

PET RADYOFARMASÖTİKLERİ

RADIOPHARMACEUTICALS FOR PET

Meltem Ocak

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

e-mail: melocak@gmail.com

DOI:10.5152/tcb.2015.056

Özet

Radyofarmasötikler, nükleer tıp tetkiklerinde teşhis veya tedavi amaçlı uygulanan radyoaktif ilaçlardır. Radyofarmasötikler, radyoaktiviteyi hedefe taşıyan bir ligand ile liganda bağlı yaydığı radyasyon sayesinde hedef dokunun görüntülenmesini veya tedavi edilmesini sağlayan radyonüklitten oluşmaktadır. Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri içerisinde en gelişmiş olan Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET) pozitron yayan radyonüklitler ile hazırlanmış radyofarmasötikler kullanılmaktadır (PET radyofarmasötikleri). Mevcut derleme onkoloji, kardioloji ve nöroloji alanlarında kullanılan PET radyofarmasötikleri hakkında genel bilgiler vermeyi amaçlamaktadır.

Anahtar kelimeler: Radyofarmasötikler, pozitron emisyon tomografisi, moleküler görüntüleme

Abstract

Radiopharmaceuticals are radioactive drugs that can be used either for diagnostic or therapeutic purposes in nuclear medicine applications. Radiopharmaceuticals consist of two parts: a "ligand" directs the radioactivity to the target site (disease sites, organs) of the body and a "radionuclide" that emits detectable signals from outside the organism for visualization or delivers therapeutic levels of radiation dose to target sites. Positron emission tomography (PET) is a non-invasive nuclear medicine imaging technique using positron-emitting radionuclides coupled to specific ligands (PET radiopharmaceuticals). The presented review provides general information on PET radiopharmaceuticals for three major fields (oncology, cardiology, and neurology).

Keywords: Radiopharmaceuticals, positron emission tomography, molecular imaging

PET RADYOFARMASÖTİKLERİ

1. GENEL BİLGİLER

Nükleer Tıp tetkiklerinde teşhis veya tedavi amaçlı uygulanan radyoaktif ilaçlara radyofarmasötik denilmektedir. Radyofarmasötiklerin iki önemli yapısı vardır. Birincisi radyoaktif ışın yayan bir radyoaktif element yani radyonüklittir. Diğeri ise radyonüklitin bağlı olduğu farmasötik kısımdır. İlke olarak radyofarmasötikler, bağlı oldukları farmasötik kısmın fiziksel, kimyasal ve biyolojik özelliklerine göre belli organlarda veya dokularda birikim gösterirler ve beraberinde taşıdıkları radyonüklitin yaydığı ışınlar sayesinde organ fonksiyonları görüntülenebilir veya hastalıklar tedavi edilebilir (1). Nükleer Tıp görüntüleme yöntemleri içerisinde en gelişmiş olan Pozitron Emisyon Tomografisinde (PET) (2) pozitron yayan radyonüklitler (Tablo 1) ile

hazırlanmış radyofarmasötikler kullanılmaktadır (3, 4). PET radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında ve geliştirilmesinde çoğunlukla medikal siklotronlardan elde edilen radyonüklitler kullanılmak ile birlikte son yıllarda jeneratör ürünü radyonüklitlerin de kullanıldığını görmekteyiz.

PET radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında kullanılan C-11, N-13, O-15 gibi organik radyonüklitler birçok biyokimyasal ve ilacın bir parçası olan elementlerin izotoplarıdır. Bu radyonüklitler ile hazırlanan radyofarmasötikler doğal versiyonlarından biyokimyasal özellikleri açısından ayırt edilemezler. Fakat yarı ömürlerinin kısalığı rutin uygulamalarda kullanılmak üzere ticari amaçlı radyofarmasötik geliştirilmesinde en büyük engeldir (5). Halojen grubunda bulunan F₂, Cl₂, Br₂ ve I₂ elementlerinden Cl⁻ ve I⁻ iyonları insan vücudunda yaygın olarak bulunsa bile F ve Br doğal moleküllerin yapısında bulunmazlar. Radyoiyot ile Radyobromürün

Tablo 1. Önemli PET radyonüklitleri, fiziksel özellikleri ve elde edilme yöntemleri (3, 4)

| Radyo-nüklit | Fiziksel Yarı Ömrü | Maks β+ Enerjisi (MeV) | Üretim Şekli |
|------------------------|--------------------|---------------------------|---|
| F-18 (F) | 110 dk | 0,635 | ¹⁸ O (p,n) ¹⁸ F |
| F-18 (F ₂) | 110 dk | 0,635 | ²⁰ Ne(d,α) ¹⁸ F |
| C-11 | 20,3 dk | 0,960 | ¹⁴ N (p,α) ¹¹ C |
| N-13 | 9,97 dk | 1,198 | ¹⁶ O (p,α) ¹³ N |
| O-15 | 2,1 dk | 1,723 | ¹⁴ N (d,n) ¹⁵ O |
| I-124 | 4,17 gün | 2,13 (%50) 1,535 (%50) | ¹²⁴ Te (d,2n) ¹²⁴ I |
| Cu-64 | 12,8 saat | 0,653 | ⁶⁴ Ni (p,n) ⁶⁴ Cu |
| Zr-89 | 78,4 saat | 0,897 | ⁸⁹ Y (d,2n veya p,n) ⁸⁹ Zr |
| Y-86 | 14,74 saat | 3,15 | ⁸⁶ Sr(p,n) ⁸⁶ Y |
| Ga-68 | 68 dk | 1,899 | ⁶⁸ Ge/ ⁶⁸ Ga Jeneratör |
| Rb-82 | 1,3 dk | 3,15 | ⁸² Sr/ ⁸² Rb Jeneratör |
| Sc-44 | 3,92 saat | 1,47 | ⁴⁴ Ti/ ⁴⁴ Sc Jeneratör |
| Br-76 | 16,2 saat | 1,310 | ⁷⁶ Se (p,n) ⁷⁶ Br |

(F: Flor, C: Karbon, N: Azot, O: Oksijen, I: Iyot, Cu: Bakır, Zr: Zirkonyum, Y: Yitriyum, Ga: Galyum, Rb: Rubidyum, Sc: Skandinyum, Br: Brom, Ne: Neon, Te: Tellür, Ni: Nikel, Sr: Stronsiyum, Ti:Titanyum, Se:Selenyum)

kimyası birbirine çok benzemek ile beraber bu radyonüklitler ile yapılan işaretlemelerde molekülün biyolojik özelliklerinde ciddi farklılıklar gözlenmektedir. PET radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında kullanılan diğer bir grup olan metalik radyonüklitlerden Galyum-68 (Ga-68) +3 değerlidir. Koordinasyon kimyası Bakır (Cu), Skandiyum (Sc) ve Zirkonyum (Zr) radyometallerine göre daha az komplikedir. Ga-68 radyonükliti bir jeneratör ürünüdür. SPECT uygulamalarında rutin olarak hazırlanan Tc-99m radyofarmasötikleri gibi PET radyofarmasötiklerinin geliştirilmesinde çok idealdir. Diğer metalik radyonüklitler arasında ise Zr-89 ise Cu-64'e kıyasla immuno-PET görüntüleme çalışmalarında kullanılmak üzere hazırlanan radyoişaretli antibody fragmanları için daha ideal bir radyometaldir (6, 7).

PET radyofarmasötiklerinin hazırlanmasında kullanılan kimyasal reaksiyonları 2 kategoriye ayırabiliriz. İlk kategoriye F-18, I-124 gibi siklotron ürünü olan organik radyonüklitlerin moleküle katılımı oluşturmaktadır. İkinci kategoriye ise siklotronun bağımsız jeneratör ürünü olan metalik radyonüklitlerin koordinasyon kimyası ile moleküle bağlanması oluşturmaktadır (7). PET radyofarmasötikleri radyasyon güvenliği göz önünde alınarak kısa sürede, tekrarlanabilir bir şekilde komplike olmayan sentez aşamaları kullanılarak hazırlanmalıdır.

Araştırma amaçlı ve prelinik uygulamalarda kullanılan PET radyofarmasötikleri kullanılan radyasyon miktarına göre genellikle manuel olarak hazırlanmaktadır. Klinik uygulamalarda kullanılan PET radyofarmasötiklerin manuel olarak hazırlanmasında bir çok sıkıntı mevcuttur. Nedenleri ise; a) Klinikte uygulanacak radyofarmasötikler her üretim sonrası sterilite ve pirojenite gereksinimini karşılamalıdır, b) Her üretimden sonra elde edilen radyofarmasötik tekrarlanabilir radyokimyasal verimlilik ve saflıkta olmalıdır, c) Kısa ömürlü radyonüklitler ile hazırlanan radyofarmasötiklerin hazırlama süresi çok daha kısa olmalıdır, d) Multidoz radyofarmasötik hazırlamalarda hazırlayan kişinin radyasyon güvenliği sağlanmalıdır, e) Üretim maliyeti ve kullanılan teknolojinin uygunluğu rutin uygulamalarda işlemin sürekliliğini sağlamalıdır (8).

Günümüze kadar geliştirilen PET radyofarmasötikleri klinik uygulamalarda başta onkoloji olmak üzere nöroloji ve kardiyoloji alanlarında kullanılmaktadır. PET radyofarmasötiklerini bu şekil uygulama alanları ile sınıflandırmak ile birlikte sınıflandırılması farklı farklı şekillerde de yapılabilir (1);

- 1) Kullanılan radyonüklite göre (C-11, F-18, Ga-68 vb.)
- 2) Uptake (tutulmuş) mekanizmasına göre (aktif transport, reseptörlere bağlanma, metabolik tuzak vb.)
- 3) Kullanım sıklığı veya gelişme/geliştirme durumlarına göre (rutin uygulamalar, faz I, prelinik araştırma vb.)
- 4) Hedef bölgesine göre (glukoz taşıyıcı sistemleri, tümöre spesifik reseptörler, enzimler, CD20 antijen vb.)

Bu derlememizde uygulama alanlarına göre sınıflandırılan ve çoğunluğu klinik uygulamalarda kullanılan PET radyofarmasötikleri özetlenecektir.

2. NÜKLEER ONKOLOJİ UYGULAMALARINDA PET RADYOFARMASÖTİKLERİ

Son 30 yılda onkolojik görüntülemelerde kullanılmak üzere sayısızca PET radyofarmasötığının geliştirildiğini görmekteyiz. İçlerinden hala birincil tercih olan ¹⁸F-FDG sade tanı amaçlı değil aynı zamanda kanser evrelemesinde, tedaviye yanıtların değerlendirilmesinde veya tekrar nüks tespitinde de yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak ¹⁸F-FDG'nin sensitivitesi ve spesifitesi her kanser türü için optimal değildir ve bazı durumlarda (iyi diferansiye veya düşük dereceli kanserler vb.) istatistiksel olarak belirgin ¹⁸F-FDG tutulumu gözlenmemektedir (9). Bununla birlikte ¹⁸F-FDG'nin en önemli dez avantajı tutulumunun membran glukoz taşıyan proteinler (GLUT-1) ile gerçekleşmesi ve GLUT ekspresyonunun hipoksik oluşumlar ve damar yoğun-

luklarının arttığı durumlar ile onkogen aktivasyonu gibi birçok durumdan etkilenmesidir. Ayrıca birçok iyi huylu durumlarda (örn. normal yara iyileşmesi, enfeksiyon, inflamasyon, aktive olmuş kahverengi yağ dokusu) artan ¹⁸F-FDG tutulumu görmekteyiz. Kanser hastalarının tedavisinde hedefe yönelik tedavi uygulamalarının artması ile birlikte bu hastaların takip ve tedavilerinin değerlendirilmesinde yeni tartışmalar gündeme gelmektedir. Solid tümörlerin sitotoksik kemoterapi ile tedavisinin değerlendirilmesinde kullanılan RECIST ve WHO kriterleri hedefe yönelik tedavi uygulamalarının yaygınlaşması ile bir takım sorulara cevap verememektedir, tümörün boyut olarak küçülmesi veya çekmesi (shrinkage) her zaman tedavinin başarılı olduğunu göstermemektedir (10). Bu yüzden moleküler görüntüleme hedeflenen tedavi uygulamalarının takibinde başarı ile kullanılabilme durumu çok ciddi olarak tartışılmaya başlamıştır. Umut veren gelişmeler ile birlikte son yıllarda klinik uygulamalarda daha spesifik hücresel pathwayları (DNA replikasyonu, hücre zarı değişiklikleri, hipoksi, protein sentezi v.b.) baz alan birçok PET radyofarmasötiklerin hastaların takip ve tedavilerinin değerlendirilmesinde uygulanmaya başladığını görmekteyiz.

2.1. TÜMÖR PROLİFERASYONU

Hücre proliferasyon testlerinde DNA sentez hızı ölçülmektedir. Tümörde normal dokuya nazaran “S evresi”nde (Deoksiribonükleik asitin kopyalanması, replikasyonu) olan hücre sayısı daha fazladır ve dolayısı ile DNA sentezi sırasında daha çok substrata (nükleotitler; sitozin, guanin, adenin, timidin) ihtiyacı vardır (11). Timidin DNA sentezinde katılıp RNA sentezine katılmayan tek nükleotittir ve hücre içerisinde sitoplazmada timidin kinaz 1 (TK-1) ile fosforilasyona uğrayarak timidin monofosfata döner (TMP). Sonrasında timidin monofosfat DNA sentezine dahil olmadan önce timidin difosfata ve timidin trifosfata fosforalize edilir. DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu ölçmek adına birçok radyoşaretli timidin analogları geliştirilmiştir (12, 13). ¹¹C-timidin 1972 yılında proliferasyonun hızını test etmek amaçlı geliştirilmiştir. In vivo uygulandığında hızlı metabolize olduğu için PET görüntüleme çalışmalarında uygun bir aday olamamıştır. 1996 yılında hücre proliferasyonunu görüntüleme amaçlı metabolik olarak stabil bir timidin analogu olan 3'-deoksi-3'-¹⁸F-fluorotimidin (¹⁸F-FLT) geliştirilmiştir. ¹⁸F-FLT timidin ile aynı şekilde hücre içerisine alınır ve sırası ile ¹⁸F-FLT-5 monofosfat, ¹⁸F-FLT-TP'ye fosforalize edilir. ¹⁸F-FLT fosfatları degradasyona dayanıklı ve metabolik olarak da hücre içerisinde dururlar ve dışarı çıkmazlar. Diğer

nükleotit analoglarından ¹⁸F-florouridin'inde proliferasyon gösteren hücrelerde tutulum gösterdiği tespit edilmekle birlikte hem DNA hem RNA sentezi sırasında kullanılıyor olması büyük dezavantaj olmuştur (9). Bu ligandlar dışında C-11 ve F-18 ile işaretli 2'-floro-5-metil-1β-D-arabino-furanosilurasil (FMAU)'in timidin gibi davrandığı ve tümörlerin DNA sentezi sırasında ve normal hücrelerin proliferasyonunu görüntülemeye potansiyel bir radyofarmasötik olarak önerilmektedir (14).

2.2. TÜMÖR ANJİYOGENEZİ

Anjiyogenez mevcut damar yapılarından endotelial ve düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile yeni kan damarlarının oluşması olarak tanımlanabilir. Yeni oluşan kan damarları primer tümörün büyümesi için gerekli oksijenin sağlanmasında rol almakla beraber tümörün invazyonunu ve metastazını kolaylaştırmada farklı derecelerde etkin olduğu bilinmektedir (15). Yeni damar oluşumu özellikle vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi birçok anjiyogenetik büyüme faktörleri ile birlikte östrojen reseptörleri ve αβ3 integrin gibi bazı adhezyon reseptörleri ile kontrol edilmektedir (16). Aktive olmuş endotelial hücrelerinde yüksek miktarda bulunan αβ3 integrin, özellikle VEGF tarafından indüklenen anjiyogenez sırasında eksprese olurlar, yetişkin ve neoplastik olmayan epitel hücrelerinde bulunmazlar. Arg-Glu-Asp (RGD) üçlü aminoasit dizilimini içeren düz veya siklik-RGD peptidleri αβ3 integrine yüksek afinite gösterirler ve günümüze kadar melanom, glioblastom, over, meme ve prostat kanseri αβ3 integrin reseptörü içeren kanserlere hedefli RGD yapısını içeren birçok radyofarmasötik geliştirilmiştir (17). Linear RGD peptidlerinin *in vivo* stabilite problemlerinden dolayı siklik-RGD türevleri tercih edilmektedir. ¹⁸F-Galakto-siklik-RGDfK (¹⁸F-Galakto-RGD) klinik uygulamalarda kullanılan ilk αβ3 integrin PET radyofarmasötikleridir. Geliştirilmesi sırasında farmakokinetik özelliklerini iyileştirme amaçlı yapısına glikoz türevi eklenmiştir (18). Yapılan ilk klinik çalışmalar ¹⁸F-Galakto-RGD'nin yaklaşık olarak 0.02mSV/MBq efektif doz ile hastalara yan etkisi olmadan uygulandığını belirtmektedir (19).

¹⁸F-Galakto-RGD ile sarkoma, melanoma, renal cell karsinoma, skuamöz hücreli baş boyun karsinoma, meme kanseri ve multiform glioblastomada yapılan çalışmalarda primer tümör dedeksiyon oranı %80-100 arasında bulunmuş olmakla beraber uzak metastaz ve lenf nodlarının tespitinde daha düşük oranlar tespit edilmiştir. Ayrıca ¹⁸F-Galakto-RGD PET görüntülemeye ¹⁸F-FDG'de karşılaştığı gibi inflamatuvarlı alanlar ile

benign, malign tümör ayırımında problemler tespit edilmiştir. Anjiyogenesiz PET görüntülemesinde ^{18}F -Galakto-RGD kadar olmasa da ^{18}F -Fluciclatide, ^{18}F -RGD-K5, ^{18}F -Alfatide ve ^{68}Ga -NOTA-RGD ile yapılmış klinik uygulamalara da rastlanılmaktadır (20).

2.3. HIPOKSI

Hipoksi genel olarak doku ve hücrelere ulaşan oksijen miktarında azlık olarak tanımlanmaktadır. Bilindiği gibi tümör büyümesi ve metastazı sırasında yeni damarlanmalar oluşmaktadır. Yetersiz tümör neovaskülarizasyonu hipoksiye yol açar ve hipoksi varlığı tümörün gelişmesinde ve tümörün tedaviye yanıtını belirlemede anahtar rol oynar (21). İyi oksijenlenen hücreler az oksijenlenenlere göre iyonizan radyasyonun sitotoksik etkilerine daha duyarlıdır. Bu sebepten dolayı tümörde hipoksik bir durumun olması kemo-terapi veya radyoterapiye verilecek cevabın önemli bir belirteci olmaktadır. 2-Nitroimidazole 1950'li yıllarda anaerobik mikroplara karşı geliştirilen bir antibiyotiktir. Geliştirilmesinden yaklaşık 30 yıl kadar sonra bir nitroimidazole türevi olan ^{18}F -FMISO PET radyofarmasötitiği tümörde hipoksik alanların belirlenmesinde kullanılmaya başlandı. ^{18}F -FMISO hipoksik hücrelere seçici olarak bağlanır ve pasif difüzyon ile hücre içerisine alınır (22). Yapılan bir çok çalışma ^{18}F -FMISO tümör tutulumu ile ^{18}F -FDG tutulumu arasında herhangi bir korelasyon olmadığını göstererek tümörün farklı karakteristik özelliklerini temsil ettiklerini bildirmiştir (23, 24). ^{18}F -FMISO dışında farmakokinetiği daha iyi olan (yüksek tümör/arka plan, tümör/kas, tümör/kan oranlarına sahip, kandan daha hızlı atılan) başka nitroimidazole türevleri (^{18}F -FAZA, ^{18}F -FETNIM, ^{18}F -EF5) geliştirme ve araştırma çalışmaları devam etse bile ^{18}F -FMISO günümüz klinik uygulamalarda en yaygın kullanılan hipoksi PET radyofarmasötitiğidir (22). ^{18}F -radyofarmasötikleri dışında hipoksi PET görüntülemesi Cu radyoizotopları (Cu-60, Cu-62 veya Cu-64) ile kompleks oluşturan ATSM (diacetyl-bis(N4-methylthiosemicarbazone) ile de yapılabilmektedir. Cu(II) ATSM nötral ve lipofilik bir radyofarmasötiktir ve hücre zarından geçirgenliği yüksektir. Hipoksik hücrelerde $[\text{Cu}(\text{I}) \text{ ATSM}]^{\cdot-}$ indirgenir ve hücre içerisinde kalır (25, 26). ^{60}Cu -ATSM ile yapılan bir çalışmada tedaviye cevap veren tümörlerde ^{18}F -FDG'ye nazaran daha az ^{60}Cu -ATSM tutulumu gözlemlenmişken tedaviye cevap vermeyenlerde daha çok tutulum gözlenmiştir (27). ^{64}Cu -ATSM ile 10 rahim ağzı kanser hastasında yapılan çalışma sonucunda yüksek kalitede tümör hipoksi görüntüleri elde edilerek hastaların tedaviye yanıt verip vermeyeceği konusunda değerli bilgiler edinilmiştir (28).

2.4. HÜCRE ZARI SENTEZİ

Hücre zarı yapısını proteinler, lipidler ve karbonhidratlar oluşturmaktadır. Fosfolidilkolin, hücre zarını oluşturan fosfolipid grubundandır ve prekürsörü kolin olduğu için diğer fosfolipidlerden farklılık gösterir. Kolin hücre içerisine çoğunlukla enerji gerektirmeyen hücre zarı taşıyıcıları ile alınır ve malign tümörlerde artmış hücre sentezi ile birlikte artan bir kolin talebi olmaktadır (29). ^{11}C -Kolin, ^{18}F -etil kolin (^{18}F -FECH), ^{18}F -metil kolin (^{18}F -FCH) kolin türevinden elde edilmiş en temel PET radyofarmasötikleridir. ^{18}F -kolin'lerin ^{11}C -koline göre idrar ile atılımı daha yüksek olsa bile benzer görüntüleme yöntemine ve görüntü kalitesine sahiptirler. En temel farklılık ^{11}C -Kolin'in yarı ömrü 20 dakika iken ^{18}F -kolinin 110 dakika olmasıdır (30).

2.5. APOPTOSİS

Fizyolojik hücre ölümü olarak tanımlanan apoptozis hücre sayısının kontrolü, hücre çoğalması ve ölümü arasında dengeyi sağlar. Apoptozis klasik ölüm şekli olan nekrozisten birçok özelliği ile farklıdır ve apoptozis hızının azalması veya artması sonucu çeşitli hastalıklar ortaya çıkmaktadır (31). Apoptozis görüntülemesi, özellikle onkoloji alanında, hastalığın tanısı ve seyrinin izlenmesinde, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde veya ilaç geliştirme aşamasında gelecekte büyük bir role sahip olacağı öngörülmektedir. Son yıllarda apoptozisin farklı mekanizmalarına hedefli ^{18}F -Annexin V ve ^{18}F -ML-10 (^{18}F -labelled 2-(5-fluoropentyl)-2-methyl malonic) PET radyofarmasötikleri ile yapılmış birçok prelinik çalışmalara rastlanılmaktadır (32, 33, 34). Klinik uygulama bazında ^{18}F -ML-10 ile 8 sağlıklı hastada yapılan çalışma sonucunda ^{18}F -ML-10'nin uygun dozimetri, biyodağılım, stabilite ve güvenlik profili göstermesinden dolayı apoptozis PET uygulamalarında güvenle kullanılabilecek olması belirtilmektedir (35). Ayrıca 2014 yılında yayımlanan bir case raporunda glioblastoma multifome hastasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası ^{18}F -ML-10 PET sonucunda elde edilen ^{18}F -ML-10 uptake farklılığı tedavi ile uyarılmış apoptozis görüntülemesinde ^{18}F -ML-10'in başarı ile kullanılabileceği önerilmektedir (36).

2.6. KEMİK METABOLİZMASI

^{18}F -FDG PET kemik sintigrafisi osteoblastik tümörlerin görüntülenmesinde daha az duyarlı iken osteolitik metazlar için daha duyarlıdır. Enfeksiyon ve inflamasyon alanlarında tutulum göstermesi en büyük dezavantajdır. ^{18}F -FDG dışında PET kemik sintigrafisinde

Tablo 2. Klinik uygulamalarda kullanılan PET radyopeptidleri (38, 39)

| Peptid | Reseptör tipleri | Radyofarmasötik | Ana Uygulama Alanları |
|--------------|-------------------------------|-------------------------------------|--------------------------------|
| Somatostatin | sstr2, sstr2, sstr3, sstr5 | ⁶⁸ Ga-DOTA-TOC | Nöroendokrin Tümörleri |
| | | ⁶⁸ Ga-DOTA-TATE | |
| | | ⁶⁴ Cu-TETA-OC | |
| | | ¹⁸ F-deoxyfructosyl-TATE | |
| | | ⁶⁸ Ga-DOTA-NOC | |
| Bombesin | GRP reseptörü | ⁶⁸ Ga-BZH3 | Gastrointestinal stromal tümör |
| | | ⁶⁸ Ga-AMBA | |
| RGD | $\alpha\beta3$ -integrin | ¹⁸ F-galacto-RGD | Baş-Boyun Kanseri |
| | | ¹⁸ F-RGD-K5 | Çeşitli Kanserler |
| | | ¹⁸ F-AH111585 | Metastatik Meme Kanseri |

(⁶⁸Ga-DOTA-TOC: ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE: ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotate, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC: ⁶⁸Ga-DOTA-I-Nal3-octreotide, ⁶⁴Cu-TETA-OC: ⁶⁴Cu-TETA-oktreotid, ¹⁸F-deoxyfructosyl-TATE: ¹⁸F-deoxyfructosyl-Tyr3-octreotate, ⁶⁸Ga-BZH3: ⁶⁸Ga-DOTA-PEG2-[D-tyr6, β -Ala11, Thi13, Nle14] BN(6-14) amide, ⁶⁸Ga-AMBA: ⁶⁸Ga-DO3A-CH₂CO-G-4-aminobenzoyl-Q-W-A-V-G-H-L-M-NH₂, ¹⁸F-AH111585: RGD türevi peptid)

son yıllarda kullanılmaya başlanan ¹⁸F-NaF eski bir PET radyofarmasötüğü olmak ile birlikte vücutta kasyum iyonları gibi davranmaktadır. ¹⁸F-NaF hidroksiapatit kristalindeki hidroksil grupları ile yer değiştirerek yeni oluşan kemiklere kovalent bağ ile bağlanırlar. Yeni oluşan kemiklerde ¹⁸F-NaF'ın bağlanabileceği kısımların çok olmasından dolayı daha fazla tutulum gösterirler. ¹⁸F-NaF'ın uptake mekanizması ^{99m}Tc-MDP ile aynı olmak ile beraber daha iyi farmakokinetik (daha az oranda kan proteinlerine bağlanma, yüksek kan klirensi ve 2 kat daha fazla kemiklerde tutulum v.b) özelliklere sahiptir. Ayrıca PET'in yüksek rezolüsyon avantajından dolayı kemik metaztazlarının değerlendirilmesinde yüksek sensitiviteye ve spesifiteye sahiptir (9, 37).

2.7. TÜMÖR RESEPTÖRLERİ

Bir hücre malign transformasyona dönüşürken tümöre özgü reseptör veya reseptör çeşitleri kendini göstermeye başlar. Hedefteki reseptörlere afinitesi yüksek radyoşaretli peptidler ile tümör görüntülemesi ve tedavisi yapılabilmektedir. Tümör reseptörleri içerisinde en önemli reseptör günümüzde nöroendokrin tümörlerinin (NET'lerin) teşhis ve tedavisinde hedef olan somatostatin reseptörleridir. NET'lerin teşhis ve tedavisinde hedef olan somatostatin reseptörlerinin 5 alt çeşidi (sstr 1-5) vardır. Somatostatin analogları içerisinde enzimatik reaksiyonlara dayanıklı 8 aminoasit içeren oktreotid ve türevleri (farklı alt tiplere yüksek afinite gösteren) radyoşaretlenerek NET'lerin teşhis ve tedavisinde kullanılmaktadır. Somatostatin reseptörleri dışında GRP (gastrin salgılayan peptid) Kolestikinin-2

(CCK-2), $\alpha\beta3$ integrin, Nörokinin 1, GLP-1 (Glukagon benzeri peptid) peptid reseptörleri de onkolojik çalışmalarda önemli yere sahiptir. Günümüzde klinik uygulamalarda kullanılan PET radyopeptidleri Tablo 2'de özetlenmiştir (38, 39).

3. NÜKLEER KARDİYOLOJİ UYGULAMALARINDA PET RADYOFARMASÖTİKLERİ

Tanısal doğruluğu zengin literatür bilgisi ile destekli olan SPECT Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi kardiyologlar arasında yaygın bir şekilde kabul görmektedir (40). Ancak özellikle kadınlarda, obez hastalarında ve multivessel coronary arter hastalığı olan hastalarda yanlış pozitif sonuçlar vermektedir. PET teknolojisi kullanılarak yapılan çalışmalar coronary artery hastalığı olan hastalar tanısal doğruluğun artırılmasının daha mümkün olduğunu göstermektedir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi, her ne kadar nükleer kardiyoloji alanında en sık yapılan işlem olarak kabul edilse de bazı spesifik kardiyak endikasyonlar ile bunların klinikteki rollerini belirlemeye yönelik bir çok PET radyofarmasötüğünün uygulandığını veya geliştirilme (Tablo 3) aşamasında olduğunu görmekteyiz (41).

4. NÜKLEER NÖROLOJİ UYGULAMALARINDA PET RADYOFARMASÖTİKLERİ

Nörolojik hastalıklarda PET görüntüleme, bilgisayar tomografisi veya MRI gibi yapısal görüntüleme tekniklerinden ve hastanın klinik semptomlarından daha önce moleküler ve biyokimyasal düzeydeki değişik-

Tablo 3. Nükleer Kardiyoloji Uygulamalarında kullanılan PET Radyofarmasötikleri (41)

| Radyo-farmasötik | Fiziksel Yarı Ömrü | Kullanım Alanı |
|----------------------------|--------------------|--|
| ⁸² Rb-Chloride | 1,3 dk | Miyokard perfüzyon |
| ¹³ N-Amonyak | 10 dk | Miyokard perfüzyon |
| ¹⁵ O-Su | 2 dk | Miyokard perfüzyon |
| ¹⁸ F-FDG | 110 dk | Miyokard metabolizmasının ve miyokard canlılığının değerlendirilmesi miyokard perfüzyon |
| ¹¹ C-asetat | 20 dk | Miyokard metabolizmasının değerlendirilmesi ve oksijen tüketimi, hipoksi |
| ¹⁸ F-MISO | 110 dk | Hipoksi |
| ⁶⁴ Cu-ATSM | 12,7 sa | Hipoksi |
| ⁶⁸ Ga-Annexin V | 68 dk | Apoptosis |

Tablo 4. Nörolojik PET uygulamalarında kullanılan Radyofarmasötikler (43, 44)

| Nörolojik Hastalık | Radyo-farmasötik | Kullanım Alanı |
|----------------------|------------------------------|---|
| İnme | ¹⁵ O-Su | Kan akışı (oksijen kullanımı) |
| | ¹⁵ O ₂ | Kan akışı (oksijen kullanımı) |
| Epilepsi | ¹⁸ F-FDG | Glikoz metabolizması |
| | ¹¹ C-FMZ | Merkezi benzodiazepin reseptörleri |
| Alzheimer | ¹¹ C-PiB | Amiloid plak görüntülemesi |
| | ¹⁸ F-PiB | Amiloid plak görüntülemesi |
| | ¹⁸ F-Florbetapir | A-beta plak yoğunluğu |
| | ¹⁸ F-FDG | Glikoz metabolizması |
| Parkinson | ¹⁸ F-DOPA | Dopamin sentezi (prekürsor) |
| | ¹¹ C-raclopride | Dopamin tip-2 (D2) reseptörü |
| | ¹⁸ F-FDG | Glikoz metabolizması |
| | ¹⁸ F-Fallypride | Dopamin tip-2 (D2) reseptör antagonisti |
| Anksiyeti, depresyon | ¹⁸ F-MPPF | 5HT1A reseptörü |
| Beyin tümörü | ¹⁸ F-FET | DNA sentezi |
| | ¹⁸ F-FLT | DNA proliferasyon |
| | ¹¹ C-MET | Aminoasit taşınması ve protein sentezi |

(¹¹C-FMZ: ¹¹C-Flumazenil, ¹¹C-AMT: ¹¹C-alpha-methyl-tryptophan, ¹¹C-PiB: radiolabeled thioflavin dye, ¹⁸F-FET: ¹⁸F-Fluoroethyl-L-tyrosine, ¹⁸F-FLT: ¹⁸F-Fluorothymidine), ¹¹C-MET: ¹¹C-Methionine)

liklerden bilgi vermesinden dolayı çok daha üstündür (42). Nörolojik PET uygulamalarında her ne kadar çoğunlukla ¹⁸F-FDG kullanılsa da kan akışı, protein depolama, reseptör ve transporter mekanizmalarına hedefli daha çok hastalığa spesifik ve daha detaylı sonuç verecek radyofarmasötik geliştirmeleri ve klinik uygulamaları devam etmektedir. Bu tip radyofarmasötiklerin geliştirilmesinde radyoişaretlenecek biyomoleküllerin farmakokinetik özelliklerinde değişiklik olması istenmediğinden dolayı çoğunlukla radyoaktif C, O, N elementler ile işaretlemelerin yapılması tercih edilmektedir. Günümüzde PET uygulamaları başta Alzheimer, hareket bozukluklukları ve inme gibi birçok nöropatolojik durumlarda veya birçok nörofizyolojik süreçte nörologlara doğrudan yararlı bilgiler sunmaktadır. Nörolojik PET uygulamalarında kullanılan PET radyofarmasötikleri Tablo 4'te özetlenmiştir (43, 44).

KAYNAKLAR

1. Wadsak W, Mitterhauser M. Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. Eur J Radiol 2010;73:461-9. [CrossRef]
2. Papatthassiou D, Bruna-Muraille C, Liehn JC, et al. Positron Emission Tomography in oncology: present and future of PET and PET/CT. Crit Rev Oncol Hematol 2009;72:239-54. [CrossRef]
3. Serdons K, Verbruggen A, Bormans GM. Developing new molecular imaging probes for PET. Methods 2009;48:104-11. [CrossRef]
4. Li Z, Conti PS. Radiopharmaceutical chemistry for positron emission tomography. Adv Drug Deliv Rev 2010;62:1031-51. [CrossRef]
5. Boschi S, Lodi F, Malizia C, et al. Automation synthesis modules review. Appl Radiat Isot 2013;76:38-45. [CrossRef]
6. Elisnga PH. Present and future of PET radiopharmaceuticals. Nuclear Med Rev 2012;15:C9-C12.
7. Vallabhajosula S, Solnes L, Vallabhajosula B. A broad overview of positron emission tomography radiopharmaceuticals and clinical applications: what is new? Semin Nucl Med 2011;41:246-64. [CrossRef]
8. Chi YT, Chu PC, Chao HY, et al. Design of cGMP Production of ¹⁸F- and ⁶⁸Ga-Radiopharmaceuticals. Biomed Res Int 2014.
9. Vallabhajosula S. ¹⁸F-labeled positron emission tomographic radiopharmaceuticals in oncology: an overview of radiochemistry and mechanisms of tumor localization. Semin Nucl Med 2007;37:400-19. [CrossRef]
10. Garcia C, Gebhart G, Flamen P. New PET imaging agents in the management of solid cancers. Curr Opin Oncol 2012;24:748-55. [CrossRef]
11. Terzioğlu G, Keskin AÜ, Demirel GY. Hücre Proliferasyonu Ölçüm Yöntemleri ve Çeşitli Ticari Proliferasyon Kitlelerinin Karşılaştırılması. Turk J Immunol 2013;1:74-89. [CrossRef]
12. Cleaver JE. Thymidine metabolism and cell kinetics. Fronr Biol 1967;6:43-100.
13. Sherley JL, Kelly TJ. Regulation of human thymidine kinase during the cell cycle. J Biol Chem 1988;263:8350-58.

14. Jadvar H, Yap LP, Park R, et al. [18F]-2'-Fluoro-5-methyl-1-beta-D-arabinofuranosyluracil (18F-FMAU) in prostate cancer: initial preclinical observations. *Mol Imaging* 2012;11:426-32.
15. Konukoğlu D, Turhan MS. Anjiyogenezin temel moleküler mekanizmaları ve tümör anjiyogenezini. *Cerrahpaşa J Med* 2005;36:42-48.
16. Niu G, Chen X. PET imaging of angiogenesis. *PET Clin* 2009;4:17-38. [\[CrossRef\]](#)
17. Jin H, Varner J. Integrins: roles in cancer development and as treatment targets. *Br J Cancer* 2004;90:561-5. [\[CrossRef\]](#)
18. Haubner R, Kuhnast B, Mang C, et al. [18F]Galacto-RGD: synthesis, radiolabeling, metabolic stability, and radiation dose estimates. *Bioconjug Chem* 2004;15:61-9. [\[CrossRef\]](#)
19. Beer AJ, Grosu AL, Carlsen J, et al. [18F]galacto-RGD positron emission tomography for imaging of alphav-beta3 expression on the neovasculature in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2007;13:6610-6. [\[CrossRef\]](#)
20. Haubner R, Maschauer S, Prante O, et al. H-CRRETAWAC-OH, a lead structure for the development of radiotracer targeting integrin $\alpha 5 \beta 1$? *Biomed Res Int* 2014;2014:1-12.
21. Zhu A, Shim H. Current molecular imaging positron emitting radiotracers in oncology. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45:1-14. [\[CrossRef\]](#)
22. 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* 2014;4:365-84.
23. Cherk MH, Foo SS, Poon AM, et al. Lack of correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in non-small cell lung cancer assessed by 18F-fluoromisonidazole and 18F-FDG PET. *J Nucl Med* 2006;47:1921-6.
24. Rajendran JG, Wilson DC, Conrad EU, et al. [18F] FMISO and [18F]FDG PET imaging in soft tissue sarcomas: correlation of hypoxia, metabolism and VEGF expression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:695-704. [\[CrossRef\]](#)
25. Fujibayashi Y, Taniuchi H, Yonekura Y, et al. Copper-62-ATSM: a new hypoxia imaging agent with high membrane permeability and low redox potential. *J Nucl Med* 1997;38:1155-60.
26. Maurer RI, Blower PJ, Dilworth JR, et al. Studies on the mechanism of hypoxic selectivity in copper bis(thiosemicarbazone) radiopharmaceuticals. *J Med Chem* 2002;45:1420-31. [\[CrossRef\]](#)
27. Dehdashti F, Mintun MA, Lewis JS, et al. In vivo assessment of tumor hypoxia in lung cancer with 60Cu-ATSM. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:844-50. [\[CrossRef\]](#)
28. Lewis JS, Laforest R, Dehdashti F, Grigsby PW, Welch MJ, Siegel BA. An imaging comparison of 64Cu-ATSM and 60Cu-ATSM in cancer of the uterine cervix. *J Nucl Med* 2008;49:1177-82. [\[CrossRef\]](#)
29. Conti M. New prospects for PET in prostate cancer imaging: a physicist's viewpoint. *EJNMMI Physics* 2014;1-11.
30. Jacobson MS, Steichen RA, Peller PJ. PET Radiochemistry and Radiopharmacy. P. Peller et al. (eds.), *PET-CT and PET-MRI in Oncology, Medical Radiology. Diagnostic Imaging* 2012;19-30. [\[CrossRef\]](#)
31. Hasan A, Ayşegül B. Apoptosis. *YYÜ VET FAK* 2008;19:55-63.
32. Hu S, Kiesewetter DO, Zhu L, et al. Longitudinal PET imaging of doxorubicin-induced cell death with 18F-Annexin V. *Mol Imaging Biol* 2012;14:762-70. [\[CrossRef\]](#)
33. Murakami Y, Takamatsu H, Taki J, et al. 18F-labelled annexin V: a PET tracer for apoptosis imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:469-74. [\[CrossRef\]](#)
34. Demirci E, Ahmed R, Ocağ M, et al. Preclinical evaluation of the PET imaging radiotracer, F18-ML-10, for early detection of solid tumor response to chemotherapy. *J Nucl Med* 2014;55.
35. Höglund J, Shirvan A, Antoni G, et al. 18F-ML-10, a PET tracer for apoptosis: first human study. *J Nucl Med* 2011;52:720-5. [\[CrossRef\]](#)
36. Oborski MJ, Laymon CM, Lieberman FS, et al. First use of (18)F-labeled ML-10 PET to assess apoptosis change in a newly diagnosed glioblastoma multiforme patient before and early after therapy. *Brain Behav* 2014;4:312-5. [\[CrossRef\]](#)
37. Hasbek Z, Şalk İ, Yücel B, Babacan NA. Kemik metastazlarının tespitinde hangi görüntüleme yöntemini seçelim? *Kemik Sintigrafisi, BT, 18F-FDG PET/BT veya MR?* *Bozok Med J* 2013;3:44-50.
38. Ambrosini V, Fani M, Fanti S, Forrer F, Maecke HR. Radiopeptide imaging and therapy in Europe. *J Nucl Med* 2011;52(Suppl 2):42S-55S. [\[CrossRef\]](#)
39. Chen K, Conti PS. Target-specific delivery of peptide-based probes for PET imaging. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:1005-22. [\[CrossRef\]](#)
40. Viontzou E. Comparing novel positron emission tomography myocardial perfusion imaging with conventional single-photon emission computed tomography. *Hospital Chronicles* 2012;7:149-55.
41. Mikolajczak R, Garnuszek P. Radiopharmaceuticals in cardiology. *Nuclear Med Rev* 2012;15: 39-45. [\[CrossRef\]](#)
42. Kitson SL. Positron Emission Tomography Neuro-Imaging. *Neuro Open J* 2014;1:1-4. [\[CrossRef\]](#)
43. Mazoyer B. PET in neurological research and diagnostics. *Nuclear Med Rev* 2012;(suppl.)C: C17-C19.
44. Singhal T. Positron emission tomography applications in clinical neurology. *Semin Neurol* 2012;32:421-31.