



Lutesyum- 177: Üretimi ve Radyofarmasötikleri

Lutetium-177: Production and Radiopharmaceuticals

©Ayfer Asiye Akit

Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye

Öz

Lutesyum-177 (Lu-177), uygun fiziksel özellikleri nedeniyle tedavi ve görüntüleme olanağı sunduğu için Nükleer Tıpta son yıllarda çok kullanılmaya başlanmış bir radyoizotoptur. Bu derlemede, Lu-177'nin üretim yöntemleri, kimyası ve yaygın kullanılan radyofarmasötikleri özetlenmiştir. Yeni Lu-177 radyofarmasötikleriyle ilgili araştırmalar genişledikçe ulaşılabilirliğinin artacağı ve pek çok radyofarmasötüğün regülasyon aşamalarını geçerek ruhsatlı olarak hasta kullanımına sunulacağı tahmin edilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Lutesyum, lutesyum-177, lutesyum kimyası, lutesyum radyofarmasötikleri

Abstract

Lutetium-177 (Lu-177) is being widely used in nuclear medicine due to its physical properties suitable for therapy and imaging. In this review production methods, fundamental chemistry and common radiopharmaceuticals of Lu-177 is presented. As research on Lu-177 radiopharmaceuticals expand; it is predicted that availability of Lu-177 will increase and new Lu-177 radiopharmaceuticals will go through regulatory steps to be registered and made available for patient use.

Keywords: Lutetium, lutetium-177, chemistry of lutetium, lutetium radiopharmaceuticals

Giriş

Lutesyum nadir toprak elementler grubundandır. Bu grup "Lantanitler" veya "Lantanoidler" olarak da adlandırılır ve periyodik tablonun üçüncü grubunu teşkil ederler (1,2). Bu serinin en ağır elementi olan Lutesyum'un 35 izotopu vardır. Lutesyum doğada Lutesyum-175 (Lu-175) ve Lutesyum-176 (Lu-176) (%97,4 ve %2,6) karışımı olarak bulunur. Lu-176 kararlı sayılabilecek kadar uzun yarı ömürlü bir radyoaktif izotoptur ($3,76 \times 10^{10}$ yıl). Lutesyum grubun diğer elementleri gibi en çok +3 oksidasyon seviyesinde bileşik yapar. Lutesyum klorür (LuCl_3) de bu bileşiklerden biridir. Molekül ağırlığı 283,294 gramdır.

Lutesyum-177 (Lu-177) yarı ömrü 6,65 gün olan radyoaktif bir izotoptur. Beta (β) emisyonu bozunarak, kararlı Hafnium-177'yi (Hf-177) meydana getirir. Maksimum enerjileri 497 kiloelektron (keV) (%78,6), 384 keV (%9,1) ve 176 keV (%12,2) olan β^-

yayımına ek olarak 113 keV (%6,2) ve 208 keV (%11) enerjilerinde gama (γ) ışınması da yapar. β ışınlarının yumuşak dokudaki giriciliğinin 670 μm olması nedeniyle çevre dokuyu etkilemeden küçük tümör ve metastazlara (<3 mm) lokalize olabilir. γ enerjisi seviyesinin tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi görüntülemeye uygun olması tedavi sonrası biyodağılımı görüntülemeye ve görüntülerden yararlanarak dozimetre hesaplarının yapılmasına olanak vermektedir. Bu özelliklerinden dolayı Lu-177 Nükleer Tıpta kullanımı yaygınlaşan bir radyoizotop olmuştur (3).

Elde Edilmesi

Lu-177, reaktörde Lu-176 veya İterbiyum-176'nın (Yb-176) nötronla ışınlanmasıyla üretilen bir radyoizotoptur. En az 10^{14} n/cm²/sn nötron akısına sahip bir reaktörde yüksek verimle, özgül aktivitesi yüksek Lu-177 elde etmek mümkündür (4).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Ayfer Asiye Akit, Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler Sanayi ve Ticaret A.Ş., İstanbul, Türkiye

E-posta: ayfer.soylu@monrol.com **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-4176-5969

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Lu-176 (n, γ) Lu-177

Direkt Metod

Yb-176 (n, γ) Yb-177 $\xrightarrow{\beta^-}$ Lu-177

İndirekt Metod

Her iki yöntemde de uygun miktarda ham madde kuvars ampullere koyulup ağzı ısıyla kapatıldıktan sonra ışınlanması için uygun akıdaki reaktörlere gönderilir. Kuvarsın seçilme nedeni termal ve radyasyon dayanıklılığının yanı sıra metal kontaminasyonuna yol açmamasıdır. Reaktördeki ışınlamadan sonra ampul ortama istenmeyen metallerin girmesini engelleyecek şekilde mekanik olarak kırılarak içindeki aktivitenin tamamı alınır. Bir dizi ayırma ve saflaştırma işlemleri sonucu Lu-177 triklorür formunda elde edilir ve çeşitli moleküllerin işaretlenmesinde kullanılır.

Direkt metotta üretim sadece hedefin uygun sıvı ortama alınmasıyla basit ve hızlı bir şekilde gerçekleştirilebilir. Bu yolla elde edilen Lutesyum "Carrier Added-CA" olarak anılmaktadır. Lu-176 doğada %2,6 oranında bulunduğu için bu yöntemde kabul edilebilir bir özgül aktiviteye ulaşabilmek amacıyla zenginleştirilmiş (>%70) Lu-176 oksit kullanılmaktadır. Nükleer reaksiyonun kesiti yeterince büyük olduğundan tipik bir üretimde kullanılan hedef miktarı oldukça düşüktür. Reaktörün akısına bağlı olarak 25-100 μ g Lu-176'nın ışınlanmasıyla 37 gigabekerel (GBq) Lu-177 elde edilebileceği bildirilmektedir (5). Bu ışınlamada Lu-176 (n, γ) Lu-177 reaksiyonuyla birlikte meydana gelen Lu-176 (n, γ) Lutesyum-177-m (Lu-177m) yan reaksiyonunun ve dolayısıyla 160,4 gün yarı ömre sahip Lu-177m radyonüklidik safsızlığının oluşmasını engellemek mümkün değildir. Radyofarmasötik hazırlanmasında bu radyoizotop Lu-177'ye benzer şekilde liganda bağlanacak ve insan vücudunda aynı dokuda tutulacak ama çok daha uzun süre burada kalacaktır. Radyofarmasötiğin metabolize olması durumunda ise Lu-177m'nin serbest hale geçerek kemikte tutulması veya böbrek yoluyla atılması söz konusu olabilir. Hastanın fazladan alacağı radyasyon dozunun (%0,01-0,02) ihmal edilebilir seviyede olacağı hesaplanmış olmakla birlikte (6-8) radyoaktif atık yönetiminde yaratacağı sorunlar nedeniyle bu safsızlığın miktarı sınırlanmalıdır (9-11). Avrupa Farmakopesi'nin (*European Pharmacopoeia-EP*) ilgili monografında bu limit toplam radyoaktivitenin %0,07'si olarak belirtilmiştir (12).

İndirekt metotta yüksek Yb-176 zenginleştirme oranına sahip (genellikle >%98) ham maddenin kullanılmasına rağmen; elde edilen "Non-Carrier Added - NCA" Lu-177'yi ışınlama sırasında meydana gelen radyonüklidik safsızlıklardan arındırmak ise oldukça

karmaşıktır. Bu maksatla iyon değişim kromatografisi, solvent ekstraksiyonu, ekstraksiyon kromatografisi ve elektrokimyasal yöntemler gibi çeşitli yollar veya bunların kombinasyonları kullanılmaktadır (4,13-17).

Bu yöntemde üretim verimi oldukça düşük olduğu için mikroskopik düzeydeki lutesyumu makroskopik düzeydeki iterbiyumdan ayırmak ve yüksek aktivitelere ulaşmak oldukça güçtür, zaman alıcıdır ve çok miktarda radyoaktif atıkla sonuçlanır. Ayrıca zenginleştirilmiş Yb-176 hedef pahalı bir ham madde olduğu için tekrar kullanım amacıyla safsızlıklardan arındırılarak geri kazanım işlemlerinin de gerçekleştirilmesi gerekmektedir (4,18,19). Bu zorluklara rağmen, radyonüklidik safsızlık oranının ihmal edilebilir seviyede olması ve direkt yöntemle kıyasla çok daha yüksek özgül aktivite elde edilebilmesi ve buna bağlı olarak raf ömrünün daha uzun olması nedeniyle tercih edilen üretim yöntemidir.

Safsızlıklar

İşaretlenmiş molekülün medikal kullanımı için [Lutesyum-177 (III) klorür (Lu-177 Cl₃)]'ün uygun bir özgül aktivitede olması önemlidir. Çünkü işaretlenecek moleküllerin hedeflediği enzim, reseptör, antijen gibi biyolojik yapılar vücutta az miktarda bulunur. Özgül aktivitenin "söz konusu elementin birim kütlesi başına düşen radyoaktivite miktarının Bq/mg veya Bq/mol cinsinden ifadesi" olarak tanımlandığı göz önünde bulundurulduğunda (20) işaretleme sürecinde ortamda Lu-177 ile rekabete girecek, kararlı veya kararsız, başka lutesyum izotoplarının bulunması istenmeyen bir durumdur. Reaktördeki ışınlama prosesi sonucu olarak elde edilen Lu-177 içinde bir miktar Lu-175 ve Lu-176 (direkt metotta ayrıca az miktarda Lu-177m) olması kaçınılmazsa da uygun özgül aktiviteyi elde etmek için optimum koşullar sağlanabilir. Nötron yakalama özellikleri, hedefteki safsızlıklar, yan nükleer reaksiyonlar, hedefin yanma durumu, ışınlama sonrası işlemler ve soğutma süresi gibi parametreler özgül aktiviteyi belirler. Her iki yöntemle de işaretlemeye uygun özgül aktiviteyi elde etmek mümkün olmakla birlikte, indirekt yöntemle çok daha yüksek değerlere ulaşabilmektedir. İşaretlemeye uygun Lu-177 Cl₃ çözeltilisinin özellikleri ve kalite kontrol yöntemleri EP'de verilmiştir (12). Özgül aktivitenin yüksekliği ayrıca, radyofarmasötik hazırlanmasında kullanılacak ligand miktarının da az olmasını sağladığından hastanın böbrek fonksiyonuna yapacağı etki de göreceli olarak düşük olacaktır (4,15,21,22).

Lutesyum (III) klorür (LuCl₃) +3 değerlikli lutesyum içeren bir inorganik bileşiktir. LuCl₃ içinde bulunan

veya ortama herhangi bir şekilde giren bakır, demir, kurşun, çinko, kalsiyum ve alüminyum gibi metal iyonları işaretleme esnasında rekabet dolayısıyla bağlanma verimini düşüreceği için bu safsızlıklar da, EP'de belirtilen, düşük seviyelerde olmalıdır (4,23).

Toksisite çalışmalarında, üç ay süreyle günde 20 µg kararlı lutesyum verilen kişilerde (toplam 1.800 µg) herhangi bir olumsuz durum görülmediğinden hareketle radyonüklid tedavi dozuyla (genellikle <7,4 GBq) hastaya verilecek 2-3 µg lutesyum miktarının, tamamı *in vivo* olarak serbest hale geçse bile, toksisite açısından endişe yaratacak bir seviyede olmayacağı açıktır (4,5). Ayrıca, çeşitli Lu-177 radyofarmasötikleri enjekte edilen hastaların kan ve idrarının yüksek performanslı sıvı kromatografisi analizinde radyofarmasötüğün bütünlüğünün bozulmadan atıldığı gösterilmiştir (24).

Literatürde, Lu-177 DOTATATE yerine, uygun sıcaklığın sağlanamaması nedeniyle, liganda bağlanmayan 7,4 GBq LuCl₃ enjekte edilen beş hastayla ilgili bir bildiri yer almaktadır. Hastaların aldığı efektif radyasyon dozu 4,5 Sv, kemik iliği dozu 14,6 Gy olarak hesaplanmış ve hastaların hepsinin çok ciddi sonuçlarla karşılaştığı bildirilmiştir. Benzer bir durumun olması veya liganda bağlı lutesyumun *in vivo* olarak serbest hale geçmesi ihtimaline karşı tedavi öncesi hastaya dietilen triamin tetraasetik asit (DTPA) veya benzeri bir şelat ajanı verilmesi önerilmiştir (25).

Lu-177 bozduğunda meydana gelen Hf-177 doğada bulunabilen kararlı bir izotoptur ve insan vücuduna su, gıda veya hava yoluyla, az miktarda da olsa, girebilir. Lu-177 ile hazırlanan radyofarmasötiklerle tedavi gören hastalarda da bir miktar hafniyum bulunacağı öngörülebilir ama 2-3 µg gibi küçük bir miktarda olacağı ve işaretleme işlemlerinde lutesyum ile rekabete girmedeği için bağlanma verimini etkilemeyen bir element olarak değerlendirilmelidir (23,26,27).

Yüksek radyoaktifite Lu-177 radyofarmasötiklerinin radyolize uğramasını engellemek amacıyla işaretleme sırasında ortama bazı serbest radikal yakalayıcılar (askorbik asit, gentsik asit, etanol, metiyonin vb.) eklenebilir. Bu bileşiklerin, lutesyumun liganda bağlanmasını etkilemediği gösterilmiştir (28,29).

Lu-177 Kimyası

Lutesyum (+3) küçük moleküllerin, peptitlerin, proteinlerin ve antikorların radyoaktif işaretlenmesine uygundur. Lu-177'nin fiziksel yarı ömrünün (6,65 gün) işaretleme, saflaştırma, kalite kontrolü ve lojistiği gibi işlemlere izin verecek; ayrıca işaretli antikorların

hedefe ulaşmadaki yavaş kinetiğini de tolere edecek seviyede olması önemli bir tedavi radyonüklidi olarak yaygınlaşmasına yol açmıştır.

Radyoaktif metale bağlanabilecek bir şelatlama ucu ve peptide kovalent olarak bağlanmayı sağlayan bir fonksiyonel grup taşıyan ligandlar bifonksiyonel şelat ajanları olarak adlandırılırlar. Uygun bir farmakokinetik profil sergileyen 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetraasetik asit (DOTA) türevleri, peptitlerin Lu-177 ile işaretlenmesinde yaygın olarak kullanılan bu grup ajanlardandır (5,30-33).

İşaretlemede düşük konsantrasyonda Lu-177 (+3) kullanıldığından, yüksek bağlanma verimi elde etmek için, hızlı kinetiğe sahip olan bir şelat ajanı seçilmelidir. Oluşan bileşik, fizyolojik koşullarda hidrolize olmamalı ve şelatörün *in vivo* transferin, albümin gibi proteinlere olan afinitesi lutesyuma olan afinitesinden düşük olmalıdır. Ayrıca, şelatör, fizyolojik Na⁺, Mg²⁺, K⁺, Ca²⁺, Fe²⁺, Fe³⁺, Co²⁺ ve Zn²⁺ gibi metal iyonlarının mevcudiyetinde selektif olarak Lu⁺³a bağlanmalıdır.

Lu-177 ile DOTA eşliğinde yapılan işaretlemelerde ortam potansiyel hidrojeni (pH) arttıkça kompleks oluşma hızı artar fakat pH >6 değerinde çözünür olmayan Lu(OH)₃ oluşur. Bu durumu önlemek ve pH'yı 5-6 arasında tutmak için ortama asetat veya benzeri tamponlar eklenebilir.

Buna ek olarak DOTA ile bileşik oluşturma hızı oda sıcaklığında yavaş olduğundan yüksek sıcaklıklara ihtiyaç vardır (90-95 °C, 25-30 dakika). Bu durum özellikle monoklonal antikorlar ve fragmanları gibi ısıya duyarlı biyomoleküllerin DOTA ile bağlanmasında önemli bir sorundur. Oda sıcaklığında bağlanabilen DTPA gibi ajanlar denenmişse de *in vivo* stabiliteyi sağlamak mümkün olmamıştır (4,5,9,33,34).

Lu-177 Radyofarmasötikleri

LuCl₃ ile yapılan ilk hasta çalışması, 1960 yılında, myelomatozlu üç hastaya doğrudan enjekte edilmesiyle karşımıza çıkmaktadır. Hastalar ağrılarında hafifleme olduğunu bildirmesine rağmen sağkalıma bir katkısı gözlenmediği için Lutesyum ile tedavi üzerindeki ilgi uzunca bir süre kaybolmuştur (9). 1995 yılında Mulligan ve ark. (35), tümör ilişkili glikoprotein 72 antikorunu olan CC49'u Lu-177 ile işaretleyip, bu glikoprotein 72 antijenini ekspres eden bir tümör taşıyan ve standart tedaviye cevap vermeyen adenokarsinomlu hastalara uygulamış ve kabul edilebilir hematolojik toksisite ile maksimum tolere edilebilir dozu hesaplamışlardır. Hayvanlarda kemik tümörlerinin Lu-177 etilen diamin tetra metilen

fosfonik asit (*ethylene diamine tetra methylene phosphonic acid* - EDTMP) ile tedavisinin başarılı sonuçlarını takiben bu radyofarmasötüğün insanlarda ağrılı kemik metastazlarında kullanımının da yolu açılmıştır. Bu gelişmelerden sonra Lu-177 ile işaretli radyofarmasötükler daha fazla ilgi çekmeye başlamış ve özellikle nöroendokrin tümörlerin tedavisinde Lu-177 ile işaretli DOTA peptitlerin başarılı sonuçlar vermesiyle antikorlar, peptitler, fosfonat grupları, steroidler, partiküler maddeler ve çeşitli küçük moleküller Lu-177 ile işaretlenerek hedeflenmiş tedavide yeni bir çığır açılmıştır.

Nöroendokrin Tümörler (NET)

De Jong ve ark.'nın (36) somatostatin reseptörü pozitif CA20948 pankreatik tümürlü sıçanlarda Lu- [DOTA(0), Tyr(3)] Octreotate tedavisindeki başarılı sonuçlarından sonra Lu-177 işaretli somatostatin türevlerinin NET'li hastalarda kullanımına hızla geçilmiştir. İlk çalışmalar aynı yıl gene Hollanda'dan çıkmış olup Kwekkeboom grubu Lu-177 ile işaretli somatostatin türevlerini somatostatin eksprese eden tümörlerin tedavisinde kullanarak yan etkiler, tümör cevabı, progresyonsuz yaşam süresi, sağkalım süresi gibi tedavi etkinliği parametrelerini incelemiştir (24,37,38).

Takibeden yıllarda peptit reseptörü radyonüklid tedavisi (*peptide receptor radionuclide therapy* - PRRT) olarak adlandırılan bu tedavi şekli DOTA yardımıyla işaretlenen çeşitli somatostatin analoglarının kullanımıyla yaygınlanmıştır. Bunlar arasında Lu-177 DOTATATE, "LUTATHERA" ticari adıyla yetişkinlerde somatostatin reseptörü pozitif tümörlerin tedavisi için Avrupa ve ABD'de ruhsatlanmıştır (39,40). Ayrıca PRRT uygulamalarında yol gösterici olmak amacıyla çeşitli kılavuzlar da yayımlanmıştır (41,42,43).

Prostat Kanseri

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA) 750 amino asitten oluşan bir prostat transmembran glikoproteinidir. Normal prostat epitelinde düşük seviyelerde eksprese edilirken; yüksek dereceli, metastatik ve hormon tedavisine dirençli prostat kanserinde çok daha fazla eksprese edilir. Bazı radyoaktif işaretli küçük moleküller PSMA'ya yüksek afiniteyle bağlanarak tanı ve tedavide kullanılabilir ajanlar elde edilmiştir (44).

Önceleri lineer bir şelat olan N,N'-bis-[2-hidroksi-5-(karboksietil)benzil]etilendiamin-N,N'-diasetik asit içeren DKFZ-PSMA-11, Galyum-68 ile işaretlenerek görüntüleme başarıyla kullanılmıştır. Aynı ligandın Lu-177 ile işaretlenmesi de denenmiş fakat yüksek kararlılık

sağlanamamıştır. Daha sonra düşük molekül ağırlıklı bir teranostik ligand olan DKFZ-PSMA-617 Lu-177 ile işaretlenmiş ve tedavide yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (45-47).

Öte yandan üre tabanlı bir PSMA inhibitörü olan PSMA görüntüleme ve terapide çeşitli şelat ajanları kullanılarak, Lu-177 ile işaretlenmiş, tedavide başarılı ve güvenli sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (48-50).

Lu-177 PSMA tedavisinin güvenilirliği ve etkinliği ispat edildikten ve tekrar dozlarının verilmesinde bir sakınca olmadığını gösteren çalışmaların da yayınlanmasından sonra pek çok merkezde bu tedavi uygulanmaya başlamış ve halen çok sayıda merkezde kullanılmaktadır (50-55). Çok merkezli klinik araştırmaların bir sonucu olarak Lu-177 PSMA-617 radyofarmasötüğü ABD ve Avrupa'da ruhsatlanmıştır (Pluvicto: Lu-177 vipivotide tetraxetan) (56).

Kemik Tümörleri

Lu-177'nin de tedavi ve görüntülemeye uygun olduğu bilinen özelliklerinden dolayı, P-32, Sr-89, Sm-153, Re-186 işaretli fosfonat grupları gibi, ağrı palyasyonu için kullanılabilirliği düşünülmüş ve EDTMP, 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetrametilen fosfonik asit (DOTMP), hidroksietilen di fosfonat, metilen di fosfonat gibi gruplar Lu-177 ile işaretlenmiştir (5,9,57).

Lu-177'nin artmış osteoblastik aktivite gösteren odaklarda tutulduğunun görülmesi ve başarılı hayvan çalışmalarından sonra Lu-177 ile işaretli kemik ajanlarının insanlarda ağrı palyasyonu amacıyla kullanımı başlamış ve hepsi bu radyofarmasötüklerin etkin bir ağrı palyasyonu ajanı olarak güvenle kullanılabilirliği sonucunda birleşmiştir (58-64).

Genel olarak Lu-177 ile DOTA bazlı işaretlemelerde, Lu(OH)₃ çökmesini engellemek amacıyla, tampon kullanılarak pH değeri 5-6 arasında tutulması gerektiği bilinmektedir. Buna karşılık fosfonat guruplarının Lu-177 ile, şelatör kullanmadan, direkt olarak da işaretlenebildiği ve daha kararlı bir ürün elde edildiği bildirilmektedir. DOTMP ve EDTMP'nin işaretlenmesinde bikarbonat tamponu kullanılarak pH değeri >8 olması sağlanmakta ve işaretleme başarısı ligand miktarının çok yüksek tutularak Lu +3'e bağlanmayan kısmının hızla ara bileşikler oluşturması, dolayısıyla Lu-177 hidroksi türevlerinin çökmesine fırsat vermemesi şeklinde açıklanmaktadır (5,9). Bu yöntemle hazırlanan Lu-177 kemik ajanlarının mükemmel *in vitro* ve *in vivo* stabilite gösterdiği, kandan hızla temizlenerek büyük oranda kemik dokusundaki hidroksiapetit kristallerinde tutulduğu bildirilmektedir (63,64).

Radyasyon Güvenliği

LuCl₃ prekürsörü hastaya doğrudan enjekte edilmez. İşaretlenen liganda bağlı olarak vücuttaki dağılımı değişeceği için de çeşitli organ ve dokuların alacağı radyasyon dozu radyofarmasötiğe göre değişir. Lu-177 radyofarmasötiklerinin tedavide başarıyla kullanıldığını bildiren çok sayıda çalışmanın yanı sıra ruhsatlı radyofarmasötik LUTATHERA'nın 7,4 GBq'lık dört seans (toplam 29,6 GBq) ve PLUVICTO'nun altı seans (toplam 44,4 GBq) için onaylanmış olması hasta radyasyon güvenliğinin de sağlandığının bir göstergesi olarak değerlendirilmelidir (39,56).

Her durumda, radyonüklid tedaviler Nükleer Tıp bölümlerindeki eğitimli personel tarafından hasta, personel ve toplumun radyasyon maruziyetini en aza indirecek önlemler alınarak verilmelidir. Lu-177 tedavisi alan hastaların hastanede tutulması gereği ve süresiyle ilgili çeşitli ülkelerde farklı uygulamalar bulunmaktadır. Genel olarak, çok az miktarda olsa da, uzun yarı ömürlü radyonüklidik safsızlıklar dolayısıyla hastaların idrarının belli bir süre toplanarak radyoaktif atık olarak işlem görmesi kuralı kabul görmüştür. Son zamanlarda Lu-177-DOTATATE ve Lu-177-PSMA tedavisi alan hastaların seyahat koşulları, tuvaletleri kontamine etme oranlarının farklılığı ve klozetlerin emici kağıtla kaplanması gibi ayrıntılı konularda incelemelere yer veren yayınlara rastlanmaktadır (6,7,65-69). Türkiye'de bu konu "Radyonüklid Tedavisi Gören Hastaların Taburcu Edilmesine İlişkin Kılavuz" (65) dokümanı ile düzenlenmiştir.

Sonuç

Bu yazıda Lu-177'nin üretim yöntemleri ve yaygın kullanılan radyofarmasötikleri özetlenmiştir. İndirekt yöntemle çok daha yüksek özgül aktivite değerlerine ulaşılabilmesine rağmen her iki yöntemle üretilen LuCl₃ de kabul görmekte ve hatta sayıları gittikçe artan tedavi merkezlerinin ihtiyaçlarının karşılanmasında zaman zaman güçlük çekilmektedir. Ülkemizde, bilinen tedarikçilerin ürünlerinin yanı sıra, yerli üretim CA Lu-177 ve NCA Lu-177 (Eczacıbaşı Monrol Nükleer Ürünler A.Ş) de kullanılarak, çok sayıda radyonüklid tedavi merkezinde, yüzlerce hastanın yararlanması sağlanmaktadır. Ayrıca, yeni Lu-177 radyofarmasötikleriyle ilgili araştırmalar genişledikçe daha fazla üreticinin devreye gireceği ve pek çok radyofarmasötiğin regülasyon aşamalarını geçerek ruhsatlı olarak hasta kullanımına sunulacağı tahmin edilebilir.

Kaynaklar

1. "Lutetium." Chemicool Periodic Table. Chemicool.com. 17 Oct. 2012 <https://www.chemicool.com/elements/lutetium.html>.
2. "Lutetium" Pubchem- <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/71587001>.
3. Nuclide Safety Data Sheet Lutetium-177 www.nchps.org.
4. Dash A, Pillai MR, Knapp FF Jr. Production of (177)Lu for Targeted Radionuclide Therapy: Available Options. *Nucl Med Mol Imaging* 2015;49:85-107.
5. Chakravarty R, Chakraborty S. A review of advances in the last decade on targeted cancer therapy using 177Lu: focusing on 177Lu produced by the direct neutron activation route. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2021;11:443-475.
6. Gersman J, Kleehammer D, Letteri R, Dillehay G. Radiation safety evaluation for Lu177 therapies in the outpatient hospital setting. *J Nucl Med* 2020;61(Suppl 1):3023.
7. Webb C, Frye S, Muzaffar R, Osman M. Radiation safety challenges in Lu-177 PSMA: A technologist's prospective. *J Nucl Med* 2020;61(Suppl 1):3035.
8. Konijnenberg MW. Consequences of meta-stable (177m)Lu admixture in (177)Lu for patient dosimetry. *Curr Radiopharm* 2015;8:145-149.
9. Banerjee S, Pillai MR, Knapp FF. Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: linking chemistry, radiochemistry, and practical applications. *Chem Rev* 2015;115:2934-2974.
10. Gleisner KS, Brolin G, Sundlöv A, et al. Long-Term Retention of 177Lu/177mLu-DOTATATE in Patients Investigated by γ -Spectrometry and γ -Camera Imaging. *J Nucl Med* 2015;56:976-984.
11. Müller WA, Linzner U, Schäffer EH. Organ distribution studies of Lutetium-177 in mouse. *Int J Nucl Med Biol* 1978;5:29-31.
12. Lutetium (Lu-177) Solution for Radiolabelling 07/2017/2798 European Pharmacopoeia; 9.2- s.4436.
13. Hashimoto K, Matsuoka H, Uchida S. Production of no-carrier-added 177Lu via the 176Yb (n, γ) 177Yb \rightarrow 177Lu process. *J Radioanal Nucl Chem* 2003;255:575-579.
14. Horwitz EP, McAlister DR, Bond AH, Barrans RE, Williamson JM. A process for the separation of 177Lu from neutron irradiated 176Yb targets. *Appl Radiat Isot* 2005;63:23-36.
15. Lebedev NA, Novgorodov AF, Misiak R, Brockmann J, Rösch F. Radiochemical separation of no-carrier-added 177Lu as produced via the 176Yb(n, γ)177Yb \rightarrow 177Lu process. *Appl Radiat Isot* 2000;53:421-425.
16. Marx S, Harfensteller M, Zhernosekov K and Nikula T. Method of manufacturing non carrier added high purity 177Lu compounds as well as non-carrier added 177Lu compounds. U.S. Patent. US 2014/0294700 A1.
17. Park H, Kwon D, Cha Y, et al. Laser isotope separation of 176Yb for medical applications. *J Korean Phys Soc* 2006;49:382-386.
18. Knapp FF. Lutetium-177 - Broad production capabilities are expected to stimulate clinical applications of this

- important therapeutic radioisotope. International Atomic Energy Agency (IAEA), Technical Meeting on Therapeutic Radiopharmaceuticals; 2010.
19. Dash A, Chakravarty R, Knapp FF Jr, Pillai AM. Indirect Production of No Carrier Added (NCA) (^{177}Lu) from Irradiation of Enriched (^{176}Yb): Options for Ytterbium/Lutetium Separation. *Curr Radiopharm* 2015;8:107-118.
 20. IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (2006).
 21. Le VS. Specific radioactivity of neutron induced radioisotopes: assessment methods and application for medically useful ^{177}Lu production as a case. *Molecules* 2011;16:818-846.
 22. Breeman WA, de Zanger RM, Chan HS, de Blois E. Alternative method to determine Specific Activity of (^{177}Lu) by HPLC. *Curr Radiopharm* 2015;8:119-122.
 23. Breeman WA, De Jong M, Visser TJ, Erion JL, Krenning EP. Optimising conditions for radiolabelling of DOTA-peptides with ^{90}Y , ^{111}In and ^{177}Lu at high specific activities. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:917-920.
 24. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kooij PPM, et al. [^{177}Lu -DOTA₀, Tyr₃] octreotate: comparison with [^{111}In -DTPA₀] octreotide in patients. *Eur J Nucl Med* 2001;28:1319-1325.
 25. Kang KWA, Song YSB, Kwon TEC, Ha WHC, Jin YWC. Accidental injection of unlabeled Lu-177 caused catastrophic consequences in patients with neuroendocrine tumor. 17th Annual ENETS Conference, Abstract #2838, 2020.
 26. Chakraborty S, Vimalnath KV, Sharad PL, et al. On the practical aspects of large-scale production of ^{177}Lu for peptide receptor radionuclide therapy using direct neutron activation of ^{176}Lu in a medium flux research reactor: the Indian experience. *J Radioanal Nucl Chem* 2014;302:233-243.
 27. Guidelines on the Limits of Genotoxic Impurities (EMA / CHMP / SWP431994 / 2007 Rev.3).
 28. Trindade V, Balter H. Oxidant and Antioxidant Effects of Gentisic Acid in a ^{177}Lu -Labelled Methionine-Containing Minigastrin Analogue. *Curr Radiopharm* 2020;13:107-119.
 29. Zanger RMS, Chan HS, Breeman WAP, de Blois E. Maintaining radiochemical purity of [^{177}Lu]Lu-DOTA-PSMA-617 for PRRT by reducing radiolysis. *J Radioanal Nucl Chem* 2019;321:285-291.
 30. Jamous M, Haberkorn U, Mier W. Synthesis of peptide radiopharmaceuticals for the therapy and diagnosis of tumor diseases. *Molecules* 2013;18:3379-3409.
 31. Breeman WA, de Blois E, Sze Chan H, Konijnenberg M, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. (^{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* 2011;41:314-321.
 32. Breeman WA, Chan HS, de Zanger RM, Konijnenberg MK, de Blois E. Overview of Development and Formulation of ^{177}Lu -DOTA-TATE for PRRT. *Curr Radiopharm* 2016;9:8-18.
 33. Parus JL, Pawlak D, Mikolajczak R, Duatti A. Chemistry and bifunctional chelating agents for binding (^{177}Lu). *Curr Radiopharm* 2015;8:86-94.
 34. Rangger C, Haubner R. Radiolabelled Peptides for Positron Emission Tomography and Endoradiotherapy in Oncology. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020;13:22.
 35. Mulligan T, Carrasquillo JA, Chung Y, et al. Phase I study of intravenous Lu-labeled CC49 murine monoclonal antibody in patients with advanced adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 1995;1:1447-1454.
 36. De Jong M, Breeman WA, Bernard BF, et al. [^{177}Lu -DOTA(0), Tyr₃] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. *Int J Cancer* 2001;92:628-633.
 37. Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabeled somatostatin analogue [^{177}Lu -DOTA₀, Tyr₃] octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:417-422.
 38. Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA₀, Tyr₃] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124-2130.
 39. LUTATHERA® (lutetium Lu 177 dotatate) injection, for intravenous use. Prescribing Information. Advanced Accelerator Applications. Initial U.S. 2018.
 40. Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2019;12:114.
 41. Kam BLR, DJ Kwekkeboom DJ. Peptide receptor radionuclide therapy using ^{177}Lu Octreotide-Dutch Guideline PART II. 2013;439-443.
 42. Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2018. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:693-702.
 43. Bodei L, Mueller-Brand J, Baum RP, et al. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800-816.
 44. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *J Med Radiat Sci* 2017;64:52-60.
 45. Kelly JM, Amor-Coarasa A, Nikolopoulou A, et al. Assessment of PSMA targeting ligands bearing novel chelates with application to theranostics: Stability and complexation kinetics of $^{68}\text{Ga}^{3+}$, $^{111}\text{In}^{3+}$, $^{177}\text{Lu}^{3+}$ and $^{225}\text{Ac}^{3+}$. *Nucl Med Biol* 201;55:38-46.
 46. Lütje S, Heskamp S, Cornelissen AS, et al. PSMA Ligands for Radionuclide Imaging and Therapy of Prostate Cancer: Clinical Status. *Theranostics* 2015;5:1388-1401.
 47. Kopka K. A short history of transforming the diagnostic tracer PSMA-11 into the theranostic variant PSMA-617. 4th

- Theranostics World Congress. Endocrine Abstracts 2016;47 OC29.
48. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, et al. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy. *J Nucl Med* 2016;57:1006-1113.
 49. Heck MM, Retz M, D'Alessandria C, et al. Systemic Radioligand Therapy with (177)Lu Labeled Prostate Specific Membrane Antigen Ligand for Imaging and Therapy in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *J Urol* 2016;196:382-391.
 50. Hartrampf PE, Weinzierl FX, Buck AK, et al. Matched-pair analysis of [177Lu]Lu-PSMA I&T and [177Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3269-3276.
 51. Donin NM, Reiter RE. Why Targeting PSMA Is a Game Changer in the Management of Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2018;59:177-182.
 52. Gafita A, Heck MM, Rauscher I, et al. Early Prostate-Specific Antigen Changes and Clinical Outcome After 177Lu-PSMA Radionuclide Treatment in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2020;61:1476-1483.
 53. Violet J, Sandhu S, Irvani A, et al. Long-Term Follow-up and Outcomes of Retreatment in an Expanded 50-Patient Single-Center Phase II Prospective Trial of 177Lu-PSMA-617 Theranostics in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2020;61:857-865.
 54. Mader N, Nguyen Ngoc C, Kirkgöze B, et al. Extended therapy with [177Lu]Lu-PSMA-617 in responding patients with high-volume metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;27.
 55. Mirshahvalad SA, Farzanefer S, Abbasi M. Therapeutic Outcomes of 177Lu-PSMA Targeted Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Single-Center Study. *Asia Ocean J Nucl Med Biol* 2023;11:23-29.
 56. Pluvicto (Lu-177 vipivotide tetraxetan) injection for intravenous use. Prescribing Information. Advanced Accelerator Applications USA; 2022.
 57. Araz M, Akkuş P. Radionuclide methods for pain palliation. *Nucl Med Semin* 2020;6:20-27.
 58. Bahrami-Samani A, Anvari A, Jalilian AR, et al. Production, Quality Control and Pharmacokinetic Studies of (177)Lu-EDTMP for Human Bone Pain Palliation Therapy Trials. *Iran J Pharm Res* 2012;11:137-144.
 59. Yuan J, Liu C, Liu X, et al. Efficacy and safety of 177Lu-EDTMP in bone metastatic pain palliation in breast cancer and hormone refractory prostate cancer: a phase II study. *Clin Nucl Med* 2013;38:88-92.
 60. Agarwal KK, Singla S, Arora G, Bal C. (177)Lu-EDTMP for palliation of pain from bone metastases in patients with prostate and breast cancer: a phase II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:79-88.
 61. Shinto AS, Shibu D, Kamaleshwaran KK, et al. 177Lu-EDTMP for treatment of bone pain in patients with disseminated skeletal metastases. *J Nucl Med Technol* 2014;42:55-61.
 62. Sharma S, Singh B, Koul A, Mittal BR. Comparative Therapeutic Efficacy of 153Sm-EDTMP and 177Lu-EDTMP for Bone Pain Palliation in Patients with Skeletal Metastases: Patients' Pain Score Analysis and Personalized Dosimetry. *Front Med (Lausanne)* 2017;4:46.
 63. Chakraborty S, Das T, Sarma HD, Venkatesh M, Banerjee S. Comparative studies of 177Lu-EDTMP and 177Lu-DOTMP as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastasis. *Appl Radiat Isot* 2008;66:1196-1205.
 64. Salek N, Shirvani Arani S, Bahrami Samani A, Vosoghi S, Mehrabi M. Feasibility study for production and quality control of Yb-175 as a byproduct of no carrier added Lu-177 preparation for radiolabeling of DOTMP. *Australas Phys Eng Sci Med* 2018;41:69-79.
 65. TAEK. Radyonüklit Tedavisi Gören Hastaların Taburcu Edilmesine İlişkin Kılavuz (RSGD-KLV-009/Rev-2); 2018.
 66. Calais PJ, Turner JH. Radiation safety of outpatient 177Lu-octreotate radioligand therapy of neuroendocrine tumors. *Ann Nucl Med* 2014;28:531-539.
 67. Demir M, Abuqbeith M, Uslu-Beşli L, et al. Evaluation of radiation safety in (177)Lu-PSMA therapy and development of outpatient treatment protocol. *J Radiol Prot* 2016;36:269-278.
 68. Levarat D, Kalogianni E, Corcoran B, Mulholland N, Vivian G. Radiation precautions for inpatient and outpatient 177Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours. *EJNMMI Phys* 2019;6:7.
 69. Kendi AT, Mailman JA, Naraev BG, Mercer DJ, Underwood JK, Halfdanarson TR. Patient Travel Concerns After Treatment with 177Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 2020;61:496-497.