Karanikas G. i wsp. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J. Nucl. Med.* 2004; 45: 1161–1167.
- Fiebrich H.B., Brouwers A.H., Kerstens M.N. i wsp. 6-[F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with (123)I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 3922–3930.
- Bombardieri E., Maccauro M., De Deckere E., Savelli G., Chiti A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann. Oncol.* 2001; 12 (supl. 2): S51–S61.
- Vissuzaine C., Cadiot G., Mignon M., Lewin M.J. Somatostatin receptor subtype gene expression in human endocrine gastroentero-pancreatic tumours. *Eur. J. Clin. Invest.* 1997; 27: 639–644.
- Naji M., Al-Nahhas A. 68Ga-labelled peptides in the management of neuroectodermal tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2012; 39 (supl. 1): S61–S67.
- Prasad V., Ambrosini V., Hommann M., Hoersch D., Fanti S., Baum R.P. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2010; 37: 67–77.
- Ambrosini V., Campana D., Bodei L. i wsp. 68Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumours. *J. Nucl. Med.* 2010; 51: 669–673.
- Salem N., Kuang Y., Corn D. i wsp. [(Methyl)1-(11)c]-acetate metabolism in hepatocellular carcinoma. *Mol. Imaging Biol.* 2011; 13: 140–151.
- Hwang K.H., Choi D.J., Lee S.Y., Lee M.K., Choe W. Evaluation of patients with hepatocellular carcinomas using [(11)C]acetate and [(18)F]FDG PET/CT: a preliminary study. *Appl. Radiat. Isot.* 2009; 67: 1195–1198.
- Iwata Y., Shiomi S., Sasaki N. i wsp. Clinical usefulness of positron emission tomography with fluorine-18-fluorodeoxyglucose in the diagnosis of liver tumors. *Ann. Nucl. Med.* 2000; 14: 121–126.
- Lewis J.S., Welch M.J. PET imaging of hypoxia. *Q. J. Nucl. Med.* 2001; 45: 183–188.
- Rasey J.S., Grunbaum Z., Magee S. i wsp. Characterization of radiolabeled fluoromisonidazole as a probe for hypoxic cells. *Radiat. Res.* 1987; 111: 292–304.
- Hicks R.J., Rischin D., Fisher R., Binns D., Scott A.M., Peters L.J. Utility of FMISO PET in advanced head and neck cancer treated with chemoradiation incorporating a hypoxia-targeting chemotherapy agent. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 2005; 32: 1384–1391.