

Peptider for positronemisjonstomografi (PET)

Dag E. Olberg¹, Inger A. Hagen¹, Anniken Hagen¹ og Ira Haraldsen²

1. Norsk medisinsk syklotronsenter AS, Rikshospitalet, Oslo

2. Avdeling for nevropsykiatri og psykosomatisk medisin, Klinikk for kirurgi og nevrofag, OUS-Rikshospital, Oslo

E-post: dag.erlend.olberg@petsenteret.no

SAMMENDRAG

Hensikt

PET (positronemisjonstomografi) er en bildediagnostisk modalitet som relativt nylig er tatt i bruk i Norge. PET har vært i bruk her til lands siden 2005, men Norge var, sammen med Island, de siste land i den vestlige verden med et PET-tilbud. [¹⁸F]Fluorodeoksyglukose (FDG) og [¹⁸F]natriumfluorid ([¹⁸F]NaF) er foreløpig den eneste PET-liganden som er i klinisk rutinemessig bruk i Norge. Peptider merket med PET-radionuklider er en gruppe PET-radiofarmaka med et stort potensial for deteksjon av kreftsykdom. Artikkelen ønsker å gi en kort innføring i rasjonale bruk for peptider innen PET, samt produksjon og utfordringer i sammenheng med dette i et norsk perspektiv.

Materiale og metoder

Artikkelen er basert på et ikke-systematisk søk i PubMed og Scifinder frem til juni 2010, med et skjønnsmessig utvalg artikler basert på forfatterens erfaring i feltet.

Resultater

Det finnes en omfattende litteratur på dette feltet, i særlig grad i form av prekliniske dyreforsøk. PET-isotopmerkede peptider er per dags dato i begrenset rutinemessig bruk i Europa. Ligander er ofte utviklet av universitetsmiljøer, og mangler patentering og industriell oppbakking, noe som gjør at legemiddelmyndigheter har problemer med å godkjenne bruken.

Konklusjon

Peptider som ligander for PET viser allerede lovende resultater i de foreløpige publiserte kliniske forsøkene og kan ha fremtidig signifikant nytteverdi for deteksjon, oppfølging og kategorisering av patologiske tilstander hvor ¹⁸F-FDG er uegnet.

HOVEDBUDSKAP

FDG-PET har begrensninger, særlig innen neuroendokrine tumorer, hjerne-tumorer og prostatacancer.

PET-radiofarmaka basert på peptider kan komplementere FDG og øke påvisningsgraden av visse tumortyper.

Flere kliniske undersøkelser er nødvendig for å dokumentere den kliniske nytteverdien (unntatt somatostatin analoger).

Peptider merket med fluor-18 og gallium-68 kan også ha en nytteverdi utenfor onkologi, både innen grunnforskning og ved tidligere diagnose av store fremtidige samfunnsutfordringer som hjerte-karsykdommer og demens.

BAKGRUNN OG HENSIKT

Positronemisjonstomografi (PET) er en nukleærmedisinsk bildediagnostisk modalitet som baserer seg på simultan deteksjon av gammastrålingsparet som oppstår ved annihilering av et positron og et elektron. I motsetning til en-fotonemisjonstomografi (SPECT) er PET-skannere ringbaserte og benytter seg ikke av fysiske kollimatorer, noe som gir PET en overlegen sensitivitet på grunn av høyere talletall (1). PET-skannere er under stadig utvikling, noe som konstant bidrar til bedre bildeklarhet og kortere tidsbruk for skanningen (2). Unikt for PET er at den hovedsakelig benytter seg av nuklider som produseres i en partikkelakselerator (syklotron). Isotopene fluor-18 (¹⁸F) og karbon-11 (¹¹C) er per dags dato de mest tilgjengelige og innarbeidede positron-emittere for bruk til PET. I kraft av sin lengre halveringstid, tillater produksjoner med ¹⁸F (T_{1/2} 110 min) komplekse og mer tidskrevende PET-synteser enn ¹¹C (T_{1/2} 20 min) (2). I tillegg

gir den relativt lange halveringstiden mulighet for opptaksstudier over flere timer og distribusjon til nærliggende sykehus. Blant mange nordmenn er PET i dag synonymt med FDG-PET/CT (PET-skanning utført med ¹⁸F-fluorodeoksyglukose, med samtidig utført CT). Men det finnes et bredt spekter av andre potensielt nyttige ligander merket med ¹⁸F og ¹¹C som ennå ikke har oppnådd samme kliniske status som FDG (3–5).

Vi ønsker i denne oversiktsartikkelen å fokusere på peptider. Formålet er å gi en oversikt over noen klinisk lovende ¹⁸F-peptidligander, produksjon, nye applikasjoner og utfordringer i sammenheng med dette.

MATERIALE OG METODE

Artikkelen er basert på et ikke-systematisk søk i PubMed og Scifinder frem til juni 2010, med et skjønnsmessig utvalg av artikler basert på forfatterens erfaring i feltet.

DISKUSJON

Hvilke PET-isotoper til peptidmerking?

Peptider som allerede er utprøvd med SPECT-nuklider, som ^{99m}Tc (Technesium-99m) og ¹¹¹In (Indium-111), blir i økende grad forsøkt merket med positron-emittere, i særlig grad ¹⁸F og ⁶⁸Ga (gallium-68) (6–8). Det har de siste årene vært stor interesse for ⁶⁸Ga (T_{1/2} 68 min) som ikke er syklotronbasert, men kan utvinnes fra generator tilsvarende ^{99m}Tc. For institusjoner med begrenset tilgang, eller stor avstand til syklotron, vil en gallium-68 generator og kit for merking vært et alternativ (9, 10). Det foreligger konkrete planer om produksjon av ⁶⁸Ga-DOTATOC (vide infra) til klinisk bruk i Norge. ¹⁸F har fordelen av en lengre halveringstid, noe som gir mulighet for utvidet skanningstid og distribusjon. Produksjon av ¹⁸F-merkede peptider har tidligere vært problematisk, men den senere tid har forbedrede metoder gjort ¹⁸F meget

Tabell 1. Oversikt over fysiske egenskaper til noen klinisk relevante PET-nuklider.

Nuklide	Produksjonsmåte	Halveringstid	Gjennomsnittlig vandringslengde av positron i vann (mm)*
Fluor-18	Syklotron	109,7 min	0,6
Gallium-68	Generator	68,3 min	2,9
Karbon-11	Syklotron	20,4 min	1,1
Kobber-64	Syklotron	12,7 h	<1

* Økende vandringslengde av positron vil føre til redusert oppnåelig oppløsning ved skanning.

aktuell til fremstilling av peptid ligander for PET. ^{11}C er en PET-isotop av naturlig karbon med kort halveringstid ($T_{1/2}$ 20 min), noe som gjør den mindre egnet til merking av peptider. Denne er likevel høyaktuell ved fremstilling av mindre komplekse substanser med raskere farmakokinetikk. En stor fordel er at et stabilt karbonatom i kroppsendogene substanser eller kjente legemidler kan erstattes med ^{11}C . Egenskapene til ^{11}C -forbindelsen forblir identisk med den ikke-radioaktive substansen, med tilsvarende binding, opptak, metabolisme og utskillelse *in vivo*. Det er også en økende interesse for bruk av kobber-64 (^{64}Cu) med halveringstid på 12,7 timer, da særlig i kombinasjon med antistoffer som har en lengre sirkulasjonstid enn peptider (11). Foreløpig er bruk av ^{64}Cu som PET-isotop på et mer eksperimentelt stadium. PET-isotopene nitrogen-13 (^{13}N) og oksygen-15 (^{15}O), med halveringstid på kun henholdsvis 10 og 2 min, er ikke aktuelle for bruk med peptider.

Per dags dato er ^{18}F i rutinemessig produksjon i Norge for tilvirkning av FDG ved PET-senteret på Rikshospitalet og ved Haukeland i Bergen. Nylig er også [^{18}F]natriumfluorid ([^{18}F]NaF) godkjent for produksjon ved Rikshospitalet. ^{18}F er sammen med ^{68}Ga , nå de mest aktuelle kandidatene for bruk med peptider. Tabell 1 gir en oversikt over de fysiske egenskapene til noen klinisk relevante PET-nuklider.

Hvorfor peptider som ligander for PET?

Peptider er relativt små strukturer (ca. 0,5–3 kDa) bestående av kjeder med aminosyrer bundet sammen av peptidbindinger. En rekke hormoner og signaltransmittere er peptidbaserte, som for eksempel: Insulin, Gonadotropin Relasing Hormone (GnRH), Angiotensin, Leptin og Adrenokortikotrop Hormon (ACTH). For endogene peptider vil det være en korresponderende reseptor, som regel uttrykt på utsiden av cellemembranen. Ved

forstyrrelser i kroppens metaboliske tilstand eller ved forandrede funksjonelle tilstander kan disse reseptorene bli overuttrykte eller unik uttrykte (12). Særlig er dette tilfelle for en rekke tumorer (13, 14). Denne forandringen av reseptorekspressjon kan i noen tilfeller påvises før synlige anatomiske forandringer. Identifikasjon av uttrykte cellereseptorer i cancer-celler er derfor et forskningsområde som kan gi viktig informasjon om tumorprofil og terapierespons på et tidligere tidspunkt. Peptider har en rekke grunnleggende egenskaper som gjør dem velegnet som ligander for PETs kortlivede nuklider. De er relativt ukompliserte forbindelser som kan fremstilles billig og syntetisk i store kvanta. Da sammenhengen mellom kjemisk struktur og biologi for mange peptider er godt kartlagt, kan strukturen ofte optimaliseres for å øke bindingsaffiniteten til reseptor og stabilitet *in vivo* (15). Sammenliknet med de større antistoffene og proteinene, distribueres og utskilles peptider raskere, og det er derfor mulig å oppnå god kontrast innenfor tidsrammen til kortlivede PET-nuklider som ^{18}F (16).

Sammen med PETs høye sensitivitet og kvantitative egenskaper har derfor peptider et fremtidig potensial for tidligere sykdomsdiagnose og presis funksjonell sykdomskartlegging som kan lede til en mer rasjonell og målrettet terapi.

Produksjon av peptid PET-radiofarmaka

Produksjon av kortlivede radiofarmaka med høyenergetisk gammastråling krever spesiell tilrettelegging av utstyr og produksjonsmetoder. Særlig viktig er kravet om tilstrekkelig skjerming av produksjonspersonalet og at produksjonen skjer hurtig på grunn av den korte halveringstiden for PET-isotopene. Produksjonen utføres i en blyskjermet boks (hotcelle) med en automatisert synteseenhet. Den automatiserte prosessen tillater samtidig at fremstillingen kan skje hurtig og reproducerbart.

Da PET-radiofarmaka er et injeksjonsprodukt stiller dette samtidig strenge krav til tilvirkningsprosessen, lokale og personalet for å sikre sterilitet og riktig kvalitet på produktet (17). Umiddelbart etter hver produksjon foretas det alltid en omfattende kvalitetskontroll før legemiddelet kan utleveres til klinikk, mens mer tidkrevende deler av kvalitetskontrollen, som sterilitetstesting, nødvendigvis må skje etter bruk, og benyttes som rettleidere for at produksjonen kan fortsette. Som med konvensjonelle legemidler er PET-radiofarmaka underlagt tilsvarende dokumentasjonskrav til kvalitet og sikkerhet fra myndighetene.

Eksempelvis i Norge hvor ^{18}F foreløpig er den eneste benyttede nukliden, overføres radioaktiviteten etter produksjon i syklotron til synteseenheten i hotcelle. I synteseenheten kobles isotopen kjemisk til det aktuelle bærer-molekylet. Videre følger opprensning og formulering av produktet i en fysiologisk bufferløsning.

Tilsvarende er produksjon av ^{18}F -peptider mer kompleks, da prosessen krever minst to kjemiske trinn ettersom betingelsene for direkte reaksjon med fluor og peptid vil ødelegge peptidstrukturen. For å unngå dette, er det nødvendig at innmerking av ^{18}F først gjøres med et bærer-molekyl (trinn 1), som igjen kan kobles til peptidet under mildere betingelser (trinn 2) (18). For å ha praktisk anvendelse, bør ikke syntesen, opprensning og formulering overstige 2 timer, dette av hensyn til halveringstiden til ^{18}F . Deretter følger kvalitetskontroll av produktet, som etter godkjenning kan utleveres til klinikk og injeksjon til pasient. For ^{18}F -peptider er produksjonsutbyttet fortsatt en utfordring, sammenliknet med FDG, hvor utbyttet vanligvis er rundt 60–70 % med en syntesetid på ca. 30 min. For ^{18}F -peptider derimot er dette foreløpig vesentlig lavere (rundt 20–30 % inkludert lengre tilvirkningstid), noe som gjør hver dose dyrere. Utviklingen innen merkningskemi

av peptider med fluor-18 skjer kontinuerlig og nylig er det beskrevet en metode for innmerking av ^{18}F med peptider via aluminium-fluor-18 kompleks som kan chelateres direkte med peptid (19). Det lovende produksjonsutbyttet (50–70 %) og den betraktelig forenkla fremstillingen for denne metoden tilsier at ^{18}F -merkede peptider kan ha en klinisk fremtid i større skala. Som for FDG, vil distribusjon av

^{18}F -peptider fra produserende PET-sentre til nærliggende sykehus med PET-skanner være mulig.

Klinisk bruk av peptider som ligander for PET – nåtid og fremtid

Peptidbaserte PET-radiofarmaka er utviklet hovedsakelig med øye for deteksjon av kreftsykdom (20).

Somatostatinreseptorer (SSTR) er uttrykt

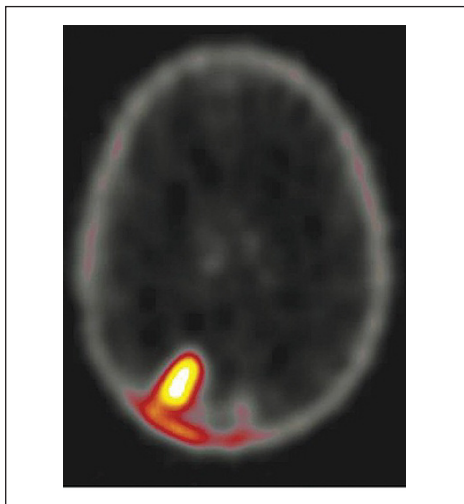
på de fleste neuroendokrine svulster (NET). Tumorene kan være langsomt voksende, høyt differensierte og har da ofte et lavt glukoseopptak, noe som gjør denne type tumorer mindre egnet til deteksjon med FDG. Somastotatinreseptorscintigrafi med ^{111}In -octreotid eller SPECT med $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -analoger er ryggraden ved scintigrafi for neuroendokrine tumorer. Ulemper med ^{111}In -octreotid er lang opptakstid (2 dager) og innebærer opphold på pasienthotell. SPECT-CT er en langsom metode som krever mye kamertid. I tillegg er oppløseligheten og sensitiviteten dårligere sammenliknet med PET. Den mest kjente og klinisk benyttede peptidliganden for bruk innen PET er ^{68}Ga -DOTATOC med høy affinitet for SSTR2 reseptoren (21). ^{68}Ga -DOTATOC og den nær beslektede ^{68}Ga -DOTANOC er allerede etablert og godt dokumentert klinisk i Europa, og har vist seg å føre til endret stadieinndeling i 13 % og endret behandlingsopplegg i 30 % av undersøkte pasienter (22). ^{68}Ga -DOTATOC har vist seg både billig og kostnadsbesparende og forventes å bli tatt i klinisk bruk i Norge i løpet av 2012.

Det foreligger også en rekke somatostatin-analoger, som DOTANOC og DOTATATE, med små endringer i aminosyresammensetningen av peptidet som gir varierende affinitet til de forskjellige SSTR.

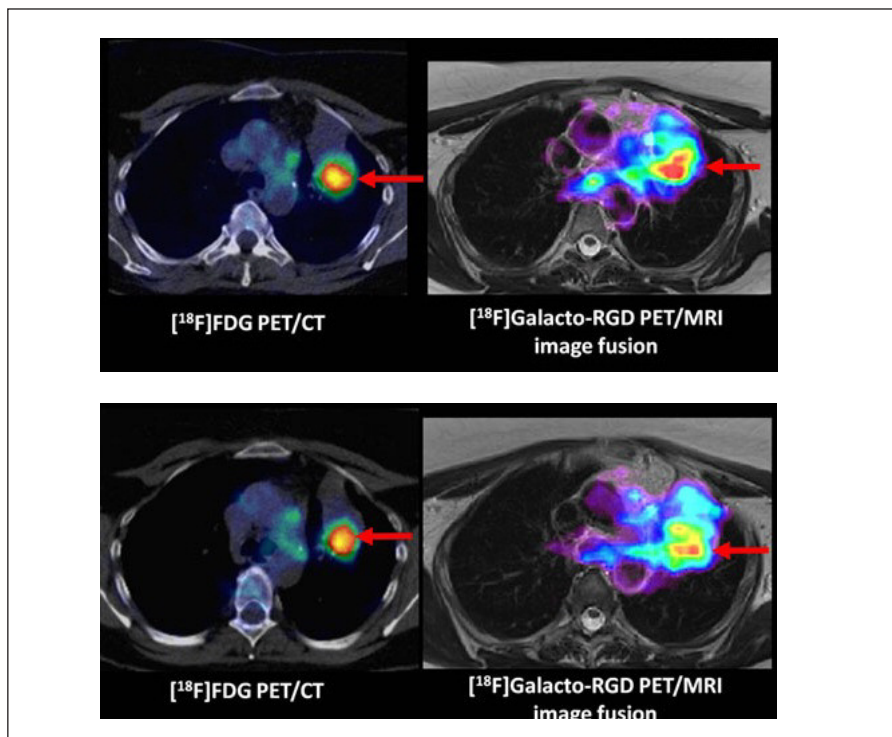
For andre peptidligander er hovedvekten av publisert litteratur basert på dyrestudier, men samtidig ses en stadig økning av humane studier.

Integrinet $\alpha_v\beta_3$ er en annen interessant markør som er sterkt uttrykt på aktiverte endotelceller i forbindelse med angiogenese, og spiller en viktig rolle for reguleringen av tumorvekst, lokal invasivitet og det metastatiske potensialet (23). Aminosyresekvensen RGD (arginin-glysin-aspartat) har høy affinitet til $\alpha_v\beta_3$ integrinet. Peptider med RGD-sekvensen er derfor blitt utviklet og merket med ^{18}F og andre PET-nuklider for deteksjon av angiogenese i primærtumorer og metastaser, samt vurdering eller oppfølging av anti-angiogenetisk behandling (24). ^{18}F -RGD-peptidet (^{18}F -galacto-RGD) har allerede vært i klinisk utprøving og har vist lovende resultater i både systemiske tumorer og ved glioblastomer. Figur 1 viser PET undersøkelser med ^{18}F -galacto-RGD i malignt glioma og figur 2 ^{18}F -galacto-RGD i lungecancer sammenliknet med FDG-PET før og etter kjemoterapi (25, 26).

Prostatacancer (PC) er den mest vanlige cancer diagnostisert hos menn i den vestlige verden (27). FDG er dårlig egnet ved PC, grunnet lavt glukoseopptak. Flere



Figur 1. ^{18}F -galacto-RGD-PET i pasient med massivt forekommende glioblastoma multiforme (25).



Figur 2. ^{18}F -galacto-RGD-PET (høyre) smeltet med MRI sammenliknet med FDG-PET/CT (venstre) i pasient med lungecancer før behandling (topp) og etter to ukers behandling med kjemoterapi (bunn). Tumor viser liten eller ingen reduksjon av FDG-opptak etter behandling. ^{18}F -galacto-RGD-PET viser 20 % redusert opptak, en indikasjon på forminskert angiogeneseaktivitet (26).

Tabell 2. Utvalgte eksempler på ^{68}Ga og ^{18}F -merkede peptider for bruk innen PET.

Peptid	Navn	Målreseptor / biologisk prosess	Klinisk relevans	Kliniske forsøk i mennesker	Referanser
RGD	^{18}F -Galacto-RGD, ^{18}F -AH1111585 ([^{18}F]fluciclatide)	$\alpha_v\beta_3$ -reseptorer/ angiogenese	Hjerne, lungecancer m.m.	Ja	24, 25, 32
Somatostatin (octreotide)	[^{18}F]FP-Gluc-TOCA, ^{68}Ga -DOTATOC	Sst-reseptorer	Neuroendokrine- svulster	Ja	21, 22
Bombesin	^{68}Ga -DOTABOM	Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR/BB2)	Prostatacancer m.m.	Ja	30, 33
GLP-1	[Lys 40 (Ahx-DTPA- ^{111}In)NH $_2$]exendin-4*	GLP-1 reseptor	Insulinom	Ja	34

* ^{111}In er en SPECT-isotop.

alternative tracere har blitt etablert: ^{11}C -cholin og ^{11}C -acetat (eller deres ^{18}F merkede analoge) eller den nyere leucin analogen anti-1-amino-3-[^{18}F]fluorocyclobutane-1-carboxylic acid ([^{18}F]FACBC) (28, 29). Gastrin-releasing peptide receptor (GRPR) er høyt uttrykt på celledemembraner i prostatacancervev samt ved en rekke andre kreftformer (28). Disse funnene har stimulert utvikling og bruk av peptid-baserte antagonist innen terapi og diagnostisk nukleærmedisin. Bombesin-analoger er peptider som binder seg til GRPR og lar seg innmerke med både radiometaller og ^{18}F uten tap av reseptor-affinitet. De allerede lovende prekliniske studiene med bombesinanaloga har behov for flere kliniske oppfølgingsstudier som bekrefter nytteverdien, men at de vil få en reel medisinsk nytteverdi i fremtiden er meget sannsynlig (30). Tabell 2 oppsummer noen klinisk utprøvde peptider for PET.

KONKLUSJON

PET-isotopmerkede peptider kan i prinsippet anvendes til deteksjon og kvantifisering av reseptortetthet i alle typer vev såfremt reseptoren er uttrykt i vevet og liganden lar seg merke uten å forringe bindingsegenskapene. Peptider med affinitet til høyt uttrykte reseptorer i patologiske tilstander som tumorer, trombose og infeksjon/inflammasjon er noen fremtidige bruksområder. I motsetning til FDG som er en mer generell PET-ligand vil PET-isotopmerkede peptider komple-

mentere FDG og bidra til tidligere og sikrere diagnose, mer målrettet behandling, behandlingsmonitorering, særlig innenfor onkologi.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

LITTERATUR

- Rahmim A, Zaidi H. PET versus SPECT: strengths, limitations and challenges. *Nucl Med Commun* 2008; 29: 193–207.
- Cai L, Lu S, Pike VW. Chemistry with [^{18}F]Fluoride Ion. *Eur J Org Chem* 2008; 2853–73.
- Varagnolo L, Stokkel MPM, Mazzi U et al. ^{18}F -labeled Radiopharmaceuticals for PET in Oncology, excluding FDG. *Nucl Med Biol* 2000; 27: 103–12.
- Hicks RJ. Beyond FDG: novel PET tracers for cancer imaging. *Cancer Imaging* 2003; 4: 22–4.
- Coenen HH, Elsinga PH, Iwata R et al. Fluorine-18 radiopharmaceuticals beyond [^{18}F]FDG for use in oncology and neuroscience. *Nucl Med Biol* 2010; 37: 727–40.
- Blok D, Feitsma RIJ, Vermeij P et al. Peptide radiopharmaceuticals in nuclear medicine. 1999; 26: 1511–19.
- Okarvi SM. Recent progress in fluorine-18 labelled peptide radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2001; 28: 929–38.
- Olberg DE, Hjelstuen OK. Labeling strategies of peptides with (^{18}F) for positron emission tomography. *Curr Top Med Chem* 2010;10: 1669–79.
- Breeman WAP, Verbruggen AM. The $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator has high potential, but when can we use ^{68}Ga -labelled

tracers in clinical routine? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 978–81.

- Lucignani G. Labeling peptides with PET radiometals: Vulcan's forge. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 209–15.
- Voss SD, Smith SV, DiBartolo N et al. Positron emission tomography (PET) imaging of neuroblastoma and melanoma with ^{64}Cu -SarAr immunoconjugates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 17489–93.
- Lee S, Xie J, Chen X. Peptides and Peptide Hormones for Molecular Imaging and Disease Diagnosis. *Chem Rev* 2010; 110: 3087–111.
- Mankoff DA, Link JM, Linden HM et al. Tumor receptor imaging. *J Nucl Med* 2008; 49 (Suppl 6): 162S.
- Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *J Nucl Med* 2008; 49: 1735–38.
- Sato AK, Viswanathan M, Kent RB et al. Therapeutic peptides: technological advances driving peptides into development. *Curr Opin Biotechnol* 2006; 17: 638–42.
- Nayak TK, Brechbiel MW. Radioimmunoimaging with longer-lived positron-emitting radionuclides: potentials and challenges. *Bioconjug Chem* 2009; 20: 825–41.
- Elsinga P, Todde S, Penuelas I et al. Guidance on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37:1049–62.
- Schirrmacher R, Wängler C, Schirrmacher E. Recent developments and trends in ^{18}F -radiochemistry: Syntheses and applications. *Mini Rev Org Chem* 2007; 4: 317–29.

19. McBride WJ, Sharkey RM, Karacay H et al. A novel method of ^{18}F radiolabeling for PET. *J Nucl Med* 2009; 50: 991–8.
20. Ferro-Flores G, Ramírez FDM, Meléndez-Alafort L et al. Peptides for in vivo target-specific cancer imaging. *Mini Rev Med Chem* 2010; 10: 87–97.
21. Biermann M, Johnsen B, Sørbye H et al. Positronemisjonstomografi ved neuroendokrine svulster. *Tidsskr Nor Legeforen* 2009; 129:1474–7.
22. Ambrosini V, Campana D, Bodei L et al. ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT Clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2010; 51; 669–73.
23. Duan X, Jia SF, Zhou Z et al. Association of $\alpha_v\beta_3$ integrin expression with the metastatic potential and migratory and chemotactic ability of human osteosarcoma cells. *Clin Exp Metastasis* 2004; 21: 747–53.
24. Kenny LM, Coombes RC, Oulie I et al. Phase I trial of the positron-emitting Arg-Gly-Asp (RGD) peptide radioligand ^{18}F -AH111585 in breast cancer patients. *J Nucl Med* 2008; 49: 879–86.
25. Schnell O, Krebs B, Carlsen J et al. Imaging of integrin $\alpha_v\beta_3$ expression in patients with malignant glioma by [^{18}F] Galacto-RGD positron emission tomography. *Neuro Oncol* 2009; 11; 861–70.
26. Haubner R, Beer AJ, Wang H et al. Positron emission tomography tracers for imaging angiogenesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37 (Suppl 1): S86–103.
27. Schmid DT, John H, Zweifel et al. Fluorocholine PET/CT in patients with prostate cancer: Initial experience. *Radiology* 2005; 235: 623–28.
28. Scher B, Seitz M. PET/CT imaging of recurrent prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 5–8.
29. Schuster DM, Savir-Baruch B, Nieh PT et al. Detection of recurrent prostate carcinoma with anti-1-amino-3- ^{18}F -fluorocyclobutane-1-carboxylic acid PET/CT and ^{111}In -capromab pendetide SPECT/CT. *Radiology* 2011; 259: 852–61.
30. Hofmann M, Machtens S, Stief C et al. Feasibility of Ga-68-DOTABOM PET in prostate carcinoma patients (abstract). *J Nucl Med* 2004; 45: 449.
31. Schroeder RP, van Weerden WM, Krenning EP et al. Gastrin-releasing peptide receptor-based targeting using bombesin analogues is superior to metabolism-based targeting using choline for in vivo imaging of human prostate cancer xenografts. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1257–66.
32. Beer AJ, Lorenzen S, Metz S et al. Comparison of integrin $\alpha_v\beta_3$ expression and glucose metabolism in primary and metastatic lesions in cancer patients: A PET study using ^{18}F -galacto-RGD and ^{18}F -FDG. *J Nucl Med* 2008; 49: 22–29.
33. Dimitrakopoulou-Strauss A, Hohenberger P, Haberkorn U et al. ^{68}Ga -labeled bombesin studies in patients with gastrointestinal stromal tumors: Comparison with ^{18}F -FDG. *J Nucl Med* 2007; 48: 1245–50.
34. Wild D, Mäcke H, Christ E et al. Glucagon-like peptide 1–receptor scans to localize occult insulinomas. *N Engl J Med* 2008; 359: 766–68.

Manuskriptet ble mottatt 27. juni 2011 og godkjent 23. november 2011.

SUMMARY

Title

Peptides in positron emission tomography (PET)

Background

PET (positron emission tomography) is a non-invasive imaging modality recently adopted for clinical use in Norway as compared to other Western countries. [^{18}F]Fluorodeoxyglucose (FDG) and [^{18}F]natriumfluorid ([^{18}F]NaF) are currently the only PET ligand in routine clinical use. Peptides labelled with PET radionuclides are a group of PET radiopharmaceuticals that also have shown clinical utility for the detection of cancerous diseases using PET. The aim of this review article is to give a short introduction to the use of peptides as target specific probes for use in PET, their manufacture and challenges in a Norwegian context.

Material and methods

This article is based on a non-systematic literature search in PubMed and Scifinder until June, 2010 with the authors own experience and knowledge from the field.

Results

There is an extensive pool of published literature within this field, in particular as preclinical animal studies. Peptides labelled with PET isotopes have still not reached its full potential in Europe. Reasons for this could be due to a complicated manufacturing process, relatively few supporting clinical studies and FDGs versatile and well established role in clinical PET.

Conclusion

The use of peptides as ligands for use in PET demonstrates a real clinical utility as demonstrated through recent literature reports. They could therefore have a significant clinical value in the future for detection, staging, therapy and follow-up of pathological conditions where [^{18}F]FDG falls short.



Profesjons- og fagforeningen for alle
farmasøytter - uansett arbeidssted

Meld deg inn nå!

For mer informasjon se: www.farmaceutene.no