



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine

July 2023 Cilt: 9 Sayı: 2 www.nukleertipseminerleri.org

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



İmtiyaz Sahibi / Association Owner

Tevfik Fikret Çermik

Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Editör / Editor

Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Yardımcı Editör / Associate Editor

Özlem Özmen

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Etlik Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Danışma Kurulu/Advisory Board

Gülin Uçmak

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dr. Abdurahman Yurtaslan Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Murat Fani Bozkurt

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

M. Özdeş Emer

Güven Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, Ankara, Türkiye

Elif Özdemir

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Ankara Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği

Elgin Özkan

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin resmi yayın organıdır.
The Nuclear Medicine Seminars is an official journal of the Turkish Nuclear Medicine Society.



Yayınevi İletişim/Publisher Contact

Adres/Address: Molla Gürani Mah. Kaçamak Sk. No: 21/1 34093 İstanbul, Türkiye

Telefon/Phone: +90 (212) 621 99 25 Faks/Fax: +90 (212) 621 99 27 E-posta/E-mail: info@galenos.com.tr/yayin@galenos.com.tr

Web: www.galenos.com.tr

Yayıncı Sertifika No: 14521

Yayın Tarihi/Publication Date: Temmuz 2023/July 2023

E-ISSN: 2149-6447

Dört ayda bir yayımlanan süreli yayındır.

The international scientific journal is published every four months.

TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Amaç Kapsam

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçedir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin yayın hedefi uluslararası medikal yayıncılık standartları ve etik ilkelere uygun olarak nükleer tıp alanında görev yapan hekimlere, fizikçilere, radyofarmasistlere ve diğer sağlık profesyonellerine yönelik hakemli eğitim materyallerinin oluşturulmasıdır. Kanıta dayalı tıp literatürüne yansımış güncel bilgileri içeren Derleme, İlginç Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi eğitim amaçlı yazılar ve görsel materyaller derginin içeriğini oluşturmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, ProQuest, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, J-Gate, IdealOnline ve Türk Medline tarafından indekslenmektedir.

Derginin yayın politikası Nükleer tıp Seminerleri Dergisi yönergesi kapsamında Türkiye Nükleer Tıp Derneği Yönetim Kurulu tarafından atanan bir Editör ve bir Editör yardımcısından oluşan Editörler Kurulu tarafından uluslararası tıbbi yayıncılık standartları ve etik prensiplere bağlı kalınarak belirlenir ve denetlenir. Editörler Kurulu her sayı için Nükleer Tıpın çalışma konularından bir veya iki ana başlık belirler ve içerik planlaması ve koordinasyonu için bir Konuk Editör atanır. Editörler Kurulu, konuk Editör ile birlikte alt başlıkları ve yazarları planlarlar. Yazıların basım öncesi denetimi ve içerik düzenlemeleri Konuk Editör ve Editörler Kurulu tarafından yapılır. Konuk Editörlerinin görev ve sorumlulukları (www.nukleertipseminerleri.org) internet adresinde yayınlanan Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi yönergesi ile belirlenmiştir. Çalışma gruplarının başkan ve çekirdek üyeleri Dergi Danışmanlar Kurulu'nu oluşturmaktadır. Uygulama kılavuzları için konuk editör atanmaz.

Reklam vermek isteyen kuruluşlar Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne başvurmalıdır.

Açık Erişim Politikası

Dergide açık erişim politikası uygulanmaktadır. Açık erişim politikası Budapest Open Access Initiative(BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/> kuralları esas alınarak uygulanmaktadır.

Açık Erişim, "[hakem değerlendirmesinden geçmiş bilimsel literatürün], İnternet aracılığıyla; finansal, yasal ve teknik engeller olmaksızın, serbestçe erişilebilir, okunabilir, indirilebilir, kopyalanabilir, dağıtılabilir, basılabilir, taranabilir, tam metinlere bağlantı verilebilir, dizinlenebilir, yazılıma veri olarak aktarılabilir ve her türlü yasal amaç için kullanılabilir olması"dır. Çoğaltma ve dağıtım üzerindeki tek kısıtlama yetkisi ve bu alandaki tek telif hakkı rolü; kendi çalışmalarının bütünlüğü üzerinde kontrol sahibi olabilmeleri, gerektiği gibi tanınmalarının ve alıntılanmalarının sağlanması için, yazarlara verilmelidir.

Baskı İzinleri

CC BY-NC-ND lisansı altında yayınlanan materyalin ticari amaçlı kullanım (satış vb.) için telif hakkı sahibi ve yazar haklarının korunması için izin gereklidir. Baskı izinleri için başvurular Editör ofisine yapılmalıdır.

Telif Hakkı

Yazar (lar) makalesinin telif hakkını, makalenin yayına kabul edilip edilmediği durumlarda geçerli olacak şekilde Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi' ne devreder. Telif hakkı, herhangi bir çoğaltma biçiminde (baskı, elektronik ortam veya başka herhangi bir şekilde) makalenin çoğaltılması ve dağıtılması için münhasır ve sınırsız hakları kapsar; ayrıca tüm diller ve ülkeler için çeviri haklarını da kapsar. ABD yazarları için telif hakkı devredilebilecek ölçüde devredilmiştir.

Yayın kararını aldıktan ve kabul ettikten sonra, başvurulara "Telif Hakkı Devir Bildirimi" eşlik etmelidir. Form, derginin makale gönderme ve değerlendirme sitesinden indirilebilir. Telif hakkı devir formu katkıda bulunan tüm yazarlar tarafından imzalanmalı ve ıslak imzalı belgenin taranmış bir sürümü sunulmalıdır.



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



About

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish and it is being published three times a year in March, July, November.

The aim for publishing the Nuclear Medicine Seminars is providing peer-reviewed educational materials in conjunction with the international medical publishing standards and ethical issues, to physicians, physicists, radiopharmacists, and other health professionals working in the field of nuclear medicine. The contents of the journal are educational and visual materials, such as Reviews that incorporates the updated information based on evidence-based medicine, Interesting Cases, Atlas and Application Guidelines.

The Nuclear Medicine Seminars is indexed in **CINAHL Complete, EBSCO, Embase, Gale, ARDI, GOALI, Hinari, OARE, ProQuest, J-Gate, IdealOnline** and **Türk Medline**.

The publication policy of the journal is determined and audited by the Editorial Board that appointed by the Board of Directors of Turkish Nuclear Medicine Society, and which includes an Editor and an Assistant Editor, according to Nuclear Medicine Seminars directives and international medical publishing standards and ethical principles. The Editorial Board determines one to two main headings from the working area of Nuclear Medicine for each issue, and appoints a Guest Editor for content planning and coordination. The Editorial Board plans the sub-headings and the authors, together with the Guest Editor. The reviews and content revisions are conducted by the Guest Editor and the Editorial Board prior to publication. The missions and the responsibilities of the Guest Editors were determined by the directives of Nuclear Medicine Seminars that issued in (www.nukleertipseminerleri.org) internet address. The Advisory Board of the journal includes the president and the core members of study groups. A Guest Editor is not appointed for the application Guidelines.

The institutions willing to advertise should make an application to the Turkish Nuclear Medicine Society.

Open Access Policy

This journal provides immediate open access to its content on the principle that making research freely available to the public supports a greater global exchange of knowledge.

Open Access Policy is based on the rules of the Budapest Open Access Initiative (BOAI) <http://www.budapestopenaccessinitiative.org/>. By "open access" to peer-reviewed research literature, we mean its free availability on the public internet, permitting any users to read, download, copy, distribute, print, search, or link to the full texts of these articles, crawl them for indexing, pass them as data to software, or use them for any other lawful purpose, without financial, legal, or technical barriers other than those inseparable from gaining access to the internet itself. The only constraint on reproduction and distribution, and the only role for copyright in this domain, should be to give authors control over the integrity of their work and the right to be properly acknowledged and cited.

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Copyright

The author(s) transfer(s) the copyright to his/her article to The Nuclear Medicine Seminars effective if and when the article is accepted for publication. The copyright covers the exclusive and unlimited rights to reproduce and distribute the article in any form of reproduction (printing, electronic media or any other form); it also covers translation rights for all languages and countries. For U.S. authors the copyright is transferred to the extent transferable.

After receiving and accept decision for publication, submissions must be accompanied by the "Copyright Transfer Statement". The form is available for download on the journal's manuscript submission and evaluation site. The copyright transfer form should be signed by all contributing authors and a scanned version of the wet signed document should be submitted.





NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Yazarlara Bilgi

Nükleer Tıp Seminerleri Dergisi, Türkiye Nükleer Tıp Derneği'nin sürekli tıp eğitimi faaliyetleri kapsamında elektronik-dergi olarak yayınlanan, bilimsel içerikli resmi yayın organıdır. Derginin yayın dili Türkçe'dir. Mart, Temmuz, Kasım aylarında yılda 3 sayı olacak şekilde yayınlanmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinde sadece Editörler Kurulu ve Konuk Editör tarafından belirlenen ve davet edilen yazılar yayınlanır. Bu sistem dışında dergiye gönderilen yazılar değerlendirilmez.

Nükleer Tıp Seminerleri makale başvuru ücreti veya makale işlem ücreti uygulamamaktadır.

Yazıların formatı "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" kurallarına göre düzenlenmelidir. Yazarlar, yayın haklarının devredildiğini belirten onay belgesini (Telif Hakkı Devir Formu, Maddi Yardım ve Teşekkür-Kabul İzin Formu) uygun biçimde doldurarak dergi editörüne göndermelidir. Bu formlara dergi web adresinden (www.nukleertipseminerleri.org) ulaşılabilir. Bu belgenin tüm yazarlar tarafından imzalanarak dergiye gönderilmesi ile birlikte yazarlar, gönderdikleri çalışmanın başka bir dergide yayınlanmadığı ve/veya yayınlanmak üzere incelemede olmadığı konusunda garanti vermiş, bilimsel katkı ve sorumluluklarını beyan etmiş sayılırlar. Dergide yayınlanan yazılar için herhangi bir ücret ya da karşılık ödenmez.

Yazarlar Derleme, İlginc Olgular, Atlas ve Uygulama Kılavuzları gibi yazıları derginin online makale kabul sistemi üzerinden gönderirler (www.nukleertipseminerleri.org). Yazıların telif hakkını Nükleer Tıp Seminerleri'ne bıraktıklarını bildiren onay formunu doldurmaları gereklidir. Ayrıca yayında adı olan tüm yazarlar bilimsel katkı ve sorumluluklarını ve çıkar çatışması olmadığını bildiren toplu imza ile yayına katılırlar. Editörler Kurulu yayın koşullarına uymayan yazıları; düzeltmek üzere yazarına geri gönderme, biçimce düzenleme veya reddetme yetkisine sahiptir. Gönderilen yazılar, editör, editör yardımcısı ve konuk editörün incelemesinden geçip, gerek görüldüğü takdirde, istenen değişiklikler yazarlarca yapıldıktan sonra yayımlanır. Makaleler yayınlanmadan önce intihal programı olan iThenticate ile taranmaktadır.

Nükleer Tıp Seminerleri dergisinin kısaltması "Nucl Med Semin"dir.

Nükleer Tıp Seminerleri'nin isim hakkı ve yayınlanan içeriklerin telif hakları yazarların yazılı izinleriyle Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne, yazıların bilimsel ve etik sorumlulukları yazarlara aittir. Yazılar, tablolar, görseller ve diğer tüm içeriklerin kullanımı ve tıpkı basımları için Türkiye Nükleer Tıp Derneği'ne müracaat edilmelidir.

Her türlü çıkar çatışması, finansal destek, bağış ve diğer editöryal (istatistik analiz, İngilizce/Türkçe değerlendirme) ve/veya teknik yardım var ise metnin sonunda sunulmalıdır.

Yayın Politikası ve Makale Yazım Kuralları aşağıda belirtilen maddeler "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" (2013, <http://www.icmje.org>) temel alınarak hazırlanmıştır.

Yazar Hakları

Makalelerinin telif haklarını dergiye devreden yazarlar, yayınladıkları yazıdaki yazıların diğer çalışmalarında kısmen veya tamamen, herhangi bir revizyon veya değişiklik yapmadan kullanma ve uygun gördükleri takdirde kitap haline getirme hakkını saklı tutarlar. Dergideki, CC BY-NC-ND 4.0 Lisansında ve derginin Açık Erişim politikasında belirtildiği gibi açıkça yayınlanmalıdır. Makale, yazar tarafından bir kitap bölümü olarak veya bir koleksiyonda veya derlemede yeniden kullanılacaksa veya ticari amaçlarla bir kitap haline getirilecekse, atama veya feragat etme hakkını saklı tutan Dergi'den izin alınması gerekir. Bu yeniden kullanım için bedel ve dergiye asıl yayına açıkça verilmek üzere uygun bir atfı yapılması gerekmektedir.

YAZIM KURALLARI

Kısaltmalar

Makalelerde kullanılan kısaltmalar uluslararası kabul görmüş şekilleriyle kullanılmalı, ilk kullanıldıkları yerde açık olarak yazılmalı ve parantez içinde kısaltılmış şekli gösterilmelidir. Örneğin, ilk geçtiği yerde, Pozitron Emisyon Tomografi (PET); biçiminde verilmelidir. İlaç adları kullanımında ilaçların jenerik adları Türkçe okunuşlarıyla yazılır. Ölçüm birimleri metrik sisteme uygun olarak verilmeli; örneğin, "mg" olarak yazılmalıdır. Nokta kullanılmamalı; ek alırsa (!) ile ayrılmalıdır. Laboratuvar ölçümleri Uluslararası Sistem (US; Systéme International: SI) birimleri ile bildirilmelidir.

Yazım Dili

Derginin yayın dili Türkçe olup, Türkçe yazılarda Türk Dil Kurumu'nun Türkçe sözlüğü veya www.tdk.gov.tr adresi esas alınmalıdır. Makalelerin ve özetlerin (özetlerin), dergiye gönderilmeden önce gerek duyulduğunda, gramer kurallar yönünden profesyonelleştirilmesini sağlanmalıdır. Ayrıca gönderilmiş olan makalelerdeki yazım ve dilbilgisi hataları düzeltilmektedir. Makalelerin yazım ve dil bilgisi kurallarına uygunluğu yazarların sorumluluğundadır.

Dergiyeye Gönderilecek Makale Türleri ve Özellikleri

* Her makale için 3-4 kelimelik kısa başlık eklenmelidir.

* Yazarların isimleri, kurumları, akademik ünvanları ve ORCID ID numaraları verilmelidir.

* Sorumlu yazarın ismi, adresi, telefonu (cep telefonu dahil), faks numarası ve e-posta adresi verilmelidir.

* Metin, Times Roman yazı tipinde 12 puntoluk yazı tipi kullanılarak her iki tarafa 2,5 cm kenar boşlukları olacak şekilde satırlar arasında çift boşluk bırakılarak yazılmalıdır.

Nükleer Tıp Seminerleri (International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE) hazırlanan ve yeniden düzenlenmiş 5. Baskısı 1997 yılında (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997;336:309-315); kısaca; "Vancouver stilli" diye anılan kurallara göre düzenlenmiş yazıları yayınlar.

Aksi belirtilmedikçe gönderilen yazılarla ilgili tüm yazışmalar birinci isim yazarla yapılacaktır.

Derleme

Derlemeler en fazla üç yazar tarafından yazılmış olmalıdır. Türkçe başlık, Türkçe öz ve Türkçe anahtar kelimeler, İngilizce başlık, İngilizce öz, İngilizce anahtar kelimeler içermelidir. Derleme türü makalelerde öz tek paragraf olacak şekilde hazırlanmalı ve 400 kelime ile sınırlı olmalıdır. Şu alt başlıklar bulunacak şekilde bulunmalıdır; Tam metin dosyası en fazla 4000 kelime olmalı, kaynak sayısı ise 70 adedi geçmemelidir.

Giriş: Derlemenin anahtarlarını içermeli ve konuyla ilgili daha önceki çalışmalardan bahsedilmelidir.

Derleme metni: Metin başlıklar ve konularla ilgili paragraflar içerir. Her bir başlık en az bir hükme ulaşmalıdır.

Sonuç: Derlemenin konusuyla ilgili çıkarımları içeren kısa bir paragraf hazırlanmalıdır. Uygunsuz, sonraki araştırmalarla ilgili önerilerde bulunulur.

Makale Hazırlığı:

"Nükleer Tıp Seminerleri", Tıp Dergilerinde Bilimsel Çalışmaların Yürütülmesi, Raporlanması, Düzenlenmesi ve Yayınlanmasına İlişkin yönergeleri takip eder ("Uluslararası Tıp Dergisi Editörleri Komitesi - <http://www.icmje.org>). Makalenin sunulması üzerine, yazarlar deneme / araştırma türünü belirtmeli ve uygun olduğunda aşağıdaki kuralların kontrol listesini sağlamalıdır:

Sistematiğe gözden geçirmeler ve meta-analizler için tercih edilen raporlama maddeleri için PRISMA (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Grubu. Sistematiğe İncelemeler ve Meta-Analizler için Tercih Edilen Raporlama Maddeleri: PRISMA Beyanı. PLoS Med 2009; 6 (7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org>),

Gözlemsel çalışmaların meta-analizi ve sistematik incelemeleri için MOOSE yönergeleri (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, vd.) Epidemiyolojideki gözlemsel çalışmaların meta-analizi: Epidemiyoloji (MOOSE) grubundaki gözlemsel çalışmaların Meta-analizini bildirme önerisi JAMA 2000; 283: 2008-12).

İlginc Olgular

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedaviye etki açısından özellik ve bilimsel önem taşıyan, bir ya da birden çok olgunun özelliklerini sunan ve tartışan yazılardır.

Olgu sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), ana metin, (Giriş, Olgu Sunumu ve Tartışma bölümlerini içermelidir). Kaynaklar, tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Olgu sunumlarının Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, öz kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Bölümlendirilmiş özet hazırlanmasına gerek yoktur. Olgu sunumlarının ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 1000 kelimeyi kaynak sayısı 10'u geçmemelidir.

Atlas

Tanı, ayırıcı tanı, klinik değerlendirme ve tedaviye etki açısından özellik ve önem taşıyan belirli bir konuya, lezyona veya antiteye odaklanmış güncel ve bilimsel önem taşıyan yazılardır.

Atlas sunumları; Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime), ana metin, (Giriş, Olgu Sunumları ve Tartışma bölümlerini içermelidir). Kaynaklar, tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

Ana metin alt başlıkları yazı içeriğinin gerektirdiği biçimde düzenlenir.

Atlasların, Giriş ve Tartışma kısımları kısa ve öz olmalı, öz kısmı tek paragraf olacak şekilde en fazla 150 kelime olacak şekilde hazırlanmalıdır. Atlasların ana metin bölümü (başlık sayfası, kaynaklar, tablo/şekil/resim hariç) 2000 kelimeyi kaynak sayısı 20'yi geçmemelidir.

Uygulama Kılavuzu

Türkiye Nükleer Tıp Derneği çalışma grupları tarafından Nükleer Tıp görüntüleme ve tedavileri konusunda hekimlere ve sağlıkçılara yol göstermek, metodolojiyi tanımlamak, bu uygulamaların doğru ve standart bir şekilde gerçekleştirilmesini sağlamak amacıyla hazırlanır.

Çalışma grubunun her üyesi kılavuzun yazarlarından biridir. Çalışma grubunun başkanı tarafından kılavuz metninin oluşturulmasında görev verilen üyelerin isimleri başa yazılır, diğer üyeler yazar listesinde alfabetik sıra ile yer alırlar.

Kılavuzlar; SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6*, Delbec D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7'de tanımlanan formata göre hazırlanır. Türkçe ve İngilizce başlık, Türkçe ve İngilizce özet, Türkçe ve İngilizce anahtar kelimeler (en fazla 3 kelime) tanımlanmalıdır. Ana metin; giriş, amaç, tanımlar, endikasyonlar, hasta hazırlığı, radyofarmasötik, uygulama, radyasyon güvenliği, kaynaklar, tablo/şekil/resim bölümlerini içerir.

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars



Yazarlara Bilgi

Kaynaklar

Kaynaklar ana metindeki geçiş sırasına göre numaralanır ve metinde, tablolarda, tablo ya da şekil dipnotlarında parantez içinde gösterilir. Altı isimden fazla olan kaynaklarda ilk 3 isim yazılmalı Türkçe için ve ark. İngilizce için et al." ifadesi eklenmelidir. Kaynak sayfa numaraları açık olarak yazılmalıdır. Kaynakların yazımında, aşağıdaki örnekler dikkate alınır. Burada örneği verilmemiş kaynakların yazım kuralları için "ortak kurallara" başvurulur. Dergi adları Index Medicus'taki biçime göre kısaltılır; burada bulunamayan bir dergi ise, kısaltılmadan yazılır. Dergi listesi A.B.D. Ulusal Tıp Kütüphanesi (USA-NLM; National Library of Medicine) web sitesinden (<http://www.nlm.nih.gov>) elde edilebilir. Kaynakların ağırlıklı olarak son yıllarda yayımlanmış olanlardan seçilmesi önerilir. Kaynakların doğruluğundan yazar(lar) sorumludur.

Dergi: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Makalenin başlığı. Dergi adının kısaltılması 2011;4:25-27.

Kitap: Yazar A, Yazar B, Yazar C. Bölüm başlığı. In: Kitabın adı. Kaçınca baskı olduğu. Editörler Editör A, Editör B, Editör C. Yayınlama yeri: Yayınevi; 2011. sayfa. 25-27.

KAYNAK YAZIMI İÇİN ÖRNEKLER

Dergi Yazıları:

Dergi: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Yazar kurum ise: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Ek sayı: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

KİTAPLAR

Kitap yazar(lar) kişi ise:

Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Kitap yazarı kurum ise:

Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Kitap bölümü:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2nd Edition. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Çeviri kitap:

Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Köroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

ŞEKİL, TABLO VE GRAFİKLER

* Tüm figürleri (grafikler, çizelgeler, fotoğraflar ve çizimler) metindeki alıntı sırasına göre numaralandırın. Gönderim sırasında aşağıdaki dosya biçimleri kabul edilebilir: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Şekiller metin dosyasının sonuna yerleştirilebilir veya gönderilmek üzere ayrı dosyalar olarak yüklenebilir. Tüm görüntüler aşağıdaki görüntü çözünürlüklerinde, hedeflenen boyutta veya üstünde olmalıdır ZORUNLU: Line Art 800 dpi, Kombinasyon (Line Art + Yarım Ton) 600 dpi, Yarım Ton 300 dpi. Görüntü dosyaları da gerçek görüntüye mümkün olduğunca yakın kırılmalıdır.

Şekil ve tablo seçiminde dikkatli karar verilmelidir. Derleme ve orijinal araştırmalar için en fazla 4 adet, olgu sunumları için 2 adet şekil/tablo kabul edilecektir. Tüm resimler "Şekil" olarak adlandırılmalı ve metin içinde numaralandırılmış olarak belirtilmelidir. Şekiller tanımlayıcı bir başlık ve açıklama içermelidir. Ana metinde bulunmayan ve şekillerde kullanılan tüm kısaltmalar, şekil açıklamalarında tanımlanmalıdır. Özelliği olan bir yazıda dörtten daha fazla şekil/tablo olması gerekiyorsa bu durumda yazar, Editörler Kurulu'na bunu bildirmelidir. Bütün tablo ve şekillere metin içinde atıf yapılmalıdır.

Her bir tablo ayrı sayfaya basılarak, metin içinde geçtiği sıraya göre numaralandırılır. Her tablonun bir başlığı bulunur ve gerektiğinde (örneğin; tabloda geçen kısaltmalar) tablo altına açıklamaları yazılır. Her bir tablo ana metne başvurma gereği doğurmayacak biçimde anlaşılır olmalıdır.

Daha önce yayımlanmış bir şekil veya tablo kullanılmak istenirse, yazarlardan çizimlerin temin edilmesi ve kaynağın tüm detaylarının bildirilmesi gereklidir. Şekil üretimi için yayınevi, izin araştırması yapılacaktır. Şekil ve çizimlerin ilgili iznilerinin alınmasından yazarlar sorumludur.

İletişim

Prof. Dr. Tamer Özülker

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu Şehir Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

E-posta: tozulker@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9521-683X



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Instructions to Authors

The Nuclear Medicine Seminars is a legal scientific publication, which is published as an electronic journal in context of continuing medical education activities of the Turkish Nuclear Medicine Society. The official language is Turkish and it is being published three times a year in March, July, November.

Only the manuscripts that determined and invited by the Editorial Board and the Guest Editor are published in Nuclear Medicine Seminars. The other manuscripts that sent to the journal out of this concept are not taken into consideration.

The Nuclear Medicine Seminars does not charge any article submission or processing charges.

The format of the manuscripts should be constructed according to "Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publications (<http://www.icmje.org>)" regulations. The authors should also complete a consent form properly for delivering the publication rights (Authorship, Delivery of Publication Rights, Financial Aid, and Acknowledgements-Consent Permission Form), and send the form to the journal Editor. These forms can be reached from the journal's web address (www.nukleertipseminerleri.org). By signing this document, all authors guarantee that the manuscript has not been published previously and/or under assessment for publishing in a journal, and declare their scientific contribution and responsibility on the manuscript. No fee or provision is paid for the manuscripts that published in the journal.

The authors send the Reviews, Interesting Cases, Atlas and Procedure Guidelines by the online submission system of the journal (www.nukleertipseminerleri.org). They should also complete the approval form, which states that they delivered the copyrights to the Nuclear Medicine Seminars. Also, all authors must participate to the manuscript by signing for their scientific contribution and responsibilities, and they do not have conflict of interest on the manuscript.

The Editorial Board has right to organize, send back to the author, arrange the format, or refuse the manuscript in cases when the manuscripts do not comply with the publication requirements. The manuscripts are published after the reviews of the Editor, Assistant Editor, and Guest Editor, and after completion of the necessary revisions, if there is any, by the authors. The manuscripts are being evaluated prior to publication by the plagiarism detection software, iThenticate.

The abbreviation of the Nuclear Medicine Seminars is "Nucl Med Semin".

The royalty of the Nuclear Medicine Seminars, and the copyrights of the published content that delivered by the written permissions of the authors, are belonged to Turkish Nuclear Medicine Society, and the scientific and ethical responsibilities of the manuscripts are belonged to the authors. An appeal to the Turkish Nuclear Medicine Society is necessary for using and copying of the manuscripts, tables, visual materials, and all remaining content.

Any technical or financial support or editorial contributions (statistical analysis, English/Turkish evaluation) towards the study should appear at the end of the article.

The Editorial Policies and General Guidelines for manuscript preparation specified below are based on "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations)" by the International Committee of Medical Journal Editors (2013, archived at <http://www.icmje.org>).

Author Rights

Authors transferring the copyright of their article to the Journal retain their right to use the article in its published form in their other work, in part or whole, without any revision or modification and to expand it into a book form on condition that they give appropriate attribution to the publication in the Journal explicitly as stated in CC BY-NC-ND 4.0 License and in the Journal's Open Access policy. When the article is to be re-used by the author as a book chapter or in a collection or compilation or expanded into a book for commercial purposes, permission is required to be sought from the Journal, which reserves its right to levy or waive a fee for such re-use, and appropriate attribution is required to be given to the original publication in the Journal explicitly.

RULES FOR WRITING

Abbreviations

The abbreviations that used in the manuscripts should be used according to their internationally accepted styles, should be written in unabbreviated forms and should be written as abbreviated in parenthesis at the first place in manuscript. For example, Positron Emission Tomography (PET) should be used in the first mention. If the drug names are used, the generic names should be written in Turkish pronunciation. The measurement units should be in metric scales, e.g. "mg". A period should not be used, and the attachments should be separated by ('). The laboratory values should be reported by International System (Système International: SI) units.

Language

The publication language of the articles is Turkish, and Turkish manuscripts should be based on the Turkish Dictionary or the www.tdk.gov.tr web page of the Turkish Language Society. If necessary, the manuscripts and the abstracts should be reviewed professionally for grammatical rules prior to submitting to the journal. Also, the typos and grammatical errors in the submitted manuscripts are being corrected. The appropriateness of the manuscripts to writing and grammatical rules are in responsibility of the authors.

Article Types and Properties

- * There must be a short title for each article containing 3-4 words
- * There must be the author names, affiliations, education degrees and ORCID ids
- * There must be the name, address, phone number, fax number and email address of the corresponding author,
- * The text should be written in Times New Roman and 12 punto, and there must be 2,5 cm space (double space).

Nuclear Medicine Seminars publishes the manuscripts that prepared in conjunction with the rules of International Committee for Medical Journal Editors: ICMJE, 5th edition, which was published in 1997 (International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. New England Journal of Medicine, 1997; 336:309-315), and which is called shortly as "Vancouver Style". The articles should be written in PC based computers with Microsoft Word software. There should be 2 cm of space in both sides of the page, double line-spacing, and the font should be "Arial, Calibri, or Times New Roman". All of the correspondence for the articles should be made to the first author, unless otherwise stated.

Reviews

The reviews should be prepared by a maximum of three authors. It should contain Turkish title, Turkish abstract, Turkish keywords, English title, English abstract, and English keywords. The abstract should be one paragraph in reviews, and should not exceed 400 words. It should consist the following sub-headings:

The full-text should be maximum 4000 words, and the number of the references should be maximum 70.

Introduction: It should contain the mainframe of the review, and it should mention the previous work on the subject.

Review body: Text should include headings and paragraphs related to the subject. Each heading should reach to a conclusion.

Conclusion: A brief paragraph should be prepared to include the outcomes about the subject of the review. If appropriate, it should make recommendations for the future studies.

Preparation of Manuscripts

The "Nuclear Medicine Seminars" follows the Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals" (International Committee of Medical Journal Editors - <http://www.icmje.org>). Upon submission of the manuscript, authors are to indicate the type of trial/research and provide the checklist of the following guidelines when appropriate:

PRISMA for preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses (Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 2009; 6(7): e1000097.) (<http://www.prisma-statement.org>),

MOOSE guidelines for meta-analysis and systemic reviews of observational studies (Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting Meta-analysis of observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. JAMA 2000; 283: 2008-12).

Interesting Cases

These are the manuscripts that present and discuss the properties of one or more cases, which have scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Case reports: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the case reports should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. It is not necessary to prepare structured abstract. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 1000 words, and number of the references should not exceed 10.

Atlas

These are the texts that focused on a specific issue, lesion, or entity, which has recent or scientific importance for diagnosis, differential diagnosis, clinical evaluation, and treatment.

Atlas presentations: These include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words), Main text (which contains Introduction, Case Report, and Discussion), References, and Tables/figures/images.

Sub-headings of the main text should be arranged according to the content of the manuscript.

The Introduction and Discussion sections of the atlases should be brief, and the abstract should be one paragraph with a maximum of 150 words. The main text of the case reports (excluding title page, references, tables/figures/images) should not exceed 2000 words, and number of the references should not exceed 20.

Procedure Guideline

These are prepared by the workgroups of Turkish Nuclear Medicine Society for the physicians and health professionals for guidance, defining the methodologies, and

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ



Intructions to Authors

Nuclear Medicine Seminars

providing accurate and standardized applications about the imaging and treatment options of Nuclear Medicine.

Each member of the workgroup is also an author of the guideline. The names of the members, who were recruited for the preparation of the guideline, are presented in first order, and the names of the remaining members are presented in alphabetical order afterwards.

The guidelines are prepared according to the format that described in "SNM/EANM Guideline for Guideline Development 6", Delbeke D, Chiti A, Christian P, et al. JNMT 2012;40:1-7". They include Turkish and English titles, Turkish and English abstracts, Turkish and English keywords (maximum 3 words). Main text should contain Introduction, Aim, Definitions, Indications, Patient Preparation, Radiopharmaceutics, Application, Radiation Safety, References, and Tables/figures/images.

REFERENCES

References are numbered according to the order in the text, and presented in parenthesis in the text, tables, and footnotes of tables and images. If there are more than 6 authors in the references, the first 3 authors names should be written and "et al" statement should be added. The page numbers in references should be mentioned clearly. The following samples should be taken into consideration for the references. The "Common Rules" are applied for the references without samples. The names of the journals should be abbreviated according to Index Medicus; and unabbreviated names should be used for the journals which are not listed. The list of the journals can be obtained from the webpage (<http://www.nlm.nih.gov>) of the National Library of Medicine of USA.

It is recommended to choose the references from the publications in recent years.

The accuracy of the reference(s) is in the responsibility of the authors.

Journal: Author A, Author B, Author C. Title. Abbreviated Name of the Journal 2011;4:25-27.

Book: Author A, Author B, Author C. Chapter Title. In: Name of the Book. Edition Number. Editors Editor A, Editor B, Editor C. Place of Publication: Publisher; 2011. Pages. 25-27.

Samples for references

Journal Articles

Journal: Soukup V, Dušková J, Pešl M, et al. The prognostic value of t1 bladder cancer substaging: a single institution retrospective study. Urol Int 2014;92:150-156.

Institution as the Author: The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing: Safety and performance guidelines. Med J Aust 1996;164:282-284.

Supplement: Goodman WK, McDougle JC, Price LH. Pharmacotherapy of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 1992;53(Suppl 14):29-37.

BOOKS

Person as the Author(s):

Jacobson E. The Self and the Object World. 2nd Edition. New York: International Universities Press; 1964.

Institution as the Author:

Institute of Medicine (US). Looking at the Future of the Medicaid Program. Washington: The Institute; 1992.

Book Chapter:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis, and Management. 2nd Edition. New York: Raven Press; 1995. p. 465-478.

Translation:

Amerikan Psikiyatri Birliği. Mental Bozuklukların Tanısal ve Sayımsal El Kitabı. 4. Baskı. Koroğlu E, çev. editörü. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1995.

FIGURE, TABLE, AND ILLUSTRATIONS

* Number all figures (graphs, charts, photographs, and illustrations) in the order of their citation in the text. At submission, the following file formats are acceptable: AI, EMF, EPS, JPG, PDF, PPT, PSD, TIF. Figures may be embedded at the end of the manuscript text file or loaded as separate files for submission. All images MUST be at or above intended display size, with the following image resolutions: Line Art 800 dpi, Combination (Line Art + Halftone) 600 dpi, Halftone 300 dpi. Image files also must be cropped as close to the actual image as possible.

Figures and tables should be selected carefully. A maximum of 4 figures/tables should be allowed for reviews and original articles, and 2 figures/tables should be allowed for case-reports. All images should be named as "Figure" and should be cited numerically in the text. Figures should have a descriptive title and explanation. All abbreviations which are not in the main text, and only in the figures, should be defined in the figure explanations. If more than 4 figures/tables are needed in a specified manuscript, authors should inform Editorial Board about it. All tables and figures should be cited in the text.

Each table should be printed on separate pages, and numbered according to the order in the text. Each table should have a title and footnotes, if necessary (e.g. abbreviations in the tables). Each table should be exploratory enough that there should be no need to check the text.

If a previously published figure or table is going to be used, all illustrations and all details of the references should be provided by the authors. Publisher permission will be sought for the production of the figures. The required permissions for the figures and illustrations are in responsibility of the authors.

Contact

Prof. Tamer Özülker, MD

University of Health Sciences Turkey, Prof. Dr. Cemil Taşçıoğlu City Hospital, Clinic of Nuclear Medicine, İstanbul, Turkey

E-mail: tozulker@gmail.com

ORCID: 0000-0001-9521-683X



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Değerli Meslektaşlarım,

Hedefe yönelik radyonüklid tedavinin başlangıç tarihi, Marie ve Pierre Curie tarafından radyumun keşfedildiği 1898 yılına kadar götürülebilir. 1901 yılında Henri Becquerel'in ceketinde taşıdığı Radyum'un deri lezyonlarına yol açtığı farkedilmesi sonrası, radyoaktivitenin bu özelliği çeşitli hastalıkları ve tümörlerinin tedavisinde denenmeye başladı. 1940'lardan itibaren ise hipertiroidi ve tiroid kanseri hastalarının tedavisinde radyoaktif iyod'un etkin bir şekilde kullanılmaya başlanması, bu alandaki ilk ciddi başarı sayılabilir (1,2).

Hedefe yönelik radyonüklid tedavilerin son halkası, nöroendokrin tümörlerin tedavisinde son yıllarda kullanımı giderek artan beta ışın yayıcıları olan Lu-177, Y-90 ile işaretli somatostatin analogları (DOTATATE, DOTATOC, DOTANOC vb.); prostat kanserlerinde kullanılan Lu-177 ile işaretli prostat spesifik membran antijeni (PSMA) tedavileri olmuştur. Biz bu sayımızı, beta ışın yayıcılara alternatif olarak kullanılmaya başlanan hedefe yönelik alfa tedavilerine ayırdık.

Sayımızın ilk yazısında; Dr. Türkay Toklu, kısa menzilleri ve yüksek doğrusal enerji transferi sağlama özellikleriyle normal hücreleri koruyarak etkili tümör öldürme potansiyeli sunan alfa parçacık yayıcı radyonüklidlerle yapılan tedavilerin beta parçacıkları ile gerçekleştirilenlere göre fiziksel ve radyobiolojik üstünlüklerini irdeledi (3).

Metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastalarında Lu-177 PSMA tedavilerine alternatif ya da tamamlayıcı olarak Ac-225 PSMA kullanımıyla ilgili çalışmalar giderek artan oranda yapılmakta. Prof. Dr. Nalan Alan Selçuk ve ark'ları, Ac-225 PSMA tedavilerinin etkinlik ve yan etki potansiyelini, kendi klinik deneyimleri ve güncel literatür bilgilerinin ışığında incelediler (4).

Son yıllarda görülme sıklığında artış gözlenen nöroendokrin tümörlerin tedavi seçenekleri arasında beta ışın yayıcıları olan Lu-177, Y-90 ile işaretli somatostatin analogları ile yapılan peptid reseptörü radyonüklid tedavisi (PRRT) de bulunmaktadır. Arş. Gör. Dr. Gamze Beydağı ve ark'ları, sağkalım parametrelerini iyileştiren oldukça etkili ve iyi tolere edilen bir yöntem olan PRRT tedavilerinde alfa partikül yayıcı radyonüklidlerin kullanımıyla ilgili klinik öncesi ve klinik araştırmalardaki güncel gelişmeleri kendi klinik deneyimleri eşliğinde özetlediler (5).

Prostat kanserli hastaların kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan ve aynı zamanda sağkalımı da uzattığı bilinen Radyum-223 alfa radyonüklid tedavisinin etkinliğini, diğer sistemik ve radyonüklid tedavilerle kombinasyonu ile ilgili klinik çalışmaları Prof. Dr. Elif Özdemir değerlendirdi (6).

Hedefe yönelik alfa tedavilerde günümüzde en çok kullanılan radyonüklid Ac-225, ancak halen üzerinde çalışmalar yapılan pek çok radyonüklid bulunmaktadır. Prof. Dr. Meltem Ocak hedefe yönelik alfa tedavilerinde kullanımının daha da artacağı düşünülen Pb-212, Th-227, At-211 ve Tb-149 radyonüklitlerinin fiziksel ve radyobiolojik özellikleri ve klinik kullanımlarıyla ilgili genel bir bilgilendirme yaptı (7).

Son olarak, Dr. Öğr. Üyesi Onur Erdem Şahin, Nükleer Tıbbın bu dinamik alanıyla ilgili halen yapılmakta olan faz 1 ve faz 2 çalışmalarını, farklı hastalık gruplarının başlıkları altında özetledi (8).

Sayımızın konuk editörlüğünü üstlenen, bu alanda yurt içi ve yurt dışındaki çalışmalarıyla tanınan Prof. Dr. Levent Kabasakal hocamıza ve değerli bilgi ve deneyimlerini bizlerle paylaşan tüm yazarlarımıza teşekkür ediyoruz. Meslektaşlarımızın saygılı ilgi ile okuyacağını umar saygılarımı sunarım.

Prof. Dr. Tamer ÖZÜLKER

1. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of Thyroid Physiology: VII. The Use of Radioactive Iodine Therapy in Hyperthyroidism. JAMA. 1946;131:81-85.
2. Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine-therapy: effect on functioning metastases of adenocarcinoma of thyroid. JAMA 1946;132:838- 847.
3. Toklu T. Alfa Radyonüklid Tedavilerinin Fiziksel ve Radyobiolojik Özellikleri. Nucl Med Semin 2023;9:96-101.
4. Selçuk NA, Akçay K, Kabasakal L. Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Alfa Tedavinin Yeri. Nucl Med Semin 2023;9:102-108

NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

5. Beydağı G, Selçuk NA, Kabasakal L. Nöroendokrin Tümörlerde Alfa Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavi. Nucl Med Semin 2023;9:109-115.
6. Özdemir E. Prostat Kanserinin Ağrılı Kemik Metastazlarında Radyum-223 ile Radyonüklid Tedavi. Nucl Med Semin 2023;9:116-123.
7. Ocak M Kabasakal L. Hedefe Yönelik Alfa Radyonüklid Tedavi - Ac-225 Dışında Diğer Potansiyel Radyonüklitler. Nucl Med Semin 2023;9:124-132.
8. Şahin OE. Alfa Radyonüklid Tedavilerinde Aktif Faz Çalışmaları. Nucl Med Semin 2023;9:133-139.



TÜRKİYE NÜKLEER TIP DERNEĞİ
Turkish Society of Nuclear Medicine



NÜKLEER TIP SEMİNERLERİ

Nuclear Medicine Seminars

Editörden/Editorial

Hedefe Bir Adım Daha: Alfa Tedaviler

Carl Maria von Weber'in bir eseri olan Der Freischütz (İyi Avcı) Alman opera sanatının ilk romantik operası kabul edilir. Konusunu bir Alman peri masalından alan 3 perdelik operada sevdiği kadın ile evlenebilmek için atıcılık yarışmasına giren avcı konu edilir. Başlangıçta başarısız olan avcı daha sonra "ne olursa olsun hedefini bulan büyüdü kurşun ile yapılmış oklarla" yarışmaya devam eder. Paul Erlich (1908 Nobel Tıp Ödülü) eğer hastalığa yol açan mikroplarda özgül hedefler bulunursa ve bu hedefler normal insan dokularında yoksa insanlara zarar vermeden mikropların ortadan kaldırılabilmesine inanıyordu. Bu düşüncesini Londra'da yaptığı Harben konuşmaları sırasında açıklamış ve bu tür ilaçlara İyi Avcı operasından yola çıkarak "büyüdü kurşun" (Magic Bullet) adını vermişti. David Goldenberg 1978 yılında işaretli antikorlarla yaptığı simgesel çalışmasında da bu terimi kullandı (1). Aynı terimi daha sonra Milstein ve Köhler'in (1984 Nobel Tıp Ödülü) tıp biliminin köşe taşlarından biri olan olağanüstü çalışmasından yola çıkarak Jean-Piere Mach işaretli monoklonal antikorlarla yaptığı yayında kullandı (2). O dönemde çok büyük coşku yaratan radyoimmünoterapi sayısız araştırmacının emeği ve ilaç ortaklıklarının yatırdığı çok büyük paralara rağmen çok az sayıda ürüne dönüşebildi. 2000'lerin başından sonra ise çalışmalar neredeyse tamamen bırakıldı. Günümüzde ise özellikle işaretli prostat spesifik membran antijen (PSMA) ile hedeflenmiş radyonüklid tedavilerin kullanıma girmesiyle yeniden hız kazandı. Çok daha uygun taşıyıcı sistemlerin bulunması, çok daha gelişmiş radyonüklitlerin kullanılması ve çok daha uygun işaretleme yöntemleriyle teranostik uygulamaların ivme kazandığını görüyoruz. Bu arada büyük ilaç ortaklıklarının da bu alana oldukça fazla para harcamaya başladığını söyleyebiliriz.

Peki "büyüdü kurşunun" etkisini artırabilir miyiz? Alfa parçacıklarıyla yapılan hedeflenmiş radyonüklid tedaviler bize bu olanağı sunuyor mu? Dergimizin bu sayısında Nükleer Tıp biliminde yeni bir coşku yaratan alfa tedavilerini derledik. Umarız faydalı olur. Bu arada bu sayının hazırlanmasında büyük emek harcayan ve büyük sabır gösteren Sayın Prof. Dr. Tamer Özülker ve Sayın Prof. Dr. Özlem Özmen'e teşekkürü borç biliriz.

Kaynaklar

1. Goldenberg DM, DeLand F, Kim E, Bennett S, Primus FJ, van Nagell JR Jr, Estes N, DeSimone P, Rayburn P. Use of radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen for the detection and localization of diverse cancers by external photoscanning. N Engl J Med 1978;298:1384-1386.
2. Mach JP, Buchegger F, Forni M, Ritschard J, Berche C, Lumbroso JD, Schreyer M, Girardet C, Accolla RS, Carrel S. Use of radiolabelled monoclonal anti-CEA antibodies for the detection of human carcinomas by external photoscanning and tomoscintigraphy. Immunol Today 1981;2:239-49.

Prof. Dr. Levent Kabasakal



Radyonüklid Tedavide Kullanılan Alfa Salıcı İzotopların Fiziksel ve Radyobiyojik Özellikleri

Physical and Radiobiological Properties of Alpha Emitter Isotopes Used in Radionuclide Therapy

© Türkay Toklu

Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

Öz

Alfa parçacık salıcı izotoplar ile hedefe yönelik radyonüklid tedavilerin, beta parçacıkları ile gerçekleştirilenlere göre fiziksel ve radyobiyojik üstünlükleri bulunmaktadır. Bu üstünlükler nedeniyle alfa radyonüklid tedaviler gelişen bir araştırma alanı bulmuştur. Bu derlemede, alfa parçacıklarının fiziksel özelliklerinin yanı sıra bazı radyobiyojik özellikleri incelenmiş ve rölatif biyojik etkinlik kavramı üzerinde durulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Alfa radyonüklid tedaviler, radyobiyoji, lineer enerji transferi, rölatif biyojik

Abstract

Targeted radionuclide treatments with alpha particle emitting isotopes have physical and radiobiological advantages over those with beta particles. Because of these advantages, alpha radionuclide treatments have found a developing research area. In this review, besides the physical properties of alpha particles, some radiobiological properties were examined, and the concept of relative biological effectiveness was emphasized.

Keywords: Alpha radionuclide therapies, radiobiology, linear energy transfer, relative biological effectiveness

Giriş

Kanser tedavisi için alfa salıcı izotoplar yaygın bir şekilde araştırılmaktadır (1,2,3,4). Hedefe yönelik radyonüklid tedaviler kapsamında alfa parçacık salıcı izotoplar, yüksek etki ve özgüllük avantajlarına sahiptir. Bu avantajlar, dokuda salınan pozitif yüklü helyum çekirdeğinin yoğun iyonizasyon hattından ve kısa menzilden kaynaklanmaktadır. Bununla beraber birkaç MeV kinetik enerjili alfa parçacıklarının yüksek lineer enerji transferi (LET); hücre bölünme döngüsü ve oksijenasyon seviyesinden çoğunlukla bağımsız olarak DNA çift sarmal kırıkları oluşturmak suretiyle oldukça etkili hücre ölümüne yol açar. Bu sayede alfa radyasyonu, beta veya X/γ radyasyonu veya kemoterapötik ilaçlarla gerçekleştirilen tedaviye direnç gösteren hastalara bir tedavi seçeneği sunabilir (5).

Beta parçacıkları ile gerçekleştirilen tedavilere göre radyobiyojik üstünlükleri bulunan alfa radyonüklid

tedavilerinin bu üstünlükleri sıklıkla rölatif biyojik etkinlik (RBE) kavramı ile ifade edilebilmektedir. Alfa radyonüklid tedavilerinden sağlanacak başarı ile sağlıklı dokularda oluşturulacak hasar değerlendirilirken, beta tedavilerinden farklı olarak sadece fiziksel soğurulmuş doz değeri değil aynı zamanda biyojik etkilerin de dikkate alınması sağlanır.

Bu derlemede, internal radyonüklid tedavide alfa parçacıklarının fiziksel özelliklerinin yanı sıra, doz hızı etkisi, fraksiyonasyon ve oksijen etkisi gibi çeşitli radyobiyojik özellikleri incelenmiştir.

Alfa Bozunması

Alfa (α) bozunması, 1890'larda tespit edilen ve araştırılan ilk radyoaktif bozunma şeklidir ve alfalar 1896'da Henri Becquerel tarafından doğal radyoaktivitenin keşfinden bu yana iyi bilinen bir parçacıktır (6). Alfa parçacıkları, günümüzde kabul edilen

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Türkay Toklu, Yeditepe Üniversitesi Hastanesi, Nükleer Tıp Kliniği, İstanbul, Türkiye

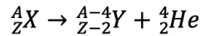
Tel.: +90 216 578 5283 E-posta: toklu@yeditepe.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-5399-9394



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

Rutherford-Bohr atom modelinin ortaya konmasındaki modern fizik deneylerinde çok önemli bir rol oynamıştır.

Alfa bozunmasında, 2 proton ve 2 nötrondan oluşan helyum çekirdeği (α parçacığı) ana izotopun çekirdeğinde atılır ve atom numarası 2, kütle numarası 4 azalarak yeni bir kız izotop oluşur (6,7):



Ana izotoptan alfa parçacığı atıldığında oluşan kız izotopun en dış yörüngesindeki 2 elektron da atılarak kız izotop nötral hale gelir. Alfa parçacıkları da atıldıkları ortamdan 2 elektron yakalayarak nötral hale gelirler. Doğal izotoplardan atılan alfa parçacıklarının kinetik enerjileri 4 MeV ile 9 MeV aralığında olup, bunlara karşı gelen havadaki menzilleri yaklaşık 1 cm ile 10 cm arasında değişmektedir. Bu menzil doku içerisinde yaklaşık olarak 10 μ m ile 100 μ m arasındadır (6).

Lineer Enerji Transferi

İyonize radyasyon çeşitli şekillerde sınıflandırılabilceği gibi radyasyonun LET değerine göre de sınıflandırmak mümkündür. LET, iyonlaştırıcı radyasyonun birim menzili başına ortama aktardığı enerji miktarı olarak tanımlanır ve genellikle keV/ μ m biriminde kullanılır. İyonlaştırıcı radyasyon düşük LET'li (seyrek iyonizan) ve yüksek LET'li (yoğun iyonizan) radyasyon şeklinde sınıflandırılmaktadır. Bu ikisinin sınırı genel olarak 10 keV/ μ m olarak kabul görmektedir. Tablo 1'de düşük ve yüksek LET'li radyasyonlar sınıflandırılmıştır (6).

Çizelgeden de görülebildiği gibi alfa parçacıkları yüksek LET'li radyasyon, 1 MeV enerjili elektronlar (beta parçacıkları) düşük LET'li radyasyon sınıfına girmektedir. Bununla beraber, çok düşük enerjili elektronlar [örneğin; In-111 izotopunun Auger elektronları (8)] yüksek LET'li radyasyon sınıfındadır.

Tablo 1. Çeşitli radyasyon demetlerinin ortalama LET değerleri

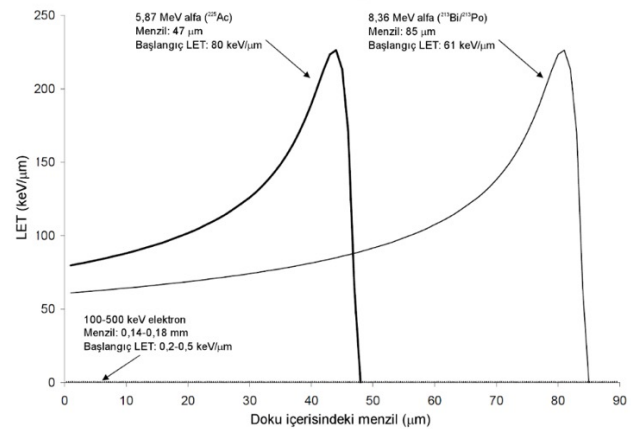
Düşük LET'li Radyasyonlar	LET (keV/ μ m)	Yüksek LET'li Radyasyonlar	LET (keV/ μ m)
X-ışınları: 250 kVp	2	Elektronlar: 1 keV	12,3
γ -ışınları: Co-60	0,3	Nötronlar: 14 MeV	12
X-ışınları: 3 MeV	0,3	Protonlar: 2 MeV	17
Elektronlar: 10 keV	2,3	α -parçacıkları: 5 MeV	100
Elektronlar: 1 MeV	0,25	Ağır iyonlar	100-2000

LET: Lineer enerji transferi

Alfa parçacıklarının diğer önemli bir özelliği ise Bragg piki oluşturmalarıdır (Şekil 1) (9). Alfalar salındıkları noktadan neredeyse düz bir hatta ilerlerken iyonizasyonlar yaparak enerji kaybederler. Enerji kaybı LET'in yükselmesine neden olur (LET ağır yüklü parçacıklar için kinetik enerji ile ters orantılıdır) ve parçacıkların ortamda yapacağı iyonizasyon miktarı yükselir (10). Örneğin Ac-225 izotopundan salınan 5,87 MeV enerjili alfa parçacıkları dokuya en yüksek enerji aktarımını 40-50 μ m mesafede (ortalama 4-5 hücre genişliği) gerçekleştirirler (Şekil 1). Elektronlar ise benzer özellik sergilemezler.

Alfa Parçacıklarının Radyobiyojisi

Kanser tedavisi için alfa parçacığı salınan radyonüklidlere olan ilgi, alfa parçacıklarının fotonlar ve elektronlarınkilerle karşılaştırıldığında fiziksel ve radyobiyojik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Alfa parçacıklarının radyobiyojik etkileri üzerine yapılan ilk çalışmalardan biri 1932'de Raymond Zirkle tarafından gerçekleştirilmiştir. Zirkle, polonyum alfa parçacıklarının eğrelti otu sporlarında hücre bölünmesi üzerindeki etkisini incelemiş ve en yüksek radyobiyojik etkinin spor çekirdeklerinin alfaların Bragg piki bölgesine yerleştirildiğinde ortaya çıktığını ispatlamıştır (11). Alfa parçacıklarının radyobiyojik etkileri üzerine kapsamlı çalışmalar 1960'larda başlamış ve radyasyona bağlı hücre ölümü ile ilgili iki tip hasara dair teorik bulgular Goodhead ve ark. (12) tarafından derlenmiştir. İlk tip hasar, düşük dozlarda onarılabilen (sub-lethal hasar) ancak yüksek dozlarda hücre tamir mekanizmalarının satürasyonu nedeniyle onarılamayan hasardır. İkinci tip hasar ise yüksek LET'li radyasyon tarafından



Şekil 1. Alfa parçacıklarının ve elektronların doku içerisindeki LET değişimleri

LET: Lineer enerji transferi

oluşturulabilen ölümcül hasarlardır. Bu hasar tipleri hücre sağkalım eğrileri ile gösterilebilmektedir.

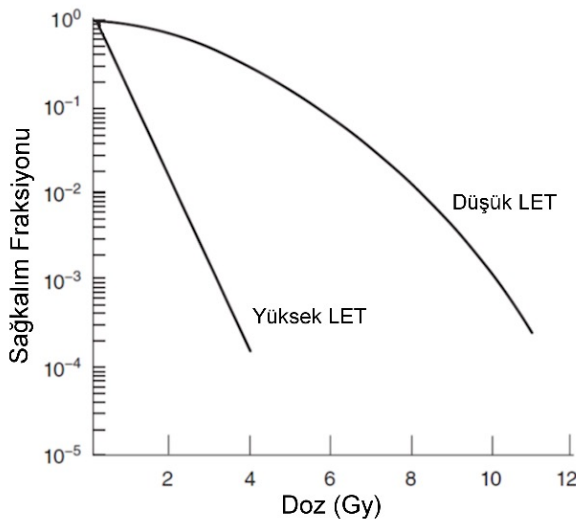
Hücre Sağkalım Eğrisi

İyonizan radyasyonun oluşturduğu biyolojik hasarı hücre sağkalım eğrileri ile göstermek mümkündür. Beta parçacıkları gibi düşük LET'li radyasyon için hücre sağkalım eğrileri radyasyon hasarının tamirini gösteren bir omuz kısmı içermektedir (Şekil 2). Bu tip sağkalım eğrileri lineer-kuadratik bir denklem ile temsil edilir (13):

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1)$$

Sağkalım fraksiyonu (SF), radyasyon dozu (D) ile ilişkili bir komponent olan "α" ve dozun karesi ile ilişkili bir komponent olan "β" parametreleri ile ilişkilidir. Bu parametreler hücre ve radyasyon tipine göre değişiklik gösterir. Düşük LET'li radyasyon için dozun belirli bir değeri aşmasıyla, radyasyon hasarı hızı onarım hızını aşar ve eğri logaritmik skalada lineer bir hal alır. Alfa parçacıkları gibi yüksek LET'li radyasyonda is omuz kısmı bulunmaz, düşük doz bölgesinde de yüksek doz bölgesinde olduğu gibi logaritmik skalada lineer davranış gösterir (Şekil 2). Bu ise alfa parçacıkları tarafından hücrede oluşturulan hasarın onarım kapasitesinin sınırlı olduğunun göstergesidir. Yüksek LET'li radyasyon için SF:

$$SF = e^{-D/D_0} \quad (2)$$



Şekil 2. Düşük ve yüksek LET'li radyasyon tarafından oluşturulan sağkalım eğrileri
LET: Lineer enerji transferi

denklemleri ile ifade edilebilir. Burada D_0 , SF'nin %37 olmasına neden olan doz değeridir.

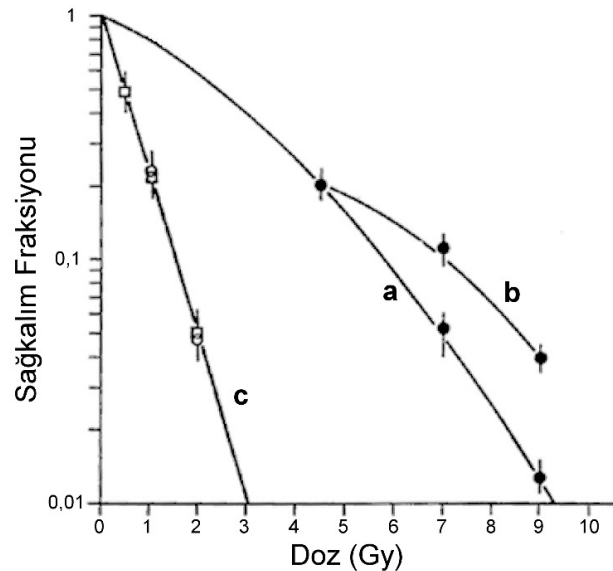
Sağkalım eğrisindeki omuz kısmındaki farklılığın yanı sıra, yüksek LET'li radyasyon ile aynı sayıda hücre ölümü sağlayabilmek için düşük LET'li radyasyona göre daha düşük bir soğurulmuş doz yeterli olabilmektedir.

Doz Hızı Etkisi

Beta parçacıkları gibi düşük LET'li radyasyon için, doz hızının düşmesi ve ışınlama zamanının artmasıyla biyolojik etkinin genel olarak azaldığı bilinmektedir (14). Bu etkinin temel nedeni, daha düşük doz hızlarında DNA hasar onarımı için daha uzun bir zaman aralığı bulunmasıdır. Yüksek LET hasarı kolayca tamir edilemediğinden doz hızının hücre sağkalımı üzerinde etkisi olmayacağı beklenmektedir. Barendsen, 0,5 ila 100 rad/dk (5-1000 mGy/dk) doz hızı aralığında alfa parçacıkları ışınlamasının hücre sağkalımı üzerinde hiçbir etkisinin olmadığını gözlemlemiştir (15).

Fraksiyonasyon

Elektron ve X/γ-ışınları kullanılarak gerçekleştirilen eksternal demet radyoterapisinde (*external beam radiation therapy* - EBRT) fraksiyonasyonun temeli, çoğu tümörle karşılaştırıldığında çoğu normal organın yüksek

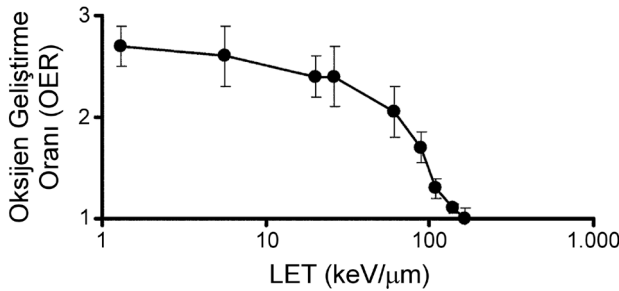


Şekil 3. Fraksiyonasyonun hücre sağkalım eğrisi üzerindeki etkisi.
a) 200 kV x-ışınları ile tek dozda elde edilen sağkalım eğrisi.
b) 200 kV x-ışınları ile önce 4,5 Gy, daha sonra 2,5 Gy veya 4,5 Gy'lik ışınlama ile elde edilen sağkalım eğrisi. c) Daireler 3,4 MeV enerjili alfa parçacıkları ile tek ışınlamada, kareler aynı alfalar ile 12 saat aralıklı iki ışınlama ile elde edilen sağkalım eğrilerini göstermektedir (15)

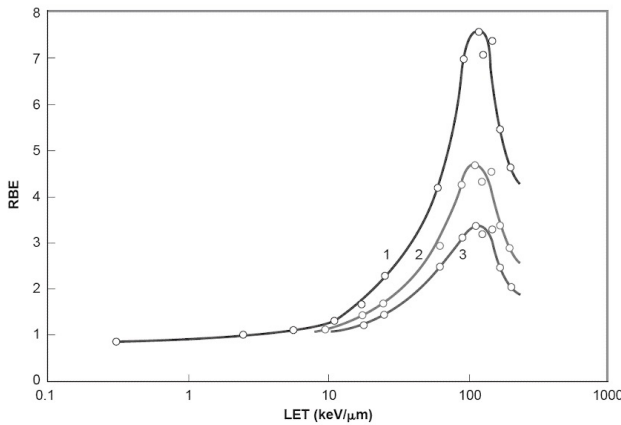
onarım kapasitesine dayanmaktadır. Fraksiyonasyon, tümörlere karşı azaltılmış bir etkinlik olmaksızın normal organları koruma eğilimindedir. Yüksek LET'li radyasyon için ise durum böyle değildir (Şekil 3) (15). Şekilden de anlaşılacağı üzere düşük LET'li radyasyonun fraksiyone uygulanması hücre sağkalımını artırırken, yüksek LET'li radyasyonun fraksiyone uygulanması hücre sağkalımı üzerinde etkisi bulunmamaktadır. Doz hızı etkisi ile beraber düşünüldüğünde, doz hızının eksponansiyel olarak azaldığı internal radyonüklid tedavide, alfa salıcı izotopların kullanılması teorik olarak doku koruyucu etki gösterme olasılığı bulunmamaktadır (9,16).

Oksijen Etkisi

Oksijen konsantrasyonunun hücrelerin radyasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğu uzun zamandır bilinmektedir (17,18). Oksijen geliştirme oranı (*oxygen enhancement ratio* - OER), oksijen yokluğunda hücrelerde belirli bir radyasyon hasarı oluşturmak için



Şekil 4. LET'in fonksiyonu olarak OER. OER ölçümleri insan böbrek hücrelerinin hava veya azot ortamında inkübasyonu ile gerçekleştirilmiştir (20)
LET: Lineer enerji transferi



Şekil 5. RBE-LET ilişkisi. 1, 2 ve 3 ile işaretli eğriler sırasıyla sağkalım fraksiyonu 0,8; 0,1 ve 0,01'e karşı gelmektedir (14)
LET: Lineer enerji transferi, RBE: Rölatif biyolojik etkinlik

gereken dozun, oksijen varlığında aynı hasarı oluşturmak için gerekene oranı olarak tanımlanmaktadır (19). OER, LET'in bir fonksiyonu olarak değişkenlik gösterir (Şekil 4) (20). Enerjileri 4 ila 8 MeV aralığındaki alfa parçacıklarının başlangıç LET değerleri 110 ila 61 keV/μm aralığındadır ki buna karşı gelen OER değerleri 1,3 ila 2,1 aralığındadır. Bununla beraber alfaların LET değerleri Bragg pikine yaklaştıkça arttığından (Şekil 1) OER değer 1'e yaklaşır. Bundan dolayı, hipoksi nedeniyle oluşan radyorezistansın üstesinden gelme olasılığı, alfa salıcı izotopun hipoksik alana göre konumuna bağlı olacaktır.

Klasik OER etkisi, oksijen varlığında serbest radikallerin oluşturdukları hasarların oksijen tarafından sabitlendiği ve böylece hasar onarımının daha zor olduğu şeklinde tanımlanmaktadır (21). Alfa parçacıkları gibi yüksek LET'li radyasyonun biyolojik hasarının çoğunlukla oksijenden bağımsız direkt etki şeklinde oluşturması, azalmış OER etkisini açıklamaktadır.

Rölatif Biyolojik Etkinlik

İyonlaştırıcı radyasyonun biyolojik etkisi, soğurulan doz, doz hızı ve radyasyonun kalitesinden etkilenir. Radyasyon kalitesi, ortama verilen enerjinin uzaysal dağılımı ve yüklü bir parçacığın LET'i ile karakterize edilir. Ele alınan etkiye bağlı olarak, bir yol boyunca daha fazla iyonlaşma yoğunluğu biyolojik bir etkiyi ortaya çıkarma olasılığını artıracaktır. Belirli bir doku tarafından alfa parçacıklarından kaynaklanan soğurulan dozun, beta parçacıklarından kaynaklanan aynı soğurulan dozdan önemli ölçüde daha büyük biyolojik etkiler ortaya çıkarması muhtemeldir. Farklı kalitede radyasyonlar tarafından sergilenen enerji soğurma modelindeki farklılıkları hesaba katmak için, RBE kavramı oluşturulmuştur (9). RBE, referans radyasyonun belirli bir biyolojik etkiyi (x) oluşturan dozunun, $D_r(x)$, aynı biyolojik etkiyi oluşturabilecek test radyasyon dozuna, $D_t(x)$, oranı olarak tanımlanır:

$$RBE(x) = \frac{D_r(x)}{D_t(x)} \quad (3)$$

RBE, belirli bir biyolojik etki ve belirli bir biyolojik sistem için deneysel olarak belirlenen bir niceliktir. Bu nicelik, biyolojik sistemlerdeki farklılıklar, soğurulan dozun hesaplanma yöntemi, test radyasyonunun başlangıç enerjisi, doz hızı ve biyolojik sonlanım noktası gibi bazı parametrelerden etkilenmektedir.

1996'da Amerikan Enerji Bakanlığı tarafından toplanan bir panelde deneysel literatürün gözden geçirilmesine dayanarak, alfa parçacıkları ile hücre

öldürme sonlanım noktası için 3 ile 5 arasında bir RBE değeri önerilmiştir (22). Alfa parçacığı salıcı izotoplar kullanılarak gerçekleştirilen insan çalışmaları deterministik etkiler açısından henüz analiz edilmediğinden, Tıbbi İnternal Radyasyon Dozimetrisi Komitesi tarafından bir alfa parçacığından kaynaklı soğurulan dozla ilişkili olası deterministik biyolojik etkileri yansıtmak için 5 değerinde bir RBE önerilmektedir (9). Literatürde alfa tedaviler için gerçekleştirilmiş dozimetrik çalışmalarda da organ ve dokular için Gray (Gy) biriminde soğurulmuş doz yerine RBE=5 kullanılarak Sievert (Sv) biriminde eşdeğer doz değerleri raporlanmıştır (23,24).

RBE-LET ilişkisi

Hücre ölümü için klasik RBE-LET ilişkisi Şekil 5'te verilmektedir (14). Şekilden, RBE'nin 110 keV/μm LET değerinde bir maksimum oluşturduğu görülmektedir. Bu ise alfa salıcı izotoplardan salınan parçacıkların LET değerlerindedir. Daha yüksek LET değerlerinde ise RBE'de düşüş gözlenir. Bu ise fazla öldürme (overkill) olarak adlandırılmaktadır.

RBE, Q ve w_R

RBE bazen radyasyon kalite faktörü (Q) ve radyasyon ağırlık faktörü (w_R) ile karıştırılmaktadır. RBE'nin ilk tanımlanmasında hem radyobioloji (deterministik etkiler) hem de radyasyondan korunma (stokastik etkiler) için kullanılması düşünülmüştür. Ancak günümüzde Uluslararası Radyolojik Korunma Komisyonu (*International Commission on Radiological Protection* - ICRP) tarafından RBE'nin, radyasyon ağırlık faktörlerini (w_R) türetmede başlangıç niceliği olarak kullanılması önerilmektedir. Radyasyon kalite faktörü (Q) ise ICRP tarafından radyasyon ağırlık faktörü (w_R) ile değiştirilmiştir (25,26). Radyasyon ağırlık faktörlerini (w_R) türetmede kullanılan RBE değerleri, kanser gelişimi gibi sonlanım noktası olan stokastik etkiler içindir. Kanser tedavisi alan hastalarda tümör kontrolü veya sağlıklı doku toksisitesi gibi deterministik etkiler için olan RBE değerleri kullanılmaz. Alfa parçacıkları için ICRP radyasyon ağırlık faktörü 20'dir. Yalnızca alfa parçacığı ışınlamasının neden olduğu stokastik etkiler için amaçlanan bu değer, hayvan deneylerine ve geçmişteki alfa yayıcı maruziyetlerinin analizine dayanmaktadır. RBE değerlerinin aksine, ağırlık faktörleri doğrudan ölçülen değerler değil, ICRP'nin uzlaşma tavsiyeleridir (27). Yukarıda da bahsedildiği gibi radyonüklid tedavilerde ise RBE'nin 5 alınması önerilmektedir.

Sonuç

Alfa parçacıklarının beta parçacıkları veya X/γ ışınlarına göre yüksek LET gibi fiziksel üstünlüklerinin

yanı sıra; doz hızı, fraksiyonasyon ve oksijen varlığından bağımsız hücre tahrip güçleri nedeniyle radyonüklid tedavide gelişen bir kullanım alanı bulması sürpriz olmamıştır. Yeni farmasötikler ve alfa salıcı izotop üretiminin genişlemesi ile alfa radyasyonunun kullanımı da genişleyecektir.

Kaynaklar

1. McDevitt MR, Sgouros G, Finn RD, et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1341-1351.
2. Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with 225Actinium and 213Bismuth. *Curr Radiopharm* 2018;11:200-208.
3. Parida GK, Panda RA, Bishnoi K, Agrawal K. Efficacy and Safety of Ac-225 PSMA Radio Ligand Therapy in Metastatic Prostate Cancer. A Systematic Review and Metanalysis. *Med Princ Pract* 2023.
4. Lee DY, Kim YI. Effects of 225Ac-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2022;63:840-846.
5. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2106-2119.
6. Podgorsak EB. *Radiation Physics for Medical Physicists*. 2nd Edition. Heidelberg: Springer-Verlag; 2010.
7. Knoll GF. *Radiation Detection and Measurement*. 4th Edition. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc.; 2010.
8. Piroozfar B, Raisali G, Alirezapour B, et al. The effect of 111In radionuclide distance and auger electron energy on indirect induction of DNA double-strand breaks: a Monte Carlo study using Geant4 toolkit. *Int J Radiat Biol* 2018;94:385-393.
9. Sgouros G, Roeske JC, McDevitt MR, et al. MIRD Pamphlet No. 22 (Abridged): Radiobiology and Dosimetry of α-Particle Emitters for Targeted Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2010;51:311-328.
10. Bushberg JT, Seibert JA, Leidholdt EM, et al. *The Essential Physics of Medical Imaging*. 3rd Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
11. Zirkle RE. Some effects of alpha radiation upon plant cells. *J Cell Comp Physiol*. 1932;2:251-274.
12. Goodhead DT, Munson RJ, Thacker J, Cox R. Mutation and inactivation of cultured mammalian cells exposed to beams of accelerated heavy ions. IV. Biophysical interpretation. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1980;37:135-167.
13. Dale RG. The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol* 1985;58:515-528.

14. Hall EJ, Giaccia AJ. Radiobiology for the Radiologist. 7th Edition. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
15. Barendsen GW. Modification of radiation damage by fractionation of dose anoxia and chemical protectors in relation to LET. *Ann N Y Acad Sci* 1964;114:96-114.
16. Dale RG, Jones B. The assessment of RBE effects using the concept of biologically effective dose. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:639-645.
17. Holthusen H. Articles on the biology of radiation effects: analysis on nematode eggs. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere.* 1921;187:1-24.
18. Thomlinson RH, Gray LH. The histological structure of some human lung cancers and the possible implications for radiotherapy. *Br J Cancer* 1955;9:539-549.
19. Saha GB. Physics and Radiobiology of Nuclear Medicine. 4th Edition. New York: Springer; 2013.
20. Barendsen GW, Koot CJ, Van Kersen GR, Bewley DK, Field SB, Parnell CJ. The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1966;10:317-327.
21. Ewing D, Powers EL. Oxygen-dependent sensitization of irradiated cells. In: Meyn RE, Withers HR, editors. *Radiation Biology in Cancer Research.* New York, NY: Raven Press; 1979.
22. Feinendegen LE, McClure JJ. Meeting report: Alpha-emitters for medical therapy Workshop of the United States Department of Energy, Denver, Colorado, May 30-31, 1996. *Radiat Res* 1997;148:195-201.
23. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1941-1944.
24. Kratochwil C, Schmidt K, Afshar-Oromieh A, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC: Dosimetry estimate of 213Bismuth-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:31-37.
25. ICRP Publication 60: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann ICRP*; 1991.
26. ICRP Publication 105: Radiological Protection in Medicine. *Ann ICRP*; 2008.
27. ICRP Publication 92: Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (WR), *Ann ICRP*; 2003.



Metastatik Kastrasyon Dirençli Prostat Kanserinde Alfa Tedavinin Yeri

The Role of Alpha Therapy in Metastatic Castration Resistance Prostate Cancer

• Nalan Alan Selçuk¹, • Kaan Akçay¹, • Levent Kabasakal^{1,2}

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Prostat kanseri erkeklerde 2. sıklıkla görülen kanser olup tedavi edilmez ise ölümlü sonuçlanabilmektedir. Erken evre prostat kanserinin tedavisi radikal prostatektomi veya radyoterapi iken ileri evrede hormon terapiler, taksan temelli kemoterapiler ve radyonüklit tedaviler yer almaktadır. Radyonüklit tedaviler içerisinde Lutesyum-177 (Lu-177) prostat spesifik membran antijeni (PSMA) bir faz 3 çalışması olan VISION çalışmasıyla genel sağkalıma olan katkısıyla kendini kanıtlamış ve kılavuzlarda yerini almıştır. Ancak tüm bu tedavi girişimlerine rağmen hastaların bir kısmında direnç ve progresyon gelişmektedir. Bu bağlamda tüm tedavi şanslarını tüketmiş ileri evre prostat kanseri için yeni umut olarak karşımıza alfa tedaviler çıkmaktadır. Alfa yayıcı radyonüklitlerin, Lu-177 gibi beta yayıcılarla karşılaştırıldığında daha yüksek etkinlik ve potansiyel ile daha az yan etkiye sahip olduğu ön görülmektedir. Alfa tedaviler içerisinde ise Aktinyum-225 (Ac-225) en çok klinik uygulaması olan radyonüklittir. Ac-225 işaretli PSMA radioligand tedaviler metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde (mKDPK) son zamanlarda yapılan çalışmalarla gelecek nesil tedaviler için umut vaat etmektedir. Bu derlemede mKDPK'li hastalarda alfa tedavisinin yeri ve Ac-225 PSMA tedavi yanıtlarını, sağkalım etkilerini ve önemli yan etkileri üzerinde durulacaktır.

Anahtar Kelimeler: PSMA ligand tedavi, alfa tedavi, Ac-225 PSMA tedavisi, metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri (mKDPK)

Abstract

Prostate cancer is the second most common cancer in men and it can lead to death if left untreated. Early-stage prostate cancer is treated with radical prostatectomy or radiotherapy, while advanced-stage involves hormone therapies, taxane-based chemotherapies, and radionuclide treatments. Among radionuclide treatments, Lutetium-177 (Lu-177) prostate specific membrane antigen (PSMA) has proven its efficacy in overall survival with a phase III trial known as VISION trial and has found its place in guidelines. However, despite all these treatment efforts, resistance and progression may occur in some patients. In this context, alpha therapies have emerged as a new hope for advanced-stage prostate cancer patients who have exhausted all treatment options. Actinium-225 (Ac-225), an alpha emitter, is expected to have higher efficacy and potentially fewer side effects compared to beta emitters like Lu-177. Among alpha therapies, Ac-225 is the most clinically applied radionuclide. Ac-225 labelled PSMA radioligand therapies have shown promise in recent studies for future treatments in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). This review will focus on the role of alpha therapy and the treatment responses, survival effects, and significant side effects of Ac-225 PSMA in patients with mCRPC.

Keywords: PSMA ligand therapy, alpha therapy, Ac-225 PSMA treatment, metastatic castration resistance prostate cancer (mCRPC)

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Nalan Alan Selçuk, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: nalanalanselcuk@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3738-6491



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

Giriş

Prostat kanseri (PK), erkeklerde en yaygın görülen malign tümördür ve kansere bağlı ölüm nedenleri içerisinde ikinci sırada yer alır (1). Erken evre PK tedavisi, radikal prostatektomi veya eksternal radyoterapidir. Tedavi sonrasında prostat spesifik antijen (PSA) düzeyleri hızla tespit edilemez seviyelere düşer ve daha sonra hastalık takibi için bir tümör belirteci olarak kullanılabilir. Küratif radikal prostatektomi veya eksternal radyoterapi ile tedavi edilen hastaların yarısından fazlasında birkaç yıl içinde hastalık nüksü gelişmektedir (2). Bu tür hastalarda, androjen blokajı, tekrarlayan prostat kanserinin önüne geçilmesinde mevcut olan bir tedavi seçeneği olmaktadır (3). Anti-androjen tedavisi PK hücrelerini büyüme için gereksinim duyduğu androjenden mahrum bırakmak amacıyla uygulanmaktadır. Etkili androjen blokajı hastalık ilerlemesini durdurur, ancak çoğu hastada birkaç yıl içinde kastrasyon direnci gelişir (4).

Farklı yollarda etkili olan tedavi ajanları, taksan bazlı kemoterapi, ikinci kuşak anti-androjen ve Ra-223 ile metastatik kastrasyon dirençli PK (mKDPK) tedavisinde yaşam süresinin uzadığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (5,6,7,8,9). Bu ajanların yaygın olarak kullanılmasına rağmen, mKDPK hala yüksek ölümcül bir hastalık olarak kalmaktadır. Bu nedenle, mKDPK ile ilişkili mortalite ve morbiditeyi iyileştirmek için yeni tedavilerin geliştirilmesine yönelik sürekli çaba gerekmektedir.

Prostat spesifik membran antijeni (PSMA), PK hücrelerinde aşırı eksprese edilen bir membran glikoproteindir ve hem tanı hem de tedavi için önemli bir hedeftir. Radyoaktif olarak işaretlenmiş PSMA inhibitörleri son on yılda teranöstik uygulamaların hedefi haline gelmiştir (10). Beta ışınları yayan Lu-177 PSMA ile yapılan tedaviler, mKDPK tedavisinde iyi etkinlik ve güvenlik göstermiştir. Uluslararası çok merkezli bir faz 3 çalışması olan VISION çalışması sonuçları, Lu-177 PSMA-617 ile ileri evre Ga-68-PSMA-pozitif mKDPK hastalarda genel sağkalımda uzama göstermiş olup Avrupa İlaç Ajansı ve Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanmıştır (11). Ancak hastaların yaklaşık %37'sinde zaman içerisinde biyokimyasal progresyon ve Lu-PSMA tedavisine direnç gelişmektedir (12). Bununla birlikte, mevcut şartlarda Lu-177 PSMA tedavisine dirençli hale gelen ileri evre mKDPK hastaları için etkin bir tedavi seçeneği bulunmamaktadır.

Lu-177 PSMA-617'nin kabazitaksel ile karşılaştırıldığı daha güncel bir faz 2 çalışması olan Thera-P çalışması, Lu-177 PSMA-617'nin mKDPK'li hastalarda kabazitaksele potansiyel bir alternatif olduğunu gösteren kanıtlar

sunmaktadır (13). Thera-P çalışma sonuçları, Lu-177 PSMA-617 kolunda daha yüksek bir PSA yanıt oranı ve daha az toksisite olduğunu göstermiştir. Ancak Lu-177 PSMA-617'nin, mKDPK'li hastalarda bu dikkate değer yanıtına rağmen halen tedaviye yanıt alınamayan önemli bir hasta grubu bulunmaktadır (12). İlk başta Lu-177 PSMA'ya yanıt gösteren çoğu hastada ilerleyen zamanlarda hastalık progresyonu ile karşılaşmaktadır. Bu nedenle, PSMA temelli alfa tedavisi Lu-177 PSMA için uygun olmayan veya dirençli olabilen mKDPK hastaları için güvenilirlik ve etkililik açısından alternatif bir tedavi seçeneği olabilmektedir.

Hedefe yönelik alfa terapisi (TAT), yüksek enerjili alfa parçacıklarının kanser hücrelerine doğrudan ulaştırılmasını içerir ve bu sayede çevredeki sağlıklı dokulara zarar vermeden tümörün lokal olarak yok edilmesini sağlar.

Prostat Kanseri Tedavisi için Kullanılan Alfa Yayıcı Radyonüklitler

Alfa-yayıcı radyonüklitler mKDPK tedavisi için radyoterapötik bir ajan olarak umut vaat etmektedir. Alfa parçacıkları ile yapılan radyonüklit tedavisi, konvansiyonel tedavilere göre iki ayrı avantaja sahiptir. Alfa parçacıklarının dokudaki menzillerinin kısa olması (<0,1 mm) ve yüksek lineer enerji transferi (LET) sayesinde beta partiküllerine göre daha etkili bir tedavi fırsatı sunmaktadır. Ayrıca, alfa parçacıklarının yüksek LET'i sayesinde, hücre döngüsü aşamasına veya doku oksijenlenmesine bağlı olmaksızın doğrudan DNA da çift sarmal kırıklarına yol açmaktadır. Alfa parçacıklarının bu özellikleri nedeniyle, alfa yayıcı radyonüklitlerle yapılan tedavi, beta yayıcı radyonüklitlerle yapılan tedaviye veya kemoterapötik ilaçlarla yapılan tedaviye kıyasla direncin üstesinden gelebilme potansiyeline sahiptir. Birçok alfa parçacığı salan radyonüklit olmasına rağmen, bunlardan sadece birkaç tanesi klinik uygulamada hedefe yönelik alfa tedavisi için uygun özelliklere sahiptir. mKDPK tedavisinde kullanılan alfa radyonüklitler, gerek mikro metastazları, gerekse makro metastazları, lenf nodu metastazları ve iskelet sistemi metastazları gibi tüm metastatik spektrumu hedeflemektedir. Bu doğrultuda, Ac-225, Bi-213, Tb-149, Pb-212/Bi-212, At-211, Ra-223 ve Th-227 gibi alfa partikülü salan radyonüklitlerin, PSMA inhibitörleri ile işaretlenerek mKDPK'nin tedavisinde etkin ve güvenli bir şekilde kullanılabileceği prelinik ve klinik çalışmalarla gösterilmiştir (Tablo 1).

PK tedavisinde kullanılan dikkate değer alfa yayıcı radyonüklitlerden biri Ac-225 diğeri ise Bi-213'tür. Bi-213 işaretli PSMA inhibitörünün etkinliğinin prelinik

Tablo 1. mKRPK tedavisi için uygun olan alfa yayıcı radyonüklitlerin fiziksel özellikleri

Radyonüklid	Yarılanma zamanı	Yayılan partikül	Total yayılan α enerjisi (MEV)	Doku menzili (μ m)	LET (keV/ μ m)	Prelinik/klinik
Ac-225	9,9 gün	4 α , 2 β -	27,9	47-85	61-230	Prelinik/klinik
Bi-213	45,6 dk	2 α , 2 β -	8,5	40-100	65-230	Prelinik
Pb-212/ Bi-212	10,6 saat	1 α , 2 β -	7,9	40-100	61-230	
Tb-149	4,1 saat	1 α , 1 ϵ /2 ϵ , 1 β ⁺ /2 β -	0,7	25	140	
Th-227	18,7 gün	5 α , 2 β -	32,8	50-70	71-230	
Ra-223	11,4 gün	4 α , 2 β -	26,8	46-70	71-230	
At-211	7,2 saat	1 α , 1 ϵ	6,9	55-80	71-230	

mKRPK: Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanseri

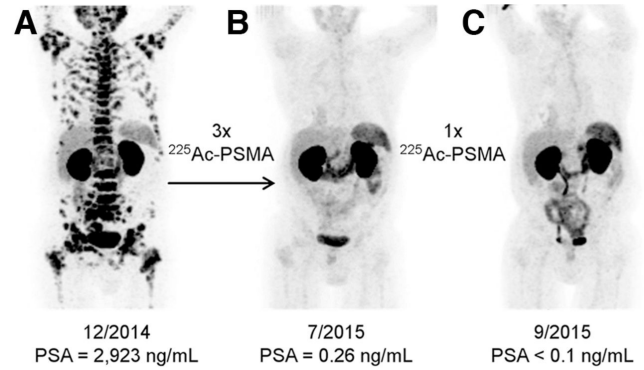
değerlendirmesinde, PSMA eksprese eden hücre hatlarında Bi-213 J591 ile etkili sitotoksitate gösterilmiştir. Bizmutun radyoimmün konjugatının da PSMA eksprese eden hücre hatlarında ve PK hayvan modellerinde sitotoksitateye sahip olduğu tespit edilmiştir (14). Ancak, mKDPK'nin tedavisinde Bi-213 J591'in etkinliği ve güvenliği gösteren herhangi bir klinik çalışma henüz bildirilmemiştir.

Sathekge ve ark. (15), konvansiyonel tedavi altında progrese bir mKDPK hastasına kümülatif olarak 592 MBq Bi-213 PSMA-617 iki siklus ile ilk insan çalışmasını yayınladılar ve Bi-213 PSMA-617 ile önemli bir yanıt elde ettiler. Ancak, mKDPK'nin tedavisinde Bi-213 PSMA-617'nin devam eden klinik uygulaması sınırlı kalmıştır. Bunun temel nedeni, 3 hasta ile yapılan bir çalışmada, Ga-68 PSMA pozitron emisyon tomografisi (PET)/bilgisayarlı tomografi (BT) kullanarak Bi-213'ün yarı ömrüne ekstrapole edilerek hesaplanan ön dozimetrik incelemede, Bi-213 PSMA-617 için Ac-225 PSMA-617'ye göre daha düşük bir terapötik indekse sahip olduğunun gösterilmesidir (16). Bu bağlamda Ac-225 ile alfa tedavi ön plana çıkmaktadır.

Bu derlemede Ac-225 PSMA tedavisinin terapötik etkinliği, sağkalım etkileri, yan etki profili ve gelecekteki yeri tartışılacaktır.

AC-225 PSMA ile mKDPK Tedavisi

Ac-225 PSMA-617, ilk olarak 2013 ve 2014 yıllarında Karlsruhe Araştırma Merkezi'nde *in vitro* olarak geliştirilmiştir (17). Kratochwil ve ark. (18) Ac-225 PSMA-617'nin ileri evre prostat kanserli hastalarda dikkate değer bir terapötik etkisini ilk kez 2016 yılında iki hasta ile yaptıkları çalışmada tanımladılar (Şekil 1). Kemoterapi ve gelişmiş hormon tedavisi gibi geleneksel tedavileri tükenen iki hasta ile yapılan ilk sonuçlarda herhangi bir toksisite gözlenmeksizin PSA'nın ölçülebilir seviyelerin



Şekil 1. Kratochwil ve ark. tarafından yapılan ilk insan çalışmasının Ac-225 PSMA ligand tedavisi öncesi ve sonrası Ga-68 PSMA PET/BT görüntüleri Ga-68 PSMA-11 PET/BT: Tedavi öncesi tümör yayılımını göstermektedir (A). Üç kez Ac-225 PSMA-617 tedavisinden 2 ay sonra yapılan yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA-11 PET/BT taraması (B) ve ek bir konsolidasyon tedavisinden 1 ay sonra yapılan yeniden evreleme amaçlı Ga-68 PSMA-11 PET/BT taraması (C)

PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi

altına düştüğünü ve her iki hastada da tam yanıt geliştiğini gözlemladılar. Bu sonuçlar ileri evre mKDPK'li hastalarda alfa tedavi için yeni umutlar vaat ederek sonraki çalışmaların önünü açmıştır. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3 (PCWG3), mKDPK'li hastalarında terapötik başarının ölçümü için PSA düşüşünün %50'den fazla olmasını önermektedir (19). Lee ve Kim (20) tarafından yapılan son meta-analizler, Ac-225 PSMA tedavisi alan hastaların yaklaşık %61'inin %50'den fazla PSA düşüşü gösterdiğini ve hastaların %84'ünün Ac-225 PSMA aldıktan sonra herhangi bir düzeyde PSA düşüşü gösterdiğini ortaya koymuştur. Bu sonuçlar, Lu-177 PSMA radyoligand tedavisi için gösterilen sonuçlardan daha yüksek bir yanıt oranına sahiptir. Yadav ve ark. (12) tarafından yapılan bir meta-

analizde bu oran Lu-177 PSMA için %46 ve Thera-P faz II çalışmasında ise %57 olarak rapor edilmiştir (21). Yadav ve ark. (21) çalışmasında Lu-177 PSMA tedavisi aldıktan sonra, ortalama progresyonsuz sağkalım (PFS) ve genel sağkalım (OS) sırasıyla 11 ay ve 14 ay bulunmuştur (12). Bu oranlar Lee ve Kim (20) tarafından verilen sürelerden daha uzun olup Ac-225 PSMA aldıktan sonra, ortalama PFS ve OS sırasıyla 9 ay ve 12 aydır. Bu oranların Lu-177 PSMA tedavisine kıyasla daha kısa olması Ac-225 tedavi alan hasta grubunun ileri evre olması, tümör yükünün fazla olması ve yeterli sayıda çalışma analizinin yapılamamasına bağlı olabilir. Son yapılan bir meta analizde istatistiklerin anlamlı olmadığı ve bunun nedeninin de bu çalışmalar arasında önemli heterojenite olduğu sonucuna bağlanmıştır (22). Literatürde yer alan Ac-225 PSMA ile ilgili önemli çalışmaların PFS, OS ve diğer özellikleri Tablo 2'de listelenmiştir.

Bu konuda kendi güncel çalışma sonuçlarımıza göre >%50 PSA yanıtı %26 iken herhangi PSA yanıtı %58 idi. OS değerimiz 7,7 ay iken PFS değeri 3 ay idi (23). Bu değerler literatür verilerinin altında kalmaktadır. Bunun temel sebebi hasta seçim kriterleridir. Bizim çalışmamıza tüm standart tedavilere ve Lu-PSMA tedavisine dirençli metastatik ileri evre PK tanıılı olgular dahil edilmiştir. Literatürdeki PSMA ile TAT uygulanan çalışmaların büyük bir kısmında ise Lu-PSMA, kemoterapi hatta hormonoterapi almamış hasta grupları dahil edilmiştir.

Ac-225 PSMA Tedavisinin Yan Etkileri

Ac-225 PSMA radyoligant tedavi (RLT) alan hastalarda olumlu terapötik yanıtın yanı sıra, yan etkilere bağlı olarak tedavide doz azaltılması veya kesilmesi sıklıkla gerekebilir. Ac-225 PSMA RLT'de kserostomi (ağız kuruluğu), önemli bir yan etkidir ve görülme sıklığı %63 [%95 güven aralığı (GA), %39-83] olarak belirlenmiştir (24). Rathke ve ark.'nın (25) yaptığı bir çalışmada, Ac-225 PSMA RLT'den sonra sialendoskopi ile steroid enjeksiyonunun tükürük bezi fonksiyonu üzerinde olumlu etkilerini vurgulanmıştır. Ancak bu işlem invaziv bir işlem olup uygulaması her hasta için mümkün olmayıp etkinliği de tam olarak kanıtlanmamıştır. Başka bir çalışma, Ac-225 PSMA/Lu-177 PSMA tandem tedavisinin tükürük bezi fonksiyonunu iyileştirebileceğini öne sürmüştür (26). Bu nedenle, tükürük bezi fonksiyonunu korumak için Ac-225 PSMA RLT'ye ek olarak daha fazla teknik gerekmektedir. Yayımlanan bir klinik çalışmada, Lu-177 PSMA-617'nin kserostomi grade 1 veya 2 olan insidans oranı %87 olarak rapor edilmiştir. Ac-225 PSMA tedavisi ile yapılan çalışmaların meta-analiz sonuçlarına göre kserostomi insidans oranı %63 (%95 GA, %39-83) olup Lu-177 PSMA tedavisiyle benzerdir. Ac-225 PSMA

tedavisi alan hastalarda karşımıza çıkan diğer bir sorun hematolojik toksisitedir. Feuerecker ve ark. (27) tarafından yapılan bir çalışmada, hastaların farklı oranlarda üçüncü/dördüncü derece anemi (%35), trombositopeni (%19) ve lökopeni (%27) sergilediği belirlenmiştir (27). Feuerecker ve ark. (27), hastaların %19'unda klinik olarak anlamlı olmayan, böbrek fonksiyonunu hafif düzeyde etkileyen bulguların olduğunu bildirmişlerdir, bu durum Sathekge ve ark.'nın (28) bulgularıyla benzerlik göstermektedir. Bu oranlar, Lu-177 PSMA RLT çalışmalarındaki oranlarla benzerdir (29,30).

Tümör yükü ve önceki tedavilerden kaynaklanan kemik iliği ve tükürük bezlerine verilen hasar, Ac-225 PSMA RLT'nin toksisitesini olumsuz etkileyebilmektedir. Güncel bir çalışmada yaygın kemik metastazları ve nispeten yüksek tümör hacmi olan hastalarda düşük hematolojik toksisite rapor edilmiştir (31). Yaş, tedavi siklus sayısı ve böbrek fonksiyon bozukluğunun hematolojik toksisiteyi öngördüğü bulunmuştur. Kemoterapi veya Lu-177 PSMA tedavisi gibi önceki tedavilerin, tek değişkenli analizde hematolojik toksisite görülme sıklığı üzerinde etkili olduğu rapor edilmiş olmakla birlikte çok değişkenli analizde öngörücü bir faktör gibi görünmemiştir. Bu konuda yeterli veri olmayıp tümör yükünü ve önceki tedavi geçişini dikkate alan çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca, hastaya özgü dozimetri, Ac-225 PSMA RLT'nin yan etkilerini azaltmak ve antitümör etkinliğini artırmak için gereklidir. Ancak Ac-225 PSMA dozimetrisi ise alfa partikülünün fiziksel özelliğinden kaynaklanan bazı engellere sahiptir.

Ac-225 PSMA'nın radioişaretleme prosedürü Lu-177 PSMA ile benzerdir ve hem *in vivo* hem de *in vitro* ortamda oldukça stabil olduğu güncel kendi verilerimizle gösterilmiştir (23). Bizim çalışma sonuçlarımıza göre Ac-225 PSMA *in vitro* olarak inkübasyondan 6 saat sonrasına kadar serum fizyolojik içerisinde stabil kalabilmektedir (%95'in üzerinde). Ac-225 PSMA kan içinde 10 dakika ve idrar içinde 3 saat boyunca kararlı kaldığı yine kendi sonuçlarımızda görülmüştür. Ayrıca, Ac-225 PSMA'nın enjeksiyonu sırasında hiçbir yan etki gözlenmemiş ve enjeksiyondan sonraki 15 saat boyunca hastaların vital bulgularında herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Hasta Kabul Kriterleri

Ac-225 PSMA tedavisi için hasta, abirateron, enzalutamid ve taksan bazlı kemoterapi gibi birinci ve ikinci basamak tedavilerini tamamlanması ve en az 2 kez Lu-177 PSMA tedavisinden sonra hastalığın ilerlemesi gerekmektedir. Hastalık ilerlemesi, PSA seviyesinde %30'dan fazla artış, hasta klinik durumunda kötüleşme,

Tablo 2. Ac-225 PSMA ligand tedavisi literatür verileri

Yazarlar	Hasta sayısı	PSA düşüşü ≥ 50 %	Objektif yanıt %	Medyan OS (ay)	PFS (ay)
Kratochwil et al. (32)	14	%63	NR	NR	
Kratochwil et al. (33)	38	%82	%13	≥ 12	6
Sathekge et al. (34)	17	%70	NR	NR	NR
Sathekge et al. (29)	73	%65	NR	18	15,2
Khreish et al. (27)	20	%49	%21	12	
Yadav et al. (35)	28	%39	%9	17	12
Zacherl et al. (36)	14	NR	NR	NR	NR
Satapathy et al. (37)	11	%46	NR	NR	NR
Feurecker et al. (28)	26	%65	NR	7,7	4,1
van der Doelen et al. (38)	13	%69	NR	8,5	5,5

PSA: Prostat spesifik antijen, OS: Genel sağkalım, FPS: Progresyonsuz free sağkalım, NR: Not reported

örneğin ağrı veya kilo kaybı, ve/veya Ga-68 PSMA-PET/BT taramalarında yeni lezyonların gözlenmesi ile teyit edilmelidir. Eastern Cooperative Oncology Group performans skorlamasına göre hasta performans durumu ≤ 3 , beyaz kan hücresi >2.000 cnt/ μ L, kırmızı kan hücresi $>3,000,000$ cnt/ μ L, hemogloblin >6 g/dL ve serum kreatinin <2 mg/dL olmalıdır. Ayrıca, tüm hastaların Ga-68 PSMA-PET/BT taramalarında metastatik lezyonlarda karaciğer tutulumundan 1,5 kat daha yüksek seviyede PSMA ekspresyonunun izlenmesi gerekmektedir. Uygulanacak aktivite miktarları genellikle Kratochwil ve ark.'nın (18) çalışmasında belirlenen 100 kBq/kg şeklinde önerilmektedir. Uygun koşullarda işaretlenen Ac-225 PSMA radyoligandı kalite kontroller yapıldıktan sonra (işaretleme yüzdesi >90) yavaş infüzyon şeklinde 5 dk içerisinde I.V yolla hasta yatar pozisyonda iken uygulanmaktadır.

Aktivite enjeksiyonundan 4 saat veya 24 saat sonrasında Fr-221 (218 keV) ve Bi-213 (440 keV) den salınan gama ışınları kullanarak gama kameralarda tüm vücut planar ve gerekişe tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınır.

Hasta Takibi ve Yanıt Değerlendirilmesi

Hastalar, ayaktan tedavi görüp, monitorizasyon ihtiyacı olmadan gönderilebilir. Hasta kontrolleri tedaviden 2-4-6. haftalarda PSA ölçümü, hemogram, böbrek fonksiyon testleri, ağrı skorlaması ile yapılmalıdır. İkinci doz vermek gerekirse genellikle 6-8 hafta aralıklarla uygulanmalıdır.

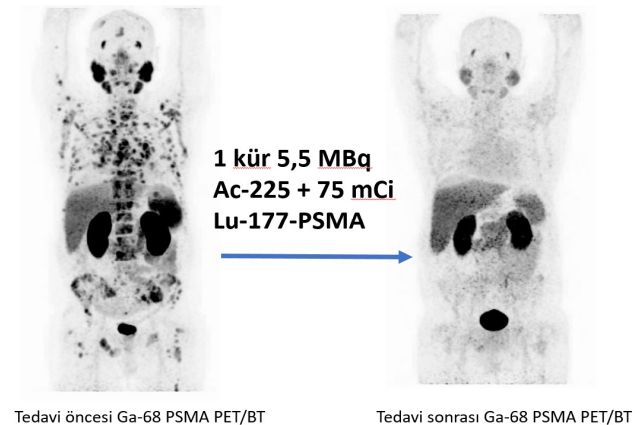
Ac-225 PSMA yanıt değerlendirmesi klinik yanıt, biyokimyasal yanıt ve görüntüleme yanıtı şeklinde değerlendirilmelidir.

Ac-225 PSMA tedavisine yanıt, tedavi öncesinde bir hafta ve tedavi sonrasında her 2 haftada bir serum PSA

düzeylerinin ardışık ölçümleri ve tedavi öncesinde 4 hafta içinde ve tedavi sonrasında 8-12 hafta içinde Ga-66 PSMA-PET/BT ile belirlenmelidir. Klinik olarak tedavi yanıtı PCWG 3 kriterlerine (19) göre en az %50 PSA düşüşü ve başlangıçtan PSA da herhangi bir düşüş olarak değerlendirilmektedir. Radyolojik olarak hastalığın ilerlemesi, Ga-68 PSMA-PET/BT'de ilerleme kriterlerine (RECIP 1.1 ve PPP) göre değerlendirilmelidir (39).

Ac-225 PSMA-617/Lu-177 PSMA-617 Tandem Tedavi

mKDPK hastalarının %30 kadarı, Lu-177 PSMA tedavisine yanıt vermemektedir (12). Beta ışınlarına dirençli hastalarda alfa partikülü ile tedavi etkili olabilir (Şekil 2). Alfa ve beta ışınının kombinasyonu, Ac-225 dozunu düşük tutmayı sağlayarak tükürük bezi toksisitesini azaltabilir. Literatürde yeterli veri olmamakla beraber Khreish ve ark.'nın (26) yaptığı çalışmada, Ac-225 PSMA-617/Lu-177 PSMA-617 tandem tedavisi alan 20 hastanın 13'ünde, biyokimyasal yanıt (PSA düşüşü %50'den fazla) ve 1/2. derece xerostomi gözlemlenmiştir.



Şekil 2. Kombine tedavi yanıt örneği

Her ne kadar mevcut çalışmalar sonucunda Ac-225 PRL tedavisi ileri evre mKDPK hastaları için umut vadeden bir tedavi seçeneği gibi gözükse de literatürde çok az çalışmanın olması, hasta sayılarındaki azlık, hasta demografik özelliğindeki farklılıklar sonuçlarda da heterojeniteye yol açmakta olup özellikle yan etki profilleri açısından iyi yorumlanması gerekmektedir. Ayrıca meta-analiz sonuçlarına göre veri eksikliği nedeniyle hasta temelli analizler gerçekleştirilememiştir. Bu bağlamda daha fazla çok merkezli, prospektif, randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Sonuç

Ac-225 PSMA RLT, mKDPK hastaları için etkili bir tedavi seçeneği olabilir. Meta-analiz sonuçları, hastaların yaklaşık %61'inin (%95 GA, %55-%67) %50'den fazla PSA düşüşü gösterdiğini ve %84'ünün (%95 GA, %79-%88) Ac-225 PSMA RLT sonrasında herhangi bir PSA düşüşü gösterdiğini ortaya koymuştur. Ac-225 PSMA RLT alan mKRPK hastaları arasında, kserostomi (ağız kuruluğu) en yaygın yan etki (%63; 95% GA, %39-%83) olup onu hematotoksisite (%4-%14; 95% GA, %1-%23) takip etmektedir. Ciddi renal toksisite ise mevcut çalışmalar arasında bildirilmemiştir. Mevcut ön çalışmaların sonuçlarına göre alfa tedavisinin heyecan verici klinik potansiyeli dikkati çekicidir, tedavinin kısa ve uzun dönem toksisitesinin anlaşılması ve uygun tedavi kombinasyon partnerlerinin belirlenmesinin altını çizmek gerekmektedir.

Kaynaklar

- Cao W, Chen HD, Yu YW, Li N, Chen WQ. Changing profiles of cancer burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020. *Chin Med J (Engl)* 2021;134:783-791.
- Parker C, Castro E, Fizazi K, et al. Prostate Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Ann Oncol* 2020;31:1119-1134.
- Iacovelli R, Ciccarese C, Schinzari G, et al. Going towards a precise definition of the therapeutic management of de-novo metastatic castration sensitive prostate cancer patients: How prognostic classification impact treatment decisions. *Crit Rev Oncol Hematol* 2019;139:83-86.
- Ferro M, Lucarelli G, Crocetto F, et al. First-line Systemic Therapy for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: An Updated Systematic Review With Novel Findings. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020;157:103198.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
- Wester HJ, Schottelius M. PSMA-targeted radiopharmaceuticals for imaging and therapy. *Semin Nucl Med* 2019;49:302-312.
- Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-833.
- Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:275-285.
- Hofman M, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397:797-804.
- Li Y, Tian Z, Rizvi SM, Bander NH, Allen BJ. *In vitro* and preclinical targeted alpha therapy of human prostate cancer with Bi-213 labeled J591 antibody against the prostate specific membrane antigen. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2002;5:36-46.
- Sathekge M, Knoesen O, Meckel M, Modiselle M, Vorster M, Marx S. 213Bi-PSMA-617 targeted alpha-radionuclide therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:1099-1100.
- Kratochwil C, Schmidt K, Afshar-Oromieh A, et al. Targeted alpha therapy of mCRPC: Dosimetry estimate of 213Bismuth-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:31-37.
- Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with 225Actinium and 213Bismuth. *Curr Radiopharm* 2018;11:200-208.
- Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA - targeted alpha-radiation therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1941-1944.
- Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, et al. Trial design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-1418.
- Lee DY, Kim YI. Effects of 225Ac-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy in Metastatic

- Castration-Resistant Prostate Cancer: A Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2022;63:840-846.
21. Hofman MS, Emmett L, Violet J, et al. TheraP: a randomized phase 2 trial of 177 Lu-PSMA-617 theranostic treatment vs cabazitaxel in progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (Clinical Trial Protocol ANZUP 1603). *BJU Int* 2019;124(Suppl 1):5-13.
 22. Parida GK, Panda RA, Bishnoi K, Agrawal K. Efficacy and Safety of Ac-225 PSMA Radio Ligand Therapy in Metastatic Prostate Cancer. A Systematic Review and Metanalysis. *Med Princ Pract* 2023.
 23. Alan-Selcuk N, Beydagi G, Demirci E, et al. Clinical Experience with [225Ac]Ac-PSMA Treatment in Patients with [177Lu]Lu-PSMA-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2023;jnumed.123.265546.
 24. Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL. 225Ac-PSMA-617 for Therapy of Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2020;50:133-140.
 25. Rathke H, Kratochwil C, Hohenberger R, et al. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing 225AcPSMA-617 RLT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:139-147.
 26. Khreish F, Ebert N, Ries M, et al. 225Ac-PSMA-617/177Lu-PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:721-728.
 27. Feurecker B, Tauber R, Knorr K, et al. Activity and adverse events of actinium-225-PSMA-617 in advanced metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of lutetium-177- PSMA. *Eur Urol* 2021;79:343-350.
 28. Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. Predictors of overall and disease-free survival in metastatic castration-resistant prostate cancer patients receiving 225Ac-PSMA-617 radioligand therapy. *J Nucl Med* 2020;61:62-69.
 29. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, et al. German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med* 2017;58:85-90.
 30. Violet J, Sandhu S, Iravani A, et al. Long-term follow-up and outcomes of retreatment in an expanded 50-patient single-center phase II prospective trial of 177LuPSMA-617 theranostics in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Nucl Med* 2020;61:857-865.
 31. Lawal IO, Morgenstern A, Vorster M, et al. Hematologic toxicity profile and efficacy of [225Ac]Ac-PSMA-617 α -radioligand therapy of patients with extensive skeletal metastases of castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3581-3592.
 32. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer with 225Ac-PSMA-617: dosimetry estimate and empiric dose finding. *J Nucl Med* 2017;58:1624-1631.
 33. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225Ac-PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control. *J Nucl Med*. *J Nucl Med* 2018;59:795-802.
 34. Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, et al. 225Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:129-138.
 35. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Efficacy and safety of 225Ac-PSMA-617 targeted alpha therapy in metastatic castration-resistant Prostate Cancer patients. *Theranostics* 2020;10:9364-93.
 36. Zacherl MJ, Gildehaus FJ, Mittlmeier L, et al. First Clinical Results for PSMA-Targeted α -Therapy Using 225Ac-PSMA-I&T in Advanced-mCRPC Patients. *J Nucl Med* 2021;62:669-674.
 37. Satapathy S, Mittal BR, Sood A, et al. Health-related quality-of-life outcomes with actinium-225-prostate specific membrane antigen-617 therapy in patients with heavily pretreated metastatic castration-resistant prostate cancer. *Indian J Nucl Med* 2020;35:299-304.
 38. van der Doelen MJ, Mehra N, van Oort IM, et al. Clinical outcomes and molecular profiling of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer patients treated with 225Ac-PSMA-617 targeted alpha-radiation therapy. *Urol Oncol* 2020;39:729.
 39. Fendler WP, Eiber M, Beheshti M, et al. PSMA PET/CT: joint EANM procedure guideline/SNMMI procedure standard for prostate cancer imaging 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:1466-1486.



Nöroendokrin Tümörlerde Alfa Peptit Reseptör Radyonüklid Tedavi

Alpha Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Neuroendocrine Tumors

© Gamze Beydağı¹, © Nalan Alan Selçuk¹, © Levent Kabasakal^{1,2}

¹Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Peptid reseptör radyonüklid tedavisinin yaygın kullanımı, nöroendokrin tümör tanılı olgularda sağkalımı ve yaşam kalitesini iyileştirmiştir. Bu sonuçlara rağmen, agresif tümörlerde tedavi direnci görülebilmektedir. Alfa partikül yayıcı radyoelement ile işaretli somatostatin türevlerinin kullanımı dirençli olgularda umut verici bir alternatif olabilir. Mevcut olan alfa partikül yayıcı radyoelementler arasında, Ac-225 özellikle fiziksel ve radyokimyasal özellikleri açısından en uygun aday olarak ortaya çıkmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Nöroendokrin tümör, peptid reseptör radyonüklid tedavi, Ac-225 DOTATATE

Abstract

Extensive use of peptide receptor radionuclide therapy has improved survival and quality of life in patients with neuroendocrine tumor. Even though these results, treatment resistance can be observed in aggressive tumors. The usage of somatostatin derivatives labeled with alpha particle emitting radioelement may be a promising alternative in resistant patients. Among the available alpha particle emitting radioelements, Ac-225 emerges as one of the most suitable candidate, especially in terms of its physical and radiochemical properties.

Keywords: Neuroendocrine tumor, peptide receptor radionuclide therapy, Ac-225 DOTATATE

Giriş

Nöroendokrin tümörler (NET), düşük proliferasyon gösteren nöroendokrin neoplazmlardır (NEN). En sık gastroenteropankreatik sistem ve akciğerden kaynaklanır, ancak NEN hemen hemen her dokuda tanımlanmıştır (1). "Nöroendokrin" terimi, hem nörolojik hem de endokrin özelliklere sahip hücreleri tanımlamak için kullanılır (2). Nörolojik özellikler, monoaminleri depolayan serotonerjik nöronlarda bulunan yoğun granüllere benzer yapıların varlığına dayanmaktadır (3); endokrin özellikler, bu araçların sentezi ve salgılanmasına işaret eder (4). Tüm malignitelerin sadece %0,5'ini oluşturan NET'ler nadir olarak kabul edilir, ancak son yıllarda birçok epidemiyolojik çalışmada insidans/prevalansın arttığı gösterilmiştir (5,6,7). NET'ler için erken evre

cerrahi, ilk tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir. Ancak hastalığın başlangıcında klinik olarak sessiz seyretmesi nedeniyle hastaların yaklaşık %50'sinde ileri evreye kadar tespit edilememektedir (8,9,10). Bununla birlikte, metastatik hastalıkta, uzun etkili somatostatin analogları, tirozin kinaz inhibitörü olan sunitinib ve mTOR inhibitörü olan everolimus dahil olmak üzere birkaç etkili tedavi seçeneği vardır (11,12,13,14).

Peptid Reseptörü Radyonüklid Tedavisinin Tarihçesi

NET grubu heterojenitesine rağmen somatostatin reseptörlerini (SSTR) ifade etme eğilimi içerisindedir (15). Beş SSTR alt tipi tanımlanmıştır (SSTR1'den SSTR5'e), SSTR2 diferansiye NET'lerde en sık rastlanandır (16). SSTR ifadesinin keşfiyle, somatostatin bazlı peptid reseptör radyonüklid tedavi (PRRT) uygulamaları

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Arş. Gör. Gamze Beydağı, Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: gamzebeydagi@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-7187-7203



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

kullanıma girmiştir. PRRT, terapötik amaçlar için beta veya alfa partikül yayan bir radyoelement ile işaretlenmiş bir vektör molekülünün uygulanmasından oluşur. İlk PRRT, 1990'ların ortalarında, In-111 DTPA-octreotid (Octreoscan®) ile gerçekleştirilmiştir. In-111'in, 2,8 günlük yarı ömür ve auger elektronu ile tedavi etkinliği sağlaması; doku penetrasyonunun yetersiz kalmasıyla tedavi yanıtının kötü olmasına neden olmuştur (17,18,19). Ardından Y-90 DOTATOC ile gerçekleştirilen PRRT'lerde, hastalık progresyonunun durdurulduğu ve nöron-spesifik enolaz gibi tümör belirteçlerin düştüğü gözlenmiştir (20,21,22). DOTATOC ile gerçekleştirilen görüntülemenin Octreoscan'a göre üstün tanısal hassasiyet gösterdiği, bunun Y-90 ve Lu-177 ile etiketlendiğinde SSTR-pozitif NET'leri tedavide umut verici olduğu saptandı. DOTATATE ise 1998'de geliştirildi ve daha önce tanımlanan somatostatin analoglarına kıyasla SSTR2'ye daha yüksek bir afinitesi olduğu ve pankreatik tümör hücrelerinde daha yüksek tutulum gösterdiği bulundu (23). NETTER-1 çalışması SSTR (+) inoperabl metastatik intestinal NET tanılı 229 hastayı içeriyordu. Hastalar, ya SST analogu ve PRRT veya yalnızca yüksek doz SST analogu tedavisi alanlar olmak üzere randomize edildi. Bu çalışmada Lu-177 DOTATATE ile tedavi edilen hastalarda tahmini medyan progresyonsuz sağkalımı 40 ay, 60 mg oktreatid-LAR ile tedavi edilen hastaların ise yalnızca 8,4 ay olarak hesaplanmıştır (24). Lu-177 DOTATATE tedavisinin onayı, Eylül 2017'de Avrupa'da Avrupa İlaç Ajansı tarafından, Ocak 2018'de ise Gıda ve İlaç İdaresi tarafından verildi (25). Yirmi yıllık deneyimden sonra, PRRT'nin etkinliği destekleyen artan sayıda kanıt vardır (26,27).

Yüksek SSTR ifadesine rağmen, önemli sayıda hastada Lu-177 DOTATATE (24,26,27,28) ile yoğun tedaviden sonra tedavi direnci gelişmektedir. Hedefe yönelik alfa partikül yayıcı PRRT (alfa PRRT), beta yayıcılara alternatif bir tedavi seçeneği olarak ortaya çıkmıştır.

Genel Bilgiler

Alfa partikülü, iki proton ve iki nötrondan oluşan $^4\text{He}^{+2}$ atomudur. Alfa partiküllü yayıcı ajanların kanser tedavisi için kullanılmasının, beta partiküllü yayıcı ajanlara göre iki avantajı mevcuttur. Yalnızca birkaç hücre çapındaki (<100 μm) doku menzili, çevredeki sağlıklı dokuyu korurken hedef kanser hücrelerinin seçici ablasyonuna izin verir. Ek olarak, beta partikül yayıcı ajanlarla karşılaştırıldığında daha yüksek lineer enerji transferi (LET) (50-230 keV/ μm) sayesinde DNA çift sarmal kırıklarına yol açarak oksijenasyon ve hücre siklusundan bağımsız olarak sitotoksik etki yaratabilmektedir (29,30,31). Alfa ve beta

PRRT arasındaki bu farklar, Graf ve ark. (32) tarafından, Lu-177 veya Ac-225 ile işaretlenmiş DOTATOC ile AR42J hücrelerinde *in vitro* olarak oluşturulan DNA çift sarmal kırıklarının ölçülerek incelenmiştir. Medyan etkili doz (ED50), Ac-225 DOTATOC için 48 saat sonrası 14 kBq/mL ve onun Lu-177 analogu için 10 MBq/mL olarak hesaplanmıştır (yani 714 kat daha yüksek) (32).

Üretim sorunları, yarı ömür, maliyet ve onları uygun bir vektöre stabil bir şekilde bağlanma problemleri sebebiyle; alfa radyonüklidlerinin sadece birkaç tıbbi olarak ilgili ve potansiyel klinik kullanım için kullanılabilir. Bunlar arasında At-211, Bi-212, Bi-213, Ac-225, Ra-223, Pb-212, Th-227 ve Tb-149 bulunmaktadır (33). Alfa partiküllü yayıcı radyonüklidlerin arasında, jeneratör türevli radyonüklid Ac-225 (ve kız ürünü Bi-213) özellikle umut verici olarak kabul edilir. 9,9 günlük bir yarı ömre sahip saf bir α -yayıcı olarak, Ac-225'in, stabil Bi-209'a bozunma zincirinde yedi radyonüklid kız ürünü üretir. Bu bozunma sonucu, toplam dört alfa, üç beta partikülü ve iki gama emisyonu ortaya çıkar. Bu nedenle, Ac-225 nanojeneratör veya *in vivo* jeneratör olarak sınıflandırılır (34). Görece uzun yarı ömrü, bozunma zincirindeki çoklu alfa partikül emisyonları ve hızlı bir şekilde stabil Bi-209'a bozunması sebepleriyle Ac-225, alfa PRRT için büyük potansiyele sahiptir (35).

Endikasyonlar

Cerrahi şansını kaybetmiş; somatostatin analogu, beta PRRT, tirozin kinaz inhibitörü, mTOR inhibitörü ve/veya kemoterapi altında progrese olan veya bu tedavilerin çeşitli sebeplerle uygun görülmediği, semptomatik yanıtı rağmen görüntüleme yanıtı alınamamış olgular için alfa PRRT endikedir. Metastatik feokromasitoma ve paraganglioma tanılı olgularda da alfa PRRT etkinliği gösterilmiştir (36).

Hasta Seçim Kriterleri

- 2022 Dünya Sağlık Örgütü Sınıflaması'na göre Grade I-II NET ve seçilmiş Grade-III NET'ler
- SSTR görüntülemesinde tümör aktivite tutulumunun karaciğere eş veya karaciğerden daha yüksek olması
- İleri evre (inoperable veya metastatik) hastalık varlığı
- En az 3-6 ay yaşam beklentisi
- Karnofski performans skalasının (KPS) %50'den büyük olan olgular alfa PRRT için uygundur.

Kontraendikasyonlar

- Hamile olan veya laktasyona devam eden hastalar;
- Böbrek fonksiyonlarında azalma [glomerül filtrasyon hızı (GFR) <40 mL/dk],

- Hematolojik fonksiyonlarda bozulma (hemogloblin <7 gr/dL, trombosit <75x10⁹/L, lökosit <2x10⁹/L),
- Karaciğer fonksiyonlarında azalma (total bilirubin değerinin normalin 3 katından daha fazla olması, albümin <3 g/L, protrombin zamanınının 1,5 katın üzerinde uzamış olması)
- New York Kalp Derneği (*New York Heart Association* - NYHA) sınıf III veya IV kalp yetmezliği saptanan olgular için alfa PRRT kontraendikedir.

Uygulama Yöntemi

Tedavi ulusal standartlara uygun radyonüklid tedavi odalarında uygulanır. İnkontinansı olan veya üretral kateteri mevcut olan hastaların yatırılması uygundur. Radyofarmasötik, yavaş enjeksiyonla 5 dakikada periferik intravenöz yolla bolus şekilde uygulanır. Enjekte edilen aktivitenin 100-120 kBq/kg olarak hesaplanması ve steril salin solüsyonuyla 5-6 mL'ye tamamlanması önerilir (37).

Böbrek toksisitesinin azaltılması amacıyla aktivite enjeksiyonundan 30 dakika önce başlayarak 4 saat boyunca toplam 1000 mL %2,5 arjinin ve %2,5 lizin amino asit solüsyonu uygulanması (tek gün 50 g. protokolü) önerilmektedir. Bunun dışında 3 gün 25 g., 3 gün 50 g. amino asit ve tek gün 50 g amino asit ve süksinil jelatin (Gelofusine®) kombine protokolleri de mevcuttur (38). Kardiyak yetmezliği olan hastalarda yüksek volümlü aminoasit uygulamalarından kaçınılmalıdır. Tedaviden 30 dakika önce bulantıyı önlemek amacıyla Serotonin 5-HT3 reseptör antagonistleri (8 mg ondansetron) uygulanır.

Kan basıncı, ateş ve nabız hızı gibi yaşamsal belirtileri kaydetmek için hastalar 5 saat boyunca her 60 dakikada bir gözlemlenir. Karsinoid sendrom, hipotansiyon, hipertansiyon, diyare, hipokalemi, aklorhidri sendromu veya elektrolit bozukluğu olan hastalar tedavi sırasında ve sonrasında daha kısa aralıklarla izlenmelidir. Ayrıca hastalar 24 saat boyunca herhangi bir ağrı, kusma ve mide bulantısı şikayeti açısından izlenir.

Tedavi öncesi uzun etkili somatostatin analoglarını 4-6 hafta önce; kısa etkili olanlar ise 24 saat öncesinde kesilmesi önerilmekle birlikte alfa partikül yayıcı ajanların temini ile ilgili kısıtlamalar nedeniyle bu planlamalar her zaman yapılamaz. Ayrıca bu konuda net bir görüş birliği de bulunmamaktadır.

Tedaviler 6-8 hafta aralıkla tekrarlanabileceği bildirilmiştir (39).

Tedavi Görüntülemesi

Hem tüm vücut hem de tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) taraması için yüksek enerjili genel amaçlı kolimatörler kullanılır. Her iki tarama da %20

pencere genişliği ile 218-keV ve 440-keV foton enerjileri kullanılarak elde edilir. SPECT/bilgisayarlı tomografi (BT) taraması, 64 × 64 matris kullanılarak 60 saniye boyunca 60 projeksiyonla elde edilir (40,41). Rasheed ve ark. (42) Ac-225 için gama ışını spektrumuna odaklanarak daha yüksek sayım yoğunluğuna sahip 78-keV'de ek bir üçüncü foton enerjisini göstermiştir ancak kullanılabilirliğini gösteren literatür sınırlıdır (42). Tedavilerin uygulanmasından 4 veya 24 saat sonra tüm vücut görüntüleri elde edilir.

Dozimetri

Düşük gama ışın abandansı ve Ac-225 bozunma zincirindeki beta emisyonlara bağlı Bremsstrahlung ışınları dozimetri ölçümünü engeller. Bu nedenle, mevcut klinik alfa PRRT araştırmaları, büyük ölçüde mevcut Lu-177 tedavilerinin ekstrapolasyonunu kullanmaktadır (43,44,45). Ne yazık ki, dozimetri hesaplaması terapötik potansiyele sahip çoğu alfa emisyonlu radyonüklid için mümkün değildir.

Radyofarmasötik Kalite Kontrolü

Kalite kontrol, solvent olarak 0,05 M sitrik asit ile silika jel üzerinde ince tabaka kromatografisi ile belirlenir. Kırk beş dakika sonra şeridin üst ve alt kısımlarında Fr-221'in 218-keV'lik gama emisyonunun aktivitesi ölçülür. Hesaplanan radyokimyasal saflığın 45 dakikalık işaretlemeden sonra %95'in üzerinde olması beklenir. Yeditepe Üniversitesi Hastanesinde Ac-225 DOTATATE'in salinde 5 saat inkübasyon sonrası *in vitro* ve hastaların tedavi sonrası 10. dakikada alınan kan ve 3. saatte idrar örnekleri ile *in vivo* stabiliteyi ters fazlı yüksek basınçlı sıvı kromatografisinde (RP-HPLC) değerlendirdik. Her bir analizde Ac-225 DOTATATE'e ait tek bir radyoaktivite piki izlendi ve serbest Ac-225 aktivitesi anlamlı değildi.

Tedavi Yanıtı

Güncel çalışmalarda RECIST1.1 ve mRECIST kriterlerini baz alarak görüntü tedavi yanıtı değerlendirilse de henüz tam anlamıyla bir değerlendirme kriteri bulunmamaktadır. Muhtemelen henüz birçok değerlendirme spekülasyondan öteye geçememektedir. Hastaların performans durumlarını KPS ve Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performans durumu ölçekleri kullanılarak değerlendirilir. Kratochwil ve ark. (30) çalışmasında, Y-90/Lu-177 DOTATOC tedavilerine refrakter NET tanılı 8 hastanın intraarterial Bi-213 DOTATOC ile tedavi yanıtları RECIST (Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri) görüntüleme kriterlerine göre 1'inde tam, 2'sinde kısmi yanıt ve 3'ünde stabil hastalık olarak belirlendi (30). Ballal ve

ark. (39) çalışmalarında NET tanılı 32 hastanın üç kür Ac-225 DOTATATE (100 kBq/kg) ile tedavisi sonrası elde edilen tedavi yanıtları, %37,5'inde kısmi yanıt ve %62,5'inde ise stabil hastalık olarak değerlendirildi. Aynı grubun yakın tarihli çalışmasında NET tanılı 91 hastaya Ac-225 DOTATATE ile birlikte radyoduyarlılaştırıcı olarak kapesitabin tedavisi verilmiş ve hastaların %2,5'inde tam yanıt, %48'inde kısmi yanıt, %29 stabil hastalık ve %20,2'sinde progresyon görülmüştür (46). Ayrıca 24 aylık takip süresince genel sağkalım (GS) belirlenememiş ancak 24 aylık GS olasılığı %70 bulunmuştur. Yirmi dört aylık progresyonsuz sağkalım olasılığı ise %67,5 bulunmuş ve kemik metastazı kötü prognozla ilişkilendirilmiştir. Yadav ve ark. (36) çalışmasında, 9 Feokromasitoma/Paraganglioma tanılı olgunun Ac-225 DOTATATE tedavisi sonrası hastalık kontrol oranı %87,5 olarak hesaplanmıştır. Ac-225 DOTATATE tedavisi alan 10 NET ve 1 paraganglioma tanılı toplam 11 hastayı dahil ettiğimiz çalışmamızda ise hastaların %44,4'ünde kısmi yanıt, %44,4'ünde stabil hastalık ve %11'inde ise progresyon olmak üzere hastalık kontrol oranını %89, progresyonsuz sağkalım süresi ise 12 ay olarak hesaplandı (Şekil 1).

Yan Etkiler

Tedaviye bağlı advers olaylar Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar İçin Ortak Terminoloji Kriterleri (CTCAE) 5.0 versiyonu ile değerlendirilmektedir.

Heidelberg grubu hematotoksosite ve nefrotoksosite sonuçlarını 5 yıllık izlem verileri ile incelemiştir (47). Otuz dokuz hastada gerçekleştirilen tedavide, tek seferlik tedavi aktiviteleri >40 MBq veya 4 ayda bir tekrarlanan >20 MBq Ac-225 DOTATOC döngülerinden sonra grade 3 ve üstü akut hematolojik toksisite gözlemlenmiştir. İkincil myeloproliferatif hastalık durumu belirtilmemiştir. Ortalama yıllık eGFR kaybı 8,4 mL/dk (%9,9) olmuştur ve tedaviye bağlı böbrek yetmezliği, 39 hastadan 2'sinde (>4 yıl aralıktan sonra) görülmüştür. Çalışmalarında, 4 aylık aralıklarla uygulanan ve toplam aktiviteleri 60 ila 80 MBq'e kadar olan her bir döngü için yaklaşık 20 MBq tedavi aktivitesinin güvenli olarak kabul edilebileceği ve grade 3-4 hematotoksisitenin önüne geçilebileceği sonucuna varmışlardır.

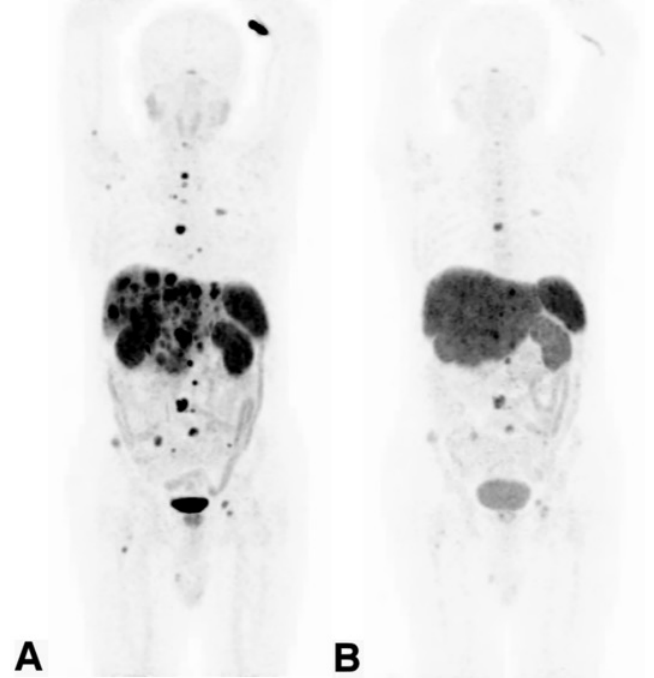
Diğer bir çalışma daha önce Lu-177/Y-90/In-111 tedavi öyküsü olmayan yirmi hasta dahil edilmiştir (48). Tedavi, tekli artan dozlarla Pb-212 DOTAMTATE ile başlanıp, ardından bir tümör yanıtı veya doz sınırlı toksisite gözlenene kadar bir sonraki hastalar %30 doz artışı aldı. Bu, çoklu artan doz rejimi ile takip edildi. Önerilen faz 2 doz rejimi, 8 haftalık aralıklarla intravenöz olarak uygulanan 4 döngü 2,50 MBq/kg (67,6 mCi/kg)

Pb-212 DOTAMTATE'den oluştu. On hasta en yüksek doz olan 2,50 MBq/kg/döngü (67,6 mCi/kg/döngü) aldı. Tedavi iyi tolere edildi ve en yaygın tedaviye bağlı advers olaylar bulantı, yorgunluk ve alopesi (saç dökülmesi) oldu. Ciddi tedaviye bağlı advers olaylar çalışma ilacı ile ilgili değildi ve hiçbir hasta tedavi gecikmesi veya doz azaltılması gerektirmedi.

Yeditepe Üniversitesi'nin 11 hastayı kapsayan Ac-225 DOTATATE tedavi grubunda herhangi grade 3-4 toksisite gözlemlenmedi. Çalışmamızda Ga-68 DOTATATE pozitron emisyon tomografisi (PET)/BT çekimlerinde parotis glandının tedavi öncesi ve sonrası aktivite tutulumunda istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmedi. Hastaların hiçbirinde ağız kuruluğu şikayeti mevcut değildi.

Hastalık Takibi

Metastatik NET tanılı olgularda tedavi yanıtının hangi aralıklarla değerlendirileceği hastanın klinik



Şekil 1. Uzun etkili somatostatin analogları, karaciğer metastazlarına 2 kür intraarterial Y-90 tedavisi, 12 kür Lu-177 DOTATATE, mTOR inhibitörü ve çoklu seri kemoterapiler altında progrese akciğer NET tanılı olguya Yeditepe Üniversitesi Hastanesi'nde Ac-225 DOTATATE tedavisi uygulanmıştır. Olgunun tedavi öncesi (A) ve sonrası (B) Ga-68 DOTATATE PET/BT'den elde edilen maksimum yoğunluk projeksiyonu (MIP) görüntülerinde parsiyel tedavi yanıtı görülmektedir
PET: Pozitron emisyon tomografisi, BT: Bilgisayarlı tomografi, NET: Nöroendokrin tümör

Tablo 1. Alfa PRRT klinik çalışmalarına genel bakış

Radyofarmasötik	Hasta sayısı/tanı	Kür sayısı/uygulanan aktivite	Tedavi yanıtı	Toksosite	OS/PFS
Bi-213 DOTATOC (30) (intrarterial)	8/NET	1-5/3,3-20,8 GBq (kümülatif)	%17 TY, %33 PY, %50 SH	Akut grade 3-4 toksisite bildirilmemiş	*
Ac-225 DOTATOC (47)	39/çeşitli maligniteler**	1-5/<15-70 MBq	*	Tek kür <40 MB /4 ay aralıklarla <20 MBq hematotoksosite görülmemiş. %5 kronik böbrek yetmezliği	*
Ac-225 DOTATATE (39)	32/GEP-NET	1-5 / 7,7-44,4 MBq (kümülatif)	%37,5 PY, %67,5 SH	Grade 3-4 toksisite yok	*
Ac-225 DOTATATE (36)	9/paraganglioma	2-9/15,54-86,6 MBq (kümülatif)	%50 PY, %37,5 SH, %12,5 PH	Grade 3-4 toksisite yok	*
Ac-225 DOTATATE (46)	91/GEP-NET	1-10/6-100 MBq (kümülatif)	%2,5 TY, %48,1 PY, %29,1 SH, %20,2 PH	%1 Grade 3 trombositopeni	1 yıllık olasılığı OS=%70,8, PFS=67,5
Pb-212 DOTAMTATE (48)	20/NET	1-4/81-873 MBq (kümülatif)	%80 objektif radyolojik yanıt	Doz kısıtlayıcı toksisite saptanmadı.	*
Ac-225 DOTATATE***	11/paraganglioma ve NET	1-3/7,5-8,95 MBq (her bir kürde)	%44,4 PY, %44,4 SH, %11 PH	Grade 3-4 toksisite yok	PFS=12 ay

NET: Nöroendokrin tümör, TY: Tam yanıt, PY: Parsiyel yanıt, SH: Stabil hastalık, PH: Progresif hastalık, GEP-NET: Gastroenteropankreatik nöroendokrin tümör, OS: Genel sağkalm, PFS: Progresyonsuz sağkalm, PRRT: Peptid reseptör radyonüklid tedavi

* Belirtilmemiştir

** NET, nöroendokrin karsinom, medüller tiroid karsinomu, merkel hücreli karsinom, paraganglioma, nöroendokrin prostat kanseri

*** Yeditepe Üniversitesi tecrübesi

bulguları, tümör yükü ve fonksiyone tümörlerde ortaya çıkan semptomlara göre değişiklik göstermekle birlikte PRRT'de yanıt değerlendirmesi ENETS ve ortak IAEA, EANM ve SNMMI Kılavuzları'na göre tedaviden 3 ay sonra önerilmektedir (38,49). Görüntüleme yanıtları, konvansiyonel BT'ye göre progresif hastalığı tespit etme başarısı daha yüksek olduğundan Ga-68 DOTATATE/TOC/NOC PET/BT ile değerlendirilmelidir (50). Tedavi sonrası Ga-68 DOTATATE PET/BT'de SSTR ifadesi göstermeyen yeni bir lezyon saptanması ve/veya RECIST1.1/mRECIST kriterlerine göre tedavi yanıtı ile uyumsuz SSTR ifadesi saptanması durumunda florodeoksiglukoz PET/BT ile yeniden görüntüleme yapılması önerilir. Avrupa Onkoloji Derneği kılavuzları, PRRT sonrasında 3 aylık aralıkla görüntülemelerin yapılmasını önermektedir (51). Anatomik yanıtı değerlendirmek amacıyla 3-6 ay aralıklı seri ultrason ve/veya erken arteriyel fazı da içeren kontrastlı BT ve manyetik rezonans görüntülemelerinin yapılması önerilmektedir (52).

Bunun dışında tümör markerları, kilo kaybı-artışı, karsinoid sendrom ile uyumlu bulgular, hastanın performansı ile ilişkili değerlendirmeler (KPS ve ECOG) ve yaşam kalitesi ile ilgili skorlamalar (örneğin; EORTC

QLQ-C30) değerlendirilmelidir (49). Toksikite profilini değerlendirmek amacıyla alfa PRRT sonrası her 2-4 haftada bir tam kan sayımı, 4 haftada bir karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri rutin olarak takip edilmelidir. Ara kontrollerde CTCAE v5.0 kriterlerine göre ilerleyici grade ≥ 3 toksisite saptanan olgularda hastanın kliniğine ve etkilenme derecesine göre tedavinin geciktirilmesi veya tamamen durdurulması önerilir.

Sonuç

Çalışmaların sonuçları, Ac-225 DOTATATE başta olmak üzere alfa PRRT'nin metastatik NET tanılı hastalarda umut verici sonuçları olduğunu göstermiştir. NET tanılı olgularda alfa PRRT'nin etkinliğinin gösterilmesinde daha çok prospektif, çok merkezli, randomize kontrollü çalışmalar gereklidir.

Kaynaklar

1. Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature. *Endocr Relat Cancer* 2020;27:211-218.
2. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:75-90.

3. Scalettar BA, Jacobs C, Fulwiler A, et al. Hindered Submicron Mobility and Long-Term Storage of Presynaptic Dense-Core Granules Revealed by Single-Particle Tracking. *Dev Neurobiol* 2012;72:1181-1195.
4. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors. *Endocr Rev* 2004;25:458-511.
5. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80(Suppl 1):3-7.
6. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol* 2011;29:934-943.
7. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3:1335-1342.
8. Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
9. Norton JA, Warren RS, Kelly MG, Zuraek MB, Jensen RT. Aggressive surgery for metastatic liver neuroendocrine tumors. *Surgery* 2003;134:1057-1063.
10. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer* 2003;97:934-959.
11. Pape UF, Perren A, Niederle B, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with neuroendocrine neoplasms from the jejunum-ileum and the appendix including goblet cell carcinomas. *Neuroendocrinology* 2012;95:135-156.
12. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
13. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:514-523.
14. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-513.
15. Hankus J, Tomaszewska R. Neuroendocrine neoplasms and somatostatin receptor subtypes expression. *Nucl Med Rev* 2016;19:111-117.
16. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001;28:836-846.
17. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [¹¹¹In-DTPA] octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med* 2002;32:110-122.
18. Buscombe JR, Caplin ME, Hilson AJ. Long-term efficacy of high-activity ¹¹¹In-pentetreotide therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2003;44:1-6.
19. Feijtel D, de Jong M, Nonnekens J. Peptide Receptor Radionuclide Therapy: Looking Back, Looking Forward. *Curr Top Med Chem* 2020;20:2959-2969.
20. Otte A, Jermann E, Behe M, et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med* 1997;24:792-795.
21. Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results. *Eur J Nucl Med* 1999;26:1439-1447.
22. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EU, Herrmann R, Maecke HR. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* 1998;351:417-418.
23. de Jong M, Breeman WA, Bernard BF, et al. [¹⁷⁷Lu-DOTA(0),Tyr3] octreotate for somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy. *Int J Cancer* 2001;92:628-633.
24. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
25. Hennrich U, Kopka K. Lutathera®: The First FDA- and EMA-Approved Radiopharmaceutical for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)* 2019;12:114.
26. Sabet A, Biersack HJ, Ezziddin S. Advances in Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *Semin Nucl Med* 2016;46:40-46.
27. Demirci E, Kabasakal L, Toklu T, et al. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update. *Nucl Med Commun* 2018;39:789-796.
28. Ambrosini V, Kunikowska J, Baudin E, et al. Consensus on molecular imaging and theranostics in neuroendocrine neoplasms. *Eur J Cancer* 2021;146:56-73.
29. Lassmann M, Eberlein U. Targeted alpha-particle therapy: Imaging, dosimetry, and radiation protection. *Ann ICRP* 2018;47:187-195.
30. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. ²¹³Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:2106-2119.
31. Pouget JP, Constanzo J. Revisiting the radiobiology of targeted alpha therapy. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:692436.
32. Graf F, Fahrner J, Maus S, et al. DNA Double Strand Breaks as Predictor of Efficacy of the Alpha-Particle Emitter Ac-225 and the Electron Emitter Lu-177 for Somatostatin Receptor Targeted Radiotherapy. *PLoS One* 2014;9:e88239.
33. Kim YS, Brechbiel MW. An overview of targeted alpha therapy. *Tumor Biol* 2012;33:573-590.

34. McDevitt MR, Ma D, Lai LT, et al. Tumor therapy with targeted atomic nanogenerators. *Science* 2001;294:1537-1540.
35. Scheinberg DA, McDevitt MR. Actinium-225 in targeted alpha-particle therapeutic applications. *Curr Radiopharm* 2011;4:306-320.
36. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Bal C. Efficacy and safety of 225Ac-DOTATATE targeted alpha therapy in metastatic paragangliomas: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;49:1595-1606.
37. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Giesel FL, et al. 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2016;57:1941-1944.
38. 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.
39. Ballal S, Yadav MP, Bal C, Sahoo RK, Tripathi M. Broadening horizons with 225Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to 177Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:934-946.
40. Ackerman NL, Graves EE. The potential for Cerenkov luminescence imaging of alpha-emitting radionuclides. *Phys Med Biol* 2012;57:771-783.
41. Ocak M, Toklu T, Demirci E, Selçuk N, Kabasakal L. Post-therapy imaging of 225Ac-DOTATATE treatment in a patient with recurrent neuroendocrine tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:2711-2712.
42. Rasheed R, Usmani S, Naqvi SAR, Alkandari F, Marafi F. Alpha Therapy with 225Actinium Labeled Prostate Specific Membrane Antigen: Reporting New Photopeak of 78 Kilo-electron Volts for Better Image Statistics. *Indian J Nucl Med* 2019;34:76-77.
43. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225Ac-PSMA-617: Dosimetry Estimate and Empiric Dose Finding. *J Nucl Med* 2017;58:1624-1631.
44. Kratochwil C, Giesel FL, Stefanova M, et al. PSMA-targeted radionuclide therapy of metastatic castrationresistant prostate cancer with 177Lu-Labeled PSMA-617. *J Nucl Med* 2016;57:1170-1176.
45. Kabasakal L, AbuQbeitah M, Aygün A, et al. Pre-therapeutic dosimetry of normal organs and tissues of 177Lu-PSMA-617 prostate-specific membrane antigen (PSMA) inhibitor in patients with castrationresistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42:1976-1983.
46. Ballal S, Yadav MP, Tripathi M, Sahoo RK, Bal C. Survival Outcomes in Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumor Patients receiving Concomitant 225Ac-DOTATATE Targeted Alpha Therapy and Capecitabine: A Real-world Scenario Management Based Long-term Outcome Study. *J Nucl Med* 2023;64:211-218.
47. Kratochwil C, Apostolidis L, Rathke H, et al. Dosing 225Ac-DOTATOC in patients with somatostatin-receptor-positive solid tumors: 5-year follow-up of hematological and renal toxicity. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;49:54-63.
48. Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, et al. Targeted α -Emitter Therapy with 212Pb-DOTAMTATE for the Treatment of Metastatic SSTR-Expressing Neuroendocrine Tumors: First-in-Humans Dose-Escalation Clinical Trial. *J Nucl Med* 2022;63:1326-1333.
49. Arnold R, Chen YJ, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: followup and documentation. *Neuroendocrinology* 2009;90:227-233.
50. Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. 68Ga-DOTATyr3-octreotide PET for assessing response to somatostatinreceptor-mediated radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2009;50:1427-1434.
51. Oberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl 5):223-227.
52. Ricke J, Klose KJ, Mignon M, Oberg K, Wiedenmann B. Standardisation of imaging in neuroendocrine tumours: results of a European delphi process. *Eur J Radiol* 2001;37:8-17.



Prostat Kanserinin Ağrılı Kemik Metastazlarında Radyum-223 ile Radyonüklid Tedavi

Radium-223 for the Treatment of Painful Bone Metastases in Castration-resistant Prostate Cancer

Elif Özdemir

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Radyum-223 kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan bir alfa radyonüklid terapi olup, güncel klinik endikasyonu, bilinen visceral metastazı olmayan semptomatik kemik metastazlı kastrasyon dirençli prostat kanseridir. Faz 3 ALSYMPCA çalışması ile bilinen visceral metastazı olmayan semptomatik kemik metastazlı kastrasyon dirençli prostat kanseri hastaları Radyum-223 ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Radyum-223 Dichlorid ile plaseboya göre sağkalımda anlamlı fark izlenmiştir (medyan genel sağkalım 14,9 ay vs. 11,3 ay). Radyum-223 ile ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen sürenin de daha uzun olduğu görülmüştür (medyan süre 15,6 ay vs. 9,8 ay). Bu derlemede Radyum-223 tedavisinin güncel kılavuzlardaki konumu değerlendirme, kritik çalışmaların sonuçlarını tartışmak ve devam eden çalışmaları değerlendirmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Radyum-223, kemik metastazı, prostat kanseri

Abstract

Radium-223 dichloride is an alpha radionuclide therapy and approved for the treatment of castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases and no known visceral metastatic disease. In the phase 3 ALSYMPCA trial, patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with symptomatic bone metastases and no known visceral metastases were randomly assigned to receive Radium-223 or placebo. Radium-223 Dichloride significantly improved overall survival compared with placebo (median overall survival 14.9 vs. 11.3 months). Radium-223 significantly prolonged the time to the first SRE compared with placebo (median 15.6 vs. 9.8 months). This review aims to evaluate the position of Radium-223 treatment in current guidelines, to discuss the results of key studies and review ongoing studies.

Keywords: Radium-223, bone metastases, prostate cancer

Giriş

İskelet sistemi pek çok tümörün sık metastaz yaptığı alanlardan olup; kemik metastazı tümör hücreleri, kemik hücreleri ve tümör mikro çevresi arasında kompleks etkileşimler sonrası gelişir (1). Primer tümörden ayrılan tümör hücreleri sistemik dolaşıma geçer ve kemik iliği kapillerlerini aşarak kemik iliği boşluğuna ekstrasvaze olur (1,2,3). Kemik metastazları onkolojik hastalarda önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ağrı, patolojik kırıklar,

spinal kord kompresyonu ve sağkalımda azalmaya neden olur. Tedavide analjezikler, sistemik kemoterapi seçenekleri, hormonoterapi, radyoterapi, radyonüklid tedaviler, lokal girişimsel tedaviler veya cerrahi tedavi alternatifleri primer tümör tipi, metastaz bölgesi, metastazların yaygınlığına göre tek veya kombine kullanılmaktadır.

Prostat kanseri erkeklerde ikinci sıklıkta izlenen tümörler olup, tedavi evre ve hastalığın agresifliğine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Elif Özdemir, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: elifozdemir@ybu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9142-8752



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

göre belirlenmektedir. En sık iskelet sistemi metastazları izlenmektedir ve sıklıkla aksiyel iskelet tutulmaktadır. Bu derlemede prostat kanserinin ağırlı kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan radyonüklid tedavilerden biri olan Radyum-223 tedavisi klinik araştırma sonuçları ve devam eden çalışmalar ışığında güncel kılavuzların rehberliği ile değerlendirilecektir.

Radyum-223 ile Radyonüklid Tedavi

Radyonüklid tedavilerin tarihçesi Henri Becquerel ve akademiye karşı verdiği mücadele ve araştırma tutkusunu ile günümüzün kadın akademisyen ve bilim insanlarının ilham kaynağı olan Marie Curie'nin radyoaktiviteyi keşfetmesinden sonra 1900'lerin başında başlamaktadır. 1901 yılında Becquerel'in cebinde taşıdığı radyum tüpüne bağlı olarak ciddi deri enflamasyonu gelişmesi Henri Alexandre Danlos ve Eugene Bloch tarafından radyumun tüberkülozun deri lezyonlarında tedavi amaçlı kullanımının önünü açmıştır. Takiben 1903'te Alexander Graham Bell radyum kaynaklarını tümör içi veya yakınına yerleştirerek radyoaktiviteyi tedavi amaçlı kullanmış, 1913 yılında ise Frederick Proeschler radyumun çeşitli hastalıklarda intravenöz yolla uygulandığı ilk çalışmayı yayınlamıştır (4). Beta emisyonu yapan radyonüklidlerle kemik ağrı palyasyonu için uzun yıllardır kullanılan Fosfor-32 (P-32), Stronsium-89 (Sr-89), Rhenium-186 hidroksietilidendifosfonat (Re-186 HEDP), Samarium-163 etilendiamin tetrametilen-fosfonat (Sm-153 EDTMP) gibi ajanlara ek olarak son yıllarda bir diğer beta ajan olan Lutetium-177 EDTMP'de kullanılmaktadır (5). Alfa emisyonu yapan ajanlardan ise kemik metastazları için kullanılan onaylı tek radyonüklid Radyum-223'tür. Radyum-223 kalsiyuma benzer özellikte, alfa emisyonu yapan bir radyonüklid olup, kemik döngüsünün yüksek olduğu kemik metastazlarında mineral dokuda tutulum gösterir. Kemik metastazında ve çevresindeki yeni kemik dokusunda hidroksiapatit kristalleri ile birleşen radyum, alfa radyasyon ile DNA'da çift sarmal kırıklara neden olarak kemik metastazlarında sitotoksik etkiye neden olur.

Radyum-223 Diklorid (radyum-223, Xofigo®) ilk uygulanan alfa tedavi olup, semptomatik kemik metastazlı prostat kanseri hastalarında kemiğe spesifik hedeflendirilmiş bir tedavi ajanıdır (6,7). Radyum-223 Diklorid Avrupa İlaç Ajansı (European Medicines Agency - EMA), Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration – FDA) ve ülkemizde Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) tarafından kastrasyon dirençli prostat kanserinin ağırlı kemik metastazlarının tedavisi için onay almıştır.

Radyum-223 Diklorid Etki Mekanizması

Kemiğin sağlığı ve yapısal bütünlüğü osteoklastlar tarafından sürekli kemik rezorpsiyonu ve osteoblastlar tarafından yapılan sürekli kemik formasyonu ile sağlanır. Metastatik hücreler değişik sinyal yolları ile kemik mikroçevresinin farklı hücresel komponentlerini etkilemektedir. Tümör hücrelerinin osteoblastlar, osteositler, osteoklastlarla birlikte, kemik iliği kök hücreleri ve hematopoetik hücrelerle etkileşimi sonucu kompleks mekanizmalar ile kemik metastazları gelişir (8). Prostat kanserinde prostat kanseri hücreleri, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki çift yönlü pozitif feedback ile büyüme faktörleri (kemik ilişkili büyüme faktörleri ve osteolitik büyüme faktörleri) ve sitokinler salgılanarak hücreler karşılıklı uyarılır; ayrıca osteoblastlarca sekrete edilen RANKL ile osteoklast aktivitesi uyarılır. Sonuçta disorganize yapıda kemik metastazları oluşur (8). Prostat kanserinin kemik metastazlarının çok büyük kısmı osteoblastik kemik metastazları görünümündedir. Radyum-223 metastatik lezyonları çevreleyen kemik yapıdaki hidroksiapatit kristallerine kalsiyum gibi tutunur. Yarı ömrü 11,4 gün olan Radyum-223 başlıca alfa emisyonu yapar ve alfa partikülünün yüksek lineer enerji transfer (LET) düzeyi ile kısa mesafede (<100 mikrometre) hücrelerde çift sarmal DNA kırığı oluşturarak sitotoksik etki gösterir. Alfa partiküllerinin yüksek enerji transferi ile birlikte kısa doku mesafesine sahip olması beta partikülleri ile karşılaştırıldığında hedef dokuda daha yüksek sitotoksik etki gösterirken kemik iliği toksisitesinin daha az olmasını sağlamaktadır (9,10). Prostat kanserinin kemik metastazlarında tümör hücreleri ile birlikte metastatik lezyon ve çevresindeki osteoblast ve osteoklastlarda da oluşan sitotoksik etki tümör büyümesi ve patolojik kemik yapının oluşumuna neden olan bu hücreler arasındaki pozitif feedback döngüsünün de önüne geçmiş olur. Preklinik çalışmalar ile radyumun tümör hücresi ile birlikte tümör mikroçevresine olan etkisinin tümör hücresi ölümü ile birlikte tümör ilişkili patolojik kemik oluşumunu da önlediği gösterilmiştir (8,9).

Hasta Seçimi ve Tedavi Protokolü

Avrupa Nükleer Tıp Derneği (European Association of Nuclear Medicine - EANM) tarafından 2018 yılında yayınlanmış olan kılavuzda Radyum-223 tedavisi için endikasyon visceral metastazı olmayan, semptomatik kemik metastazlarına sahip metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri (mKDPK) hastaları olarak tanımlanmıştır (7). mKDPK serum testesteron seviyesinin kastre düzeyde olmasına rağmen biyokimyasal ya da

radyolojik progresyon gelişmesi durumudur. mKDPK tanısında ön şart tüm sekonder hormonal manipulasyon seçeneklerinin mutlak kastrasyon düzeyinde denenmiş olmasıdır. Testesteronun kastre düzeyi <50 ng/dL ($<1,7$ nmol/L) olarak kabul edilir (11). Biyokimyasal progresyon, prostat spesifik antijen (PSA) değerinin 2 ng/dL'nin üzerinde olmak koşulu ile ardışık ölçülen üç PSA değerinin ikisinde nadir PSA değerinin %50'sinden fazla artış olmasıdır. Radyolojik progresyon ise kemik sintigrafisinde iki ya da daha fazla yeni metastaz olması ya da yumuşak doku metastazlarında Solid Tümörlerde Cevap Değerlendirme (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors - RECIST) kriterlerine göre yumuşak doku lezyonu olmasıdır. Radyum-223 tedavisi için hasta seçiminde biyokimyasal olarak ve görüntüleme yöntemleri ile kastrasyon direncinin, kemik sintigrafisinde osteoblastik kemik metastazlarının varlığının belirlenmesi ve viseral metastaz olmadığının tespiti gereklidir. Tedavi etkisinin ortaya çıkış süresi dikkate alınarak hastaların beklenen yaşam süresi değerlendirilmelidir. Beklenen yaşam süresinin 4 haftanın altında olduğu hastalarda yapılması uygun görünmemektedir.

Radyum-223'ün prospektüsünde ve EANM kılavuzunda tedavi için mutlak kontrendikasyon bulunmamaktadır. Kemik iliği rezervinin azalmış olması rölatif kontrendikasyondur (7,12). Daha önce sitotoksik kemoterapi ve/veya radyoterapi almış kemiklerde yaygın metastatik infiltrasyon olan hastalar myelotoksiste açısından dikkatle değerlendirilmelidir. Tedavi için rölatif kontrendikasyonlar ise Tablo 1'de yer almaktadır.

Tedavi 4 hafta ara ile 6 enjeksiyondan oluşur ve vücut ağırlığına göre 55 kBq/kg doz uygulanır (7). Her siklus öncesindeki 10 gün içerisinde hastanın tam kan sayımı değerlendirilmelidir. Ayrıca PSA ve serum alkalin fosfataz (ALP) düzeyleri takipte kullanılır. ALP düzeylerinde azalma tedavi yanıtını gösterir. Takipte PSA düzeylerinde değişkenlik izlenebilmekte olup, tek başına yanıt veya yanıtı belirlenemez bu nedenle tek belirteç

olarak tedaviye devam veya sonlandırma kararında kullanılmamalıdır (13). Ağrı yanıtı genellikle hızlı ortaya çıkar ama ağrı yanıtının olması veya olmaması da sağkalımı belirleyici değildir (13).

Güncel Kılavuzlara Bakış

Metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde sağkalıma etkisi olan tedavi seçeneklerine son yıllarda yenileri eklenmiş olup, farklı alternatiflerin olması nedeniyle uygun hastada, uygun zamanda, uygun tedavinin seçimi kritik önem taşımaktadır. Sağkalım etkisi olan bu tedavilerin birlikte kullanımının sinerjistik bir etki yaratması konusunda tamamlanmış ve süregelen pekçok çalışma mevcuttur. Güncel kılavuzlarda Radyum tedavisi bu alternatiflerden biri olarak yer almaktadır. "The National Comprehensive Cancer Network" (NCCN) kılavuzunda Radyum-223 tedavisinin organ metastazı olmayan kemik metastazlı prostat kanserinde 1. basamakta veya dosetaksel ve/veya yeni nesil hormon tedavisi sonrasında 2 veya 3. basamakta kullanımı önerilmektedir (14). NCCN kılavuzu androjen deprivasyon tedavisi dışında dosetaksel veya diğer tedavilerle kombinasyonunu önermemektedir. Ancak kemik koruyucu denosumab ve zoledronik asit ile birlikte kullanımı önerilmektedir.

Avrupa Üroloji Derneği (European Association of Urology - EAU) metastatik prostat kanserinde abirateron, dosetaksel, enzalutamid, olaparib, sipuleucel-T ve radyum tedavilerini kuvvetli öneri olarak sunmaktadır (15). Tedavi seçeneğinin hastanın performans durumu, semptomları, hastalığın lokalizasyonu ve yaygınlığı, genomik profil, hasta tercihi ve hormon duyarlı dönemde almış olduğu tedaviler dikkate alınarak belirlenmesi önerilmektedir. Dosetaksel sonrası progresse hastalarda da hayat uzatan tedavi seçeneklerinden biri olarak Radyum-223 tedavisi kılavuzca önerilmektedir.

Klinik Çalışmalar

ALYSMPCA Çalışması

ALYSMPCA çalışması (Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer); metastatik kastrasyona dirençli viseral organ metastazı olmayan, kemik metastazlı prostat kanseri hastalarında Radyum-223 diklorürün etkinlik ve güvenliğinin değerlendirildiği randomize çift-kör plasebo kontrollü bir çalışmadır (16). Çalışmada 921 hasta 2:1 oranında radyum ve plasebo kollarına randomize edilmiştir. Radyum kolunda hastalara 4 hafta ara ile 6 doz Radyum-223 Diklorid enjeksiyonu yapılmış olup, plasebo kolunda da aynı şekilde

Tablo 1. Radyum-223 tedavisi rölatif kontrendikasyonları

Hasta performansı	Karnofsky skoru <50 veya ECOG performans skoru >2
Kemik iliği rezervinde azalma	
Tedavi başlangıcı	Hemoglobin <10 g/L, Mutlak nötrofil sayısı $<1,5 \times 10^9/L$ Trombosit sayısı $<100 \times 10^9/L$
Takip eden tedaviler	Mutlak nötrofil sayısı $<1,0 \times 10^9/L$ Trombosit sayısı $<50 \times 10^9/L$
Fekal inkontinans (hospitalizasyon önerilir)	

plasebo uygulanmış ve her iki kolda da hastalara en iyi standart bakım verilmiştir. Çalışmanın primer sonlanım noktası genel sağkalımdır. Çalışmanın 809 hastalık ara değerlendirmesinde radyumun plaseboya göre sağkalım avantajı olduğu gösterilmiştir. Dokuz yüz yirmi bir hastalık değerlendirmede de radyum ile ölüm riskinin %30 daha az olduğu, ortalama sağkalımın ise plasebo ile karşılaştırıldığında 3,6 ay daha uzun olduğu konfirme edilmiştir (14,9 ay vs. 11,3 ay, risk oranı, 0,70; %95 güven aralığı 0,58-0,83; $p < 0,001$). Çalışmanın sekonder sonlanım noktaları ise ilk iskelet ilişkili olaya kadar geçen süre ile çeşitli biyokimyasal parametrelerdir. Radyum-223 kolunda ilk iskelet ilişkili olayın daha geç geliştiği izlenmiştir (ortalama 15,6 ay vs. 9,8 ay; risk oranı, 0,66; %95 güven aralığı 0,52-0,83; $p < 0,001$). Alkalen fosfataz düzeyindeki artış da Radyum-223 kolunda daha geç gelişmiş, ancak PSA progresyonunda iki grup arasında anlamlı fark izlenmemiştir. Çalışma grubunun yaşam kalitesi objektif skorlarla değerlendirildiğinde (EQ-5D ve FACT- P) Radyum-223 kolunda yaşam kalitesinde artış ve yaşam kalitesinin gerilemesinde yavaşlama olduğu gösterilmiştir (17). Sartor ve ark. (18) ALYSMPCA çalışma grubunun takibinde, çalışma sonrasında kemoterapi alan hastaları değerlendirmişlerdir. Radyum kolunda 142 ve plasebo kolunda 64 hastanın büyük kısmı dosetaksel (yaklaşık %70), geri kalanı mitoksantron kullanmış olup Radyum kolunda kemoterapiye daha geç başlanmış olduğu izlenmiştir. Her iki grupta grade 3-4 hematolojik yan etki görülme oranı %10'dan az olup; Radyum-223 tedavisi sonrasında kemoterapi hastaların daha önce dosetaksel kullanmış olmasından bağımsız olarak iyi tolere edilmiştir. ALYSMPCA çalışması sonuçları ile Radyum-223'ün prostat kanserinin kemik metastazlarında kullanımının FDA (2013), EMA (2018) ve ülkemizde TITCK (2016) tarafından onaylanmasını ve kılavuzlarda yer bulmasını sağlamıştır.

Diğer Çalışmalar ve Kombinasyon Tedavileri

Radyum-223'ün metastatik prostat kanserinin kemik metastazlarında etki mekanizmasının anlaşılması, etkinlik ve güvenliğinin klinik araştırmalarla gösterilmesi ve kılavuzlarca önerilmesini takiben farklı mekanizmalarla etki eden tedavilerle kombinasyonunun tedavi etkinliği üzerindeki etkilerini değerlendiren pek çok kombinasyon çalışması tasarlanmıştır. Bu çalışmaların bir kısmı sonlanmış olup, bir kısmı devam etmektedir (8).

Antiandrojen Tedaviler

Prostat kanseri hormona bağımlı bir tümör olup, testosteron tümör büyümesini stimüle eder. Bu nedenle tedavide temel olan androjen deprivasyonu lüteinizan

hormon salgılayıcı hormon (LHRH) agonistleri, LHRH antagonistleri veya orşiektomi ile yapılmaktadır. Buna rağmen tümör büyümesi adrenal kaynaklı androjenlerle, tümör içi üretimle ve aberan sinyal yolağı ile stimüle olur. Abirateron asetat östrojen ve testosteron sentezinde anahtar enzim olan sitokrom P450c17'yi (CYP17) geri dönüşümsüz olarak inhibe eder. Enzalutamid ise non-steroid bir antiandrojendir ve androjen reseptörüne bağlanarak androjenlerin reseptörlere bağlanmasını önleyerek sinyal inhibisyonuna neden olur. Enzalutamid için AFFIRM ve PREVAIL çalışmaları, abirateron-prednizon için COU-AA-301 ve COU-AA-302 çalışmalarının sonuçları ile bu tedaviler mKDPK tedavisinde kılavuzlara girmiştir (19,20,21,22). Bu tedavilerin Radyum-223 ile farklı etki mekanizmaları ve farklı yan etkilere sahip olması birlikte kullanımı ile sağkalımda uzama, iskelet ilişkili olayları geciktirme ve önleme potansiyeli olduğunu ve güvenli olabileceğini düşündürmektedir.

Bu tedavilerden ilki olan Abirateron asetat ile prednizon veya prednisolon kombinasyonu metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde progresyonsuz sağkalımı ve genel sağkalımı artırdığı gösterilmiş bir tedavi seçeneğidir. Radyum-223 dikloridin ALYSMPCA çalışması ile gösterilen sağkalım avantajı ve iskelet ilişkili olayların gelişmesini geciktirmesinin ardından yapılan randomize çift-kör plasebo kontrollü faz 3 ERA-223 çalışması ile 19 ülkede 165 merkezde abirateron asetat ile prednizon veya prednisolon tedavisine radyum eklenmesinin katkısı plasebo ile kıyaslanmıştır (23). Toplam 806 hastanın 201'i radyum koluna, 405'i plasebo koluna randomize edilmiş ancak radyum kolunda daha fazla fraktür izlenmesi üzerine kör açılarak çalışma erken sonlandırılmıştır. Radyumun abirateron asetat ile kombinasyonunun iskelet ilişkili olaysız sağkalımı iyileştirmediği ve kırık riskini artırdığı bildirilerek kombinasyon önerilmemiştir. Bu çalışmayı takiben EMA Radyum-223'ün abirateron asetat ve prednizon/prednisolon kombinasyonunda artmış ölüm ve fraktür oranları nedeniyle Radyum-223'ün endikasyonunu en az iki basamak tedavi almış ve diğer tedavileri alamayan hastalarda kullanımıyla kısıtlamıştır (24). Çalışmada kombinasyon kolunda kırık riskinin artışı ajanların farklı etkilerinin birleşmesinden kaynaklanmış olabilir. Prednizonun tek başına da kemik metabolizmasında osteoblastik fonksiyonu inhibe eden ve osteoklastik fonksiyonu artıran etkisi ile kemik metabolizmasına olumsuz etkili olduğu bilinmekte olup, buna abirateronun kemik mikroçevresinde yaptığı potansiyel hormonal değişiklikler ve Radyum-223'ün iyonizan radyasyon etkisinin eklenmesinin kemik kırıklarında artışa neden olduğu düşünülebilir.

Faz 2 EnzaRadiCate çalışması Enzalutamide ve Radyum-223 kombinasyonunun güvenlik ve tolere edilebilirliğini 39 hastada değerlendirmiştir (25). Hastaların %87'si 6 siklusu tamamlamış, geri kalanı en az 2 siklus radyum tedavisi almıştır. Çalışma grubunun %53,8'inde 61 tedavi ilişkili yan etki bildirilmiştir. Üç hastada ise tedavi ilişkili olmayan ciddi advers olaylar izlenmiştir. Hastaların %38,5'inde radyolojik progresyon izlenirken %61,5'inde izlenmemiştir. Bu faz 2 çalışma Enzalutamid ve Radyum-223 kombinasyonunun güvenli ve tolere edilebilir olduğunu göstermektedir. Hastalarda yaşam kalitesi ve ağrıya iyileşme izlenirken, beklenmedik toksisite, düşme, fraktür ve ölüm oranlarında artış izlenmemiştir. Radyum-223 ve enzalutamid kombinasyonunu tek başına enzalutamid tedavisi ile karşılaştıran bir diğer faz 2 çalışmada 47 hastada güvenle birlikte medyan 22 ay takip ile tedavi etkinliği de karşılaştırılmıştır (26). Takipte kırık ve diğer advers olaylarda artış izlenmezken PSA progresyonsuz sağkalımın anlamlı uzadığı gösterilmiştir. Randomize çok merkezli faz 3 PEACE III çalışması (NCT02194842-Radyum 223 mCRPC-PEACE III) ile asemptomatik veya hafif semptomatik mKDPK hastalarında tek tedavi enzalutamid ile enzalutamid-Radyum-223 kombinasyonu karşılaştırılmakta olup, sonuçları faz 2 çalışmalar ile gösterilmiş olduğu gibi bu tedavilerin kombinasyonun etkin ve güvenli olup olmadığı yönünde daha güçlü bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır (27).

ALYSMPA çalışması sonrasında Radyum-223'ün erken erişim programı dahilinde 14 ülkede 113 merkezden 696 hastayı değerlendiren tek kollu faz 3b çalışma sonuçları Radyum-223 ile abirateron veya enzalutamid kullanan grubun ortalama sağkalımı sadece radyum kullanan gruptan daha uzun bulunmuştur (ortalama sağkalım 16 ay vs. 13 ay), benzer olarak kemik koruyucu bir ajan olan denosumab ile radyum kombinasyonunun da tek başına radyum kullanımına göre sağkalım avantajı olduğunu göstermektedir (ortalama sağkalım 15 ay vs. 13 ay) (28). Bifosfonatlar (zoledronik asit) ve denosumab prostat kanser hastalarında da kullanılan kemik koruyucu ajanlardır. ERA-223 çalışmasında bu ajanları kullanan hastalarda hem radyum kolunda, hem de plasebo kolunda kullanmayanlara göre daha az kırık olduğu bildirilmiştir (kullanan grupta sırasıyla %15 ve %7, kullanmayan grupta %37 ve %15) (28). ALYSMPA çalışmasında da kemik koruyucu ajan alan grupta iskelet ilişkili olay riskinin daha düşük olduğu izlenmiştir (18). Başlangıçta bifosfonat kullanan hastalarda ilk iskelet ilişkili olayın ortaya çıkışı süresi radyum kolunda medyan 19,6 ay, plasebo kolunda 10,2 ay iken kullanmayan

grupta radyum kolunda 11,8 ay, plasebo kolunda ise 8,4 ay olduğu bildirilmiştir. Bu veriler kemik koruyucu ajanların Radyum ile kombinasyonunun tedavi faydasını artırdığını, kemik sağlığını koruduğunu ve kırık riskini azalttığını göstermektedir (8).

Kemoterapi

Dosetaksel mKDPK'de sağkalımı uzattığı gösterilmiş bir antimikrotubul sitotoksik ajandır. Kemoterapinin radyasyon ilişkili hücre hasarının artması, DNA onarımının azalması, sağkalım yollarının inhibisyonu gibi farklı mekanizmalarla radyasyona duyarlılığı artırarak radyasyon tedavilerinin etkinliğini artırdığı bilinmektedir (8). Kemik hedefli palyatif radyonüklid tedavilerden beta ajanlarla kemoterapi kombinasyonlarını değerlendiren çalışmalar ile kombinasyonun potansiyel avantajları gösterilmiştir (29,30,31). Dosetaksel ve Radyum-223 kombinasyonu için faz 1 doz eskalasyon çalışması ile 20 hastada faz 2 çalışma için dosetaksel ve radyum dozları belirlenmiş ve faz 2a çalışma için 53 hasta Dosetaksel-radyum kombinasyon kolu ve üç haftada bir 75 mg/m² dosetaksel koluna 2:1 randomize edilmiştir. Doz sınırlayıcı etkinin febril nötropeni olduğu çalışmada faz 2a bulguları kombinasyon kolunda hastaların %61'inde %50 PSA yanıtı izlenirken dosetaksel kolunda bu oranın %54 olduğunu; progresyonsuz sağkalımın da kombinasyon kolunda daha iyi olduğunu göstermiştir (12 aya karşılık 9,3 ay) (32). Radyum-223 ve dosetaksel kombinasyonu ile tek başına dosetaksel kullanımının karşılaştırıldığı devam eden randomize faz 3 DORA çalışmasında (NCT03574571) primer sonlanım noktası genel sağkalım olup; bu çalışma kombinasyonun rutin klinikte kullanımı ve kılavuzlarda yer alması konusunda belirleyici olma potansiyeli taşımaktadır (33).

İmmünoterapi

Sipuleucel-T mKDPK'de kullanılan bir immünoterapi ajanıdır. Radyasyon tedavilerinin immün aktivasyona neden olarak immünoterapilerin etkinliğini artırma potansiyeli vardır. Sipuleucel-T ile Radyum-223 kombinasyonunu sadece Sipuleucel-T kullanımı ile karşılaştıran bir faz-2 çalışmada 32 hasta 1:1 randomize edilerek medyan 1,6 yıl takip edilmiştir (34). Çalışmada immünoterapi kolunda immün yanıt daha fazla iken kombinasyon kolunda PSA yanıtı ve progresyonsuz sağkalımın daha iyi olduğu bildirilmiştir. Bu kombinasyon için daha geniş serilere ihtiyaç olduğu yazarlarca belirtilmiştir. Bir diğer immünoterapi ajanı olan atezolizumab ile radyum kombinasyonunun etkinlik, güvenlik ve biyomarker yanıtını değerlendiren bir faz1b çalışmada ise kombinasyon ile iki tedavinin tek

uygulanmasına göre daha fazla toksisite izlendiği, ayrıca objektif PSA yanıtına olumlu sinerjistik etki göstermediği bildirilmiştir (35).

PARP İnhibitörleri

PARP inhibitörleri DNA zincir kırığı onarımlarını inhibe eden ilaçlardır. Radyum-223 DNA hasarına neden olarak sitotoksik etki gösterirken bir PARP inhibitörü olan olaparib ile birlikte kullanımının sinerjistik etki göstereceği düşünülebilir. Faz 1 COMRADE çalışmasında Olaparib ve Radyum-223 kombinasyonunun etkinlik ve güvenliğini araştırmak amaçlanmıştır. Sabit doz radyum-223 ile olaparib doz eskalasyon çalışmasında 200 mg/günde iki doz olaparibin kombinasyonda güvenli olduğu belirlenmiş olup, çalışma grubunda en sık halsizlik (%92) ve anemi (%58) izlenmiştir (36). Altıncı ayda radyolojik progresyonsuz sağkalım oranı %58 olarak bildirilmiştir. Gösterilen bu erken klinik fayda faz 2 çalışmada araştırılacaktır.

Radyum-223 ve Lutesyum-PSMA Radyoligand Tedavilerinin Sıralı ve Kombine Kullanımı

Prostat kanserinin altın molekülü olarak adlandırabileceğimiz prostat spesifik membran antijeni (PSMA) hem görüntüleme hem tedavi için uygun bir hedef olup; PET görüntüleme ve farklı alfa ve beta ajanlarla radyonüklid tedavi için teranostik yaklaşımın hedefi olmanın yanı sıra radioguided cerrahi için de hedef moleküldür. Faz 3 randomize VISION çalışmasının sonuçları Lutesyum-177 PSMA radyoligand tedavisinin (Lu-177 PSMA) mKDPK'de sağkalımı uzattığını göstermiş ve bu sonuçlar ile tedavi kılavuzlarda yerini almıştır (37).

Radyum-223 tedavisi ile Lu-177 PSMA tedavisinin sıralı veya kombine kullanımı da pekçok araştırmacının ve nükleer tıp hekimlerinin ilgisini çeken bir konu olmuştur. Kombinasyon ve sıralı tedaviler için temel çekince iki tedavinin örtüşen kemik iliği toksisitesidir.

Sartor ve ark. (38) REASSURE çalışmasının alt grup analizinde medyan 8 ay ara ile (1-31) sekansiyel Radyum-223 ve Lu-177 PSMA tedavisi alan bir kısmının daha önce dozetaksel tedavisi de aldığı 26 hastalık küçük bir grubun gerçek yaşam verisinde 9/26 hastada grade 3-4 hematolojik yan etki izlemiş ve tedavilerin sıralı kullanımının güvenlik bakımından uygun olduğunu bildirmişlerdir. RALU çalışması da benzer şekilde Radyum-223 sonrası Lu-PSMA tedavisinin güvenliğini ve ek olarak sağkalım sonuçlarını değerlendirmekte olup, içinde bulunduğumuz yıl 43 hastada ara değerlendirme sonuçlarını yayınlamışlardır (39). Hastaların %71'i 5-6 siklus Radyum-223 tedavisi; %59'u en az 4 siklus Lu-177

tedavisi almış olup, iki tedavi arası medyan 9,3 aydır (0,9-41,9 ay). Grade 3-4 anemi %18 hastada, trombositopeni ise %2 hastada izlenmiştir. Medyan sağkalım ilk Lu-177 PSMA tedavisi sonrası 12,6 ay; ilk Radyum-223 siklusu sonrasında ise 31,4 ay olarak bildirilmiştir. Çalışma sonucu sekansiyel tedavinin etkin ve güvenli olduğunu göstermektedir. Kemik dominant hastalıkta erken dönemde Radyum-223 ile başlamak sonrasında Lu-PSMA tedavisi ile devam etmek uygun bir tedavi yaklaşımı olarak görünmektedir. AlphaBet çalışması ise tek merkezli bir faz 1-2 çalışma olup; Radyum-223 ve Lutesyum-177 PSMA tedavilerinin kombinasyonunu 2. kuşak antiandrojen tedavisi sonrası progrese olan hasta grubunda planlanmıştır (40). Bu çalışmada 36 hastada 6 siklus Lu-177 PSMA tedavisi (200 mCi) ve iki ayrı dozda Radyum-223 tedavisi (28 kBq/kg ve 55 kBq/kg) verilerek Radyum-223 için güvenli doz belirlenmesi ve çalışmanın bu doz ile genişletilmesi planlanmıştır. Kasım 2022'de başlayan çalışmanın 24 ay sürmesi öngörülmektedir (41).

Mevcut tedavilerle kombinasyonun klinik katkısının gösterilmesi Radyum-223'ün prostat kanserinde hormon duyarlı dönemde de kullanımı açısından önemlidir. Hormon duyarlı prostat kanserinde Radyum-223 kullanımı ile ilgili erken çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, süregelen randomize çalışmaların sonuçlanması ile prostat kanserinin hormon duyarlı döneminde de oligometastatik hastalarda ve mikrometastazların tedavisinde radyumun da diğer tedaviler ile kombine veya sıralı kullanım potansiyeli olduğu düşünülmektedir.

Sonuç

Bahsedilen çalışmalarda görüldüğü üzere Radyum-223 tedavisi mKDPK hastalarında kemik metastazlarının tedavisinde etkin ve güvenli bir tedavi alternatifi olup; diğer sistemik tedavi seçenekleri ve radyonüklid tedaviler ile kombinasyon potansiyeline sahip bir ajandır. Kemik metastazına ve tümör mikroçevresine olan etkisi ile kemik ağrı palyasyonunun yanı sıra iskelet ilişkili olayları geciktirmesi ve sağkalım katkısı gösterilmiş olan Radyum-223 tedavisi kemik metastazlı prostat kanserlerinin tedavisinde kullanılabilecek bir radyonüklid tedavi olarak hasta yönetiminde değerlendirilmelidir.

Kaynaklar

1. Chiang AC, Massague J. Molecular basis of metastasis. N Engl J Med 2008;359:2814-2823.
2. Waning DL, Guise TA. Molecular mechanisms of bone metastasis and associated muscle weakness. Clin Cancer Res 2014;20:3071-3077.

3. Guise TA, Mohammad KS, Clines G, et al. Basic mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic bone metastases. *Clin Cancer Res* 2006;12:6213-6216.
4. Proescher F. The intravenous injection of soluble radium salts in man. *Radium* 1913;1:9-10.
5. Ahmadzadehfar H, Essler M, Rahbar K, Afshar-Oromieh A. Radionuclide Therapy for Bone Metastases: Utility of Scintigraphy and PET Imaging for Treatment Planning. *PET Clin* 2018;13:491-503.
6. Yeong CH, Cheng MH, Ng KH. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014;15:845-863.
7. Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:824-845.
8. Morris MJ, Corey E, Guise TA, et al. Radium-223 mechanism of action: implications for use in treatment combinations. *Nat Rev Urol* 2019;16:745-756.
9. Den RB, George D, Pieczonka C, McNamara M. Ra-223 Treatment for Bone Metastases in Castrate-Resistant Prostate Cancer: Practical Management Issues for Patient Selection. *Am J Clin Oncol* 2019;42:399-406.
10. Suominen MI, Fagerlund KM, Rissanen JP, et al. Radium-223 Inhibits Osseous Prostate Cancer Growth by Dual Targeting of Cancer Cells and Bone Microenvironment in Mouse Models. *Clin Cancer Res* 2017;23:4335-4346.
11. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol* 2017;71:630-642.
12. Elboğa U, Selçuk NA. Radionuclide Treatment in Pain Palliation. *Nucl Med Semin* 2020;6:423-435.
13. Oyen WJG, Sundram F, Haug AR, et al. Radium-223 Dichloride (Ra-223) for the Treatment of Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Optimizing Clinical Practice in Nuclear Medicine Centers. *Journal of OncoPathology* 2015.
14. Schaeffer E, Srinivas S, An Y. Prostate Cancer, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. National Comprehensive Cancer Network https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf Accessed 2022.
15. Prostate cancer guidelines. European Association of Urology.
16. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
17. Nilsson S, Cislö P, Sartor O, et al. Patient-reported quality-of-life analysis of radium-223 dichloride from the phase III ALSYMPCA study. *Ann Oncol* 2016;27:868-874.
18. Sartor O, Hoskin P, Coleman RE, et al. Chemotherapy following radium-223 dichloride treatment in ALSYMPCA. *Prostate* 2016;76:905-916.
19. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
20. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.
21. Ryan CJ, Smith MR, De Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148.
22. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
23. Smith M, Parker C, Saad F, et al. Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:408-419.
24. EMA restricts use of prostate cancer medicine Xofigo. Accessed date: 2023 18.07.2023. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/xofigo>.
25. Shore ND, Schellhammer PF, Tutrone RF, Mariados NF, Harrelson SS. Open Label Phase II Study of Enzalutamide With Concurrent Administration of Radium 223 Dichloride in Patients With Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18:416-422.
26. Maughan BL, Kessel A, McFarland TR, et al. Radium-223 plus enzalutamide versus enzalutamide in metastatic castration-refractory prostate cancer: final safety and efficacy results. *Oncologist* 2021;26:1006-2129.
27. Gillessen S, Choudhury A, Rodriguez-Vida A, et al. Decreased fracture rate by mandating bone protecting agents in the EORTC 1333/PEACEIII trial combining Ra223 with enzalutamide versus enzalutamide alone: An updated safety analysis. *J Clin Oncol* 2021;39:5002-5002.
28. Saad F, Carles J, Gillessen S, et al. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1306-1316.
29. Fizazi K, Beuzeboc P, Lombroso J, et al. Phase II trial of consolidation docetaxel and samarium-153 in patients with bone metastases from castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2429-2435.
30. Tu SM, Millikan RE, Mengistu B, et al. Bone-targeted therapy for advanced androgen-independent carcinoma of the prostate: a randomised phase II trial. *Lancet* 2001;357:336-341.
31. Morris MJ, Pandit-Taskar N, Carrasquillo J, et al. Phase I study of samarium-153 leixidronam with docetaxel in castration-resistant metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2436-2442.
32. Morris MJ, Lortot Y, Sweeney CJ, et al. Radium-223 in combination with docetaxel in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: a phase 1

- dose escalation/randomised phase 2a trial. *Eur J Cancer* 2019;114:107-116.
33. Accessed date. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03574571>.
 34. Marshall CH, Fu W, Wang H, et al. Randomized Phase II Trial of Sipuleucel-T with or without Radium-223 in Men with Bone-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27:1623-1630.
 35. Fong L, Morris MJ, Sartor O, et al. A Phase Ib Study of Atezolizumab with Radium-223 Dichloride in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27:4746-4756.
 36. Pan E, Xie W, Ajmera A, et al. A Phase I Study of Combination Olaparib and Radium-223 in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) with Bone Metastases (COMRADE). *Mol Cancer Ther* 2023;22:511-518.
 37. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091-1103.
 38. Sartor O, Fougere C, Essler M, et al. 177Lu-Prostate-Specific Membrane Antigen Ligand After 223Ra Treatment in Men with Bone-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Real-World Clinical Experience. *J Nucl Med* 2022;63:410-414.
 39. Rahbar K, Essler M, Pabst KM, et al. Safety and Survival Outcomes of (177)Lu-Prostate-Specific Membrane Antigen Therapy in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with Prior (223)Ra treatment: The RALU Study. *J Nucl Med* 2023;64:574-578.
 40. Kostos L, Buteau JP, Yeung T, et al. AlphaBet: Combination of Radium-223 and [(17) (7)Lu]Lu-PSMA-I&T in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (clinical trial protocol). *Front Med (Lausanne)* 2022;9:1059122.
 41. Dandapani SV, Wong J, Twardowski P. Review of Radium-223 and Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2020;35:490-496.



Hedefe Yönelik Alfa Radyonüklid Tedavi - Ac-225 Dışında Diğer Potansiyel Radyonüklitler

Targeted Alpha Therapy - Promising Radionuclides Beyond Ac-225

✉ Meltem Ocak¹, ✉ Levent Kabasakal²

¹Missouri Üniversitesi, Moleküler Görüntüleme ve Tedavi Merkezi, Missouri, ABD

²İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Mevcut tüm alfa partiküler radyasyon yayan radyonüklitler arasında Aktinyum-225 (Ac-225), Astatin-211 (At-211), Bizmut-212 (Bi-212), Bizmut-213 (Bi-213), Kurşun-212 (Pb-212), Radyum-223 (Ra-223), Terbiyum-149 (Tb-149) ve Toryum-227 (Th-227) radyonüklitleri hedefe yönelik alfa tedavisinde (TAT) kullanılabilme potansiyeli olan radyonüklitler arasındadır. Bu derlemede TAT tedavilerinde kullanımı daha da yaygınlaşacağı öngörülen Ac-225 dışındaki Pb-212, Th-227, At-211 ve Tb-149 radyonüklitlerine genel bir bakış sağlanması amaçlanmıştır. Derlemede Pb-212, Th-227, At-211 ve Tb-149 radyonüklitlerinin özellikleri, elde edilme yolları ve bu radyonüklitler ile gerçekleştirilen prelinik ve klinik çalışmalara yer verilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Hedefe yönelik alfa tedavisi, Pb-212, Th-227, At-211, Tb-149

Abstract

Among all existing alpha emitting radionuclides, Actinium-225 (Ac-225), Astatine-211 (At-211), Bismuth-212 (Bi-212), Bismuth-213 (Bi-213), Lead-212 (Pb-212), Radium-223 (Ra-223), Terbium-149 (Tb-149) and Thorium-227 (Th-227) are notable radionuclides with potential therapeutic application in targeted alpha therapy. This review aims to provide overview of the key properties of three selected radionuclides, Pb-212, Th-227, At-211, Tb-149. An overview from their availability to the resulting clinical studies, by way of chemical design and preclinical studies is discussed.

Keywords: Targeted alpha therapy, Pb-212, Th-227, At-211, Tb-149

Giriş

Hedefe yönelik tedavinin tümör dokuları üzerindeki etkisi, modern, temel ve pratik onkolojinin önemli bir konusudur. Hedefe yönelik tedavi esas olarak, sağlıklı dokuları etkilemeden kanser hücrelerine özgü belirteçlere (reseptör vb.) seçici olarak bağlanabilen ve yapay olarak üretilebilen biyokimyasal konjugatlar ile kanser hücrelerine toksik preparatların gönderilmesini kapsamaktadır.

Nükleer Tıp uygulamalarında tümör hücrelerine spesifik hedeflere (reseptör, antijen vb.) yönelik radyonüklid tedavi kanser tedavisinde önemli rol oynamaktadır. Radyonüklid tedavi uygulamalarında hedefin radyobiyojik özelliklerine göre alfa (α) ve beta (β) partiküler yayan radyonüklitler kullanılmaktadır. Solid tümörlerin tedavisinde boyutlarından (birkaç milimetre) dolayı genel olarak β -partiküler radyasyon yayan radyonüklitler ile hazırlanmış radyofarmasötikler tercih edilmektedir (1).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Meltem Ocak, PhD, Missouri Üniversitesi, Moleküler Görüntüleme ve Tedavi Merkezi, Missouri, ABD

E-posta: melocak@gmail.com ORCID ID: orcid.org/ 0000-0001-9214-3938



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

Son yıllarda hedefe yönelik radyonüklid tedavisinde β^- -partiküler radyasyon yayan radyonüklitlere nazaran kısa mesafelerde (50-100 μm) yüksek lineer enerji (100 keV/ μm) transferi (LET) veren α -partiküler radyasyon yayan radyonüklitler ile birçok onkolojik hastalığın tedavisinde yüksek etkinlik elde edildiği belirtilmektedir. Hedefe yönelik alfa tedavisinde (*targeted alpha therapy* - TAT) α -partiküler radyasyonun, tümör hücrelerinin oksijen seviyelerine, kemoterapi veya düşük LET (0,1-1 keV/ μm) radyoterapi tedavisine (eksternal radyoterapi, β^- -partiküler terapi vs.) olan duyarlılıklarına bakılmaksızın hücre ölümüne ya da profilasyon durmasına neden olduğu bilinmektedir (2,3).

Günümüzde izotoplara da dahil edildiğinde yaklaşık olarak 400 kadar alfa partiküler radyasyon yayan radyonüklid bulunmaktadır (4). Sayıca çok fazla olmalarına rağmen, yarı ömür, uzun yarı ömürlü ve/veya toksik yavru radyonüklitlere sahip olup olmaması, klinik uygulamalar için yeterli miktarlarda üretilebilir olması kriterleri düşünüldüğünde klinik uygulamalara uygun hala çok az sayıda α -partiküler radyasyon yayan radyonüklid bulunmaktadır. Klinik uygulamalarda kullanılma potansiyeli yüksek olan α -partiküler radyasyon yayan radyonüklitler Tablo 1'de listelenmiştir.

TAT'ın kanser tedavisinde uygulanabilirlik farkındalığı, ilk kez α -partiküler radyasyon yayan bir radyofarmasötik, [Ra-223]RaCl₂ [Xofigo®, Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.], metastatik kastrasyona dirençli prostat kanseri hastaların tedavisinde kullanılmak üzere (U.S. Food and Drug Administration - FDA) onayı almasından sonra hızla artmıştır. Ra-223, kalsiyuma (Ca) benzerliğinden

dolayı doğal olarak kemiklere gitmektedir. Herhangi bir hedefleme molekülüne ihtiyaç bulunmamaktadır. Fakat [Ra-223]RaCl₂ haricinde TAT uygulamalarında ve araştırmalarında kullanılan radyofarmasötikler, α -partiküler radyasyon yayan radyonüklid, hedefleme molekülü (küçük molekül, peptit, antikor, modifiye antikorlar), radyonüklid ile stabil kompleks oluşturan hedefleme molekülüne konjuge şelat içermektedir (5). İdeal bir şelat hızlı metal-kompleks kinetiğine sahip olmalı, kullanılan radyonüklite yüksek seçicilik göstermeli (diğer metalik safsızlıkların varlığından dolayı), yüksek termodinamik ve *in vivo* stabiliteye sahip olmalıdır. Ek olarak teranostik uygulamalarda kullanılacak diğer görüntüleme radyonüklitleri ile de uyumlu olmalıdır. Günümüzde DOTA şelati, radyometal işaretlemelerinde altın standart olarak kullanım durumundadır ve Ac, Bi, Tb, Th ve Pb türevi elementler ile kompleks oluşturmada kullanılabilir. Fakat çapı büyük olan radyometal işaretlemelerinde düşük termodinamik stabilite ve yavaş kompleksleşme kinetiği göstermektedir. TAT'ın diğer tedavi yöntemlerine alternatif olarak uygulanmaya başlamasının yaygınlaşması ile birlikte α -partiküler radyasyon yayan radyonüklid içeren radyofarmasötik araştırma geliştirme çalışmaları, radyonüklitlere uygun şelat arayışı da dahil olmak üzere hızla devam etmektedir. Derlemenin bundan sonraki kısmında günümüzde nöroendokrin tümörler (NET) ve prostat kanseri TAT tedavi uygulamalarında yaygın olarak kullanılan Ac-225 radyonükliti dışında kullanılma potansiyeli yüksek olan Pb-212, Th-227, At-211, Tb-149 radyonüklitlerinden genel olarak bahsedilecektir.

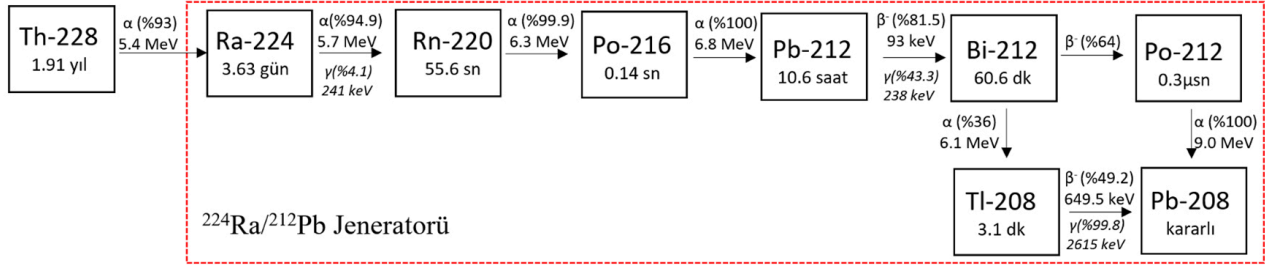
Kurşun-212 (Pb-212)

Kurşun (Pb), periyodik sınıflandırmada en ağır elementler arasındadır. Dört tane kararlı izotopu (Pb-204, Pb-206, Pb-207 ve Pb-208) bulunmaktadır. Pb-212, genellikle Th-228 ($t_{1/2}=1,9$ yıl) ve Ra-224'ün ($t_{1/2}=3,64$ gün) bozunması ile üretilmektedir (Şekil 1). Pb-212, β^- partiküler radyasyon yayıcısı olmasına rağmen TAT tedavi uygulamalarında α -partiküler radyasyon yayan Bi-212 ($t_{1/2}= 60,6$ dk, $E_{\text{aort}}=6,1$ MeV, %36), Po-212 ($t_{1/2}= 0,3$ μsn , $E_{\text{aort}}=9$ MeV), yavru radyonüklitlerinin *in vivo* jeneratörü olmasından kaynaklı dikkatleri üzerine çekmektedir. Tedavi uygulaması sırasında Bi-212 yerine Pb-212 radyofarmasötiklerinin kullanılması, tek başına Bi-212'nin uygulanması ile sağlanacak tedavi aktivite birim dozunu 10 kat artırmaktadır. Böylelikle başlangıç tedavi dozu büyük ölçüde azalmaktadır (5). Bi-212'nin doğrudan klinik uygulamalarda kullanılmasının önündeki

Tablo 1. Klinik uygulamalarda kullanılma potansiyeli yüksek olan α -partiküler radyasyon yayan radyonüklitler (4)

Radyonüklit	Yarı ömür	İyonik form
Tb-149	4,1 saat	Tb ³⁺
At-211	7,2 saat	At ⁺ , AtO ⁺
Bi-212	60,6 dak	Bi ³⁺
Bi-213	45,6 dak	Bi ³⁺
Pb-212 (Bi-212)	10,6 saat	Pb ⁺²
Ra-223	11,4 gün	Ra ⁺²
Ac-225	9,9 gün	Ac ³⁺
Th-227	18,7 gün	Th ⁴⁺
U-230	20,8 gün	[UO2] ²⁺

Tb-149: Terbiyum-149, At-211: Astatin-211, Bi-212/Bi-213: Bizmut-212/213, Pb-212: Kurşun-212, Ra-223: Radium-223, Ac-225: Aktinyum-225, Th-227: Toryum-227, U-230: Uranyum-230



Şekil 1. Th-228'in Pb-212'ye ve kararlı Pb-208'e bozunma şeması (Th: Toryum, Ra: Radyum, Rn: Radon, Po: Polonyum, Pb: Kurşun, Bi: Bizmut, Tl: Talyum)

önemli engellerden bir diğeri ise nispeten yüksek yoğunlukta gama enerjisi yayarak (%36, 2,6 MeV) Tl-208'e bozunmasıdır.

Pb-212'nin yavru radyonüklitlerine göre daha uzun yarı ömre sahip olması ($t_{1/2}=10,6$ saat) minimum radyoaktivite kaybı ile radyofarmasötiklerin hazırlanmasına ve saflaştırılmasına olanak sağlamaktadır. Pb-212'nin fiziksel yarı ömrü, uzun biyolojik yarı ömre sahip antikora kıyasla daha kısa yarı ömürlü moleküller (peptid vs.) ile radyofarmasötik geliştirilmesine uygundur (6). Hedefleyici molekül olarak ne kullanılırsa kullanılsın diğer α -partiküler radyasyon yayan radyonüklitler ile hazırlanan radyofarmasötiklerde de karşılaşılan recoil effect (geri tepme) ile yavru radyonüklitlerin, Pb-212 radyofarmasötiklerden ayrılması ihtimali dikkate alınması gereken konular arasındadır (7).

Pb-212'nin 10,6 saatlik fiziksel yarı ömrü, Pb-212 radyofarmasötiklerinin bir yerden başka bir yere taşınmasında kısa kalmaktadır. Dolayısı ile Pb-212 radyofarmasötiklerinin uygulanacakları yerde hazırlanmaları ve kalite kontrollerinin yapılması gereklidir. Günümüzde yeterli miktarda Pb-212'nin kullanıcılara sağlanabilmesi için Pb-212'nin hızlı ve etkin şekilde elde edilebilmesine ihtiyaç devam etmektedir.

Belirli radyonüklid bozunma zincirlerinin spesifik özelliklerinin, yavru radyonüklitlerin üretiminde etkili olduğu bilinmektedir. Th-228 radyonüklitinin bozunma ürünlerinin ayrıştırılması fikri 1930'lu yıllara dayanmaktadır (8). 1930'lu yıllardan günümüze kadar geçen süre içerisinde Th (Şekil 1) serisinin parçalanma ürünü olan Pb-212 ve dolayısı ile Bi-212'nin, ana radyonüklid olarak Th-228 veya Ra-224'ten (her ikisi de Th-232'nin doğal bozunma ürünü) elde edilmesi yönündeki çalışmaları görmekteyiz. Çalışmaların genel içeriğini ana radyonüklid olarak Th-228 veya Ra-224 radyonüklitlerini içeren jeneratör konseptinden Pb-212 eldesi oluşturmaktadır. Bildirilen ilk ticari Pb-212 jeneratöründe ana radyonüklid olarak Th-228

kullanılmıştır (9). OranoMed (USA) şirketi, doğal Th-232'den bozunan elementlerin birbirinden ayrılması, saflaştırılması, konsantrasyonu ile Th-228 elde etmiş ve devamında da Th-228/Pb-212 jeneratörlerini bilimsel çalışmalarda kullanılmak üzere ticari olarak piyasaya sunmuştur. Üretilen Th-228/Pb-212 radyonüklid jeneratörlerinin en büyük dezavantajı zaman içerisinde biriken gama radyasyonun kolon materyalinin stabilitesini bozması olmuştur (Th-228'in uzun yarı ömründen kaynaklı) (9).

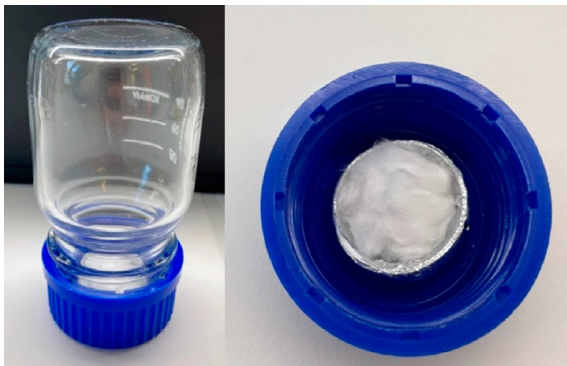
Dolayısı ile son yıllarda radyasyon riskini minimuma indirmek amaçlı Ra-224/Pb-212 radyonüklid jeneratör sistemleri araştırma ve geliştirme çalışmaları devam etmektedir. Mevcut prelinik ve klinik çalışmalarda kullanılan ve ticari olarak elde edilebilen Ra-224/Pb-212 jeneratörlerinin hiçbir FDA onaylı değildir. OranoMed şirketi tarafından piyasada bulunan Ra-224/Pb-212 radyonüklid jeneratöründen Pb-212, katyon değiştirici reçinelere immobilize edilmiş Ra-224'ten elde edilmektedir. Ra-224/Pb-212 jeneratöründen elde edilen eluat (Pb-212) buharlaştırılıp birkaç kez konsantre asit ile işlendikten sonra radyoışaretlemelerde kullanıma hazır hale gelmektedir (10).

OranoMed şirketi dışında kolon-ekstraksiyon yöntemine benzer Ra-224/Pb-212 jeneratörü Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı'ndan (ORNL, USA) da temin edilebilmektedir. Gerçekleştirilen bir çalışmada ORNL'den temin edilen Ra-224/Pb-212 jeneratörü (~15 mCi) otomatik sentez modülüne entegre edilmiştir. Çalışmada Pb-212⁺² (4-6 mL, 2 M HCl) ticari olarak elde edilebilen Pb-rezin kartuşundan geçirilerek olası metalik safsızlıklardan (Tl, Cu, Fe, Ni) arındırılmıştır. Sonrasında konsantre halde Pb-rezinlerinde bulunan Pb-212⁺² 0,5 M NaOAc (pH 6) kullanılarak doğrudan radyoışaretleme vialine aktarılmıştır (11). ORNL'den temin edilen mevcut jeneratör sisteminden Bi-212 radyonüklidi (Pb-212 içermeyecek şekilde) de doğrudan 0,5 M HCl veya 0,15 M HI kullanılarak elde edilebilmektedir. ORNL'den elde

edilen Ra-224/Pb-212/Bi-212 jeneratör günümüzde sadece prelinik çalışmalarda kullanılmaktadır ve kullanım süresi 2 haftadır (12).

Pb-212 eldesinde kolon ekstraksiyon yöntemi dışında diğer ikinci yöntem ise (Th-228)/Ra-224 parçalanma ürünü olan Rn-220 ($t_{1/2} \sim 56$ saniye) gazının yakalanmasıdır (radon emanation) ve izole edilmesidir. Böylelikle Pb-212 elde edilmesinde herhangi bir ayırma ekipmanına ihtiyaç kalmamaktadır. Li Gong ve ark. (13) bu yöntemle geliştirdikleri jeneratör sistemi ile elde ettikleri Pb-212 ile başarılı şekilde antikor radyoizotemeleri gerçekleştirmişlerdir (13). Geliştirdikleri sistemde kapağında pamuk benzeri materyalde radyasyon kaynağı (Ra-224 veya Th-228) bulunan 100 mL'lik cam şişe oda ısısında belirli süre baş aşağı tutulmuştur (Şekil 2). Kapak içerisindeki pamuk benzeri materyalden ana radyonüklitin parçalanması ile meydana gelen kısa yarı ömürlü Rn-220 gazı cam şişenin iç yüzeyine adsorbe olmuştur. Yaklaşık 2 gün sonra şişenin kapağı temiz başka bir şişe kapağı ile yer değiştirilmiştir. Devamında cam şişenin iç yüzeyi 0,5-1 mL 0,1 M HCl kullanılarak yıkanmıştır ve böylelikle yüksek saflıktaki Pb-212 cam şişeden ekstre edilmiştir. Ekstraksiyon sırasında 0,1 M HCl 5 dk boyunca şişe iç yüzeyinde gezdirilmiştir (13). Radon gazının yarı ömrü çok kısa olmasından kaynaklı olası Rn-220 gazı 10 dk bekletildikten sonra çok rahat şekilde elimine edilecektir. Bu yöntemin ortaya çıkması ile birlikte terminolojik olarak Ra-224/Pb-212 jeneratörleri gaz ve sıvı jeneratörler şeklinde de belirtilebilmektedir.

Pb-212 radyofarmasötiklerinin geliştirilmesi sırasındaki en önemli konu *in vivo* uygulamalarda yavru radyonüklitlerinin hedefleyici molekülden ayrılmamasıdır. Bu da *in vivo* uygulamalar sırasında Pb-212 ve yavru radyonüklitlerinin molekülden ayrılmasını engelleyecek uygun şelat kullanılması ile

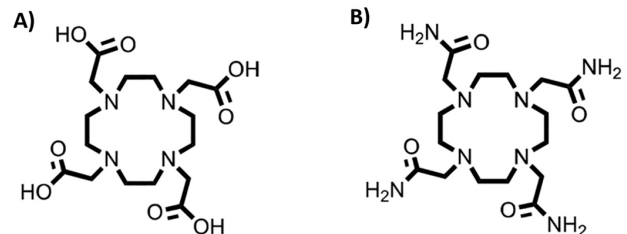


Şekil 2. Th-228 veya Ra-224 içeren Pb-212 jeneratörü (13)

önlenebilir. Sulu çözeltilerinde Pb-212, +2 oksidasyon basamağında bulunmaktadır. Günümüze kadar Pb-212⁺² ile gerçekleştirilen çalışmalarda sıklıkla DOTA ve TCMC (veya DOTAM) şelatlarının (Şekil 3) kullanıldığını görmekteyiz (14). Pb⁺² ile meydana gelen zehirlenmelerde organizmadan atılımı sırasında da EDTA ve DTPA şelatlarının kullanıldığını belirtilmektedir (15).

DOTA şelatının Pb-212 ve Bi-212 ile kuvvetli kompleksler meydana getirmesi bilinmesine rağmen, Pb-212'nin [Pb-212 (DOTA)] Bi-212'ye [Bi-212 (DOTA)] parçalanması esnasında ~%36'lık Bi-212'nin hedefleyici molekülden ayrıldığı belirtilmektedir (7). Çalışma sırasında elde edilen böbrek toksisitesi serbest kalan Bi-212 ile ilişkilendirilmiştir. Yapısal olarak birbirine çok benzer olan TCMC şelatından ise %16'lık Bi-212'nin ayrıldığı gösterilmiştir (16). Pb-212 DOTA ve Pb-212 TCMC ile işaretli PSMA ligandlarının karşılaştırıldığı çalışmada ise biyodağılım bakımından iki şelat arasında pek fark olmadığı gösterilmiştir (17). Pb-212 TCMC-trastuzumab, Pb-212 TCMC-TATE (DOTAMTATE), Pb-212 DOTA&TCMC-PSMA ligandları ve diğer Pb-212 moleküller ile yapılmış çalışmalar son yıllarda yayımlanmış derlemelerde detaylı olarak özetlenmiştir (18,19).

Pb-212 ile gerçekleştirilen prelinik çalışmalarda en temel soru Pb-212 tedavi dozunun ne olabileceği olmuştur. Bu yüzden Pb-212 TCMC-trastuzumab ile klinik çalışmalara geçmeden önce, Pb-212 TCMC-trastuzumab radyoligandı insan HER2+ reseptör ekspresyonuna benzer reseptörlere sahip olduklarından dolayı maymunlarda değerlendirilmiştir (20). Çalışmada her maymuna 3,7 MBq/kg Pb-212 TCMC-trastuzumab hastalarada intraperitoneal olarak uygulanması planlandığı için intraperitoneal olarak uygulanmıştır. *In vivo* görüntüleme ve biyodağılım çalışması sonucunda %90 oranında Pb-212 ve parçalanma ürünü Bi-212'nin peritoneal boşlukta kaldığı tespit edilmiştir. Herhangi ciddi yan etkiye rastlanılmamıştır. Elde edilen prelinik verilerin sonucunda Pb-212 TCMC-trastuzumab ile gerçekleştirilen faz 1 çalışması yumurtalık kanseri tedavisinde Pb-



Şekil 3. DOTA (A) ve TCMC (B) şelatlarının yapısı

212'nin başarı ile uygulanabilirliğini göstermiştir. 2022 yılında ise histolojik olarak hastalığı tespit edilmiş daha önce Lu-177/Y-90/In-111 peptid reseptör radyonüklid tedavisi almamış 20 NET hastasında Pb-212 DOTAMTATE (Pb-212 TCMC-TATE) doz eskalasyon çalışması sonuçları yayımlanmıştır. Tedavi uygulaması 8 hafta aralıklarla ile 4 kez iv. olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışma sırasında herhangi bir yan etki tespit edilmemiştir. Tedavi başına en yüksek aktivite (2,50 MBq/kg) verilen ilk 10 hastanın tedaviyi iyi tolere ettiği ve radyolojik olarak %80 tümör cevabı gösterdiği bildirilmiştir (21). Firma sponsorlu Pb-212 DOTAMTATE ile çok merkezli faz 2 çalışması 2022 yılında başlamıştır. Detaylı bilgiye "ClinicalTrials.gov'dan" ulaşmak mümkündür. Ek olarak farklı firmaların farklı Pb-212 liganları ile farklı hedeflere yönelik klinik çalışma proje bilgilerine de web sitelerinden ulaşmak mümkündür.

Son yıllarda Ra-224/Pb-212 sıvı jeneratörleri kullanılarak ikili hedefleme (dual targeting) konsepti geliştirme çalışmalarının da başladığı görülmektedir. Kısaca Ra-224 içerisinde Pb-212 denge halinde iken (transient equilibrium) monoklonal antikorların, türevlerinin, sentetik protein ve peptidlerin radyoşaretlenmeleri sağlanarak, metastatik prostat ve osteosarcoma tedavisinde Ra-224'ün kemik metastazlarının, Pb-212 liganlarının ise hedeflenerek tümör hücrelerinin tedavisinde kullanılabileceği hipotezi ortaya atılmaktadır (22). Ra-223 ve Ra-224 benzer bozunma özelliklerine, enerjilerine ve kimyasal özelliklere sahiptir. Ra-223 için olduğu gibi Ra-224'e de uygun şelat bulunmamaktadır. Dolayısı ile radyoşaretlemeler sırasında hastalara uygulanacak son üründe Ra-224 serbest kalarak Pb-212 TCMC- radyofarmasötikleri aynı anda hazırlanabilecektir.

Pb-212'nin 238 keV'lik gamma enerjisi ($t_{1/2}$: 51,9 saat), Pb-212 radyofarmasötiklerinin biyodağılımının tek foton emisyonlu bilgisayar tomografisi (SPECT) görüntüleme ile belirlenmesine fırsat sunmaktadır. Görüntüleme sırasında kullanılacak Pb-212 aktivitesinden kaynaklı oluşabilecek yan etkiyi minimal düzeyde tutabilmek adına SPECT görüntülemesinde Pb-203 radyonüklidinin kullanılması yönündeki çalışmalar her geçen gün artmaktadır. Pb-

203, elektron yakalama (EC) yoluyla bozunarak, SPECT ile uyumlu, 279 keV (%81) gama radyasyon yaymaktadır. Yapılan çalışmalardan ticari siklotronlardan (örneğin; Cyclone 30, IBA RadioPharma Solutions; C-28 Cyclotron, Cyclotron Inc; hedef madde ^{nat}Tl) elde edilebilen Pb-203'ün, Pb-212 radyofarmasötiklerin biyodağılımını, farmakokinetiğini etkin, doğru ve güvenilir bir şekilde tespit edilebildiği belirtilmektedir (23). Dolayısı ile α -partiküler bazlı teranostik radyonüklitler arasında Pb-212/Pb-203, elementel olarak birbirine benzeyen tek mevcut radyonüklid çifti olarak tanımlanmaktadır. Pb-203 ve Pb-212'nin nükleer özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

Günümüzde Pb-212, TAT uygulamalarında gelecek vaat eden ve Ac-225'e alternatif olabilecek alfa radyonüklitlerinin merkezinde yer almaktadır. Günümüzde Pb-212'nin yüksek maliyet ile sınırlı miktarlarda elde edilebilirliği yapılan ve yapılacak araştırma ve geliştirme çalışmalarını sınırlamaktadır. Pb-212'nin kullanımının yaygınlaşması için etkin üretim yöntemlerine ve uygun şelat, radyoşaretleme yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç devam etmektedir.

Toryum-227 (Th-227)

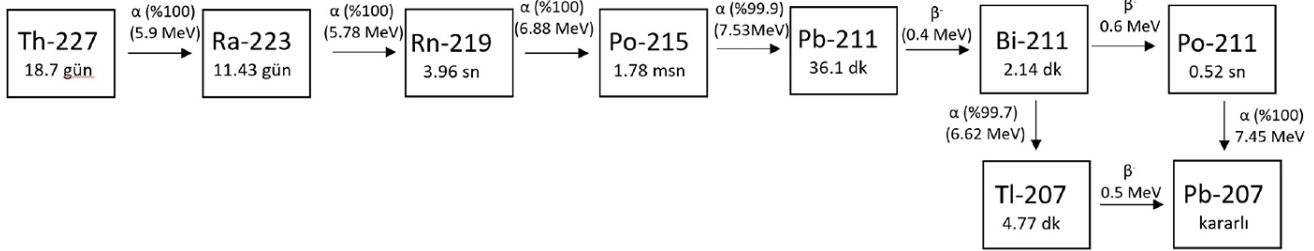
Hedeflendirilmiş Th-227 molekülleri TAT uygulamalarının yeni sınıf radyofarmasötikleri arasındadır. Ra-223'ün ana radyonüklidi olan Th-227 ($t_{1/2}$: 18,7 gün), TAT uygulamaları için ideal bir radyonüklid olarak tanımlanmaktadır.

Th-227, Ra-223'den farklı olarak şelatlar ile kararlı kompleksler oluşturabilirler. Sahip olduğu fiziksel yarı ömründen dolayı radyoimmünoterapi uygulamaları için idealdir. FDA tarafından kullanım onayı alan Ra-223'ün tabi tutulduğu kurallardan fazlasına tabi değildir (24). Th-227, 5 tane α -parçacığı ile kararlı Pb-207'ye bozunmaktadır (Şekil 4). Th-227 ile birlikte tüm yavru radyonüklitleri hedef dokuda yaklaşık 34 MeV'lik enerji birikimi sağlamaktadır.

Th-227, +4 oksidasyon basamağında bulunmaktadır. Dolayısı ile Th-227'nin farklı ligandlara konjuge edilmiş şelatlarla kompleks oluşturması üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Th-227 ile yapılan ilk çalışmalar,

Tablo 2. Pb-203, Pb-212'nin nükleer özellikleri (24)

Radyonüklid	Yarı ömür	Parçalanma şekli	Enerji
Pb-203	51,9 saat	Elektron Yakalama (EC) (%100)	γ : 279 keV (%81)
Pb-212	10,6 saat	β^- (%100)	β^- : 40,9 keV (%5) 93,3 keV (%81,5) 171,4 keV (%13,7) γ : 238 keV (%43,3)



Şekil 4. Th-227'nin bozunma şeması

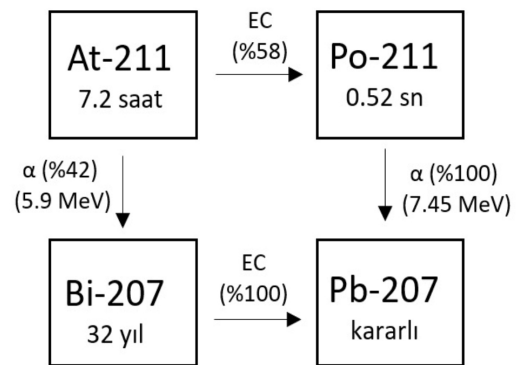
kemiğe bağlanma özelliğine sahip ligandlar ile olmuştur. Bu amaçla DTMP, DOTMP ve EDTMP ligandları Th-227 ile işaretlenmiştir. Yapılan biyodağılım çalışmaları sonucunda serbest olarak enjekte edilen Ra-223 ile Th-227'nin parçalanma ürünü olan Ra-223'ün benzer biyodağılım gösterdiği tespit edilmiştir. Böylelikle Th-227 polifosfonat bileşiklerinin yeterli *in vivo* stabilizeye sahip olduğu ve primer kemik kanseri ve yumuşak doku kanserinden kaynaklı kemik metastazlarının tedavisinde kullanılabileceği gösterilmiştir (25). Daha sonraki çalışmalarda DOTA şelatının antikör işaretlemelerinde sıklıkla kullanıldığı görülmektedir. Th-227'nin DOTA-antikörler ile radyoışaretlenmesi iki basamakta yapılmaktadır. İlk basamakta p-SCN-benzyl-DOTA şelatı 55-60°C'de Th-227 ile inkübe edilmektedir. Daha sonra Th-227 DOTA şelatı 37°C'de pH 8-9 aralığında hedefleyici antikörler ile kovalent olarak bağlanmaktadır (26). Son yapılan çalışmalarda ise HOPO türevi şelatların daha hafif (mild) koşullarda Th-227 ile daha kısa sürede ve yüksek verimlilikte işaretlendiğini göstermektedir (27).

Zirkonyum-89 (Zr-89), Th-224 gibi +4 oksidasyon basamağında bulunmaktadır ve HOPO türevi şelatlar ile kararlı kompleksler oluşturabilmektedir. Zr-89, bir PET radyonüklitidir. Th-227 ile gerçekleştirilecek TAT tedavilerinde teranostik radyonüklit çifti olarak Th-227 bileşiklerin farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri hakkında bilgi sağlamak amaçlı prelinik ve klinik çalışmalarda kullanılabilme potansiyeli yüksektir (28). 2023 yılında yapılan bir çalışmada ticari olarak temin edilebilen L804 şelatının Th-227/Zr-89 antikör bazlı teranöstik radyofarmasötiklerinin geliştirilmesinde kullanılabilecek potansiyel yeni şelat türevi olduğu belirtilmektedir (29). Th-227 ile gerçekleştirilen prelinik ve klinik çalışmaların çoğu Bayer firması destekli yürütülmektedir. Th-227 ile günümüze kadar başlatılmış ve başlatılacak olan klinik çalışmaların detaylarına "ClinicalTrials.gov"dan ulaşılmaktadır. Klinik çalışmaların yanında, Th-227 immünokonjugatların (Th-

227 Rituximab, Th-227 Trastuzumab, Th-227 CD70-TTCs, Th-227 CD33-TTCs, Th-227 DAB4) terapötik etkinliğinin *in vitro* ve *in vivo* olarak lenfoma, meme kanseri, over kanseri, akut miyeloid lösemi ve renal hücreli karsinomdaki değerlendirmelerine son yıllarda yayımlanmış derlemelerden ulaşmak mümkündür (24,29).

Astatin-211 (At-211)

At-211, üretim yöntemi en kolay α -yayan radyonüklittir. Bununla birlikte radyonüklide erişim çok kısıtlıdır. Dünyada araştırma ve klinik uygulamalar için yeterli miktarları üretmek üzere optimum enerji aralığına (28-29 MeV) ve ışın akımına (10 μ A veya daha fazla) sahip alfa-ışın üreten çok az sayıda hızlandırıcı bulunmaktadır (12). At-211 diğer α -partiküler radyasyon yayan radyonüklitlerden farklı olarak bozunma başına bir alfa parçacığı vermektedir (Şekil 5). Bu durum yavru radyonüklitlerin taşıyıcı molekülden ayrılması durumunda oluşabilecek ön görülemeyen doz



Şekil 5. At-211'in basitleştirilmiş bozunma şeması

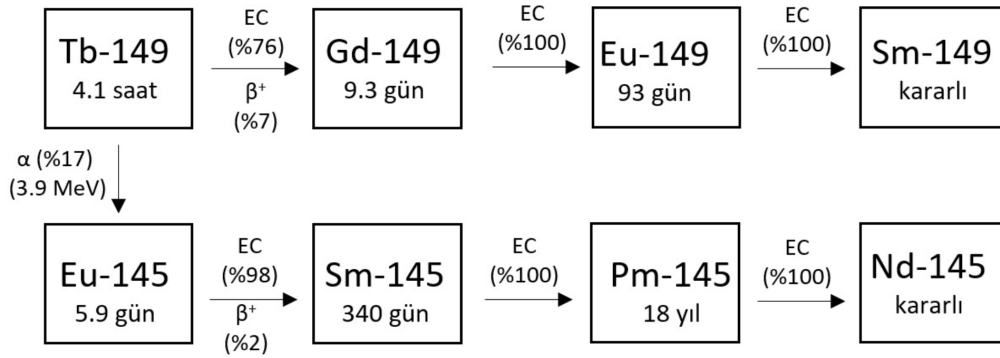
lokalisasyonunu önlemektedir. Bir başka deyişle, uzun bozunma serilerine sahip olan Th-227, Ra-223, Pb-212, Bi-212 ve Ac-225 radyonüklitlerinin bozunmaları sırasında oluşan geri tepme (recoil) sorunundan kaynaklı problemlere sahip değildir. At-211 radyonüklidinin bozunmalarının yaklaşık %58'i Po-211'e EC yolu ile gerçekleşmektedir. Bu sırada meydana gelen 77-92 keV X-ışınları At-211'in konvansiyonel gama dedektörleri ile aktivitesinin sayılmasına, planar ve SPECT görüntüleme ile At-211 dağılım miktarlarının belirlenmesine olanak sağlamaktadır (30). Belirtilen X-ışınları hastalarda At-211 biyokinetiğinin ölçülmesine izin vermektedir ve bu, hastalarda gerçek tedavi dozlarının organ seviyesinde radyasyon dozimetrisi değerlendirilmeleri için kullanılabilir. Po-211 ise kararlı olan Pb-207'ye 7,45 MeV'lik bir alfa partikülü ile 0,52 sn'lik sürede bozunur. At-211'in ikinci bozunma yolu da yaklaşık 5,9 MeV'lik (~%42) α -partikülü ile yarı ömrü yaklaşık 32 yıl olan Bi-211 ve Bi-211'in EC yolu ile kararlı Pb-207'ye bozunmasını içermektedir. At-211 bozunma şemasının potansiyel olarak sorunlu olabilecek iki yönü (Po-211 ve Bi-207) olduğu da göz önünde yine de bulundurulmalıdır. Po-211 EC yolu ile meydana geldiğinden dolayı α -partiküler bozunması yolu ile meydana gelen recoil sorunları olmayacaktır. At-211 bozunması sırasında doku içerisinde kısa mesafe hareket edeceği için Po-211'den kaynaklı oluşacak enerji difüzyonu göz ardı edilebilmektedir. Bi-207'nin tek bir bozunma meydana getirebilmesi için yaklaşık olarak 100.000 At-211 bozunması gereklidir. Dolayısı ile At-211 radyofarmasötığının 370 MBq'lık (10 mCi) olası hasta tedavi dozu yaklaşık 0,1 μ Ci Bi-207 üretecektir. Bu oran Nükleer Düzenleme Komisyonu, ABD tarafından Bi-207'nin 100 μ Ci olarak önerilen yıllık alım sınırının yalnızca %0,1'lik seviyesini karşılamaktadır (31). Dolayısı ile uzun yarı ömürlü Bi-207 radyonüklidi de endişe verici değildir.

At-211 radyonüklidinin kullanımını ilgi çekici hale getiren özelliklerin en önemlisi fiziksel yarı ömrü ve radyoışartleme kimyasından kaynaklı hedefleme moleküllerinin çeşitliliğidir. Diğer α -yayan radyonüklitlerin aksine, Astatin bir halojendir ve daha metalik özelliklere sahip olmasına rağmen iyot ile benzer kimyasal özelliklere sahiptir. At-211 çeşitli oksidasyon basamaklarında olabilir, bu durum sentetik sentez açısından farklı seçenekler sunabilirken bazen de ön görülemeyen davranış şekli göstermesine de sebep olabilmektedir (32). Astatin ve iyot radyonüklitleri arasında radyoışartleme kimyası, karbon-halojen bağ kuvveti, lipofiliklik ve karbon-halojen bağının *in vivo* stabilitesinde önemli farklılıklar gözlemlenmiş olsa da At-211 radyofarmasötiklerinin

geliştirilmesindeki en yaygın strateji, radyoiyot ile yapılan önceki çalışmaları temel almaktır. Radyoiyot işartlemelerinde olduğu gibi At-211 hiçbir zaman doğrudan proteinlere bağlanamamıştır. Bununla birlikte Astatin için etkin bir şelat da geliştirilememiştir. At-211'e erişimin kısıtlı olması kimyasının tam olarak açıklığa kavuşturulmasına da engel olmuştur. Son yıllarda TAT'a ilginin artması ile At-211'in özelliklerini anlamaya yönelik çalışmalarda artmaya başlamıştır. Prensipde At-211 radyoışartlemelerinde aromatik gruplara kovalent bağlanma ve boron kafeslere bağlanma şeklinde iki ana tip bağ kullanılmaktadır. Antikorlar, tümör bölgesine At-211 yönlendirmede özellikle intraperitoneal veya intrakaviter uygulamalarda temel taşıyıcı moleküller olmuşlardır. Sistemik uygulamaları antikor dolaşımının yavaş olmasından kaynaklı tümör dokularında yavaş birikim göstermesi ve vücuttan yavaş atılmasından dolayı sınırlı kalmıştır. Bu sorun ön hedefleme tekniklerinin kullanılması ile aşılabılır. Astatin ilk kez 1940 yılında California Üniversitesi, Berkeley de sentezlenmiştir (33). Hastalar üzerindeki tedavisine ilişkin ilk rapor 1954 tarihinde tiroid hastalıklarına yönelik yayımlanmıştır (34). Günümüze kadar At-211 ile sadece 2 tane klinik çalışma tamamlanabilmiştir. Çalışmaların detaylarına "ClinicalTrials.gov" dan ulaşılmaktadır. Çok yakın zamanda da birçok klinik çalışmanın başlayacağı belirtilmektedir (35). Biten ve başlayacak çalışmaların hepsi az sayıda hasta gruplarında güvenlik ve uygun doz bulma denemelerine yönelik olarak planlanmıştır. Hiçbirinin kontrol popülasyonu yoktur. Benzer *in vivo* davranış göstermesi durumunda At-211 tedavi radyofarmasötiklerinin teranostik ortağı I-124 (PET) veya I-123 (SPECT) radyofarmasötiklerinin olabilme olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Terbiyum-149 (Tb-149)

Tb-149 ($t_{1/2}$: 4,1 saat), elektron yakalama (EC, %76), düşük enerjili α (3,9 MeV, %17) ve β^+ (730 keV, %7) yayarak birçok radyolanthanite (Şekil 6) bozunmaktadır (36). Tb-149, alfa yayan başka yavru radyonüklide sahip olmaması, DOTA şelatı ile stabil kompleks oluşturması ve PET görüntülemesine de olanak sağlaması nedeniyle tedavi amaçlı uygulamalarda kullanılmak üzere dikkatleri üzerine çekmektedir. Tb-149'un bozunması ile oluşan uzun yarı ömürlü yavru radyonüklitlerin olası potansiyel radyotoksitelerinin belirlenmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir. Yapılan çalışmalarda DOTA, DTPA, dipiklonik asit türevi ve siklen yapıları şelatların Tb-149 radyoışartlemelerinde en sık kullanılanlar şelatlar



Şekil 6. Tb-149'un bozunma şeması

olduğu gözlemlenmektedir. Lu^{+3} ile stabil kompleks oluşturan şelatların Tb^{+3} ile de stabil olarak kompleks oluşturabileceği fakat Tb^{+3} 'ün atomik çapının Lu^{+3} 'e göre daha büyük olmasından kaynaklı oluşacak kompleks yapı daha zayıf olabileceği belirtilmektedir (37,38).

Tb radyoizotoplarının medikal amaçlı uygulamaları erken bir aşamadır. Yapılan çalışmalar klinik öncesini kapsamaktadır. Yapılan bir çalışmada Tb-149 DOTA-NOC/PET görüntülemesinde mükemmel tümör görüntüsü elde edilmiştir (39). Başka bir çalışmada Tb-149 DOTA-folat'ın (cm-09) doza bağlı olarak tümör büyümesini geciktirdiği tespit edilmiştir (40). Başka bir çalışmada ise Tb-149 CHX-A99-DTPA-rituximab tedavisinde tümörsüz sağkalım oranı %89 olarak bulunmuştur (41).

Kaynaklar

- Gudkov SV, Shilyagina NY, Vodeneev VA, Zvyagin AV. Targeted Radionuclide Therapy of Human Tumors. *Int J Mol Sci* 2015;17:33.
- Guerra Liberal FDC, O'Sullivan JM, McMahon SJ, Prise KM. Targeted Alpha Therapy: Current Clinical Applications. *Cancer Biother Radiopharm* 2020;35:404-417.
- Kim YS, Brechbiel MW. An overview of targeted alpha therapy. *Tumour Biol* 2012;33:573-590.
- Lindegren S, Albertsson P, Bäck T, Jensen H, Palm S, Aneheim E. Realizing Clinical Trials with Astatine-211: The Chemistry Infrastructure. *Cancer Biother Radiopharm* 2020;35:425-436.
- Westrom S, Generalov R, Bønsdorff TB, Larsen RH. Preparation of ^{212}Pb -labeled monoclonal antibody using a novel ^{224}Ra -based generator solution. *Nucl Med Biol* 2017;51:1-9.
- Booth BJ, Ramakrishnan B, Narayan K, Wollacott AM, Babcock GJ, Shriver Z, Viswanathan K. Extending human IgG half-life using structure-guided design. *MAbs* 2018;10:1098-1110.
- Mirzadeh S, Kumar K, Gansow OA. The chemical fate of ^{212}Bi -DOTA formed by β -decay of ^{212}Pb (DOTA) $_{2-}$. *Radiochim Acta* 1993;60:1-10.
- Gregory JN, Moorbath S, Strassmann, 2. *physik. Chem. B*, 1934, 26, 362. Zimens, 2. *physik. Chem. A*, 1942, 191, 95. Fliigge and Zimens, 2. *physik.*, Cornell University Press, 1936.
- Zucchini GL, Friedman AM. Isotopic generator for ^{212}Pb and ^{212}Bi . *Int J Nucl Med Biol* 1982;9:83-84.
- Baidoo KE, Milenic DE, Brechbiel MW. Methodology for labeling proteins and peptides with lead-212 (^{212}Pb). *Nucl Med Biol* 2013;40:592-599.
- Li M, Zhang X, Quinn TP, et al. Automated cassette-based production of high specific activity [$^{203}/^{212}\text{Pb}$]peptide-based theranostic radiopharmaceuticals for image-guided radionuclide therapy for cancer. *Appl Radiat Isot* 2017;127:52-60.
- Radchenko V, Morgenstern A, Jalilian AR, et al. Production and Supply of α -Particle-Emitting Radionuclides for Targeted α -Therapy. *J Nucl Med* 2021;62:1495-1503.
- Li RG, Stenberg VY, Larsen RH. An Experimental Generator for Production of High-Purity ^{212}Pb for Use in Radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 2023;64:173-176.
- Tosato M, Lazzari L, Marco VD. Revisiting Lead(II)-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic Acid Coordination Chemistry in Aqueous Solutions: Evidence of an Underestimated Thermodynamic Stability. *ACS Omega* 2022;7:15596-15602.
- Xu ZF, Jones MM. Comparative mobilization of lead by chelating agents. *Toxicology* 1988;53:277-288.
- Zaid NRR, Kletting P, Winter G, Prasad V, Beer AJ, Glatting G. A Physiologically Based Pharmacokinetic Model for In Vivo Alpha Particle Generators Targeting Neuroendocrine Tumors in Mice. *Pharmaceutics* 2021;13:2132.
- Stenberg VY, Juzeniene A, Chen Q, Yang X, Bruland ØS, Larsen RH. Preparation of the alpha-emitting prostate-specific membrane antigen targeted radioligand [^{212}Pb] Pb-NG001 for prostate cancer. *J Labelled Comp Radiopharm* 2020;63:129-143.

18. Kokov KV, Egorova BV, German MN, et al. 212 Pb: Production Approaches and Targeted Therapy Applications. *Pharmaceutics* 2022;14:189.
19. Boldyrev PP, Egorova BV, Kokov KV, et al. Physical and chemical processes on the 212Pb radionuclide production for nuclear medicine. *J Phys Conf Ser* 2018.
20. Kasten BB, Azure MT, Schoeb TR, Fisher DR, Zinn KR. Imaging, biodistribution, and toxicology evaluation of (212)Pb-TCMC-trastuzumab in nonhuman primates. *Nucl Med Biol* 2016;43:391-396.
21. Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, et al. Targeted α -Emitter Therapy with 212Pb-DOTAMTATE for the Treatment of Metastatic SSTR-Expressing Neuroendocrine Tumors: First-in-Humans Dose-Escalation Clinical Trial. *J Nucl Med* 2022;63:1326-1333.
22. Juzeniene A, Stenberg VY, Bruland ØS, Revheim ME, Larsen RH. Dual targeting with 224Ra/212Pb-conjugates for targeted alpha therapy of disseminated cancers: A conceptual approach. *Front Med (Lausanne)* 2023;9:1051825.
23. Li M, Baumhover NJ, Liu D, et al. Preclinical Evaluation of a Lead Specific Chelator (PSC) Conjugated to Radiopeptides for 203Pb and 212Pb-Based Theranostics," *Pharmaceutics* 2023;15:414.
24. Frantellizzi V, Cosma L, Brunotti G, et al. Targeted Alpha Therapy with Thorium-227. *Cancer Biother Radiopharm* 2020;35:437-445.
25. Ferrier MG, Li Y, Chyan MK, et al. Thorium chelators for Targeted Alpha Therapy: Rapid chelation of thorium-226. *J Labelled Comp Radiopharm* 2020;63:502-516.
26. McDevitt MR, Sgouros G, Finn RD, et al. Radioimmunotherapy with alpha-emitting nuclides. *Eur J Nucl Med* 1998;25:1341-1351.
27. Deblonde GJ, Lohrey TD, Booth CH, et al. Solution Thermodynamics and Kinetics of Metal Complexation with a Hydroxypyridinone Chelator Designed for Thorium-227 Targeted Alpha Therapy. *Inorg Chem* 2018;57:14337-14346.
28. Hagemann UB, Wickstroem K, Hammer S, et al. Advances in Precision Oncology: Targeted Thorium-227 Conjugates As a New Modality in Targeted Alpha Therapy. *Cancer Biother Radiopharm* 2020;35:497-510.
29. Karlsson J, Schatz CA, Wengner AM, et al. Targeted thorium-227 conjugates as treatment options in oncology. *Front Med (Lausanne)* 2023;9:1071086.
30. Johnson EL, Turkington TG, Jaszczak RJ, et al. Quantitation of 211At in small volumes for evaluation of targeted radiotherapy in animal models. *Nucl Med Biol* 1995;22:45-54.
31. Feng Y, Zalutsky MR. Production, purification and availability of 211At: Near term steps towards global access. *Nucl Med Biol* 2021;100-101:12-23.
32. Wilbur DS. Enigmatic astatine. *Nat Chem* 2013;5:246.
33. Corson DR, MacKenzie KR, Segrè E. Possible Production of Radioactive Isotopes of Element 85. *Phys Rev* 1940;57:459.
34. Hamilton JG, Durbin PW, Parrott MW. Accumulation of Astatine-211 by Thyroid Gland in Man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1954;86:366-369.
35. Albertsson P, Bäck T, Bergmark K, et al. Astatine-211 based radionuclide therapy: Current clinical trial landscape. *Front Med (Lausanne)* 2023;9:1076210.
36. Eychenne R, Chérel M, Haddad F, Guérard F, Gestin JF. Overview of the Most Promising Radionuclides for Targeted Alpha Therapy: The "Hopeful Eight". *Pharmaceutics* 2021;13:906.
37. Natrajan LS, Khoabane NM, Dadds BL, et al. Probing the Structure, Conformation, and Stereochemical Exchange in a Family of Lanthanide Complexes Derived from Tetrapyrrolyl-Appended Cyclen. *Inorg Chem* 2010;49:7700-7709.
38. Chen H, Shi R, Ow H. Predicting Stability Constants for Terbium(III) Complexes with Dipicolinic Acid and 4-Substituted Dipicolinic Acid Analogues using Density Functional Theory. *ACS Omega* 2019;4:20665-20671.
39. Müller C, Vermeulen C, Köster U, et al. Alpha-PET with terbium-149: evidence and perspectives for radiotheragnostics. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2017;1:5.
40. Müller C, Reber J, Haller S, et al. Folate receptor targeted alpha-therapy using terbium-149. *Pharmaceutics (Basel)* 2014;7:353-365.
41. Beyer GJ, Miederer M, Vranjes-Durić S, et al. Targeted alpha therapy in vivo: direct evidence for single cancer cell kill using 149Tb-rituximab. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:547-554.



Alfa Radyonüklid Tedavilerinde Aktif Faz Çalışmaları

Ongoing Clinical Phase Studies of Targeted Alpha Therapies

Onur Erdem Şahin

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Kökenleri 1936 yılına kadar uzanan radyoiyot tedavisinin keşfedilmesiyle birlikte hedefe yönelik tedavi uygulamaları Nükleer Tıbbın temel taşlarından biri olmuştur. Özellikle son yüzyılda Lu-177 ve Y-90 gibi diğer beta yayan radyonüklitler ile işaretli birçok molekülün kullanıma girmesi bu alanda hızlı bir ilerleme sağlamıştır. Beta yayan radyonüklitlerin sağladığı başarı gözleri alfa radyonüklid tedavilere çevirmiştir. Hedefe yönelik alfa radyonüklid tedaviler yüksek lineer enerji transferi gerçekleştirmeleri nedeniyle daha etkin bir tedavi seçeneği sağlarken kısa menzilleri sağlam dokuya etkileri ve dolayısıyla oluşabilecek yan etkileri sınırlamaktadır. Bu özellikleri sayesinde alfa radyonüklid tedaviler kanser tedavisinde büyük umut vadetmektedir. Bu derlemede alfa radyonüklid tedavilerin aktif faz çalışmalarından kısaca bahsedeceğiz.

Anahtar Kelimeler: TAT, Alfa tedavi Ac-225, Pb-212, At-211

Abstract

With the discovery of radioiodine therapy, whose origins date back to 1936, targeted therapeutic applications have become one of the cornerstones of nuclear medicine. In recent decades, the discovery of numerous molecules labelled with other beta-emitting radionuclides such as Lu-177 and Y-90 has ensured rapid progress in this field. The success of beta-emitting radiopharmaceuticals has focused attention on treatment with alpha radionuclides. Targeted alpha radionuclide therapies offer a more effective treatment option due to their high linear energy transfer, while their short range limits the impact on healthy tissue and thus the potential side effects. For these reasons, alpha radionuclide therapies hold great promise in cancer treatment. This review briefly summarises the ongoing phase studies on alpha radionuclide therapy.

Keywords: TAT, Alpha therapy, Ac-225, Pb-212, At-211

Giriş

Roentgen'in 1895 yılında X-ışınlarını ve ardından Becquerel'in 1896 yılında uranyum atomlarında radyoaktiviteyi gözlemesi ile başlayan süreç yeni bir dönemin başlamasına neden oldu. Yirminci yüzyılın başlarında izlenen hızlı gelişme Joliot-Curie çiftinin 1934 yılında, kendilerine Nobel Ödülü'nü de kazandıracak olan, yapay radyoaktiviteyi keşfetmesi ile devam etti. Bu gelişmelerin sonunda 1946 yılında Seidlin tarafından tiroid kanserinde ilk radyoiyot uygulaması yapıldı. Tüm bu süreç nükleer tıbbın ve hedefe yönelik radyonüklid tedavilerin temellerini oluşturdu.

Bilimsel ve teknolojik gelişmelerin de etkisiyle 20. yüzyılın sonları ve 21. yüzyılın başlarında Lu-

177 PSMA, Lu-177 DOTA-TATE, Y-90 mikroküre gibi devrimsel radyofarmasötikler kullanımına girdi. Beta yayan radyonüklid tedaviler ile sağlanan yüz güldürücü sonuçlar gözleri alfa radyonüklid tedavilere (targeted alpha therapy - TAT) çevirdi. Alfa radyonüklidler, hedef hücrelere yüksek lineer enerji transferi sağlayarak sitotoksik etkiyi artırmakta ve kısa menzilleri sayesinde çevre dokuya etkiyi sınırlamaktadır.

Son yıllarda Aktinyum-225 (Ac-225) ile işaretli prostat spesifik membran antijeni (PSMA) ve somatosatin analogları ile sağlanan başarılı sonuçlar bu alanda çalışmalara hız kazandırmıştır. Bununla birlikte doğada yeterince bulunmayan Ac-225'in temininde ve maliyetinde güçlükler bulunmaktadır.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Öğr. Üyesi Onur Erdem Şahin, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: onur.sahin@istanbul.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0003-2330-8078



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.
Bu içerik, Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 ile lisanslanmıştır.

Günümüzde Astatin-211 (At-211), Kurşun-212 (Pb-212), Bizmut-212 (Bi-212), Bizmut-213 (Bi-213) ve Toryum-227 (Th-227) gibi alfa radyonüklidler ile işaretli birçok TAT ajanı geliştirilmekte ve çalışmalar devam etmektedir.

Beta yayan radyonüklid tedavilerden elde ettiğimiz tecrübeler işimizi kolaylaştırmakta ve ivmemizi artırmaktadır. Bununla birlikte önemli fiziksel farklılıkları ile alfa radyonüklid tedaviler yeni adım attığımız, bilinmezleri olan ancak umutlarla dolu bir dönemi başlatmıştır. Bu nedenle birçok klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Bu derlemenin devamında TAT'ın aktif devam eden faz çalışmaları hastalıklara göre gruplandırılarak kısaca özetlenecektir. Aktif faz 3 çalışması mevcut olmayıp mevcut faz 1 ve 2 çalışmalarının başarıyla bitirilmesi ilerleyen dönemlerde faz 3 çalışmalarının da önünü açacaktır. Günümüz teknolojisindeki ve moleküler incelemelerdeki devrimsel ilerlemeleri de göz önüne aldığımızda alfa radyonüklid tedavilerin birçok hastalığın tedavisinde paradigma değişikliğine sebep olacağı aşikardır.

Prostat Kanseri TAT

1. NCT05219500 - Targeted Alpha Therapy with Actinium-225 PSMA-I&T of Castration-resISTant Prostate Cancer (TATCIST) (Faz 2)

- Bu çalışma, kastrasyona dirençli prostat kanseri olan hastalarda (mCRPC) Ac-225 PSMA-I&T tedavisinin etkinliğini, güvenliğini ve tolere edilebilirliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

- Çalışmaya 100 hastanın katılması planlanmaktadır. Çalışmada tüm hastalara 8±1 haftalık aralıklarla toplamda 4 tedavi uygulanması planlanmıştır. İlk tedavi aktivitesi 100 kBq/kg (±%10) dozunda planlanmış olup diğer tedaviler iyi yanıt durumunda [prostat spesifik antijen (PSA) >%50 düşüş] 87 kBq/kg (±%10), 75 kBq/kg (±%10) ve 50 kBq/kg (±%10) olacak şekilde araştırmacının kararına göre uygulanacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında tedavi etkinliğini belirlemek (PSA >%50 düşüş anlamlı kabul edilecek), tedavi güvenliğini değerlendirmek, biyokimyasal PFS ve tedavi yanıt sürelerinin belirlenmesi bulunmaktadır (1).

2. NCT04886986 - Ac-225 J591 Plus Lu-177 PSMA-I&T for mCRPC (Faz 1/2)

- Bu çalışma Lu-177 PSMA-I&T ile kombine uygulanan Ac-225 J591'in doz ayarlamasını araştıran bir faz 1/2 çalışmasıdır. Çalışmanın ilk aşaması (faz 1) güvenle verilebilecek en yüksek Ac-225 J591 dozunu

araştıracaktır. Çalışmanın ikinci aşamasında (faz 2) ise tedavi kombinasyonunun etkinliği değerlendirilecektir.

- Bu amaçla progrese mCRPC hastalarına 30 - 40 KBq/kg Ac-225 J591 ve 6,8 GBq sabit doz Lu-177 PSMA-I&T tedavilerinin kombine bir şekilde 2 döngüye kadar her 8 haftada bir uygulanması planlanmıştır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında; doz sınırlayıcı toksisiteyi (DLT), kümülatif maksimum tolere edilebilir doz (MTD), önerilen tedavi faz 2 dozunu (R2PD), PSA yanıtını, biyokimyasal progresyonsuz sağkalımı (PFS), genel sağkalımı (OS), tedavinin güvenlik ve yan etki profilini belirlemek bulunmaktadır (2).

3. NCT04506567 - Fractionated and Multiple Dose Ac-225 J591 for Progressive mCRPC (Faz 1/2)

- Bu çalışmanın amacı, Ac-225 J591'in ciddi yan etkiler oluşmadan verilebilecek en yüksek doz seviyesi ve uygun uygulama şemasını araştırmaktır. Bu amaçla çalışmaya toplamda 105 hasta dahil edilecek olup, fraksiyone doz kohortu ve çoklu tedavi kohortu olmak üzere iki non-randomize kohort oluşturulacaktır. Ac-225 J591 tedavisinin ilk kohortta 1. ve 15. günde tek fraksiyone doz şeklinde, ikinci kohortta ise her 6 haftada bir toplamda 4 döngüye kadar uygulanması planlanmıştır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında, MTD, DLT ve RP2D'yi saptamak bulunmaktadır. Ayrıca her iki rejimin radyolojik ve PSMA pozitron emisyon tomografisi (PET) tedavi yanıtları, OS ve yan etki profili değerlendirilecektir (3).

4. NCT05567770 - ACTinium-J591 Radionuclide Therapy in PSMA-Detected Metastatic HOrmone-Sensitive Recurrent Prostate CaNcer (ACTION) (Faz 1)

- Bu çalışma primer tedavi uygulanmış hormona duyarlı prostat kanseri olan ve PSMA-PET taramasında metastaz saptanan hastalarda Ac-225 J591 tedavisi ile stereotaktik beden radyoterapisi (SBRT) ve androjen deprivasyon tedavisi (ADT) kombinasyonunun etkinliğini araştıracak iki kohortlu bir çalışmadır. Değerlendirme PSMA PET çalışmasına göre yapılacak olup oligometastatik (düşük hacimli, 1 ila 5 metastaz arasında) ve polimetastatik (yüksek hacimli, ≥5 metastaz) hastalığı olanlar 2 ayrı kohortu oluşturacaktır. Çalışmaya 24 hastanın dahil edilmesi planlanmış olup ilk kohorttaki hastalara Ac-225 J591 ve lezyonlara yönelik SBRT; ikinci kohorttaki hastalara ise Ac-225 J591 ve ADT tedavi kombinasyonu uygulanacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında DLT-MTD'nin belirlenmesi; PFS'nin konvansiyonel radyolojik görüntülemeler ve PSMA PET ile ayrı

ayrı değerlendirilmesi, tedavi sonrası PSA ve PSMA standartlaştırılmış alım değeri değerlerindeki değişimleri belirlemek bulunmaktadır (4).

5. NCT04946370 - Maximizing Responses to Anti-PD1 Immunotherapy with PSMA-targeted Alpha Therapy in mCRPC (Faz 1/2)

- Bu çalışma mCRPC hastalarında Ac-225 J591+pembrolizumab+androjen reseptör yol inhibitörü (ARPI) kombine tedavisini, pembrolizumab+ARPI tedavisi ile karşılaştırmak ve kombine tedavi için optimal Ac-225 J591 dozunu belirlemek amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya toplamda 76 hastanın dahil edilmesi öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında DLT, yanıt oranları, OS, biokimyasal-radyolojik PFS, PSA yanıtı ve kombine tedavideki optimal Ac-225 J591 dozunu belirlemek bulunmaktadır (5).

6. NCT05720130 - Dose Escalation and Efficacy Study of Pb-212 ADVC001 in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Faz 1/2)

- Bu çalışma daha önce Lu-177 PSMA tedavisi almamış, PSMA pozitif mCRPC hastalarında Pb-212 ADVC001 tedavi dozu ve etkinliğini araştırma amacıyla 3+3 tasarımına göre planlanmıştır. Tedavi 60, 90, 120 ve 150 MBq dozlarında en fazla 4 siklusa kadar 6 hafta aralıklarla uygulanacaktır. Çalışmaya 18 hastanın katılması öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında R2PD belirlenmesi, tedavi yanıtının Ga-68 PSMA-11 ve bilgisayarlı tomografi ile ayrı ayrı değerlendirilmesi, biyokimyasal yanıt değerlendirmesi ve radyofarmasötüğün kan-idrardan atılım hızının belirlenmesi bulunmaktadır (6).

7. NCT03724747 - Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate Alone and in Combination with Darolutamide, in Patients with Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (Faz 1)

- Bu çalışma PSMA'yı hedefleyen Th-227 ile işaretli konjugat olan BAY 2315497 tedavisinin mCRPC hastalarında tek başına kullanımını ve darolutamide ile kombinasyonunu değerlendirme amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya toplamda 63 hastanın katılması planlanmıştır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında MTD, R2PD ve biyodağılım parametreleri bulunmaktadır (7).

8. NCT04644770 - A Study of JNJ-69086420, an Ac-225-Labeled Antibody Targeting Human Kallikrein-2 (hK2) for Advanced Prostate Cancer (Faz 1)

- Bu çalışma, prostat glandında sentezlenen bir proteaz olan insan kallikrein 2 (hK2) hedefleyen Ac-225 ile işaretli JNJ-69086420 ilacının doz düzeyini araştırma ve RP2D belirleme amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya 100 hastanın dahil edilmesi öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında yan etki profili, DLT, biyodağılım ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (8).

Nöroendokrin tümörler (NET), karsinoid tümör ve küçük hücreli akciğer kanserde (SCLC) TAT

1. NCT05477576 - Study of RYZ101 Compared with SOC in Pts with Inoperable SSTR+ Well-differentiated GEP-NET That Has Progressed Following Lu-177 SSA Therapy (ACTION-1) (Faz 1/2)

- Bu çalışma Lu-177 SSA tedavisi altında progrese olan iyi differansiye gastroenteropankreatik NET (GEP-NET) hastalarında RYZ101'in güvenliliğini, farmakokinetiğini (FK), önerilen faz 3 dozunu (RP3D) ve standart tedavilere kıyasla tedavi etkinliğini araştırmak amacıyla planlanmıştır. Standart tedaviler arasında everolimus, sunitinib, octreotid ve lanreotid bulunmakta olup araştırmacının kararına göre belirlenecektir. Toplamda 218 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır.

- Çalışmanın birincil sonlanım noktaları arasında önerilen tedavi faz 3 dozunu (RP3D) saptamak ve PFS değerlendirmesi bulunmaktadır (9).

2. NCT05595460 - Study of RYZ101 in Combination with SoC in Subjects with SSTR+ ES-SCLC (Faz 1)

- Bu çalışma somatostatin reseptör ekspresyonu olan yaygın evre küçük hücreli akciğer kanseri hastalarında RYZ101 ile standart tedavi kombinasyonunun güvenliği ve FK'sını araştırma amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla hastalara 4,6-10,2 MBq RYZ101 tedavisi, carboplatin + etoposide + atezolizumab'dan oluşan standart tedavi ile kombine şekilde uygulanacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında RP2D, tedavi güvenliği-tolerasyonu ve tedavi etkinliğini değerlendiren parametreler bulunmaktadır (10).

3. NCT05636618 - Targeted Alpha-Particle Therapy for Advanced SSTR2 Positive Neuroendocrine Tumors (212-Pb-VMT) (Faz 1-2a)

- Bu çalışma peptid reseptörü radyonüklid tedavi (PRRT) öyküsü bulunmayan, SSTR2 eksprese eden

metastatik NET hastalarında 212Pb-VMT01 tedavi dozunu araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya 52 hastanın dahil edilmesi öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında DLT, yan etki, FK ve tedavi yanıt değerlendirme parametreleri bulunmaktadır (11).

4. NCT05153772 - Targeted Alpha-emitter Therapy of PRRT Naive Neuroendocrine Tumor Patients (ALPHAMEDIX02) (Faz 2)

- Bu çalışma somatostatin reseptör görüntülemelerinde tutulum gösteren, NET tanısı olan ve öncesinde PRRT öyküsü bulunmayan hastalarda Pb-212 DOTAMTATE tedavisini araştıran çok merkezli bir çalışmadır. Çalışmaya 34 hastanın dahil edilmesi planlanmaktadır. Pb-212 DOTAMTATE tedavisi siklus başına 2,5 MBq/kg dozunda uygulanacaktır.

- Çalışmanın primer sonlanım noktaları arasında tedavi yanıt ve yan etki parametreleri bulunmaktadır (12).

5. NCT05557708 - A Safety Study of Pb-212 Pentixather Radioligand Therapy (Erken Faz 1)

- Bu çalışma atipik akciğer karsinoid tanısı olan ve daha önce tedavi öyküsü bulunan hastalarda CXCR-4 reseptörünü hedefleyen Pb-212 Pentixather tedavisinin güvenliğini değerlendiren erken faz 1 çalışmasıdır. Çalışmaya 20 hastanın katılması planlanmış olup primer sonlanım noktası R2PD'nin belirlenmesidir (13).

Akut Lösemiler ve Myelodisplastik Sendromda (MDS) TAT

1. NCT03867682 - Venetoclax and Lintuzumab-Ac-225 in AML Patients (Faz I1/2)

- Lintuzumab, Ac-225 ile işaretlenmiş olan ve lösemi hücrelerindeki CD33 proteinini hedef alan antikorun adıdır. Venetoclax ise bir BCL-2 inhibitörüdür.

- Bu çalışmada nüks/dirençli AML hastalarında Venetoclax ve Lintuzumab-Ac-225 kombine tedavisinin güvenliği, tolerabilitesi ve etkinliğini değerlendirmeyi amaçlayan faz 1-2 çalışmasıdır.

- Çalışmanın faz 1 kısmında MTD, faz 2 kısmında ise başka bir AML tedavi almamış hastalarda 6 aya kadar olan yanıt oranları değerlendirilecektir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında MTD, PFS ve yanıt oranlarının belirlenmesi bulunmaktadır (14).

2. NCT03932318 - Venetoclax, Azacitidine, and Lintuzumab-Ac-225 in AML Patients (Faz 1-2)

- Önceki çalışmadan farklı olarak DNA metilasyon sürecini inhibe ederek etki gösteren Azacitidine,

Venetoclax ve Lintuzumab-Ac-225 kombinasyonuna eklenmiştir. Benzer sonlanım noktaları mevcuttur (15).

3. NCT03441048 - Lintuzumab-Ac225 in Combination with Cladribine + Cytarabine + Filgrastim + Mitoxantrone (CLAG-M) for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia (Faz 1-2)

- Bu çalışma, nüks/dirençli AML hastalarında Lintuzumab-Ac-225 ile CLAG-M kemoterapi kombinasyonunun MTD, R2PD ve güvenliğini belirlemeyi amaçlayan prospektif, tek merkezli bir faz 1 çalışmadır. Bu amaçla doz arttırımı 3+3 tasarımına göre yapılacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında DLT, MTD, yan etki parametreleri, PFS ve OS belirlenmesi bulunmaktadır (16).

4. NCT03128034 - At-211 BC8-B10 Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients with High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Mixed-Phenotype Acute Leukemia (Faz 1/2)

- BC8-B10, hematopoietik hücrelerin yüzeyinde bulunan CD45 antijenine bağlanan ve bağlandıktan sonra internalize edilen monoklonal antikorlardır. Bu çalışmada yüksek riskli AML, akut lenfoblastik lösemi, MDS veya karışık fenotipli akut lösemi hastalarına kök hücre naklinden önce At-211 BC8-B10 tedavisi uygulanacak olup tedavinin yan etkileri ve uygun dozu araştırılacaktır.

- Bu amaçla çalışmaya toplamda 75 hastanın katılması planlanmıştır. Hastalara -7. günde At-211 BC8-B10 tedavisi uygulanacak ve ardından 0. günde tüm beden ışınlanması (TBI) ve periferik kök hücre transplantasyonu (PBSC) yapılacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında tedavi rejiminin toksisitesinin değerlendirilmesi ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (17).

5. NCT03670966 - At-211 BC8-B10 Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients with Relapsed or Refractory High-Risk Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndrome (Faz 1/2)

- Önceki çalışmayla benzer dizayna sahip bu çalışma dirençli veya nüks eden yüksek riskli akut lösemi ve MDS hastalarında PBSC öncesi uygulanacak At-211 BC8-B10 tedavisinin yan etkilerini ve uygun dozunu araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya toplamda 30 hastanın katılması planlanmış olup At-211 BC8-B10 tedavisi -8. günde verilecek ve ardından 0. günde TBI ve PBSC uygulanacaktır. Önceki çalışmalar ile benzer sonlanım noktaları bulunmaktadır (18).

6. NCT04083183 - Total Body Irradiation and Astatine-211-Labeled BC8-B10 Monoclonal Antibody for the Treatment of Nonmalignant Diseases

- Bu çalışmada, malign olmayan hastalıklar nedeniyle hematopoietik hücre nakli uygulanacak hastalarda nakil öncesi uygulanacak uygun At-211-BC8-B10 dozunu araştırma amacıyla planlanmıştır. Toplam 40 hastanın katılması planlanan çalışmada At-211-BC8-B10 tedavisi -10 ve -7 günler arasında uygulanacak olup 0. günde TBI ve hematopoietik hücre nakli yapılacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında akut/kronik greft rejeksiyonlarının değerlendirilmesi, mortalite ve OS oranlarının saptanması bulunmaktadır (19).

Multipl Myelomada TAT

1. NCT04466475 - Radioimmunotherapy (At-211 OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma (Faz 1)

- At-211 OKT10-B10 CD38 pozitif hücreleri hedefleyen At-211 ile işaretli bir monoklonal antikordur. Bu çalışma multipl myelom hastalarında PBSC öncesi At-211 OKT10-B10 tedavisinin melfalan ile kombinasyonunda uygun dozunun belirlenmesi ve yan etkilerinin araştırılması planlanmıştır. Çalışmaya 30 hastanın dahil edilmesi öngörülmektedir. At-211 OKT10-B10 tedavisi -10 ile -4. günler arasında, melfalan ise -2. günde uygulanacak olup 0. günde PBSC yapılacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında MTD ve yanıt değerlendirme parametreleri bulunmaktadır (20).

2. NCT04579523 - At-211 OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination with Cyclophosphamide and Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma (Faz 1)

- Bu çalışma yüksek riskli yeni tanılı veya nüks/dirençli multipl myelom hastalarında PBSC öncesi uygulanacak At-211 OKT10-B10 ve fluradabin tedavi kombinasyonunun tek başına veya siklofosfamid+TBI ile birlikte uygulamasında uygun doz belirleme ve yan etkilerini araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya toplamda 30 hastanın katılması öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında MTD-DLT ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (21).

3. NCT05363111 - Radioimmunotherapy (Indium-111/ Actinium-225 DOTA-daratumumab) for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myeloma (Faz 1)

- Bu çalışma dirençli veya nüks multipl myelom hastalarında CD38'i hedefleyen Ac-225-DOTA-daratumumab tedavisinin daratumumab ve In-111 DOTA-daratumumab tedavileri ile kombinasyonunda uygun doz, yan etki ve güvenliğini araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmaya 15 hastanın katılması öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında DLT, MTD ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (22).

Melanomada TAT

1. NCT05655312 - MC1R-targeted Alpha-particle Therapy Trial in Adults with Advanced Melanoma (Faz 1/2)

- Bu çalışma Pb-203 VMT01 ile yapılan melanokortin-1 reseptör (MC1R) görüntülemesinde tutulumu olan melanom tanılı hastalarda Pb-212 VMT01 tedavi dozunu araştırmaktadır. Bu amaçla hastalara 3 sıklusa kadar 8 haftalık aralarla 111 MBq-555 MBq Pb-212 VMT01 tedavisi uygulanacaktır. Çalışmaya toplamda 52 hastanın katılması planlanmıştır.

- Çalışmanın primer sonlanım noktaları arasında yan etki profili, DLT ve yanıt oranlarının belirlenmesi bulunmaktadır (23).

2. NCT05496686 - Targeted Alpha Particle Radiotherapy for Metastatic Uveal Melanoma (Faz 1)

- Bu çalışma metastatik uveal melanom tanılı hastalarda MC1R'yi hedefleyen Ac-225 MTI-201 tedavi uygulanmasını araştırmaktadır. Çalışmayan 16 hastanın katılması planlanmıştır.

- Çalışmanın primer sonlanım noktaları arasında MTD, DLT ve yan etki değerlendirmesi bulunmaktadır (24).

Diğer Tümörlerde TAT

1. NCT05204147 - Actinium-225 Labeled Anti-CEA Antibody (Ac-225-DOTA-M5A) for the Treatment of CEA Producing Advanced or Metastatic Cancers (Faz 1)

- CEA üreten ileri evre veya metastatik kanser hastalarında Ac-225 ile işaretli anti-CEA antikoru olan Ac-225-DOTA-M5A tedavisinin güvenliği, tolerabilitesi ve FK'sını değerlendirmeyi amaçlayan bir klinik çalışmadır.

- Bu çalışma, tek merkezli bir çalışma olarak tasarlanmış olup 20 hastanın dahil edilmesi planlanmıştır. Hasta popülasyonu, CEA üreten herhangi bir kanser türünden ve önceki tedavilere yanıt vermemiş veya tedavi seçenekleri kısıtlı olan ileri evre veya metastatik kanser hastalarından oluşacaktır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında MTD ve tedavi toksisitesinin değerlendirilmesi bulunmaktadır. Ayrıca radyofarmasötüğün metastatik kolorektal kanserindeki klinik aktivitesi incelenecek olup organ biyodağılımı, FK'sı ve organ dozları incelenecektir (25).

2. NCT05605522 - A Study of (Ac-225)-FPI-2059 in Adult Participants with Solid Tumours (Faz 1)

- Bu çalışma In-111 FPI-2058 görüntülemesi ile nörotensin resptör 1 (NTSR1) ekspresye ettiği gösterilen ileri evre metastatik/nüks solid tümörü mevcut hastalarda Ac-225 FPI-2059 tedavisinin güvenliğini, tolere edilebilirliğini, dozimetrisini, biyolojik dağılımını ve FK'sını araştırmak için tasarlanmıştır. Çalışmada aynı zaman da In-111 FPI-2058'in farmakodinamiği de incelenecektir. Çalışmaya toplamda 42 hastanın katılması planlanmıştır.

- Çalışmanın birincil sonlanım noktaları arasında her iki radyofarmasötüğün de güvenlik, tolerasyon, MTD ve organ radyasyon dozlarının belirlenmesi bulunmaktadır (26).

3. NCT03746431 - A Phase 1/2 Study of (Ac-225)-FPI-1434 Injection in Patients with Locally Advanced or Metastatic Solid Tumours (Faz 1/2)

- Bu çalışma In-111 FPI-1547 görüntülemesi ile artmış insülin benzeri büyüme faktörü 1 reseptör (IGF-1R) ekspresyonu gösterilen ileri evre ve dirençli solid tümör hastalarında Ac-225 FPI-1434 tedavisinin güvenlik, tolerasyon, FK, MTD ve R2PD'sini araştırma amacıyla planlanmıştır. Çalışmada tek doz ve çoklu doz grubu olmak üzere iki kohort planlanmış olup hastaların bir kısmına tedavi öncesi Ac-225 ile işaretli olmayan FPI-1175 (soğuk antikor) uygulaması yapılacaktır.

- Çalışmanın primer sonlanım noktaları arasında yan etkinin, DLT'nin, tedavi etkinliğinin ve soğuk antikor uygulamasının tümör tutulumuna etkisinin belirlenmesi bulunmaktadır (27).

4. NCT05363605 - A Study of (Ac-225)-FPI-1966 in Participants with Advanced Solid Tumours (Faz 1/2)

- Bu çalışma fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3) ekspresye eden tedavi seçenekleri tükenmiş solid tümürlü hastalarda FGFR3 hedefleyen Ac-225 FPI-1966,

In-111 FPI-1967 ve vofatamab tedavilerinin güvenliğini, tolere edilebilirliğini ve dağılımını araştırma amacıyla planlanmıştır.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında yan etki profili, MTD, radyasyon dozu ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (28).

5. NCT04147819 - A First in Human Study of BAY2701439 to Look at Safety, How the Body Absorbs, Distributes and Excretes the Drug, and How Well the Drug Works in Participants with Advanced Cancer Expressing the HER2 Protein (Faz 1)

- Bu çalışmada araştırmacılar, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2'yi (HER2) hedefleyen Th-227 ile işaretli olan BAY2701439 ilacının tedavi seçenekleri tükenmiş HER2 pozitif ileri evre kanser hastalarında etkinliğini, uygun dozu ve ilaç biyodağılımı araştırma amacıyla planlanmıştır. Bu amaçla HER2 pozitif kanseri bulunan 14 hastanın çalışmaya dahil edilmesi öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında uygun doz belirlenmesi, yanıt oranının belirlenmesi, yan etki ve biyodağılım parametreleri bulunmaktadır (29).

6. NCT05283330 - Safety and Tolerability of Pb-212 DOTAM-GRPR1 in Adult Subjects with Recurrent or Metastatic GRPR-expressing Tumors (Faz 1)

- Bu çalışmada gastrin salan peptid reseptörü (GRPR) ekspresye eden nüks veya metastatik tümörü bulunan hastalarda GRPR'yi hedefleyen Pb-212 DOTAM-GRPR1 tedavisinin doz araştırması yapılacaktır. Çalışma 3+3 dizaynına göre planlanmış olup 50 hastanın katılması öngörülmektedir.

- Çalışmanın sonlanım noktaları arasında R2PD, yan etki profili, biyodağılım ve tedavi yanıt parametreleri bulunmaktadır (30).

Kaynaklar

1. Targeted Alpha Therapy With 225Actinium-PSMA-I&T of Castration-resiSTant Prostate Cancer (TATCIST) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05219500>
2. 225Ac-J591 Plus 177Lu-PSMA-I&T for mCRPC <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04886986>
3. Fractionated and Multiple Dose 225Ac-J591 for Progressive mCRPC <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04506567>
4. ACTInium-J591 Radionuclide Therapy in PSMA-Detected Metastatic HOrmone-Sensitive Recurrent Prostate CaNcer (ACTION) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05567770>

5. Maximizing Responses to Anti-PD1 Immunotherapy With PSMA-targeted Alpha Therapy in mCRPC <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04946370>
6. Dose Escalation and Efficacy Study of 212Pb-ADVC001 in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05720130>
7. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of a Thorium-227 Labeled Antibody-chelator Conjugate Alone and in Combination With Darolutamide, in Patients With Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03724747>
8. A Study of JNJ-69086420, an Actinium-225-Labeled Antibody Targeting Human Kallikrein-2 (hK2) for Advanced Prostate Cancer <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04644770>
9. Study of RYZ101 Compared With SOC in Pts With Inoperable SSTR+ Well-differentiated GEP-NET That Has Progressed Following 177Lu-SSA Therapy <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05477576>
10. Study of RYZ101 in Combination With SoC in Subjects With SSTR+ ES-SCLC <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05595460>
11. Targeted Alpha-Particle Therapy for Advanced SSTR2 Positive Neuroendocrine Tumors (212-Pb-VMT) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05636618>
12. Targeted Alpha-emitter Therapy of PRRT Naive Neuroendocrine Tumor Patients (ALPHAMEDIX02) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05153772>
13. A Safety Study of 212Pb-Pentixather Radioligand Therapy <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05557708>
14. Venetoclax and Lintuzumab-Ac225 in AML Patients <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03867682>
15. Venetoclax, Azacitidine, and Lintuzumab-Ac225 in AML Patients <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03932318>
16. Lintuzumab-Ac225 in Combination With Cladribine + Cytarabine + Filgastrim + Mitoxantrone (CLAG-M) for Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03441048>
17. 211At-BC8-B10 Before Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With High-Risk Acute Myeloid Leukemia, Acute Lymphoblastic Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Mixed-Phenotype Acute Leukemia <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03128034>
18. 211At-BC8-B10 Followed by Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Relapsed or Refractory High-Risk Acute Leukemia or Myelodysplastic Syndrome <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03670966>
19. Total Body Irradiation and Astatine-211-Labeled BC8-B10 Monoclonal Antibody for the Treatment of Nonmalignant Diseases <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04083183>
20. Radioimmunotherapy (211At-OKT10-B10) and Chemotherapy (Melphalan) Before Stem Cell Transplantation for the Treatment of Multiple Myeloma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04466475>
21. 211At-OKT10-B10 and Fludarabine Alone or in Combination With Cyclophosphamide and Low-Dose TBI Before Donor Stem Cell Transplant for the Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent, or Refractory High-Risk Multiple Myeloma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04579523>
22. Radioimmunotherapy (111Indium/225Actinium-DOTA-daratumumab) for the Treatment of Relapsed/Refractory Multiple Myelom <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05363111>
23. MC1R-targeted Alpha-particle Therapy Trial in Adults With Advanced Melanoma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05655312>
24. Targeted Alpha Particle Radiotherapy for Metastatic Uveal Melanoma <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05496686>
25. Actinium 225 Labeled Anti-CEA Antibody (Ac225-DOTA-M5A) for the Treatment of CEA Producing Advanced or Metastatic Cancers <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05204147>
26. A Study of [225Ac]-FPI-2059 in Adult Participants With Solid Tumours <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05605522>
27. A Phase 1/2 Study of [225Ac]-FPI-1434 Injection <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746431>
28. A Study of [225Ac]-FPI-1966 in Participants With Advanced Solid Tumours <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05363605>
29. A First in Human Study of BAY2701439 to Look at Safety, How the Body Absorbs, Distributes and Excretes the Drug, and How Well the Drug Works in Participants With Advanced Cancer Expressing the HER2 Protein <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04147819>
30. Safety and Tolerability of ²¹²Pb-DOTAM-GRPR1 ²¹²Pb-DOTAM-GRPR1 in Adult Subjects With Recurrent or Metastatic GRPR-expressing Tumors <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05283330>