

REVIEW JURNAL: GALLIUM-68 DAN PENGKHELAT GALLIUM-68 SEBAGAI AGEN RADIOFARMAKA TARGET SPESIFIK

Utari Yulia Alfi, Holis Abdul Holik

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

utariyulia66@gmail.com

Diserahkan 28/06/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Gallium-68 adalah radioisotop pemancar positron yang dihasilkan dari generator $^{68}\text{Ge} / ^{68}\text{Ga}$ yang mudah digunakan dan meniadakan kebutuhan siklotron. Peptida berlabel Gallium-68 telah diakui sebagai kelas baru radiofarmasi yang menunjukkan lokalisasi target yang cepat. Penggunaan pengkhelat ^{68}Ga juga membantu dalam spesifik target. ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTANOC, adalah radiofarmaka paling terkemuka yang saat ini digunakan untuk pencitraan berbagai sub tipe reseptor somatostatin yang diekspresikan secara berlebihan pada banyak tumor neuroendokrin. Telah ada peningkatan luar biasa dalam jumlah studi klinis dengan ^{68}Ga selama beberapa tahun terakhir di seluruh dunia. Dengan latar belakang itu, ulasan ini akan fokus pada aplikasi klinis radiofarmaka berbasis ^{68}Ga .

Kata kunci: Radiofarmaka, Gallium-68, Pengkhelat Gallium-68

ABSTRACT

Gallium-68 is a positron-emitting radioisotope that is produced from a $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator that is easy to use and eliminates the need for cyclotrons. Gallium-68-labeled peptides have been recognized as a new class of radiopharmaceuticals showing fast target localization. The use of chelates is also helpful in certain targets. ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTANOC, are the most prominent radiopharmaceuticals currently in use for imaging and differentiating lesions of various somatostatin receptor subtypes, overexpressed in many neuroendocrine tumors. There has been a tremendous increase in the number of clinical studies with ^{68}Ga over the past few years around the world. With that background in mind, this review will focus strictly on clinical application of ^{68}Ga based radiopharmaceuticals.

Keywords: Radiopharmaceuticals, Gallium-68, Gallium-68 Chelators

PENDAHULUAN

Gallium-68 adalah salah satu radionuklida pemancar positron yang telah diterapkan pada pengobatan klinis, yang berasal dari awal 1960-an (Anger HO, 1963), jauh sebelum [^{18}F] -fluorodeoxyglucose (FDG) (Ido T, 1978). Karena kemajuan *Positron Emission Tomography (PET)* dan Aksesibilitas Radiosintetik dari ^{68}Ga menggunakan metode standar saat itu, Gottschalk et al. mulai menerapkan ^{68}Ga secara klinis, awalnya untuk proses sistem saraf pusat (Anger HO, 1963); (Sachar LR, 1966).

Kimia radiofarmasi merupakan bidang interdisipliner. Dalam hal ini kimia radiofarmasi melibatkan produksi ^{68}Ga baik melalui generator ^{68}Ge atau ^{69}Ga atau melalui produksi langsung, desain khelat dengan karakteristik dan termodinamik yang sesuai untuk Ga, pengembangan khelator dwifungsi dan optimalisasi hasil serta stabilitas ^{68}Ga dalam kondisi fisiologis. (Philipp Spang, 2016).

Secara historis (yang mengacu pada 1960-an dan 1970-an), kompleks [^{68}Ga] CL pertama yang relevan secara klinis berasal dari ligan, dibuat dengan baik untuk kimia

koordinasi logam trivalen EDTA. ^{68}Ga -EDTA disintesis secara *in situ* dengan mengelusi generator radionuklida ^{68}Ge / ^{68}Ga dengan larutan yang mengandung EDTA. Tujuannya adalah untuk memantau karakteristik perfusi di berbagai organ, terutama di otak.

Generator ^{68}Ge / ^{68}Ga generasi pertama telah tersedia sejak awal 1960-an (Liu S, 2008), khususnya, yang menyediakan eluat asam ^{68}Ga -ethylenediaminetetraacetic (Ga-EDTA). Dengan penerapan sistem deteksi tomografi awal, beberapa radioterapi berlabel ^{68}Ga dipelajari, terutama untuk pencitraan otak manusia (Sun Y, 1966). Sejak 1963, ratusan pasien di Amerika Serikat (AS) telah menjalani prosedur pencitraan dengan ^{68}Ga -EDTA dan agen berbasis ^{68}Ga -EDTA lainnya (Clarke ET, 1991). Namun, generator ^{68}Ge / ^{68}Ga pertama yang tersedia secara komersial diproduksi relatif baru, sekitar pergantian abad ke-21 (Evers A, 1989).

Ada banyak studi praklinis yang diterbitkan dengan radioterapi ^{68}Ga ; namun, hanya ada satu radioterapi berbasis ^{68}Ga yang disetujui untuk penggunaan klinis oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan AS (FDA) yaitu ^{68}Ga -DOTA-TATE. Sintesis peptida berlabel ^{68}Ga pada awalnya dilakukan dengan sistem manual atau semi-otomatis. Karena meningkatnya permintaan klinis, keinginan untuk perlindungan personel dari radioaktif, dan sejumlah masalah peraturan telah menyebabkan pengembangan proses otomatis di produksi secara luas. Sistem otomatis untuk persiapan radiofarmasi perlu mematuhi protokol kualifikasi dan validasi yang dibuat oleh FDA berdasarkan Good Manufacturing Practices (cGMP) dan peraturan perundang-undangan lokal (negara bagian) (Seemann J et al, 2015).

METODE

Dalam penulisan *review* artikel ini dilakukan dengan cara pencarian menggunakan *Google Scholar* dengan kata kunci “Gallium-68”, “*Clinical Application of Gallium-68*”, dan “*Gallium-68 in Radiopharmacy*”. Data primer diperoleh dari jurnal internasional dan jurnal nasional.

PEMBAHASAN

Penggunaan ^{68}Ga -sitrat memberikan keuntungan klinis lebih banyak daripada ^{67}Ga ($t_{1/2}$ = 3,26 hari). Penggunaan umum ^{67}Ga adalah dalam diagnosis dan pemantauan terapeutik infeksi tulang (P, 1980). ^{68}Ga memiliki $t_{1/2}$ lebih rendah dari ^{67}Ga , memungkinkan pasien untuk menerima dosis yang lebih tinggi untuk statistik perhitungan yang lebih baik dan memungkinkan pasien hampir bebas dari efek radioaktif.

^{68}Ga -1,4,7,10-tetra-azasiklododekan-1,4,7,10 asam tetraasetat-D-Phe1-Tyr3-oktreotida (^{68}Ga -DOTATOC) (Kowalski J, 2003), DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-oktreotat (^{68}Ga -DOTATATE) (Autunes P, 2007), ^{68}Ga - DOTA-Phe1-Nal3-oktreotid (DOTANOC) (Wild D, 2005;32), ^{68}Ga -DOTA-bombesin (Schuhmacher J, 2005b), ^{68}Ga -NOTA-RGD (Jeong JM, 2008), ^{68}Ga -DOTA-albumin (Hoffend J, 2005), ^{68}Ga -DOTAh faktor pertumbuhan epidermal manusia (hEGF) (Baum RP, 2010), ^{68}Ga -fosfonat triazasiklononan [NOPO] - RGDfK dan [^{68}Ga] -NOPO – NOC (Simecek J, 2012b), adalah contoh dari agen penargetan yang digabungkan melalui perantara standar pengungkit khelator dwifungsi (Liu S, 1999). Baru-baru ini, sebuah strategi cerdas telah dilaporkan untuk penggabungan molekul bioaktif spesifik dengan agen pengkelat untuk

radiolabeling dengan ^{68}Ga (Baumhover NJ, 2011); (Schultz MK, 2010).

Selain itu, baru-baru ini juga sebuah studi percobaan menunjukkan penggunaan PET / CT berbasis ^{68}Ga -sitrat dengan 31 pasien yang diduga infeksi tulang, dengan tujuan mengevaluasi sensitivitas dan spesifisitas agen PET yang relatif baru diterapkan ini (Nanni C, 2010).

Khelator Dwifungsi

Agen berbasis ^{68}Ga -spesifik sebagian besar dihasilkan menggunakan pendekatan khelator dwifungsi. Pendekatan ini membutuhkan khelator untuk mengikat logam dalam kompleks di satu ujung dengan afinitas tinggi, memungkinkan stabilitas *in vivo*, dengan agen penargetan atau afinitas di ujung lain yang menjamin konsentrasi dalam jaringan yang diinginkan (Notni J, 2010).

Ada dua tipe pengkhelat yang dapat digunakan pada ^{68}Ga yaitu *Nonmacrocylic Chelators* dan *Macrocylic Chelators*. *Nonmacrocylic Chelators* terdiri dari DTPA, DFO, Dedpa, HBED dan Deferiprone. Sedangkan *Macrocylic Chelators* terdiri dari DOTA, NOTA, AAZTA and DATA.

Sebagai salah satu khelator asiklik yang paling sering diterapkan dalam radiokimia, DTPA dapat di-radiolabel dengan banyak ion logam yang berbeda seperti ^{64}Cu , ^{67}Ga / ^{68}Ga , ^{44}Sc / ^{47}Sc , ^{111}In , ^{177}Lu , dan banyak lagi lainnya dalam kondisi ringan (Price EW, 2014). DTPA juga digunakan dalam *Single-Photon Emission Computed Tomography* (SPECT) yang disetujui oleh Food and Drug Administration untuk digunakan dalam pencitraan reseptor somatostatin pada tumor neuroendokrin (TNE) (Banerjee SR, 2013). Untuk memasang struktur DTPA ke

peptida, dapat digunakan DTPA-CA dianhydride (Bakker WH, 1991). Selanjutnya DTPA-CA digabungkan dengan folat untuk pengobatan tumor (Wang S, 1997). Untuk menggambarkan reseptor insulin, DTPA-CA digabungkan dengan insulin manusia dan diberi radiolabel dengan ^{67}Ga dalam buffer fosfat 0,1 M (pH 8,0) selama 30 menit pada suhu kamar (Jalilian AR, 2007).

Ada banyak manfaat praktis dan ekonomis untuk ^{68}Ga . ^{68}Ga adalah radionuklida berumur pendek yang larut dalam generator, menghasilkan 89% emisi positron (energi maksimum 1,92 MeV, berarti 0,89 MeV). $T_{1/2}$ fisik yang lama dari radionuklida induk (270,8 hari) memungkinkan penggunaan generator hingga satu tahun, meniadakan kebutuhan akan siklotron, memberikan efektivitas biaya serta kenyamanan dalam penggunaan (Sanchez-Crespo A, 2004).

Senyawa Esensial ^{68}Ga dalam Studi Klinis

Saat ini, ^{67}Ga -sitrat / transferrin tetap menjadi radiofarmasi yang banyak digunakan untuk diagnosis klinis jenis neoplasma tertentu, seperti penyakit Hodgkin, kanker paru-paru, limfoma non-Hodgkin, melanoma ganas, dan leukemia. Namun, karena waktu paruh ^{68}Ga yang singkat dan ^{68}Ga diproduksi oleh generator sehingga lebih banyak tersedia, para peneliti memiliki minat yang cukup besar untuk mengembangkan agen pencitraan berlabel ^{68}Ga (Mintun MA, 1987). Namun, ^{68}Ga -sitrat tidak stabil dalam darah, karena itu pengembangan radiofarmasi beralih ke ^{68}Ga -transferrin (Gunasekera et al., 1972). Agen ini terlokalisasi ke paru-paru segera setelah injeksi intravena.

Aplikasi lain dari ^{68}Ga termasuk mengevaluasi permeabilitas pembuluh darah pada penyakit paru-paru dan transplantasi paru-paru (Kaplan JD, 1992a) (Kaplan JD T. E., 1992b).

Radiofarmaka Target Spesifik berbasis ^{68}Ga dalam Studi Klinis

Sekarang ada banyak radiofarmaka berbasis target spesifik ^{68}Ga yang menjalani uji klinis (Breeman WA, 2011a). Reseptor peptida dengan ekspresi berlebih pada berbagai tumor manusia menjanjikan target biologis dalam onkologi nuklir. Penargetan Somatostatin Reseptor (SSTR) telah secara khusus dikembangkan untuk penggunaan klinik agen ^{68}Ga -PET. Somatostatin adalah peptida pengatur yang didistribusikan secara luas dalam tubuh manusia. SSTR terdapat dalam beberapa membran dan jaringan manusia normal seperti tiroid, otak, saluran pencernaan, pankreas, limpa dan ginjal (Van der Lely AJ, 2003). SSTR juga berlimpah dalam berbagai tumor pada manusia, khususnya tumor neuroendokrin (NET) serta pada karsinoma sel ginjal, paru-paru sel kecil, kanker payudara dan prostat, dan limfoma ganas (Reubi JC, 2011).

Pemindaian [^{18}F]-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography (FDG PET) adalah pendekatan pencitraan molekuler lain yang diterima secara luas dalam onkologi klinis. Meskipun FDG PET menunjukkan resolusi spasial yang tinggi untuk banyak penyakit ganas, FDG PET tidak diindikasikan untuk NET karena sensitivitasnya yang rendah untuk mendeteksi tumor dengan aktivitas metabolisme yang rendah dan pertumbuhan yang lambat (Adam S, 1998). Karena peningkatan resolusi spasial dan kuantifikasi

yang lebih mudah, agen untuk pencitraan PET dari SSTR telah dikembangkan. Untuk alasan ini DOTATOC diberi radiolabel dengan ^{68}Ga . Analog somatostatin berlabel ^{68}Ga -DOTA, ^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE, dan ^{68}Ga -DOTANOC, saat ini tersedia dalam uji klinis berbasis ^{68}Ga untuk pengobatan NET dan telah menjadi standar baru untuk SSTR menggunakan PET (Kwekkeboom DJ, 2010)

KESIMPULAN

Gallium-68 dan Pengkhelat Gallium-68 memiliki berbagai fungsi dalam bidang kesehatan. Dengan menghubungkan farmakokinetik biologis tertentu dengan berat molekul rendah seperti peptida ke waktu paruh yang singkat dari ^{68}Ga , serangkaian studi klinis baru yang kuat muncul. Agen pengkhelat ^{68}Ga dapat digunakan pada target spesifik yang memungkinkan meningkatnya stabilitas in vivo dan menjamin konsentrasi dalam jaringan yang diinginkan

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Rizky Abdulah selaku dosen Metodologi Riset dan Biostatistik.

DAFTAR PUSTAKA

- Adam S, B. R.-D. (1998). Limited Value of Fluorine-18 fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Imaging of Neuroendocrine Tumours. *Eur J Nucl Med*, 25: 79-83.
- Anger HO, G. A. (1963). Localization of Brain Tumors with the Positron Scintillation Camera. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 4: 326-330.
- Autunes P, G. M. (2007). Are Radiogallium-labelled DOTA-Conjugated Somatostatin Analogues Superior to Those Labelled with other Radiometals? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 34: 982-993.

- Bakker WH, A. R. (1991). [111In-DTPA-D-Phe]-octreotide, a Potential Radiopharmaceutical for Imaging of Somatostatin Receptor-Positive Tumors: Synthesis, Radiolabeling and in Vitro Validation. *Life Sci*, 49(22); 1583-1591.
- Banerjee SR, P. M. (2013). Clinical Application of Gallium-68. *Appl Radiat Isot*, 76: 2-13.
- Baum RP, P. V. (2010). Molecular Imaging of HER2-expressing Malignant Tumors in Breast Cancer Patients using Synthetic 111In- or 68Ga-labeled Affibody Molecules. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 51: 892-897.
- Baumhover NJ, M. M. (2011). Improved Synthesis and Biological Evaluation of Chelator-Modified Alpha-MSH Analogs Prepared by Copper-free Click Chemistry. *Bioorg Med Chem Lett*, 21; 5757-5761 [PubMed: 21873053].
- Breeman WA, d. B. (2011a). (68) Ga-labeled DOTA-Peptides and (68)Ga-labeled Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography: Current Status of Research, Clinical Applications, and Future Perspectives. *Semin Nucl Med*, 41: 314-321 [PubMed; 21624565].
- Clarke ET, M. A. (1991). Stabilities of Trivalent Metal Ion Complexes of The Tetraacetate Derivatives of 12-, 13- and 14-membered tetraazamacrocycles. *Inorg Chim Acta*, 190(1): 37-46.
- Edwards CL, H. R. (1969). Tumor Scanning with 67Ga Citrate. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 10: 103-105.
- Evers A, H. R. (1989). Metal Ion Recognition in Ligands with Negatively Charged Oxygen Donor Groups. Complexation of Iron (III), Gallium (III), Indium (III), Aluminium (III), and Other Highly Charged Metal Ions . *Inorg Chem*, 28(11); 2189-2195.
- Hoffend J, M. W.-S. (2005). Gallium-68-DOTA-Albumin as a PET Blood-pool Marker: Experimental Evaluation in Vivo. *Nucl Med Biol*, 32; 287-292 [PubMed: 15820764].
- Ido T, W. C. (1978). Labeled 2-deoxy-D-glucose Analogs: 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose. *J Labeled Compounds Radiopharm*, 174-183.
- Jalilian AR, G. J. (2007). Evaluation of [67Ga]-Insulin for Insulin Receptor Imaging. *Nucl Med Rev Cent East Eur*, 10(2): 71-75.
- Jeong JM, H. M. (2008). Preparation of a Promising Angiogenesis PET Imaging Agent: 68Ga-labeled c(RGDyK)isothiocyanatobenzyl-1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-triacetic Acid and feasibility Studies in Mice. *J Nucl Med*, 49:830-836 [PubMed: 18413379].
- Kaplan JD, T. E. (1992a). Pulmonary Vascular Permeability in Interstitial Lung Disease. A Positron Emission Tomographic Study. *Am Rev Respir Dis*, 145-1495-1498 [PubMed: 1596025].
- Kaplan JD, T. E. (1992b). Pulmonary Vascular Permeability After Lung Transplantation. A Positron Emission Tomographic Study. *Am Rev Respir Dis*, 145: 954-957 [PubMed: 1554225].
- Kowalski J, h. M. (2003). Evaluation of Positron Emission Tomography Imaging using [68Ga]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [111In}-DTPAOC SPECT. First Result in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Molecular imaging and biology; MIB: the official publication of the Academy of Molecular Imaging*, 5:42-48 [PubMed: 14499161].
- Kwekkeboom DJ, K. B. (2010). Somatostatin-receptor-based Imaging and Therapy of Gastroenteropancretic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer*, 17:R53-73 [PubMed: 19995807].
- Liu S. (2008). Bifunctional Coupling agents for radiolabeling of biomolecules and Target-Spesific delivery of Metallic Radionuclides. *Adv Drug Deliv Rev*, 60(12):1347-1370.
- Liu S, E. D. (1999). 99mTc-Labeled Small Peptides as Diagnostic

- Radiopharmaceuticals. *Chem Rev*, 99:2235-2268 [PubMed: 11749481].
- Lucia Martiniova, L. D. (2016). Gallium-68 in Medical Imaging . *Current Radiopharmaceuticals*, 9: 187-207.
- Mintun MA, D. D. (1987). Measurements of Pulmonary Vascular Permeability with PET and Gallium-68 Transferrin. *Journal of Nuclear Medicine: Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 28:1704-1716.
- Nanni C, E. C. (2010). 68Ga-citrate PET/CT for evaluating patients with infections of the bone: preliminary results. *J Nucl Med* , 51:1932-1936 [PubMed: 21078801].
- Notni J, H. P. (2010). A triazacyclononane-based bifunctional phosphinate ligand for the preparation of multimeric 68Ga tracers for positron emission tomography. *Chemistry*, 16:7174-7185 [PubMed: 20461824].
- P, H. (1980). Gallium: Mechanism . *J Nucl Med*, 21: 282-285 [PubMed: 6988551].
- Philipp Spang, C. H. (2016). *Bifunctional Gallium-68 Chelators: Past, Present, and Future*. Institute of Nuclear Chemistry: Johannes Gutenberg University.
- Pomper, S. R. (2013). Clinical Application of Gallium-68. 0:2-13.
- Price EW, O. C. (2014). Matching chelators to Radiometals for Radiopharmaceuticals. *Chem Soc Rev*, 43(1):260-290.
- Reubi JC, W. B. (2011). Somatostatin Receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissue using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *European Journal of Nuclear Medicine*, 28: 836-846 [PubMed: 11504080].
- Sachaer LR, A. H. (1966). Gallium edetate 68Ga experiences in brain-lesion detection with the positron camera. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 198:811-813 [PubMed: 4958845].
- Sanchez-Crespo A, A. P. (2004). Positron flight in human tissues and its influence on PET image spatial resolution. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31:44-51 [PubMed: 14551751].
- Schuhmacher J, Z. H. (2005b). GRP receptor-targeted PET of a rat pancreas carcinoma xenograft in nude mice with a 68Ga-labeled bombesin (6-14) analog. *Journal of nuclear medicine: official publication, society of nuclear medicine*, 46:691-699.
- Schultz MK, P. S. (2010). Synthesis of a DOTA-biotin conjugate for radionuclide chelation via Cu-free click chemistry. *Org Lett*, 12:2398-2401 [PubMed: 20423109].
- Simecek J, Z. O. (2012b). A monoreactive bifunctional triazacyclononane phosphinate chelator with high selectivity for gallium-68. *ChemMedChem*, 7:1375-1378 [PubMed: 22693018].
- Sun Y, A. C. (1966). Indium (III) and Gallium (III) complexes of bis(aminoethanethiol) ligands with different denticities: Stabilities, Molecular modeling, and in Vivo behavior. *J Med Chem*, 39(2): 458-470.
- Van der Lely AJ, d. H. (2003). Octreoscan radioreceptor imaging. *endocrine*, 20:307-331 [PubMed: 12721512].
- Wang S, L. J. (1997). Design and synthesis of [111In] DTPA-folate for use as a tumor-targeted radiopharmaceutical. *Bioconj Chem*, 8(5):673-679.
- Wild D, M. H.-B. (2005;32). 68Ga-DOTANOC: a first compound for PET imaging with high affinity for somatostatin receptor subtypes 2 and 5. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 724 [PubMed: 15551131].