

УДК 614.876:616-073.916 «313»

С. С. МАКЕЄВ, С. С. КОВАЛЬ

ДУ «Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова НАМН України», Київ

## МОЖЛИВОСТІ ТА ПЕРЕВАГИ ЗАСТОСУВАННЯ ГЕНЕРАТОРІВ $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ЯК АЛЬТЕРНАТИВИ ІЗОТОПАМ ЦИКЛОТРОННОГО ВИРОБНИЦТВА

### FEATURES AND ADVANTAGES OF THE USE OF $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ GENERATORS AS AN ALTERNATIVE TO CYCLOTRON ISOTOPE PRODUCTION

Вдосконалення медичних технологій привело до появи якісно нових неінвазивних методів діагностики, серед яких одне з цільних місць посідає позитронна емісійна томографія (ПЕТ), яка відкрила практично невичерпні можливості у вивченні перфузії, проліферації, гіпоксії, метаболізму інших біохімічних процесів, що відбуваються в живому організмі [1]. В основі ПЕТ лежить застосування радіофармацевтичних препаратів (РФП), мічених короткоживучими позитрон-випромінюючими радіонуклідами, такими як  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{N}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$  [2].

Основним істотним недоліком ПЕТ є малий період напіврозпаду позитрон-випромінюючих ізотопів, тому їх впровадження в практичну медицину можливе лише в спеціалізованих відділеннях, оснащених медичним циклотроном. Таке виробництво є високовартісним і обмежує рутинне застосування методу. Меншою мірою це твердження стосується  $^{18}\text{F}$  (фтору) з періодом напіврозпаду 110 хв. Однак все одно пропонується залишається високовартісною, і це не сприяє її широкому поширенню.

Розв'язанням проблеми може стати інша стратегія розвитку ПЕТ. В її основі лежить виробництво та застосування генераторів позитронних РФП (рис. 1), які на кшталт генераторів  $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$  дозволяють нарощувати діагностичні РФП у межах радіодіагностичних відділень протягом часу, співрозмірного з тривалістю напіврозпаду материнського радіонукліда [3].



Рис. 1. Загальний вигляд генераторів ПЕТ-випромінювачів

Генератори мають ту перевагу, що дозволяють проводити клінічні дослідження у радіонуклідних відділеннях, позбавлених медичного циклотрона.

© С. С. Макеєв, С. С. Коваль, 2014

На сьогоднішній день відомі кілька генераторів однофотонних та позитронних випромінювачів як для радіонуклідної діагностики, так і для радіонуклідного лікування (табл. 1.)

Таблиця 1

Радіонуклідні генератори, материнські/дочірні радіонукліди та періоди їх напіврозпаду (Т 1/2)

Материнський радіонуклід	T1/2	Дочірній радіонуклід	T1/2
$^{99}\text{Mo}$	66,02 год	$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,01 хв
$^{113}\text{Sn}$	115,5 діб	$^{113\text{m}}\text{In}$	99,51 хв
$^{90}\text{Sr}$	28,7 року	$^{90}\text{Y}$	64,26 год
$^{188}\text{W}$	60 діб	$^{188}\text{Re}$	16,98 год
$^{68}\text{Ge}$	288 діб	$^{68}\text{Ga}$	68,0 хв
$^{82}\text{Sr}$	25,0 діб	$^{82}\text{Rb}$	1,25 хв
$^{81}\text{Rb}$	4,58 год	$^{81\text{m}}\text{Kr}$	13 с

Найбільш значний клінічний інтерес викликають три генераторні системи позитронних випромінювачів для радіонуклідної діагностики [4]:

1. Генератор  $^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$  (Cardiogen). Хлорид рубідію був першим ПЕТ радіофармацевтичним препаратом, схваленим FDA в 1989 році для оцінки регіональної перфузії міокарда. Материнський радіонуклід  $^{82}\text{Sr}$  має період напіврозпаду 25,0 діб, а дочірній  $^{82}\text{Rb}$  — 75 сек. Однак, як і більшості відомих позитронних випромінювачів, йому також властивий надто короткий період напіврозпаду.

2. Генератор  $^{62}\text{Zn}/^{62}\text{Cu}$ , де  $^{62}\text{Cu}$  має період напіврозпаду 9,13 год. На даний час він перебував на стадії розробки і клінічного вивчення для оцінки перфузії та гіпоксії тканин.

3. Генератор  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ . Період напіврозпаду  $^{68}\text{Ga}$  становить 68 хвилин, що цілком достатньо для проведення діагностичних процедур. За своїми фізико-хімічними властивостями придатний для розробки радіофармацевтичних препаратів на основі пептидів, білків та антитіл.

Очевидно, що найбільш придатним для використання з метою ПЕТ на сьогоднішній день є генератор

$^{68}\text{Ga}$ . Його застосування в ядерній медицині є привабливим з ряду причин, основними з них є:

- період напіврозпаду материнського нукліда  $^{68}\text{Ge}$  (288 діб), що дозволяє тривалий час використовувати генератор терміном близько 1 року або навіть довше;
- хімічна форма  $^{68}\text{Ga}$  в елюаті генератора така, що дозволяє його пряме використання для включення в різноманітні молекули за умови наявності відповідного біохімічного аналога;
- період напіврозпаду  $^{68}\text{Ga}$  (~ 68 хвилин) відповідає фармакокінетиці багатьох пептидів та інших малих молекул завдяки швидкій дифузії, локалізації на «мішені» і швидкому виведенню з крові;
- радіонуклід  $^{68}\text{Ga}$  для ПЕТ з  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -генератора є доступним за розумною ціною [5].

Фармакокінетика та фармакодинаміка ізотопів галію, зокрема  $^{68}\text{Ga}$  та  $^{67}\text{Ga}$ , однакова, але чіткість зображень при дослідженні з  $^{68}\text{Ga}$  значно вища порівняно з  $^{67}\text{Ga}$ , насамперед завдяки застосуванню технології позитронно-емісійної томографії (рис. 2).

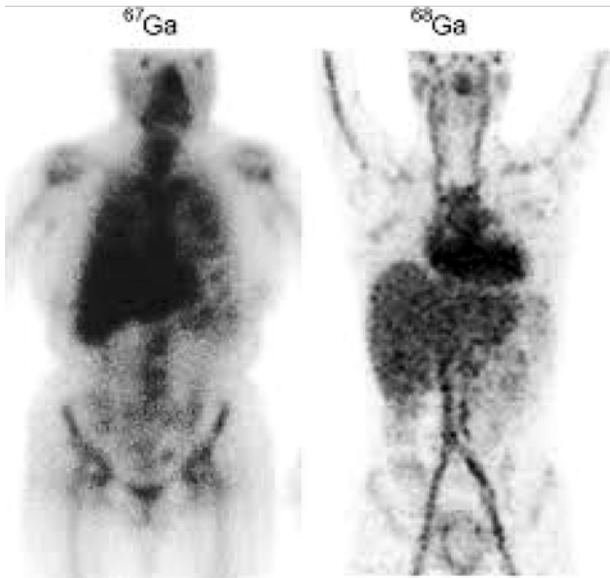


Рис. 2. Whole body scintigraphy з  $^{67}\text{Ga}$  (зліва) та  $^{68}\text{Ga}$  (справа)

Розробка генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  почалась наприкінці 50 — на початку 60-х років минулого сторіччя. У 1964 році вийшла стаття Yuiko Yano та Hal O. Anger під назвою «A Gallium-68 Positron Cow for Medical Use» [6], в якій галій названий «позитронною корою для медичного використання», було описано спосіб одержання Ga з генераторної системи. Важливо, що тривалий період напіврозпаду  $^{68}\text{Ge}$  по відношенню до  $^{68}\text{Ga}$  створював хороші умови для розподілу фракцій материнського і дочірнього радіонуклідів. Спочатку процес одержання елюату з генератора включав в себе рідинну екстракцію  $^{68}\text{Ga}$ , що робило процес змиву радіомітки обтяжливим та негативно відображалося на хімічних властивостях отриманої речовини. Але в подальшому був застосований твердофазний генератор, а це значно поліпшило не тільки властивості  $^{68}\text{Ga}$ , але і спростило особливості поводження з самим генератором [7].

Наприкінці 70-х років інтерес до генератора  $^{68}\text{Ga}$  знизився з двох причин: по-перше, конструкція генератора не відповідала вимогам того часу, а по-друге, у зв'язку зі швидким розвитком технології виробництва РФП на основі  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  та  $^{18}\text{F}$  [8].

Ще у 1994 році в Європейському журналі з ядерної медицини вийшла стаття [9], яка підтверджувала, що генератор  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  потенціально придатний для ПЕТ діагностики, але застосування його різко обмежувалося через відсутність діагностичних РФП, які пройшли клінічну апробацію.

У перші роки XXI сторіччя в м. Обнінську (Росія) був розроблений перший комерційно доступний генератор  $^{68}\text{Ga}$ , що, в свою чергу, сприяло зростанню інтересу до радіофармпрепаратів на основі цієї радіомітки та відкрило шлях до їх розробки. На сьогоднішній день такі генератори виробляють Південноафриканська Республіка, США, Німеччина і Росія. Крім цього, вже відома значна кількість радіофармпрепаратів на основі  $^{68}\text{Ga}$  (табл. 2), деякі з них застосовуються у медичній практиці [10].

Таблиця 2

#### Радіофармпрепарати, мічені $^{68}\text{Ga}$ (Green, 1993)

$^{68}\text{Ga}$ -transferrin	Об'єм білків плазми
$^{68}\text{Ga}$ -DTPA-albumin	
$^{68}\text{Ga}$ -albumin microspheres	Легенева функція
$^{68}\text{Ga}$ -macroaggregated albumin	Перфузія серця та мозку
$^{68}\text{Ga}$ -Fe(OH) <sub>3</sub> colloid	Функція ПЕС
$^{68}\text{Ga}$ -alizerin	печінки/селезінки
$^{68}\text{Ga}$ -[(5-MeOsal)3tame]	Кровотік серця
$^{68}\text{Ga}$ -BAT-TECH	
$^{68}\text{Ga}$ -EDTA	Діагностика порушення ГЕБ
$^{68}\text{Ga}$ -PLED	Функція нирок
$^{68}\text{Ga}$ -EDTA	
$^{68}\text{Ga}$ -polymetaphosphate	
$^{68}\text{Ga}$ -t-butyl-HBED	Гепатобіліарна функція
$^{68}\text{Ga}$ -BP-IDA	
$^{68}\text{Ga}$ -(3,4DiP-LICAM)	
$^{68}\text{Ga}$ -Br-EHPG	
$^{68}\text{Ga}$ -Br-HBED	
$^{68}\text{Ga}$ -DTPA-antimyosin	Діагностика інфаркту міокарда, некрозу
$^{68}\text{Ga}$ -DTPA-low density lipoprotein	Метаболізм ліпопротеїнів
$^{68}\text{Ga}$ -galactosyl-neoglycoalbumin	Функція гепатоцитів
$^{68}\text{Ga}$ -EDTMP	Сканування скелета
$^{68}\text{Ga}$ -red blood cells	Локалізація тромбозу
$^{68}\text{Ga}$ -platelet	

Справжнє відродження радіофармакології  $^{68}\text{Ga}$  відбулося з розвитком малих пептидів, споріднених до рецепторів соматостатину, які мають посилену експресію на мембранах пухлин.

Соматостатин — це специфічний нейрорегуляторний білок, широко представлений у багатьох видах нейроендокринних новоутворень [11]. Було доведено, що висока спорідненість аналогів цього пептиду до соматостатинових рецепторів дає змогу візуалізувати широкий спектр новоутворень, серед них

пухлини шлунково-кишкового тракту, ендокринних залоз та нервової системи [12–14].

Серед найперспективніших РФП можна виділити  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, хелатну сполуку, на основі синтетичного соматостатину, міченого  $^{68}\text{Ga}$ . Він показав не тільки вищу спорідненість до рецепторів соматостатину підтипу-2, ніж  $^{111}\text{In}$ -DOTATOC який широко застосовувався протягом тривалого часу, але й у 2,5 рази вищий ступінь поглинання пухлиною. Внаслідок цього  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC ПЕТ у діагностиці нейроендокринних пухлин є набагато ефективнішою методикою порівняно з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ ПЕТ (за рахунок вищої специфічності РФП) чи сцинтиграфією з  $^{111}\text{In}$ -OctreoScan (за рахунок вищої розрізняювальної здатності методу) (рис. 3).

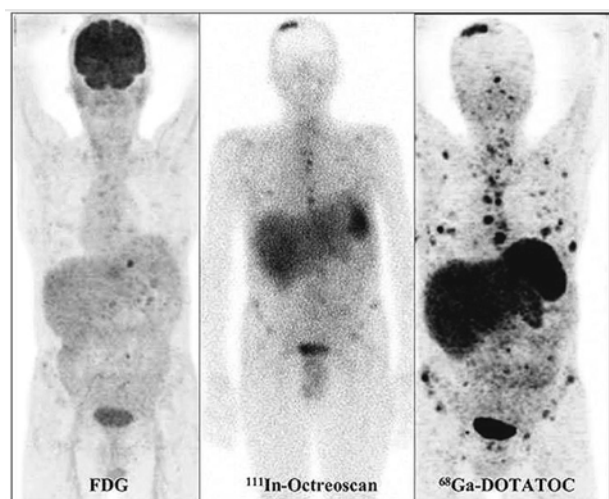


Рис. 3. Позитронна емісійна томографія та сцинтиграфія одного і того самого хворого з метастазами нейроендокринної пухлини

Слід також наголосити, що порівняно з  $^{111}\text{In}$ -OctreoScan  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC ПЕТ у діагностиці нейроендокринних пухлин має не тільки вищу розрізняювальну здатність, але і більшу чутливість: на ПЕТ візуалізуються додаткові осередки, які не виявляються при дослідженні з радіоактивним індієм (рис. 4) [15].

Сьогодні відомі кілька різних пептидів, мічених  $^{68}\text{Ga}$ , що перебувають у стадії клінічних випробувань:

1. [ $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, Tyr3]октреотид (названий  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC); [ $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, 1 — NaI3]октреотид ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-НОК); [ $^{68}\text{Ga}$  — DOTA — 2 — NaI, Tyr3, ThrNH82]октреотид ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTA — ланреотид), для мічення кількох субтипів рецепторів соматостатину.

2. [ $^{68}\text{Ga}$ -DOTA]бомбезин, пептид, який зв'язується з трьома типами бомбезиноподібних підтипів рецепторів і застосовується при діагностиці раку шлунка, простати, яєчників та грудних залоз.

3. [ $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-D — Glu]гастрин, який використовується при діагностиці медулярного раку щитоподібної залози.

Комерційна доступність генератора  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  та наявність пептидів з високою спорідненістю до клітинних рецепторів, що мають посилену

експресію за значної кількості пухлин спричинили посилений інтерес до виробництва нових РФП на основі  $^{68}\text{Ga}$ .

Завдяки співпраці в рамках європейської програми «COST» «Радіомітки для *in vivo* оцінки біологічних функцій», близько 25 центрів у Європі використовують цей генератор, працюючи над його поліпшенням, крім того, більшість з них використовують такі генератори в клінічних дослідженнях [7].

Окрім [ $^{68}\text{Ga}$ -DOTA, Tyr3] октреотиду, що надзвичайно позитивно зарекомендував себе не тільки у діагностиці нейроендокринних пухлин, але й кількох десятків інших новоутворень, активно розробляються й інші пептиди на основі  $^{68}\text{Ga}$ .

Маючи можливість бути застосованим для кількісної чи динамічної сцинтиграфії,  $^{68}\text{Ga}$  може використовуватися також як діагностичний елемент у тераностиці, заміні  $^{111}\text{In}$  як мітки для аналогів соматостатину, а з часом також імовірно застосування цього РФП не тільки для нейроендокринних пухлин, але і для томографії кісток, діагностики сторожових лімфовузлів, оцінки вентиляції, перфузії легень, виявлення осередків запалення, інфекції та іншого.

Таким чином, справжній успіх у клінічних дослідженнях з  $^{68}\text{Ga}$  підтверджує важливість розвитку радіофармпрепаратів на основі генераторних радіоміток. Стає очевидним той факт, що розробка нових ПЕТ-РФП буде інтенсивно розвиватись, забезпечуючи  $^{68}\text{Ga}$ -ПЕТ спеціальними наборами, схожими на ті, що використовуються для сцинтиграфії з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -пертехнетатом, що, в свою чергу, може бути альтернативою радіофармпрепаратам на основі  $^{18}\text{F}$ . При цьому застосування генераторів ПЕТ як джерел радіоміток, може докорінно змінити обличчя світової ядерної медицини та сприяти значному прогресу цього виду досліджень в Україні.

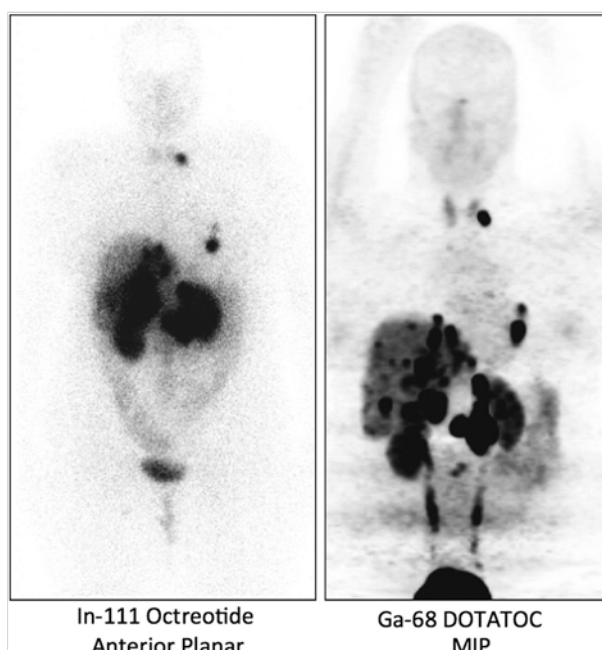


Рис. 4. Дослідження в режимі всього тіла з різними РФП, проведені у одного і того самого хворого

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. *Biersack H. J.* Clinical Nuclear Medicine / H. J. Biersack, L. M. Freeman. — Berlin : Springer-Verlag, 2007. — 548 p.
2. *Jadvar H.* Clinical PET and PET/CT / H. Jadvar, J. A. Parker. — London, 2005. — 279 p.
3. *Fani M.*  $^{68}\text{Ga}$ -PET: a powerful generator-based alternative to cyclotron-based PET radiopharmaceuticals / M. Fani, J. P. André, H. R. Maecke // *Contrast Media Mol Imaging*. — 2008. — Vol. 39 (2). — P. 67–77.
4. *Maecke H. R.* PET Chemistry The Driving Force in Molecular Imaging / H. R. Maecke, J. P. André. — Berlin : Springer-Verlag, 2007. — 344 p.
5. *Анализ состояния и перспективы развития ядерной медицины в России* / В. Н. Корсунский, Г. Е. Кодина // Обнинский инновационный форум. — Режим доступа: [http://files.marchmont.ru/presentations/35/kodina\\_analiz\\_sostoyaniya\\_i\\_perspektivy\\_i\\_razvitiya\\_yadernoj\\_meditzinyi\\_v\\_rossii.pdf](http://files.marchmont.ru/presentations/35/kodina_analiz_sostoyaniya_i_perspektivy_i_razvitiya_yadernoj_meditzinyi_v_rossii.pdf)
6. *Yano Y.* A gallium68 positron cow for medical use / Y. Yano, H. O. Anger // *J. Nucl. Med.* — 1964. — Vol. 5. — P. 485.
7. *Rosch F.*  $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$  generators and  $^{68}\text{Ga}$  radiopharmaceutical chemistry on their way into a new century / F. Rosch // *Journal of Postgraduate Medicine, Education and Research*. — 2013. — Vol. 47 (1). — P. 18–25.
8. *Velikyan I.* Prospective of  $^{68}\text{Ga}$ -Radiopharmaceutical Development / I. Velikyan // *Theranostics*. — 2014. — Vol. 4. — P. 47–80.
9. *Knapp F. F. R. J.* The continuing important role of radionuclide generator systems for nuclear medicine / F. F. R. J. Knapp, S. Mirzadeh // *Eur. J. Nucl. Med.* — 1994. — Vol. 21. — P. 1151–1165.
10. *Green M. A.* Metal radionuclides in diagnostic imaging by positron emission tomography (PET) / M. A. Green, M. J. Abrams, B. A. Murrer. — London : JAI Press Inc., 1993. — P. 75–114.
11. *Theodoropoulou M.* Somatostatin receptors: From signaling to clinical practice / M. Theodoropoulou, G. K. Stalla // *Front Neuroendocrinol.* — 2013. — Vol. 34 (3). — P. 228–252.
12. *High management impact of Ga-68 DOTATATE (GaTate) PET/CT for imaging neuroendocrine and other somatostatin expressing tumours* / Hofman M. S., Kong G., Neels O. C. et al. // *Journal of Medical Imaging and Radiation Oncology*. — 2012. — Vol. 56 (1). — P. 40–47.
13. *The clinical value of scintigraphy of neuroendocrine tumors using (99m)Tc-HYNIC-TOC* / Artiko V., Sobic-Saranovic D., Pavlovic S. et al. // *J. BUON*. — 2012. — Vol. 17 (3). — P. 537–542.
14. *Ectopic pituitary adenoma with empty sella in the setting of MEN-1 syndrome: detection with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC PET/CT* / N. Naswa, C. J. Das, P. Sharma et al. // *Jpn. J. Radiol.* — 2012. — Vol. 30 (9). — P. 783–786.
15. *Ga-68-DOTATOC-PET/CT im Vergleich zur In-111-DTPAOC-SPECT/CT in der Diagnostik Somatostatinrezeptor-exprimierender Tumoren* / P. Aschoff, M. Ö. Öksüz, B. G. Kemke et al. // *Nuklearmedizin*. — 2005. — Vol. 44. — P. 158.

**Резюме.** У цьому огляді літератури висвітлюються можливості застосування генераторів  $^{68}\text{Ga}$  як альтернативи використанню ізотопів циклотронного виробництва. Наводиться коротка історична довідка стосовно еволюції позитрон-продуруючих генераторних систем. Докладно викладається інформація про сучасний стан розвитку технологій у царині ПЕТ-генераторів. Проводиться аналіз різних генераторних систем з метою визначення найбільш придатної з них для використання. Детально висвітлюються можливості та переваги застосування різноманітних РФП мічених  $^{68}\text{Ga}$ . У висновках підкреслюється важливість подальшого дослідження застосування РФП, мічених  $^{68}\text{Ga}$ , та впровадження генераторних позитрон-продуруючих систем у практичному використанні для проведення ПЕТ.

**Ключові слова:** ізотопи циклотронного виробництва, позитрон-продуруючі генераторні системи, позитронна емісійна томографія.

**Резюме.** В данном обзоре литературы освещаются возможности применения генераторов  $^{68}\text{Ga}$  как альтернативы использованию изотопов циклотронного производства. Приводится краткая историческая справка об эволюции позитрон-продуцирующих генераторных систем. Подробно излагается информация о современном состоянии развития технологий в области ПЕТ-генераторов. Проводится анализ разных генераторных систем с целью определения наиболее пригодной из них для использования. Детально отображаются возможности и преимущества применения разнообразных РФП, меченых  $^{68}\text{Ga}$ . В выводах подчеркивается важность дальнейшего исследования применения РФП, меченых  $^{68}\text{Ga}$ , и внедрение генераторных позитрон-продуцирующих систем в практическом использовании для проведения ПЕТ.

**Ключевые слова:** изотопы циклотронного производства, позитрон-продуцирующие генераторные системы, позитронно-эмиссионная томография.

**Summary.** This literature review clarifies the possibility of using  $^{68}\text{Ga}$  generators as an alternative to the use of isotopes cyclotron production. There is a brief historical information about the evolution of the positron-producing generator systems. The information regarding the current state of technological development in the field of PET generators is detailed. The analysis of different generator systems to determine the most suitable for use. A variety of radiopharmaceuticals labeled  $^{68}\text{Ga}$  are displayed in detail with their opportunities and benefits. The findings emphasized the importance of further research  $^{68}\text{Ga}$ -labeled radiopharmaceuticals application and implementation of the positron generator producing systems in practical use for PET.

**Keywords:** cyclotron production isotopes, generator systems, radiopharmaceuticals.