

Sammenligning af to radioaktive sporstoffer

Lokalisering af neuroendokrine tumorer



Bioanalytiker Lykke Hagelskjær Pedersen // Nuklearmedicinsk afdeling og PET-center Aarhus Universitetshospital
Bioanalytiker Gitte Munkebo Kodahl // Nuklearmedicinsk afdeling og PET-center Aarhus Universitetshospital

Resumé

Den 28.-31. maj 2011 deltog vi i XII Turku PET Symposium i Finland med økonomisk støtte fra Bioanalytikernes Forskningsfond. Vi indsendte et abstrakt til en poster, men blev udvalgt til at give en mundtlig præsentation i bioanalytikersektionen om produktion af ^{18}F FDOPA og ^{68}Ga -DOTA-NOC. Det var noget af en udfordring, men også en lærerig proces. Det er naturligvis en stor overvindelse at stille sig op og holde et foredrag på engelsk, men det føles rigtig godt, når det er vel overstået.

PET-centret på Aarhus Universitetshospital har i længere tid produceret og anvendt sporstoffet ^{18}F FDOPA til lokalisering af neuroendokrine tumorer. For et år siden begyndte afdelingen at producere endnu et sporstof, ^{68}Ga -DOTA-NOC, der ligeledes kan lokalisere neuroendokrine tumorer.

På PET-centret er vi to bioanalytikere, som udfører produktionen af ^{18}F FDOPA og ^{68}Ga -DOTA-NOC. Fremstillingen af ^{18}F FDOPA og ^{68}Ga -DOTA-NOC er vidt forskellige, hvilket vi syntes kunne være interessant at fortælle om.

^{18}F FDOPA

DOPA (figur 1) findes naturligt i hjernen, mest i basalganglierne. DOPA er udgangsstoffet for flere neurotransmittere, bl.a. dopamin, adrenalin og noradrenalin. DOPA er ligeledes udgangsstoffet til ^{18}F FDOPA.

Produktion af F_2 -gas

Den radioaktive isotop $^{18}\text{F}_2$, der bruges til syntese af ^{18}F FDOPA, laves på en partikelaccelerator, en cyklotron (figur 2 og 3). Cyklotronen er opbygget med forskellige targets, hvori de radio-

aktive isotoper produceres. Den begrænsende faktor ved produktion af ^{18}F FDOPA har i mange år været mængden af radioaktiv $^{18}\text{F}_2$ -gas der kunne produceres på et deuterontarget.

Produktionen af F_2 -gas i et protontarget blev udviklet tilbage i 1983. Med denne forbedrede metode kan man producere ca. 5 gange så meget F_2 -gas. Først omkring 2005 begyndte man at bruge denne metode i PET-centre rundt omkring i verden. På PET-centret i Aarhus blev vores to cyklotroner udstyret med et proton- F_2 -target i 2010.

Dermed blev det muligt at producere ^{18}F FDOPA til flere patienter på én produktion samt at levere til andre sygehuse.

Target renses i 30 min. Efter påfyldning af O-18-gas bombarderes i 60-90 min. Den indvendige side af target dækkes af radioaktive O-18-atomer. Target tømmes for O-18-gas, og der påfyldes F_2 -gas. Der bombarderes i 20-30 min., hvorved der sker en udveksling mellem F_2 og radioaktivt O-18. Denne metode bringer mængden af F_2 -gas op på 30-40 GBq.

Sådan fremstilles ^{18}F FDOPA

Syntesen af ^{18}F FDOPA er en elektrofil substitution. Den kemiske reaktion for ^{18}F FDOPA er velkendt (figur 4.)

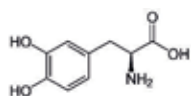
Det radioaktive $^{18}\text{F}_2$ leveres i opløsningen med udgangsstoffet, hvorved ^{18}F skiftes ud med tin (Sn). Opløsningen med udgangsstoffet føres gennem et kolonnemateriale, der binder det $^{18}\text{F}_2$, der ikke har reageret med udgangsstoffet, og videre over i

SÅDAN FUNGERER PET-TEKNIKKEN

Alle grundstoffer findes i flere former, såkaldte isotoper. Visse isotoper er ustabile og henfalder, hvorved der udsendes radioaktiv stråling (bl.a. gammastråling). Det er disse ustabile isotoper, i daglig tale kaldet radioaktive sporstoffer, man benytter sig af ved en PET-skanning. PET står for positron-emissions-tomografisk billeddannelse. Metoden bruges til billeddannelse af fx kræfttumorer, hjerne, hjerte og lever. Halveringstiden for de radioaktive sporstoffer, der benyttes på PET-centret i Aarhus, ligger fra 2 min. til 110 min.

PET-teknikken virker ved, at et radioaktivt sporstof injiceres i en vene. Når det radioaktive sporstof henfalder, udsendes gammastråling, der detekteres i PET-skanneren, hvorved der fremkommer 3D-billeder. Isotoperne til fremstilling af de radioaktive sporstoffer produceres på PET-centret vha. en cyklotron eller en $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ -generator.

FIGUR 1: DOPA



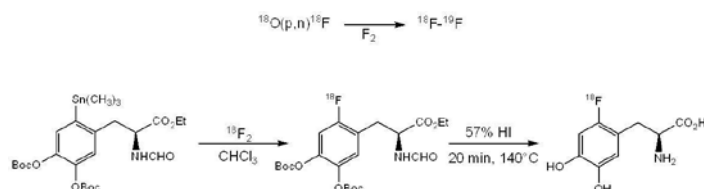
FIGUR 2: GE CYKLOTRON



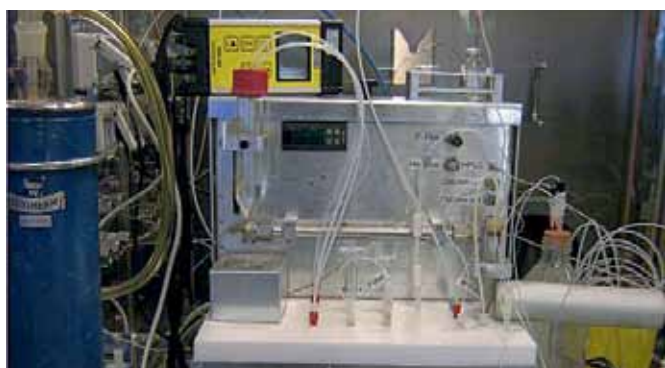
FIGUR 3: IBA CYKLOTRON



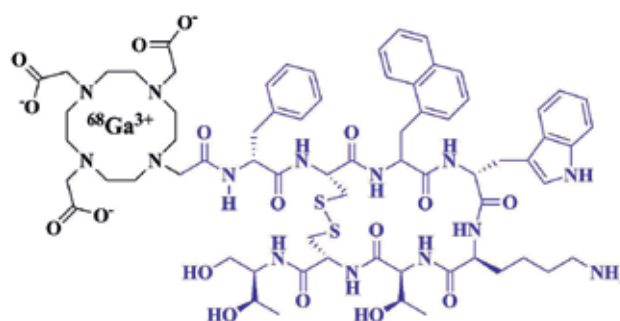
FIGUR 4: REAKTION FOR SYNTASE AF ¹⁸F DOPA



FIGUR 5: ¹⁸F DOPA SYNTSEENHED



FIGUR 6: STRUKTURFORMEL FOR ⁶⁸Ga-DOTA-NOC.



hydrolysebeholderen. Opløsningsmidlet inddampes, hvorefter jodsyre tilsættes for at fjerne beskyttelsesgrupperne (-O-Boc grupperne). Dette sker ved 140 °C i 20 min. Før HPLC-oprensningen neutraliseres jodsyren med natriumhydroxid (figur 5). Produktionen inkl. cyklotrontid tager 4 timer, og udbyttet ligger mellem 5 og 10 GBq. Der bruges ca. 400 MBq pr. patient.

⁶⁸Ga-DOTA-NOC

⁶⁸Ga-DOTA-NOC er et forholdsvis nyt sporstof, der blev indført til kliniske patienter i 2005 i Italien. I 2010 fik PET-centret i Aarhus, som de første i Danmark, godkendt sporstoffet til klinisk brug af Lægemiddelstyrelsen.

DOTA-NOC er en receptorligand, der binder sig til somatostatinsreceptorer. Somatostatin er et hormon, der dannes i de neuroendokrine nerveceller. Funktionen af somatostatin er blandt andet at hæmme frigivelsen af væksthormon, insulin og glukagon.

Det er velkendt, at der findes 5 subtyper af somatostatinreceptorer, og at disse bliver udtrykt i forskellig grad på neuroendokrine tumorer. DOTA-NOC binder sig til subtype 2, 3 og 5, hvilket gør sporstoffet velegnet til diagnosticering af neuroendokrine tumorer.

DOTA-NOC er et forholdsvis stort molekyle, der er opbygget af en chelator (DOTA) og et peptid (NOC) (figur 6). Ved radiomærkningen sker der en kompleksbinding mellem ⁶⁸Ga³⁺ (galliumionen) og chelatoren. (se figur 6)

Sådan fremstilles ⁶⁸Ga-DOTA-NOC

Den radioaktive isotop, ⁶⁸Ga (gallium), der anvendes til syntesen af ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, produceres via en ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga-generator (figur 7).

Generatoren består af en ionbytterkolonne, der er coated med den radioaktive isotop ⁶⁸Ge (gemanium), der løbende henfalder til datterkernen ⁶⁸Ga. ⁶⁸Ga løsriveres ved eluering af kolonnen med 0,1 M HCl. Radiomærkningen af DOTA-NOC sker i et kit-baseret system (figur 8).

Dagen før en syntese prelueres ionbytterkolonnen med 0,1 M HCl for at reducere mængden af metalion-urenheder i syntese-eluatet.

Til syntesen elueres kolonnen igen med 0,1 M HCl, hvorefter ⁶⁸Ga³⁺ oprenses på en cationbytterkolonne. ⁶⁸Ga overføres vha. et opløsningsmiddel til reaktoren, som indeholder DOTA-NOC opløst i en buffer. Bindningen mellem ⁶⁸Ga og DOTA-NOC sker ved 95 °C over 6 min. Til slut oprenses produktet på en preconditioneret C18-kolonne, inden produktet sterilfiltreres.

Produktionen af ⁶⁸Ga-DOTA-NOC tager 2 timer, og det radioaktive udbytte er 200-500 MBq. Der bruges 185 MBq pr. patient. (se figur 7 og 8)

Holdbarhed på ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga generator

Ionbytterkolonnen vil med tiden miste mere og mere ⁶⁸Ge, idet kolonnen bliver slidt pga. den konstante bestråling. Den maksimale grænse for ⁶⁸Ge i slutproduktet er 0,001 %. Dette betyder i praksis, at generatoren har en holdbarhed, der er cir-

SAMMENLIGNING AF PRODUKTION AF ⁶⁸GA-DOTANOC OG ¹⁸FDOPA

¹⁸FDOPA

Radioaktivitetsmængde 5-10 GBq

Produktionstid: 4 timer

Patienter pr. produktion: 6 + 1-2 på andre sygehuse

Dosis pr. patient: 400 MBq

Flere patienter med en produktion

Kan også bruges til hjerneskanninger til påvisning af Parkinson

Mulighed for leverance til andre hospitaler

⁶⁸Ga-DOTANOC

Radioaktivitetsmængde 200-500 MBq

Produktionstid: 2 timer

Patienter pr. produktion: 1

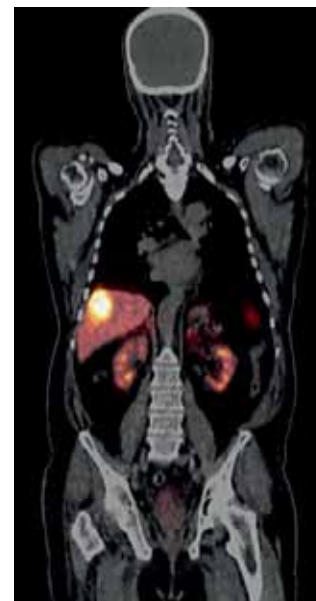
Dosis pr. patient: 185 MBq

Kortere produktionstid

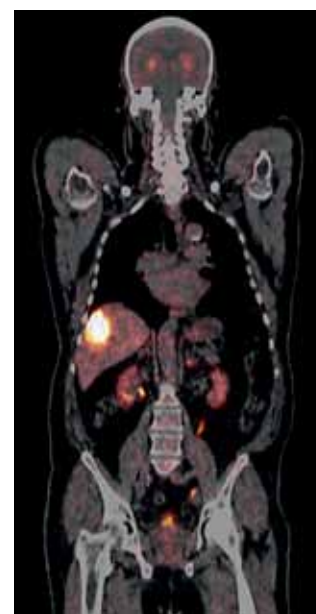
Mindre radioaktiv stråledosis til produktionspersonale og patient

Uafhængig af en cyklotron

FIGUR 9: PET-SKANNING MED ⁶⁸GA-DOTANOC



FIGUR 10: PET-SKANNING MED ¹⁸FDOPA



NEUROENDOKRIN TUMOR

En neuroendokrin tumor er en tumor, der dannes af celler, der frigiver hormoner som svar på et signal. Det kan fx være insulin, der reagerer på sukkerniveauet, eller calcitonin, der reagerer på kalciumniveauet. Tumorerne kan afgive en højere mængde af hormoner end normalt, hvilket kan give mange forskellige symptomer hos patienten.

Der findes forskellige typer af neuroendokrine tumorer. Typen afhænger af, hvor tumoren er opstået, og af det hormon, den producerer. Fælles for dem er, at de er dannet ud fra samme neurogene celler i fostertilstanden.

FIGUR 7: ⁶⁸GE/⁶⁸GA-GENERATOR



FIGUR 8: AUTOMATISK RADIOMÆRKNINGSSYSTEM



ka 300 elueringer eller et år. Efter en eluering af generatoren vil der ikke kunne laves en ny eluering umiddelbart efter, idet generatoren først skal gendanne ⁶⁸Ga. Teoretisk vil der efter én time kunne forventes et udbytte på 50 %. Startes en ny syntese en time efter første eluering, kan der forventes et udbytte på 50 % i forhold til den første produktion.

Sammenligning og konklusion

På figur 9 og 10 ses PET/CT-billeder af den samme patient, skannet med hhv. ⁶⁸Ga-DOTANOC og ¹⁸FDOPA. Levertumoren er tydelig med begge sporstoffer. Skanningen med ¹⁸FDOPA viser,

at der er optag forskellige steder uden for leveren, bl.a. i basalganglierne. Hvis der er et godt optag af ⁶⁸Ga-DOTANOC, ved man, at der er en god behandling med ⁹⁰Y-DOTATOC, da de binder sig til flere af de samme receptorer. ¹⁸FDOPA har vist sig at være god til diagnosticering af insulinoma.

Hvilket sporstof, der benyttes, besluttet, ud fra hvilken kræfttype der er tale om. Men det at have 2 forskellige sporstoffer giver bedre muligheder for diagnosticering af neuroendokrine tumorer. □