

## Bölüm 13

### NÜKLEER TIPTA TERANOSTİK UYGULAMALAR

Aziz GÜLTEKİN<sup>1</sup>

#### GİRİŞ

Tıp eğitiminde ilk öğretilen bilgilerden biri “hastalık yok, hasta var” prensibidir. Bu kavramın içinde hastalıkları aynı olsada her hastanın farklı özellikleri olduğu, bu özellikler dikkate alındığında, tanı ve tedavide daha doğru sonuçlara ulaşılabileceği gerçeği yatmaktadır. Son yıllarda başta onkolojik hastalıklar olmak üzere “Teranostik” kavramı tartışılıp klinik uygulamalara girmiştir. Teranostik: terapi ve diagnostik terimlerinden türetilmiş bir terim olup, ilk olarak 2005 yılında Soren Bentzen tarafından telaffuz edilmiştir(Bentzen,2005). Bu kavram onkolojik hastalıklarda hedeflenmiş ve kişiselleştirilmiş tedaviyi ifade etmektedir. Nükleer Tıptaki teranostik yaklaşım; aynı veya birbirine benzer özellikte fizyolojik davranışlar gösteren moleküllerin, tanı ve tedavide aynı veya farklı radyoaktif maddelerle işaretlenerek, verilecek tedavinin etkinliğinin önceden tahmin edilmesi esasına dayanır. Bu bölümde Nükleer Tıp'ta teranostik amaçla kullanılan moleküllerden bahsedilecek, onkolojik tedavideki yeri ve katkıları tartışılacaktır.

#### TERANOSTİK UYGULAMALAR

##### Tarihçe

Nükleer tıp tarihinde ilk teranostik radyofarmasötik, tiroid hastalıklarında tedavi ve görüntüleme amacıyla kullanılan radyoiodür(RAI). 1936'da Dr. Hertz, tiroid hastalığı olan hastalarda radyoaktif iyot uygulaması fikrini geliştirdi. Bu fikir, tıbbi kullanım için ilk siklotronun yapıldığı Massachusetts Teknoloji Enstitüsü(MIT) ile işbirliği içinde birkaç yıllık prelinik çalışmaların ardından geldi ve 31 Mart 1941'de, Dr Hertz ilk hastaya RAI(<sup>130</sup>I) uyguladı(Hertz & Roberts,1942). Tiroid kanseri (TK) hastalarında <sup>131</sup>I'le ilk RAI tedavisi 1946'da Seidlin ve arkadaşları tarafından yapıldı. Bu grup, metastatik TK olan hastalarda RAI kullanımını araştırdı. Seidlin ve arkadaşları, ilk kez radyonüklid tedavinin

<sup>1</sup> Dr. Öğretim Üyesi, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, agultekin@pau.edu.tr

tedavilerin uygun bir güvenlik profili ile etkili olduğu ve yan etkilerinin konvansiyonel tedavi yöntemlerine(kemoterapi, radyoterapi) göre daha az olduğu kanıtlanmıştır. Yeni nesil radyonüklid tedavilerin sonuçlarının ortaya çıkması, gerek hastaların sağkalımına, gerek palyasyonuna olan olumlu etkilerinin gösterilmesi sonucunda teranostik tedavi yaklaşımının onkolojik tedavilerde daha üst basamaklara yer değiştireceği öngörülmektedir. Bu güvenli ve kişiselleştirmiş tedavi modelinin ideal formlarının oluşturulması için birçok yeni radyofarmasötikle araştırmalar devam etmektedir. Skandinyum radyoizotopları ( $^{43}\text{Sc}$ ,  $^{44}\text{Sc}$ ,  $^{47}\text{Sc}$ ), Terbiyum radyoizotopları ( $^{155}\text{Tb}$ ,  $^{152}\text{Tb}$ ,  $^{161}\text{Tb}$ ,  $^{149}\text{Tb}$ ), Yttriyum radyoizotopları ( $^{86}\text{Y}$ ,  $^{90}\text{Y}$ ), Bakır İzotopları ( $^{60}\text{Cu}$ ,  $^{61}\text{Cu}$ ,  $^{62}\text{Cu}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ ,  $^{67}\text{Cu}$ ) gelecekte teranostikte umut vadeden izotoplardır.

## KAYNAKLAR

- Afshar-Oromieh A, Hetzheim H, Kubler W, et al. (2016). Radiation dosimetry of (68)Ga-PSMA-11(HBED-CC) and preliminary evaluation of optimal imaging timing. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 43(9): 1611–1620.
- Bentzen SM. (2005) Theragnostic imaging for radiation oncology: dose painting by numbers. *Lancet Oncol*. 6(2):112-7.
- Biersack HJ, Palmedo H, Andris A, et al. (2011). Palliation and survival after repeated (188)Re-HEDP therapy of hormone refractory bone metastases of prostate cancer: a retrospective analysis. *J Nucl Med*. 52(11):1721–1726.
- Bombardieri E, Giammarile F, Aktolun C, et al. (2010). European Association for Nuclear Medicine. 131I/123I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 37(12):2436–2446.
- Chiti A, Fanti S, Savelli G, et al. (1998) Comparison of somatostatin receptor imaging, computed tomography and ultrasound in the clinical management of neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours. *Eur J Nucl Med*. 25(10):1396–1403.
- Cimitan M, Buonadonna A, Cannizzaro R, et al. (2003) Somatostatin receptor scintigraphy versus chromogranin A assay in the management of patients with neuroendocrine tumors of different types: clinical role. *Ann Oncol*. 14(7):1135–1141.
- Cremonesi M, Ferrari M, Di Dia A, et al. (2011). Recent issues on dosimetry and radiobiology for peptide receptor radionuclide therapy. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 55:155-67.
- Decarolis B, Schneider C, Hero B, et al.(2013) Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol*. 31(7):944–951.
- Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. (2007) 68Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med*. 48(4):508–518.
- Gerard SK, Cavalieri RR. (2002) I-123 diagnostic thyroid tumor whole body scanning with imaging at 6, 24, and 48 hours. *Clin Nucl Med*. 27(1):1–8.
- Hänscheid H, Lassmann M. (2012). Dosimetrie bei der Radioiodtherapie benignen und malignen Schilddrüsenerkrankungen. *Nuklearmedizin*. 35(01):30–36.
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. (2014). EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 65(2):467-79.

- Hertz S, Roberts A. (1942). Radioactive iodine as an indicator in thyroid physiology: V. The use of radioactive iodine in the differential diagnosis of two types of Graves' disease. *J Clin Invest.* 21(1):31–32.
- Hillier SM, Maresca KP, Femia FJ, et al. (2009). Preclinical evaluation of novel glutamate-urea-lysine analogues that target prostate specific membrane antigen as molecular imaging pharmaceuticals for prostate cancer. *Cancer Res.* 69(17):6932–40.
- Huang SY, Bolch WE, Lee C, et al. (2015). Patient-specific dosimetry using pretherapy [ $^{124}\text{I}$ ]m-iodobenzylguanidine ([ $^{124}\text{I}$ ]mIBG) dynamic PET/CT imaging before [ $^{131}\text{I}$ ]mIBG targeted radionuclide therapy for neuroblastoma. *Mol Imaging Biol.* 17(2):284–294.
- Jacobson AF, Deng H, Lombard J, et al. (2010)  $^{123}\text{I}$ -meta iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(6):2596–2606.
- Kabasakal L. (2018). Nükleer Tıpta Teranostikler ve Kişiselleştirilmiş Tedavi. Efsaneden Gerçeğe. Özcan Z, editör. Nükleer Onkolojide Teranostik Uygulamalar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p.1-4.
- Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA, et al. (1989). Localisation of endocrine related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet.* 1(8632):242–244.
- Lamberts SW, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. (1990) Treatment with Sandostatin and in vivo localization of tumors with radiolabeled somatostatin analogs. *Metabolism.* 39(9 Suppl 2):152–155.
- Lamberts SW, Reubi JC, Bakker WH, Krenning EP. (1990) Somatostatin receptor imaging with  $^{123}\text{I}$ -Tyr3-Octreotide. *Z Gastroenterol.* 28(Suppl 2):20–21.
- Liepe K, Kotzerke J. (2007). A comparative study of  $^{188}\text{Re}$ -HEDP,  $^{186}\text{Re}$ -HEDP,  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP and  $^{89}\text{Sr}$  in the treatment of painful skeletal metastases. *Nucl Med Commun.* 28(8):623–630.
- Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al; (2008). European Association of Nuclear Medicine (EANM). Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 35(10): 1941–1959.
- Majkowska A, Neves M, Antunes I, Bilewicz A. (2009). Complexes of low energy beta emitters  $^{47}\text{Sc}$  and  $^{177}\text{Lu}$  with zoledronic acid for bone pain therapy. *Appl Radiat Isot.* 67(1):11–13.
- Mier W, Kratochwil C, Hassel JC, et al. (2014). Radiopharmaceutical therapy of patients with metastasized melanoma with the melanin binding benzamide  $^{131}\text{I}$ -BA52. *J Nucl Med.* 55(1):9–14.
- Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. (2008). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*9(1):61-72.
- Okamoto S, Thieme A, Allmann J, et al. (2017) Radiation dosimetry for  $^{177}\text{Lu}$ PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *J Nucl Med.* 58(3): 445–450.
- Özcan Z. (2018). Metastatik Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Radyum-223 Tedavisi. Özcan Z, editör. Nükleer Onkolojide Teranostik Uygulamalar. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. p.82-6.
- Palmedo H, Manka-Waluch A, Albers P, et al. (2003). Repeated bone targeted therapy for hormone refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxy ethylidene diphosphonate. *J Clin Oncol.* 21(15):2869–2875.
- Pillai MR, Chakraborty S, Das T, et al. (2003). Venkatesh M, Ramamoorthy N. Production logistics of  $^{177}\text{Lu}$  for radionuclide therapy. *Appl Radiat Isot.* 59(2–3):109–118.

- Poeppel TD, Binse I, Petersenn S, et al. (2011). 68Ga-DOTATOC versus 68Ga-DOTATATE PET/CT in functional imaging of neuroendocrine tumors. *J Nucl Med.* 52(12):1864–1870.
- Rahbar K, Ahmadzadehfard H, Kratochwil C, et al. (2017). German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 58:85–90.
- Rbah-Vidal L, Vidal A, Billaud EMF, et al. (2017). Theranostic approach for metastatic pigmented melanoma using ICF15002, a multimodal radiotracer for both PET imaging and targeted radionuclide therapy. *Neoplasia.* 19(1):17–27.
- Romer A, Seiler D, Marincek N, et al. (2014). Somatostatin based radiopeptide therapy with [177Lu-DOTA]-TOC versus [90Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 41(2):214–222.
- Sabet A, Ezziddin K, Pape UF, et al. (2014). Accurate assessment of long term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with (177) Lu-octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 41(3):505–510.
- Schmidt M, Simon T, Hero B, et al. (2008). The prognostic impact of functional imaging with (123)I-mIBG in patients with stage 4 neuroblastoma 1 year of age on a highrisk treatment protocol: results of the German Neuroblastoma Trial NB97. *Eur J Cancer.* 44(11):1552–1558.
- Seidlin SM, Siegel E, Yalow AA, Melamed S. (1956). Acute myeloid leukemia following prolonged iodine-131 therapy for metastatic thyroid carcinoma. *Science.* 123(3201):800–801.
- Shapiro B, Gross MD. (1987). Radiochemistry, biochemistry, and kinetics of 131I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) and 123I-MIBG: clinical implications of the use of 123I-MIBG. *Med Pediatr Oncol.* 15(4): 170–177.
- Soydal Ç, Akkuş P, Küçük NÖ. (2018). Nöroendokrin Neoplazilerde Peptid Reseptörlerle Radyonüklid Tedavi ve İzlemi. Özcan Z, editör. *Nükleer Onkolojide Teranostik Uygulamalar.* 1.Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p.49-52.
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. (2017). NETTER-1 Trial Investigators. *N Engl J Med.* 376(2):125-35.
- Tagawa ST, Milowsky MI, Morris M, et al. (2013). Phase II study of Lutetium-177-labeled antiprostate specific membrane antigen monoclonal antibody J591 for metastatic castrationresistant prostate cancer. *Clin Cancer Res.* 19(18):5182-91.
- Türkmen C. (2018). Prostat Kanserinde Lu-177 PSMA ile Hedefe Yönelik Sistemik Tedavi. Özcan Z, editör. *Nükleer Onkolojide Teranostik Uygulamalar.* 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; p.77-81.
- Von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, et al. (2018). Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 45(3):496-508.
- Wong FC, Kim EE. (2012). Therapeutic applications of radiopharmaceuticals. In: Kim EE, editor. *Handbook of Nuclear Medicine and Molecular Imaging: Principles and Clinical Applications.* New Jersey: World Scientific. 401.
- Yordanova A, et al. (2017). Theranostics in nuclear medicine practice. *Onco Targets Ther* 10:4821-8.
- Zhou MJ, Doral MY, DuBois SG, et al. (2015). Different outcomes for relapsed versus refractory neuroblastoma after therapy with (131)I-metaiodobenzylguanidine ((131)I-MIBG). *Eur J Cancer.* 51(16):2465–2472.