Ankara Ecz. Fak. Derg. / J. Fac. Pharm. Ankara, 46(1): 209-230, 2022
Doi: 10.33483/jfpau.1007773

DERLEME MAKALE / REVIEW ARTICLE

HEDEFE YÖNELİK TEDAVİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR: LUTESYUM-177 İLE İŞARETLİ RADYOFARMASÖTİKLER

CURRENT APPROACHES TO TARGETED THERAPY: LUTETIUM-177 LABELED RADIOPHARMACEUTICALS

Dorukhan HIŞIR[1], Meliha EKİNCİ[1], Derya İLEM-ÖZDEMİR[1*]

[1]Ege University, Faculty of Pharmacy, Department of Radiopharmacy, 35040, Izmir, Turkey

ÖZ

Amaç: *Son yıllarda, hedefe yönelik radyonüklid tedavisindeki ilerlemeler sayesinde hastalıkların erken teşhis ve tedavisinde önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Tanı ve tedavi yöntemlerini birleştiren "teranostik" kavramının doğmasıyla Lutesyum-177 (Lu-177), hedefe yönelik tedavide önemli bir yer edinmiş ve bu alanda öncü bir bileşik haline gelmiştir. Bu derlemede, radyofarmasötikler, hedefe yönelik tedavi, teranostikler ve Lu-177 ile ilgili temel bilgilerin anlatılması, ^{177}Lu ile işaretli moleküler taşıyıcılar ile ^{177}Lu'dan hareketle hazırlanan radyofarmasötiklerin sunulması ve bu konularda yapılmış olan çalışmaların gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.*

Sonuç ve Tartışma: *^{177}Lu, yaydığı γ ve β ışınları sayesinde nükleer tıpta tanı ve tedavide kullanılabilen, 6,7 günlük yarı ömre sahip teranostik bir ajandır. Yüksek spesifik aktivitesi ve bu aktivite seviyelerine kolay erişimi ile nispeten uzun yarı ömrü, bu radyonüklidin klinik kullanımına olan ilginin ana faktörleri olarak değerlendirilebilir. Hedeflendirilmiş radyonüklid tedavisi için tercih edilen bir radyoizotop olan ^{177}Lu'nun klinikte nöroendokrin tümörlerin, prostat kanserinin, non-Hodgkin lenfomanın, adenokarsinomun ve karaciğer kanserinin tedavisinde ve kemik ağrısını hafifletmede kullanılabilirliği araştırılmış ve sonuç olarak ^{177}Lu'nun kanser ve ağrı tedavisinde çok büyük bir potansiyel gösterdiği bulunmuştur. Bu kullanım alanları ile Lu-177'nin, gelecekte nükleer tıp alanında önemli bir yer edineceği kanaatindeyiz.*

Anahtar Kelimeler: *Lutesyum-177, radyonüklid, radyofarmasötik, teranostik*

ABSTRACT

Objective: *In recent years, thanks to advances in targeted radionuclide therapy, significant advances have been made in the early diagnosis and treatment of diseases. With the emergence of the concept of "theranostic", which combines diagnosis and treatment methods, Lutetium-177 (Lu-177) has gained an important place in targeted therapy and has become a leading compound in this field. In this review, it is aimed to explain the basic information about radiopharmaceuticals, targeted therapy, theranostics and Lu-177, to present ^{177}Lu-labeled molecular carriers and ^{177}Lu-labeled radiopharmaceuticals and to review the studies on these subjects.*

[*] **Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Derya İlem-Özdemir
e-posta / e-mail: deryailem@gmail.com, **Tel. / Phone:** +902323111963

Gönderilme / Submitted: 10.10.2021 **Accepted / Kabul:** 31.10.2021

Result and Discussion: *^{177}Lu is a theranostic agent with a half-life of 6.7 days, which can be used in diagnosis and treatment in nuclear medicine thanks to its γ and β rays. Its high specific activity and easy access to these activity levels as well as its relatively long half-life can be considered as the main factors of interest in the clinical use of this radionuclide. The clinical utility of ^{177}Lu, a preferred radioisotope for targeted radionuclide therapy, in the treatment of neuroendocrine tumors, prostate cancer, non-Hodgkin lymphoma, adenocarcinoma, and liver cancer, and in alleviating bone pain, was investigated, and as a result, ^{177}Lu was found to show great potential in cancer and pain therapy. With these areas of use, we believe that Lu-177 will have an important place in the field of nuclear medicine in the future.*

Keywords: *Lutetium-177, radionuclide, radiopharmaceutical, theranostic*

GİRİŞ

Radyofarmasi, nükleer tıpta kullanılan radyofarmasötiklerin doğru kullanımı ve üretimi üzerine çalışmalar yapan bir eczacılık bilim dalıdır. Radyofarmasi, radyofarmasötiklerin hazırlanışından hastaya sunulana kadar olan prosesi ve radyofarmasötiklerin formülasyonunu, üretim kalitesini, dozlara bölünmesini, farmakokinetiğini ve eğer varsa vücuttaki toksisitesini inceler [1].

Radyofarmasötikler, hastalıkların tanı ve tedavisinde kullanılan (% 95 tanı, % 5 tedavi), farmasötik ve radyonüklidik kısım olmak üzere iki kısımdan oluşan, uygulanan hastada farmakolojik yanıt oluşturmayan, dokuları ve organları *in vivo* hedeflemek için tasarlanmış radyoişaretli moleküllerdir [2]. İnsanlara uygulandıkları için steril olmalı, pirojen içermemeli, izotonik ve izohidrik olmalıdır. İdeal bir radyofarmasötik, kullanılacağı alana uygun enerjide olmalı, uygun foton yaymalı, uygun fiyatlı olmalı, kolay elde edilebilir olmalı, yarı ömrü kullanılacak alana uygun olmalı, kolay temin edilebilir olmalı ve hedef organda yüksek lokalizasyon sağlamalıdır [2-4].

Radyofarmasötiklerin içeriğinde bulunan ve radyoaktif parçalanmayla (bozunma) beraber çekirdeğinden alfa, beta veya gama radyasyonları yayan, radyofarmasötiğin radyoaktivitesinden sorumlu olan radyoaktif atomlara radyonüklid denir. Hastalıkların teşhisi amacıyla kullanılan radyonüklidler gama ışıması yaparken, hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılan radyonüklidler alfa, beta ışınları veya auger elektronları yayarlar. Hedeflendirilmiş tedavi, hastalıklı bölgelerin tedavisi için yüksek dozda radyasyon taşıyan radyonüklid ile hedef bölgedeki reseptörlere yüksek derecede afinite gösteren farmasötik kısmı içeren radyofarmasötikler ile sağlanır [2].

Hedeflendirilmiş radyoterapi, gelişen ve umut verici bir kanser tedavisi yöntemidir. Kanserli hücrelerin öldürülmesi biyolojik vektörler ve uygun radyonüklidler kullanılarak sağlanır [5]. Bu yaklaşımın birçok avantajı arasında radyasyonu hedefe ulaştırmadaki seçiciliği, nispeten daha az şiddetli ve seyrek görülen yan etkileri ile tedaviden önce tümör tarafından alımın değerlendirilme olasılığı bulunmaktadır. Peptid reseptörü radyonüklid tedavisi (Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT), spesifik reseptörleri aşırı eksprese eden kanser hücrelerine sitotoksik radyasyon dozu seviyeleri sağlamak için tasarlanmış biyolojik hedefleme vektörleri olarak radyoişaretli peptidleri spesifik olarak kullanan, bölgeye yönelik hedeflenmiş bir terapötik stratejidir. Nükleer tıpta tanı ve tedavi olmak üzere birbirine bağlı iki uygulamanın kombinasyonunu ifade eden ve aynı ajanı kullanan yaklaşıma teranosis

veya teranostikler denir [2,6]. Bu yaklaşım hedef doku/organa özgü moleküllerin kullanılarak ilgili bölgenin görüntüleme yöntemiyle saptanması ve ardından terapötik molekülün sorunu çözmesini içerir. Böylelikle tedavi rejimi kişiselleştirilebilir [7-11].

Lu, radyoaktif özellikler gösteren, periyodik tablodaki lantanitler grubunun son elementidir. Atom ağırlıkları 150 ile 184 arasında değişen birçok izotopu vardır. Bunlardan ^{177}Lu doğrudan ve dolaylı olmak üzere iki şekilde üretilir. ^{177}Lu'nun 208 KeV (% 11) ve 113 KeV (% 6,4) görüntülenebilir gama foton piklerinin bolluğu ve enerjisi, ^{177}Lu'nun tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT) ile görüntüleme için uygun bir ajan olmasını sağlar. Sintigrafik görüntüler elde etme yeteneği de, adsorbe radyasyon dozunun tümörler ve diğer organlar tarafından tahmin edilmesine yardımcı olan ^{177}Lu ile işaretli radyofarmasötiklerin hedefleme, farmakokinetik ve atılım davranışını değerlendirme fırsatı sağlar. Son yıllarda ^{177}Lu, hedeflendirilmiş radyonüklid tedavisi için tercih edilen bir radyoizotop olarak geniş çapta araştırılmaktadır [3,12-15].

Bu derleme, günümüzde gittikçe artan öneme sahip ^{177}Lu radyonüklidi ve ^{177}Lu ile hazırlanan radyofarmasötikler hakkında güncel bilgiler içermektedir.

Radyofarmasötikler

Nükleer tıpta hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılan ve radyoaktif bileşen içeren ilaçlara radyofarmasötik denir [2]. Farmakolojik olarak etki göstermeyen ilaçlar olan radyofarmasötikler, % 95 tanı amaçlı kullanılmakta olup % 5 tedavi edici etki göstermektedir. Tedavi edici etkiyi ışıma yoluyla yani fiziksel olarak gösterirler [5]. Genellikle i.v. enjeksiyon yoluyla uygulandıklarından, uygulanan radyofarmasötiğin steril ve pirojensiz olması ve üretim aşamasında tüm kalite kontrol testlerinden geçmeleri gerekmektedir. Radyofarmasötikler, konvansiyonel ilaç (etken maddesi kimyasal sentez sürecinden geçirilerek üretilen ilaçlar) gibi Beşeri Tıbbi Ürünler Ruhsatlandırma Yönetmeliği'ne tabi tıbbi ürünlerdir, fakat içerdikleri radyoaktivite nedeniyle özel tıbbi ürünler olarak kabul edilirler [16,17].

Radyofarmasötikler iki kısımdan oluşur. Bu kısımlar radyonüklidik ve farmasötik kısım olarak adlandırılır. Radyofarmasötiklerde farmasötik kısım hedef organa karşı bir ligand görevi gösterir. Radyonüklid ise ışımalar (radyasyon) yaparak hedef organın görüntülenmesini sağlayarak etki gösterir. Radyofarmasötikler hedeflenen dokuya bağlanacak olan farmasötik kısma radyonüklidin kimyasal olarak bağlanmasıyla elde edilirler. Bu olaya radyoişaretleme denir. Radyofarmasötiklerin etki edeceği süre ve raf ömrü içeriğinde bulunan radyonüklidik kısımların stabilitesine bağlıdır [16,18].

Tanısal Radyofarmasötikler

Tanı amacıyla kullanılacak radyofarmasötiğin seçiminde, moleküler stabilite, maliyet, üretim kolaylığı, enerji (100-250 KeV arası olmalı), saf gama ışını yayma, hedeflenen bölgeye tutulum ve parenteral kullanım açısından uygunluk önemli parametrelerdir. Teşhiste kullanılacak olan radyonüklidler genellikle tek enerjili gama (γ) ışını yayan ve dokulara penetrasyonu yüksek olan

radyonüklidlerdir. Teknesyum-99m (Tc-99m), İndiyum-111 (In-111), İyot-123 (I-123), Talyum-201 (Tl-201), Galyum-67 (Ga-67) ve I -131 gibi teşhiste kullanılan radyonüklidlerin ürettikleri gama ışınları dedektörler tarafından algılanarak görüntü elde edilir. Hastalıkların teşhisinde en çok tercih edilen radyonüklid Tc-99m'dir ve bu radyonüklid sadece monoenerjetik gama ışını (140 KeV) yayar. Fiziksel yarılanma ömrü 6 saat olan Tc-99m'in, i.v. olarak verildiğinde ise vücuttan atılma süresi 24 saattir [4,17].

Terapötik Radyofarmasötikler

Terapötik radyofarmasötikler, vücutta yüksek özgüllükle spesifik olan belirli hastalık bölgelerine (en sık tümörler) iyonlaştırıcı radyasyonu terapötik dozlarda sunmak üzere tasarlanmış radyoişaretli moleküllerdir. Tedavide kullanılan radyofarmasötikler daha ağır ve iyonize olma gücü daha fazla olan radyofarmasötiklerdir. Bu radyofarmasötikler kolaylıkla absorbe olma özelliğine sahiptir. Tedavide kullanılacak olan radyofarmasötiklerde radyonüklidin enerjisinin 1 MeV'den büyük olması tercih edilir. Radyofarmasötiklerle yapılan tedavilerde temel amaç hastalıklı veya hasarlı bölgeye iyonlaştırıcı radyasyon vermektir. İyonlaştırıcı radyasyon vererek hastalıklı bölgeye hasar verilmiş olur [5]. Tedavi için kullanılacak radyofarmasötiklerin genellikle alfa veya beta parçacık içermesi istenir. Beta parçacık yayan radyofarmasötikler dokuda daha iyi dağılım göstermelerinden ve menzillerinin daha uzun olmalarından dolayı alfa parçacık yayan radyofarmasötiklere göre üstündür. Alfa parçacıklarının menzilleri birkaç μm olup yeterince mesafe katedemediklerinden kısa mesafelerde enerjilerinin tamamını kaybederler ve beta parçacıklarına göre daha az homojenite sağlarlar [19-20]. Tedavide kullanılacak radyofarmasötiklerde etkin yarı ömür (günler, haftalar) genellikle uzundur. Radyofarmasötiğin yüksek hedef/hedef dışı oranı tedavinin etkinliğini arttırır [20,21].

Beta partikül yayıcı radyonüklidler, nispeten uzun yol uzunluğuna (0,8-5 mm) ve düşük doğrusal enerji (0,2 KeV.μm^{-1}) aktarımlarına (Linear Energy Transfer, LET) sahip olduklarından yaygın olarak kullanılan radyoterapötiklerdir. Beta partiküllerinin emisyonu ve dönüşüm elektronları ile bozunan radyonüklidler, büyük tümör hacimlerini tedavi etmek için uygunlukları nedeniyle radyoterapötik uygulamalar için sıklıkla kullanılmaktadır. Çapraz ateşleme etkisine sahip Itriyum-90 (Y-90) veya Renyum-188 (Re-188) gibi beta yayıcılar, zayıf perfüze ve hacimli tümörlerin tedavisi için daha uygunken, Lu-177 gibi düşük enerjili beta yayıcılar küçük metastazları hedeflemek için daha uygundur [3,22].

Alfa parçacıkları, doğrusal izleri boyunca yüksek yoğunluklu iyonizasyon üreten yüksek enerjili helyum çekirdekleridir. Bu monoenerjetik parçacıklar enerjilerini kısa aralıklarda biriktirir. Alfa parçacıkları çok daha yüksek enerjiye (4-9 MeV) sahiptir, ancak dokuda sadece birkaç hücre çapı (yani 40-100 μm) boyunca hareket ederek moleküler hedeflemede etkili bir şekilde kullanılır. Hedeflendirilmiş radyonüklid tedavisi için alfa parçacıklarının bir başka özelliği de, büyüklükleri ve yükleri nedeniyle enerjinin nispeten kısa mesafelerde birikerek yüksek LET (~100 KeV.μm^{-1}) ile

sonuçlanmasıdır. Alfa parçacıkları, geleneksel dış X-ışını radyasyonundan veya beta parçacıklarından daha fazla DNA'yı geçerken, nispeten yoğun iyonizasyon olayları yoluyla 100-1000 kat daha fazla enerji kaybeder. İyonlaşma olayları arasındaki ortalama mesafe, iki DNA ipliği arasındaki mesafeyle eşleştiğinden, yüksek alfa parçacığı doğrusal enerji transferi DNA'da çift iplikli kırılmalar yaratır. Radyonüklid tedavisinde alfa yayan radyonüklidler olarak Bizmut-212 (Bi-212) ve Astatin-211 (At-211) kullanılmaktadır [22,23].

Radyoaktif bozunma sırasında yayılan düşük enerjili Auger elektronlarının çoğu, enerjilerini hücresel boyutlarda biriktirerek bozunma bölgesinin hemen yakınında oldukça lokalize bir enerji yoğunluğu üretir. Auger-elektron yayıcıların hücre çekirdeğine dahil edilmesi yüksek radyotoksisiteye neden olur [3,23].

Hedefe Yönelik Tedavi

Hedefe yönelik tedavi, radyonüklidlerin belirli biyolojik bölgelere taşınması/hedeflenmesi için moleküler vektör görevi gören ajanların kullanıldığı bir tedavi yöntemidir. Hedeflendirilmiş tedavide kullanılmak üzere tasarlanan ajanlar hedeflenen bölgelere özgü bir afiniteye sahip taşıyıcı molekülün varlığı nedeniyle hedef özgüllüğü ile donatılmıştır. Hedeflendirilmiş tedavi sayesinde hastaların vücutlarındaki kanserin algılanması ve bu kanserin evrelenmesi için bir çok muayeneden geçmesine gerek kalmamaktadır. Nükleer görüntüleme teknikleri, morfolojik değişiklikleri tespit edebilen anatomik görüntülemenin aksine, fizyolojik değişikliklerin tespitine dayanan non-invaziv bir görüntüleme tekniğidir [22,23].

Radyoimmünoterapi kanser tedavisinde önemli bir rol oynar. Kanserli hücrelerde tümörle ilişkili olan antijenlere karşı yönlendirilmiş radyonüklid ile işaretlenmiş monoklonal antikorlar kullanılarak tedavide etkin rol bir sağlanır. Tümörle ilişkili antijene spesifik olarak verilen antikor, dozun normal hücrelerden çok tümörlü hücrelere dağılmasını sağlar. Terapötik radyofarmasötiklerin en çok istenen özellikleri, hedefe yeterli radyasyon dozu sunabilme, radyonüklidi taşıyan metaboliti koruyabilme ve hedeflenmemiş doku ve organlardan radyoaktivitenin hızlı bir şekilde temizlenmesini sağlayabilme yeteneğidir [3,24].

Teranostikler

Son zamanlarda moleküler hedefleme vektörleri ve radyonüklidlerin uygun kombinasyonları kullanılarak tanı ve tedaviye entegre bir yaklaşım anlamına gelen teranostik kavramının uygulanmasına başlanmıştır. Tedavi ve teşhis kelimelerinin bir araya getirilmesiyle oluşmuş bir kelime olan teranostik terimi birleşik kullanımı tanımlamak için ortaya çıkarılmıştır. Teranosis olarak bilinen teranostik kavramı, hastalığın tam tanısını takiben belirli bir hastada tedaviyi uyarlamak ve böylece kişiselleştirilmiş tıp kavramını tanıtmak için kullanılmaktadır [2,6]. Moleküler görüntüleme ve tanı testleri, terapötik ajanla aynı veya benzer kimyasal yapıya sahip bir tanı ajanı ile gerçekleştirilir. Hem tedavi hem de teşhis amaçlı In-111, I-131, Lu-177, Holmiyum-166 (Ho-166) gibi radyonüklidler

kullanılarak teranostik çalışmalar yapılmaktadır. Bir teranostik sistem, genellikle, spesifik olarak hedeflendirilmiş, tanısal veya terapötik radyonüklidlerle işaretlenmiş moleküler hedefleme vektörleri kullanılarak oluşturulur. Teranostikler, bir hastanın spesifik tedavisi için kullanılan süreçleri tanımlar. Bir ilaca daha uygun olan hastaları belirlemek veya bir ilacın ne kadar çalıştığını belirlemek için tanı testlerinin kullanılması olarak tanımlanır [25-27].

Nükleer tıp, teranostiklere terapötik etki sağlamak için bir tanı maddesinin dozunu artırma fırsatı sunmaktadır. Bu yöntemin avantajı, gerekli biyofarmakokinetik bilgilerin tedavi öncesi sağlanması ve dozimetreyi kritik bir organ/dokuya hapsetmek için SPECT/Bilgisayarlı Tomografi (Computed Tomography, BT) veya Pozitron Emisyon Tomografisi (Positron Emission Tomography, PET)/BT görüntüleme yöntemlerinin kullanılarak görüntüleme yapılabilmesidir. Elde edilen bilgiler, tolere edilen maksimum dozu tanımlamak için kullanılır. Görüntüleme sonuçları uygun bulunursa, genellikle aynı radyofarmasötiğin daha yüksek dozunu kullanarak hedefe yönelik moleküler tedavi sağlamak amacıyla dozun çeşitli deneylerle takip edilmesinin güvenli ve uygun olduğu kabul edilir. Bu faktörler aynı hastada kişiselleştirilmiş görüntülemenin yanı sıra aynı radyofarmasötik ile tedavi yapabilmek için özellikle önemlidir. Bu konsept kullanılarak hem tanı hem de tedavi yapılabildiğinden, teranostik tedavi rejimi kişiselleştirilmiş bir tedavi rejimidir. Belirli bir hasta için belirli bir doz planlanır. Bu durum, kişiselleştirilmiş tıbbın temelini oluşturmaktadır. Böylece, bir ilacın etkinliği, güvenliği ve uygun doz aralığı kontrol edilebilir [26,28].

Lutesyum-177

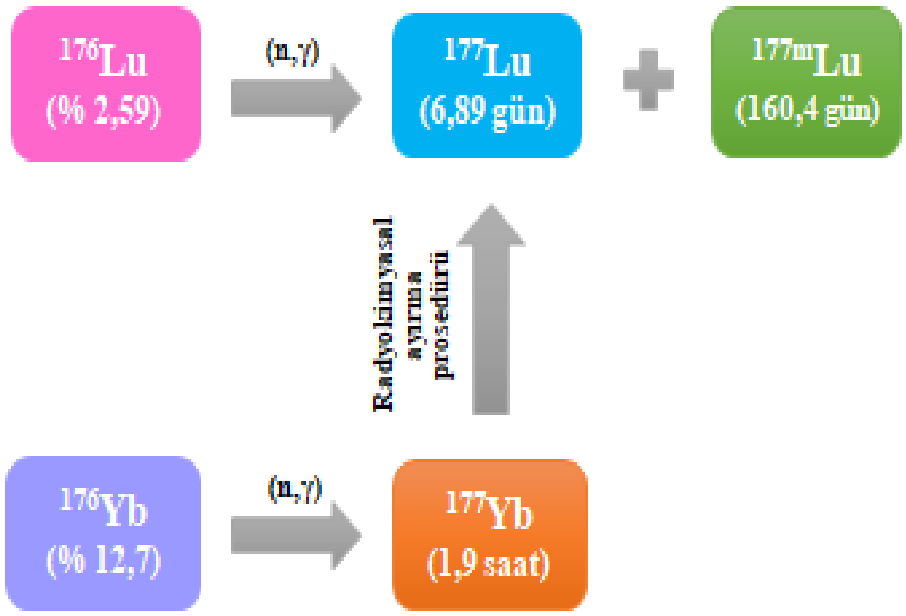
Lu, sulu ortamda üçlü pozitif Lu^{+3} iyonu oluşturan tipik bir lantanittir. Tüm bileşikleri +3 değerlik durumundadır. Tüm tuzlarının sulu çözeltileri renksizdir, kuru formları ise beyaz kristal katı maddelerdir. Nitrat, sülfat ve asetat tuzları suda çözünür ve hidratlar oluşturmak için su molekülleri ile kristalleşirken, oksit, hidroksit, florür, karbonat, fosfat ve oksalat tuzları ise suda çözünmez [3,29,30]. Doğal olarak oluşan Lu, çok uzun yarı ömürlü radyoizotop ^{176}Lu ($T_{1/2}$ = 3.78 × 1010 yıl) ile birlikte stabil izotop ^{175}Lu (% 97,41) olarak bulunur. Kütle sayıları 150 (^{150}Lu) ile 184 (^{184}Lu) arasında değişen 23 nükleer izomer de dahil olmak üzere 50'den fazla Lu radyonüklidi üretilmiştir. Bunların arasında, uzun ömürlü radyonüklidler ^{174}Lu ($T_{1/2}$ = 3,31 yıl) ve ^{173}Lu'dur ($T_{1/2}$ = 1,37 yıl). Kalan radyonüklidlerin yarı ömürleri 9 günden azdır ve çoğunun da yarı ömürleri 30 dakikadan azdır. Kararlı ^{175}Lu'dan daha hafif radyonüklidler, İterbiyum (Yb) izotopları üretmek için elektron yakalama veya pozitron emisyonu yoluyla bozunur. Daha ağır radyonüklidler, Hafniyum (Hf) izotopları üreterek, esas olarak β^- emisyonu yoluyla bozunur. Lu'nun 18 yarı kararlı durumu arasında en kararlı olanı ^{177m}Lu ($T_{1/2}$ = 160,4 gün) ve ^{174m}Lu'dur ($T_{1/2}$ = 142 gün). Bu yarı ömürler, karşılık gelen Lu radyonüklidlerinin temel durumlarının yarı ömürlerinden daha uzundur [31].

Lu-177'nin benzersiz kimyasal ve nükleer-fiziksel özellikler kombinasyonu ve radyonüklid tedavisindeki modern eğilimler, bu radyonüklide olan ilgiyi önemli ölçüde arttırmıştır. Tedavide geç

kullanımına rağmen Lu-177, hedefe yönelik radyonüklid tedavisinde önde gelen radyonüklidlerden biri olmayı başarmıştır. Hedeflendirilmiş moleküler tedavilerde Lu-177'nin kullanımı, tümör hücrelerinin yüzeyinde aşırı eksprese edilen hücre yüzeyi reseptörlerini hedefleyen peptidlerin kullanımını içeren moleküler ve hücre biyolojisindeki ilerlemelerden sonra artmıştır. Lu-177'nin nükleer tıp prosedürlerinde artan kullanımı ve terapötik ajanlarının yaygın uygulamaları hem hedeflendirilmiş radyonüklid tedavisinin ilerlemesini hem de bu terapötik yöntemlerin gelişmesini teşvik etmiştir [13,32].

^{177}Lu'nun Üretim Yolları

Dünya genelindeki araştırma reaktörlerinde Lu-177 için her üretim ve işleme stratejisi, Lu-177'yi kabul edilebilir radyonüklidik ve radyokimyasal saflığa sahip kimyasal bir formda elde etmek amacıyla kullanılmıştır. Lu-177, bir siklotron kullanılarak yüklü parçacık hızlandırıcısı ile de üretilebilmesine rağmen, bir nükleer reaktördeki nötron ışınlaması üretim için en pratik ve uygun maliyetli yoldur. Yüklü parçacık hızlandırma yolu ile radyoaktivite verimleri çok daha düşüktür ve işlem daha pahalıdır, bu nedenle bu yöntem pratik değildir. Bir nükleer reaktörde, Lu-177, zenginleştirilmiş Lu-176'nın doğrudan aktivasyonu kullanılarak nötron aktivasyonu ile veya Yb-176'nın aktivasyonu ve ardından Lu-177'ye β^- bozunması yoluyla dolaylı yoldan hazırlanabilir. Nükleer tıp uygulamalarında ise ^{177}Lu elde etmek için hem "doğrudan" hem de "dolaylı" reaktör üretim yolları izlenebilir: Doğrudan üretim yolu, ^{176}Lu (n, γ) ^{177}Lu reaksiyonu ile ^{176}Lu hedefinin nötron ışınlamasına dayanmaktadır. Dolaylı üretim yolu ise, ^{176}Yb (n, γ) ^{177}Yb → ^{177}Lu ve ardından ^{177}Lu'nun ^{176}Yb hedef atomdan kimyasal olarak ayrılmasını gerektirir (Şekil 1) [3,13,15].



Şekil 1. Lu-177'nin üretim yolları

^{177}Lu ile İşaretli Moleküler Taşıyıcılar

Çok azı klinik kullanıma giren ^{177}Lu ile işaretli bir dizi ajan, preklinik ortamlarda değerlendirilmiştir.

Monoklonal Antikorlar

Monoklonal antikorlar spesifik radyonüklidlerle işaretlenerek radyonüklidlerin tümör bölgelerine iletilmeleri için hedeflenen moleküler araçlar olarak kullanılırlar. Y-90 ve I-131, radyoimmünoterapide çoğu monoklonal antikorun işaretlenmesinde Lu-177'ye göre daha yaygın olarak kullanılan radyonüklidlerdir. ^{90}Y'ın 2,7 günlük yarı ömrüne kıyasla ^{177}Lu'nun daha uzun yarılanma ömrü (6,89 gün), işaretli antikorun üretim lojistiği ve tedavinin planlanması açısından önemli bir avantaj sağlamaktadır. Ek olarak, ^{177}Lu'nun β^- parçacıklarının düşük enerjisi nedeniyle, kemik iliği toksisitesi de daha düşüktür. Daha uzun yarı ömür doz oranını düşürürken, aynı dozu bir süre daha düşük aktiviteyle sağlar ve aynı zamanda hedeflenmemiş antikorun radyasyon dozunun büyük kısmını, hedef dışı dokulara vermeden önce dolaşımdan elimine edilmesine yardımcı olur. Sonuç olarak, kandaki seviyeler düştükten sonra radyonüklidin büyük bir kısmı bozunur. Lu-177 tarafından yayılan gama ışınları kullanılarak, radyoimmünokonjugatın lokalizasyonunu tespit etmek için sintigrafik görüntüleme gerçekleştirilebilir. Lu-177 ortalama 133 KeV (maksimum 497 KeV) enerjiye sahip β^- parçacıklar yayarak, hedeflendiği bir hücreden yaklaşık 12 hücre çapındaki hücrelere de radyasyon dozlarının iletilmesini sağlar. Bu durum yaklaşık 50 hücre çapında maksimum hücre–etkileşim potansiyeli oluşturur. ^{177}Lu'nun ^{90}Y'e göre daha düşük renal toksisitesi, ^{177}Lu bazlı monoklonal antikorların geliştirilmesine hız kazandıran avantajlı bir özelliktir [33-36].

Şu anda, çeşitli kanser türlerinin immünoterapisi için Amerika Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration, FDA) tarafından onaylanmış birkaç monoklonal antikor vardır. Bu ürünler Rituximab (B-hücreli lenfomalar), Trastuzumab (meme kanseri), Alemtuzumab (kronik lenfositik lösemi), Cetuximab (kolorektal, baş ve boyun kanserleri) ve Bevacizumab (kolorektal kanserler)'dır. Radyoimmünoterapi için FDA tarafından onaylanan iki radyoaktif işaretli monoklonal antikor, anti-CD20 antikorlarına (Zevalin: ^{90}Y ile işaretli Ibritumomab ve Bexxar: ^{131}I ile işaretli Tositumomab) dayanmaktadır. Bu ajanların her ikisi de, B hücreli lenfomalı hastalarda tek bir tedaviyi takiben önemli antitümör yanıtı göstermiş ve 3-7 yıl süren % 40-70'in üzerinde tam yanıtla sonuçlanmıştır [33].

Terapötik radyofarmasötiklerin geliştirilmesi için monoklonal antikorların ^{177}Lu ile radyoişaretlenmesini içeren birkaç çalışma vardır. Bu çalışmaların çoğunda şelatör madde olarak 1,4,7,10-Tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetraasetik asit (DOTA) kullanılmıştır ve ^{177}Lu'nun antikora bağlanma grubunun ya DOTA çerçevesinin N atomuna (örn., DOTA-NHS ester) ya da DOTA kısmının ana karbosiklik omurgası üzerindeki C atomuna (örn., p-SCN-Bn-DOTA) bağlandığı görülmüştür. Termodinamik stabilite, ayrışma oranları ve serum stabilitesi gibi ligand yapısının ve fiziksel

özelliklerinin, radyoişaretli koordinasyon komplekslerinin *in vivo* ayrışmasının kontrol edilmesinde önemli bir rol oynadığı kanıtlanmıştır [3].

Lu-177 ile işaretlemede kullanılan monoklonal antikorlar şunlardır: Anti CD-20, Anti-L1-CAM, ch81C6, Anti-VEGF, CC-49, Setuksimab, cG250, 7E11, hLL2 (Epratuzumab), huA33, Hu3S193, J-591, MOv18, Pertuzumab, RS7, Trastuzumab, U36 [3].

Peptidler

Neredeyse tüm kanserlerin tümör yüzeyinde spesifik reseptörlerin aşırı ekspresyonuna sahip olması PRRT'nin temelini oluşturmaktadır. PRRT'nin en yaygın kullanılan yöntemi, nöroendokrin tümörlerde aşırı eksprese edilen somatostatin reseptörlerini hedeflemek için somatostatin analoglarının kullanılmasıdır. Diğer örnekler, osteosarkomlar, nöroblastomlar, glioblastomalar, melanomlar, akciğer ve meme karsinomları, küçük hücreli akciğer karsinomu ve medüller tiroid karsinomu için kolesistokinin reseptörleri dahil olmak üzere farklı büyüyen tümör türlerinin yanı sıra neovasküler sistemin aktive edilmiş endotel hücrelerinde bulunan integrin reseptörleri (αvβ3), glioma için epidermal büyüme faktörü reseptörleri, prostat ve göğüs kanserleri için gastrin salgılayan peptid/bombesin reseptörleridir. Tümörde aşırı eksprese edilen antijenleri hedefleyen peptidlerin diğer önemli örnekleri arasında bombesin, kolesistokinin/gastrin, glukagon-benzeri peptid-1 (Glucagon-Like Peptide-1, GLP-1)/eksendin ve arjinin-glisin-aspartik asit (RGD) sayılmaktadır. Bu bağlamda, radyonüklid tedavisi için radyofarmasötikler geliştirmek amacıyla ^{177}Lu ile radyoişaretli çeşitli peptidler elde edilmiştir. Radyonüklid tedavisi için tümör hücrelerini hedeflemek amacıyla ilgi duyulan en önemli peptidler, nöropeptidler olarak da adlandırılan fizyolojik olarak meydana gelen düzenleyici peptidlerdir. Bu peptidlerin büyük çoğunluğu, membrandaki G proteinine bağlı reseptörlere bağlanarak düzenleyici işlevlerine aracılık etmektedir [37-39].

Fullerenler

^{177}Lu'nun radyoişaretli fullerenlerle potansiyel terapötik olarak kullanımı yakın zamanda Debinski ve ark. tarafından bildirilmiştir. Yapılan çalışmada, beyin tümörü fare modelinde, ^{177}Lu ile işaretli bir metallofullerenin (f-Gd3N@C80) konveksiyon yoluyla arttırılmış intratümöral iletiminin, Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tarafından, uzun süreli bir metallofulleren tümör retansiyonu ile medyan sağkalımı 21'den 52 güne arttırdığı gösterilmiştir. ^{177}Lu'nun bir fulleren kafeste enkapsülasyonunun yanı sıra, radyonüklidin en az bir yarı ömür (6,7 gün) boyunca bu kafes içinde tutulduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu ajanın bir interlökin-13 (IL-13) peptidi ile konjugasyonu, glioblastoma multiforme tümörlerinde reseptörleri haritalamak için uygun olduğu bildirilmiştir [40].

Porfirinler

Porfirin türevleri, uygun terapötik radyonüklidlerle işaretlenerek hedeflendirilmiş tümör tedavisi için potansiyel ajanlar olarak kullanılabilen moleküler vektörlerdir. Bu kapsamda suda çözünür

5,10,15,20-tetrakis [4-karboksimetilenoksifenil] porfirin türevi sentezlenerek p-aminobenzil-DOTA ile konjuge edilmiştir. ^{177}Lu ile işaretlenen konjugat ile fibrosarkom taşıyan farelerde yapılan biyodağılım çalışmalarında önemli tümör/kan ve tümör/kas oranlarına sahip tutulum görülmüştür. Yapılan sintigrafik çalışmalar da bu benzer bulguları doğrulamıştır. Kontrol grubuna kıyasla tedavi edilen hayvanlarda tümör büyümesinde önemli bir gerileme gözlemlenmesi, ^{177}Lu ile işaretli porfirin türevlerinin hedeflendirilmiş tümör tedavisinde umut vaadedici olduğunu göstermiştir [41,42].

Steroidler

Teşhis ajanları olarak kullanım amacıyla yüksek reseptör afinitesine sahip östrojenlerin Brom-77 (^{77}Br), ^{123}I, ^{125}I ve ^{188}Re ile radyoaktif işaretli türevlerinin kullanımı için birçok çalışma bildirilmiştir. ^{177}Lu ile işaretli estradiol türevinin potansiyel radyoterapötik ajanlar olarak kullanılması nispeten yeni bir çalışmadır. Bir çalışmada, 6α-amino-17 β-estradiol, bifonksiyonel şelatlayıcı ajan olarak bir C-fonksiyonelleştirilmiş p-tiyosiyanatobenzil DOTA türevi ile birleştirilmesi yoluyla bir steroid konjugatı sentezlenmiştir. Bu çalışma için 17β-estradiol, 6α-aminoestradiole dönüştürülmüş ve daha sonra p-tiyosiyanatbenzil-DOTA ile konjuge edilmiştir. ^{177}Lu ile işaretlenen p-NCS-benzil-DOTA-estradiol konjugatı oda sıcaklığında stabil bulunmuş ve hazırlandıktan sonra 7 gün süreyle radyokimyasal saflığını % 77 oranında korumuştur. Östrojen reseptörlerini aşırı eksprese ettiği bilinen MCF-7 insan meme kanseri hücre hattı ile yapılan bağlanma çalışmalarında ^{177}Lu ile işaretli konjugat estradiol reseptörlerine karşı da yüksek özgüllük göstermiştir [43].

Nitroimidazoller

Nitroimidazol türevlerinin hipoksik veya anaerobik bölgelerde birikmesi, bu bileşiklerin, hipoksik dokulara hedeflendirilmiş iyonlaştırıcı radyasyonun öldürücü etkisini artıracak radyosensitize edici maddeler olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Tümör hipoksisi, hücreleri kemo ve radyasyon tedavisine karşı dirençli hale getirmekte ve kanser tedavisi için bir zorluk oluşturmaktadır. Yapılan çalışmada, 5-nitroimidazolün bir DOTA konjugatı ^{177}Lu ile radyoişaretlenmiştir. Bildirilen prosedür p-aminobenzil-DOTA'nın, metronidazolün karboksilik asit türevi olan 2- [N- (2′-metil-5il-nitro) -imidazolil] etanoik asidin uygun şekilde yerleştirilmiş bir amino sübstitüentinin −COOH grubu ile konjugasyonunu içermektedir. ^{177}Lu ile işaretli konjugatın % 97'ye varan sentez ve işaretleme verimlerine sahip olduğu bulunmuştur [44,45].

İnsan *E. coli* Isıya Dayanıklı Enterotoksini

İnsan *E. coli* ısı kararlı enterotoksin (ST), N1 SSNYCCELCCNPACTGCY19 olarak belirlenmiş 19 aminoasit dizisine sahip olup spesifik olarak normal bağırsak epitel hücrelerinin apikal yüzeyinde ve insan kolorektal kanser hücrelerinin yüzeyinde yüksek yoğunlukta bulunan guanilat siklaz C (GC-C) reseptörüne bağlanmaktadır. Giblin ve ark., DOTA şelatör ajan ile birleştirilmiş ^{177}Lu işaretli ST analoğu ile umut vaadeden sonuçlar bildirmiştir. T84 insan kolon kanseri tümörü ksenograftları taşıyan SCID

farelerinde yürütülen biyodağılım çalışmalarında, ^{177}Lu ile işaretli peptid-DOTA konjugatı, 1 saat p.i.'de idrarda enjekte edilen aktivitenin % 90'ı ile hızlı kan klirensi gösterdiğini bulmuşlardır [46,47].

Lu-177'den Hareketle Hazırlanan Radyofarmasötikler

^{177}Lu−Anti CD20

Rituksimab, B lenfositlerinde ve B hücreli non-Hodgkin lenfomaların yaklaşık % 90'ında bulunan hidrofilik bir transmembran antijen olan bleomosit antijen CD20'ye seçici olarak bağlanan kimerik bir fare-insan monoklonal antikorudur**.** CD20 antijeni, hücre döngüsü başlatma ve farklılaşmasının aktivasyon sürecindeki erken aşamaları düzenlemektedir. Serbest CD20 antijeni dolaşımdaki kanda tespit edilemez ve antikora bağlandıktan sonra hücre yüzeyinde tutulur. Günümüzde anti CD20 antikorunu kullanan iki tescilli radyofarmasötik vardır. Bunlar Zevalin (^{90}Y-Ibritumomab) ve Bexxar'dır (^{131}I-Tositumomab). Bir çalışmada, anti CD20 antikoru (Rituksimab), antikor molekülü üzerindeki lizin kalıntılarının ε-NH2 grupları ve izotiyosiyanat-benzil-DOTA arasında oluşan tiyoüre bağları aracılığıyla modifiye edilmiştir. Konjugat, 444 MBq.mg^{-1} (12 mCi)'lik spesifik aktiviteye sahip ^{177}Lu ile işaretlenmiştir. Çalışmada, pH'ın 9,0'dan 9,5'e ve antikor konsantrasyonunun 10'dan 100 mg.mL^{-1}'ye yükseltilmesi sonucu, antikor molekülü başına birden fazla DOTA molekülü içeren bir konjugat [$(DOTA)_4$ − Rituksimab] oluştuğu görülmüştür [48].

Bir çalışmada, nükseden non-Hodgkin lenfomalı iki hastaya ^{177}Lu−DOTA-Rituksimab uygulanmış ve sonuçlar, ajanın iyi tolere edildiğini göstermiştir. Bu durum, ^{177}Lu−Rituksimab'ın, nükseden non-Hodgkin lenfoma hastalarında az yan etki ile tedavide iyi bir ajan olabileceğini göstermektedir [3].

^{177}Lu-CC49

Bildirilen ilk ve en kapsamlı olarak ^{177}Lu ile radyoişaretlenen monoklonal antikor, birkaç ana kanserde eksprese edilen, tümör ile ilişkili glikoprotein 72'ye (TAG-72) özgü bir murin monoklonal antikor olan CC-49'dur. TAG-72, gastrointestinal sistem adenokarsinomlarında, yumurtalık ve endometriyal karsinomlarda, küçük hücreli olmayan akciğer adenokarsinomlarında, pankreas karsinomlarında ve meme karsinomlarında eksprese edilmektedir. CC49, ikinci nesil TAG-72'ye özgü bir antikordur ve bildirilen bir yöntemde, ^{177}Lu, p-aminobenzil DOTA ile önceden kompleks haline getirilmiş ve daha sonra tiyofosgen ile aktive edilmiş, ardından CC49 monoklonal antikoru ile konjugasyondan önce ters fazlı kartuş saflaştırması yapılmıştır. Monoklonal antikor ile ^{177}Lu−DOTA konjugasyonu, monoklonal antikorun lizin−NH_2 grubu ile aril izotiyosiyanat grubu aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu bağlamda, subkutan ksenograft tümörlerinde lokalize olan ve hızlı plazma klirensi sergileyen yeni bir insanlaştırılmış anti-TAG-72 monoklonal antikoru (HuCC49DeltaCH2) geliştirilmiştir [49].

Başka bir çalışmada ^{177}Lu ile işaretlenmiş murin CC49 monoklonal antikoru, Faz I/II klinik deneylerde karın boşluğu ile sınırlı, tekrarlayan TAG-72 pozitif yumurtalık karsinomunun intraperitonal

tedavisi için kullanılmıştır. Bu çalışmada klinik etkinlik gözlenmiş ve kemik iliği baskılanması nedeniyle tedavi dozları sınırlandırılmıştır**.** Klinik öncesi çalışmalar, ^{177}Lu-CC49'un nude farelerde insan kolon adenokarsinom ksenograftlarının gerilemesine neden olduğunu göstermiştir. Standart tedavide başarısız olan ve tümörleri TAG-72 antijenine bağlanan gelişmiş adenokarsinomlu hastalara, maksimum tolere edilen ^{177}Lu ile işaretli CC49 dozunu belirlemek için tedavi uygulanmıştır. ^{177}Lu'nun başlangıç dozu, i.v. 10 mCi.m^{-2} ve CC49 dozu 20 mg'da sabit tutulmuştur. Sonraki 3 hafta boyunca farmakokinetik örnekleme ve immünosintigrafi yapılmıştır. Radyoaktif ^{177}Lu dozu, ardışık her doz seviyesi için 15 mCi.m^{-2} artırılmıştır. İkinci doz seviyesinde 25 mCi.m^{-2} ^{177}Lu ile tedavi edilen hastalarda beklenmedik kemik iliği toksisitesi gelişmiş, iki hastada 4. derece trombositopeni, diğer bir hastada 3. derece trombositopeni gelişmiştir. Bu nedenle ^{177}Lu-CC49'un tedavi dozlarına sınırlama getirilmiştir [50,51].

^{177}Lu-J591 (PSMA)

Prostat kanseri, erkeklerde görülen başlıca kanserlerden biridir. Bir hücre yüzeyi antijeni olan prostata özgü membran antijeni (Prostate Specific Membrane Antigen, PSMA), 100 kDa'lık bir tip II transmembran glikoproteini olup tüm prostat kanserleri tarafından eksprese edilir. PSMA, N-asetil-L-aspartil-L-glutamatın N-asetil-L-aspartat ve L-glutamata hidrolizini sağlayan bir peptidaz enzimidir. PSMA, normal insan prostat epitelinde düşük seviyelerde eksprese edilirken, hemen hemen tüm prostat kanserlerinde aşırı eksprese edilir. PSMA reseptörü, hem hücre yüzeyine bağlı proteinlerin endositozuna izin verirken hem de PSMA ile işaretli radyoizotopların hücre içinde konsantre olmasını sağlar. Bu transmembran reseptörünün prostat kanseri hücreleri üzerindeki ekspresyonunun yoğunluğu, prostat kanserini radyonüklidik tedavi için ideal bir hedef haline getirir. PSMA reseptörü, folatın hücre içine alımını, hücre çoğalmasını, hücre göçünü ve hücre sağkalımını sağlar. Yüksek dereceli kanserlerde, metastazlarda ve hormona dirençli prostat kanserinde PSMA yoğunluğu artar. Solid tümörler arasında prostat kanseri, radyasyona nispeten duyarlı olduğu ve hedef antijeni dolaşan antikorlar için hazır hale getirdiği için genellikle radyoimmünoterapi için uygundur [52-54].

^{177}Lu−J591, kötü huylu prostat kanseri hücrelerine radyasyonu iletebilmek adına ^{177}Lu ile radyoaktif olarak işaretli PSMA'yı hedefleyen hümanize J591 monoklonal antikoruna sahip bir radyofarmasötiktir. Bu ajan ile bildirilen ilk klinik çalışmada, ^{177}Lu−DOTA-MoAb J591, jel filtrasyonu ile saflaştırılmış, membran filtrasyonu ile sterilize edilmiş ve soğuk antikor ile kombinasyon halinde hastalara uygulanmıştır. ^{177}Lu−J591 kullanan 35 androjenden bağımsız prostat kanser hastası ile bir Faz I klinik deney gerçekleştirilmiştir. Çalışmalar, hormona dirençli prostat kanserinin tedavisinde ^{177}Lu−J591'in hakkında önemli bilgiler sağlamıştır. ^{177}Lu−J591'in maksimum tolere edilebilir dozu 70 mCi.m^{-2} olarak bulunmuş ve bu doz maksimum tolere edilebilir dozu 17,5 mCi.m^{-2} olan ^{90}Y−J591'den önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur. Yapılan ileri çalışmalarda ise dozun fraksiyonlanmasının daha yüksek terapötik etkinlik sağladığı ve daha düşük miyelotoksisite ile sonuçlandığı bildirilmiştir [55].

^{177}Lu-DOTATATE ve ^{177}Lu-DOTATOC

Nöroendokrin tümörlerin (NeuroEndocrine tumor, NET) insidansı dünya çapında her geçen gün artmaktadır. NET'ler, genellikle gastrointestinal ve bronkopulmoner yollarda bulunan çeşitli bir tümör grubudur. Bu tümörler genellikle somatostatin reseptörlerini eksprese eder. Bu nedenle, somatostatin analogları, tedavinin yanı sıra semptomların hafifletilmesi için de kullanılmaktadır. Mevcut birçok terapötik seçenek arasında PRRT'nin oldukça umut verici olduğu gösterilmiştir. Ocak 2018'de FDA, gastroenteropankreatik NET'lerde (GEP-NET'ler) kullanım için ^{177}Lu-DOTATATE'i onaylamıştır. ^{177}Lu-DOTATATE mevcut diğer tedavilere kıyasla, ilerlemiş gastroenteropankreatik ve bronşiyal NET'lerde daha iyi sonuçlar göstermiş olup, somatostatin analogları ile kombinasyon halinde, somatostatin reseptörü pozitif ilerlemiş tümörler ve normal böbrek fonksiyonu olan adaylarda GEP-NET tedavisi için kanıtlanmış etkinliğe sahiptir. Bu tedavi, tümör boyutunu küçülttüğü, semptomları iyileştirdiği ve yaşam kalitesini iyileştirdiği için büyük bir potansiyele sahiptir [56,57].

^{177}Lu-DOTATOC ile PRRT ilk olarak Forrer tarafından tekrarlayan NET'li hastalara uygulanmıştır. Daha sonra yayınlanan bir çalışmada, ^{177}Lu-DOTATOC'un ^{90}Y-DOTATOC'tan daha az miyelotoksik olduğu ve ekstrahepatik hastalık veya soliter metastaz mevcut olduğunda daha uzun bir genel sağkalım sağladığı bildirilmiştir [58,59].

Das ve ark. tarafından 200 mCi (7,4 GBq) ^{177}Lu-DOTATATE preparatı; 260 µg DOTATATE ve 55 mg gentisik asitin 1,4 mL 0,1 M amonyum asetat tamponunda (pH~5) 25 mCi.g^{-1} spesifik aktiviteye sahip ^{177}Lu kullanılarak 45 dakika boyunca 85-90°C'de inkübe edilmesiyle hazırlanmıştır. 10 mCi (370 MBq) aktiviteye sahip serum fizyolojik ile seyreltilen ^{177}Lu-DOTATATE preparatı, tanı amaçlı görüntüleme için Millipore filtrasyonundan sonra hastalara uygulanırken, radyoterapötik tedavi sağlamak için seyreltilmemiş ^{177}Lu-DOTATATE preparatı, literatürde bildirilen standart protokolü takiben Millipore filtrasyonundan sonra hastalara uygulanmaktadır [60,61].

Lutathera

PRRT için ilk radyofarmasötik olan Lutathera, somatostatin reseptör (Somatostatin receptor, SSTR) pozitif GEP-NET tedavisi için 2017 yılında Avrupa İlaç Kurumu (European Medicines Agency, EMA) ve 2018 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Lutathera, cerrahi olarak çıkarılamayan, vücudun diğer bölgelerine yayılabilen veya tedaviye yanıt vermeyen GEP-NET'leri tedavi etmek için kullanılır. Lutathera sadece hücre yüzeylerinde reseptörleri olan GEP-NET'ler içindir. GEP-NET'leri olan hastaların sayısı düşük olduğu için, bunlar "nadir" olarak kabul edilmekte olup, Lutathera 31 Ocak 2008'de "yetim ilaç" olarak tanımlanmıştır. Lutathera, aktif madde olarak ^{177}Lu-oksodotreotid içermektedir [62].

^{177}Lu-EDTMP ve ^{177}Lu-DOTMP

Lu-177, iskelet metastazlarından kaynaklanan kemik ağrısını hafifletici ajanların gelişimi için uygun özelliklere sahiptir. ^{177}Lu'dan yayılan β− partikül enerjileri yeterince düşüktür ve bu nedenle doku

penetrasyon aralığı, kemik ağrısı palyasyonu için halihazırda kullanılan radyonüklitler olan Stronsiyum-89 (Sr-89), Fosfor-32 (P-32), ^{188}Re ve Samaryum-153 (Sm-153) için beta emisyon enerjilerinden önemli ölçüde daha düşüktür [3].

Metastatik iskelet lezyonlarına bağlı kemik ağrısının palyatif bakımı için uygun radyoişaretlenmiş ajanların tasarlanmasında, multidentat poliaminofosfonik asitlerin, yüksek kemik benzeşimleri, iskelet lezyonlarında seçici lokalizasyon ve özellikle lantanidler ile yüksek *in vivo* stabiliteye sahip metal şelatları oluşturma yeteneği nedeniyle taşıyıcı ligandlar olarak en umut verici adaylar olduğu bulunmuştur. Etilendiaminetetrametilen fosfonik asit (EDTMP), başta lantanidler olmak üzere çeşitli radyometatallerle stabil kompleksler oluşturan ve tüm komplekslerde biyolojik sistemlerde yüksek kemik afinitesi ve diğer uygun farmakolojik özellikler gösteren en yaygın kullanılan ligandlardan biridir. EDTMP'nin makrosiklik analoğu, 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetrametilen fosfonik asit (DOTMP), yine başka bir tetrametilen fosfonik asit olan radyolantanidler kullanılarak kemik ağrısı hafifletme ajanlarının geliştirilmesinde başka bir etkili taşıyıcı ligand olarak kullanılabilir [63].

Uluslararası Atom Enerjisi Ajansı (International Atomic Energy Agency, IAEA) tarafından, ^{177}Lu−EDTMP'nin "Metastatik prostat kanserinde kemik ağrısının palyasyonu için ^{177}Lu−EDTMP'nin biyolojik güvenlik ve klinik etkinliğinin değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi desteklenmiştir. Ön değerlendirmede, ^{177}Lu ile işaretlenmiş hem EDTMP hem de DOTMP olumlu biyodağılım özellikleri gösterirken, EDTMP için toksikolojik veriler zaten ^{153}Sm−EDTMP kullanımıyla bağlantılı olarak iyi kurulmuş olduğundan klinik değerlendirme için ^{177}Lu−EDTMP seçilmiştir [63].

^{177}Lu-oksin (8-hidroksikinolin)

Lipiodol, haşhaş tohumu yağının iyotlu ve esterleştirilmiş bir lipididir. İlk olarak X-ışını kontrast maddesi olarak kullanılan Lipiodol, yüksek viskozitesi ve lipofilisitesi nedeniyle günümüzde transarteriyel embolizasyon için kullanılmaktadır. ^{131}I, ^{188}Re ve ^{90}Y gibi uygun β yayan radyonüklidlerle işaretlenmiş lipiodol, hem hayvan modellerinde hem de insan deneylerinde karaciğer kanserini hedeflemek için değerlendirilmiştir. Bir çalışmada, ^{177}Lu-lipiodol, ^{177}Lu-oksin (8-hidroksikinolin) kompleksinin hazırlanmasını ve ardından lipiodol ortamında dağıtılmasını içeren iki aşamalı bir işlemle hazırlanmıştır. ^{177}Lu−oksin kompleksi, yüksek verimle (% 98) hazırlanmış ve ^{177}Lu aktivitesinin % 95'i, optimize reaksiyon koşulları altında lipiodol içinde dağıtılabilmiştir. Radyoişaretli preparatın insan serumunda iyi *in vitro* stabilite sergilediği bulunmuştur. Biyolojik davranış, sağlıklı ve karaciğer kanseri taşıyan Wistar sıçanlarında hem *in vitro* hücre bağlanma çalışmaları ile hem de biyodağılım ve sintigrafik görüntülemeyi içeren *in vivo* hayvan çalışmaları ile incelenmiştir. *İn vitro* hücre alım çalışmaları, hem normal hem de kanserli karaciğer hücrelerinde yüksek bir alım olduğunu ortaya koymuştur. ^{177}Lu−oksin, karaciğerde yüksek derecede başlangıç lokalizasyonu göstermiştir. Bununla birlikte, daha sonra radyoaktivite sızıntısı ve kemikte ^{177}Lu tutulumunun, ajanın potansiyelini sınırladığı ve karaciğer kanseri tedavisi için daha az uygun bir radyofarmasötik olduğu görülmüştür [64-66].

^{177}Lu-Hidroksiapatit

Hidroksiapatit (HA), kemik matrisinin doğal mineral bileşenidir. HA biyolojik olarak uyumlu ve biyolojik olarak parçalanabilir. Radyonüklidlerle kolayca işaretlenebilir. Biyolojik ajan olarak yarı ömrü üzerinde çalışılan radyonüklitlere göre daha uzundur. HA partikülleri, doğal metabolik süreçlerle Ca^{+2} ve PO_4^{-3} iyonlarına dönüştürülür ve 6 haftalık bir süre içinde elimine edilerek biyouyumluluk sağlanır [3,14,67].

^{177}Lu-HA, inflamatuar romatoid artrit tedavisi ve primer ve metastatik karaciğer kanseri tedavisi gibi radyofarmasötik uygulamalarında kullanılmak üzere araştırılmıştır. Bu iki uygulama, farklı boyut aralıklarında HA parçacıklarının kullanılmasını gerektirmektedir. HA, radyoterapi uygulamaları için tercih edilen partiküllerden biridir ve istenilen partikül boyutu ile kolaylıkla sentezlenebilir [68].

Bir çalışmada, ^{177}Lu ile işaretlenmiş 20-60 μm boyutundaki partiküller, karaciğer hücresel kanserinde potansiyel bir radyoterapötik ajan olarak değerlendirilmiştir. ^{177}Lu-HA, optimize edilmiş reaksiyon koşulları altında % 99'luk yüksek bir radyokimyasal saflıkta hazırlanmış ve radyoişaretli ajan, *in vitro* olarak yeterli stabilite göstermiştir. ^{177}Lu-HA partiküllerinin biyolojik davranışı, normal Wistar sıçanlarında, preparatın doğrudan hepatik arter yoluyla enjekte edilmesiyle hem biyolojik dağılım hem de sintigrafik görüntüleme ile incelenmiş ve başlangıçta biriken aktivitenin karaciğerden yavaş salınıdığı gözlenmiştir. $^{177}Lu^{+3}$'ün olası salımını gösteren, aktivitenin kademeli olarak arttığı bulunan iskelet haricinde major organların/dokunun hiçbirinde kayda değer bir tutulum gözlenmemiştir [3,14,68].

Romatoid artrit tedavisi için radyosinevektomi, 2−10 μm boyut aralığında kolloid veya radyoişaretli partiküller olarak lokal eklem içi enjeksiyonla uygulanan β− yayan radyonüklidleri kullanan bir radyoterapötik yöntemdir. Orta enerjili β− parçacıklarının emisyonu ve diğer uygun bozunma özellikleri, ^{177}Lu'yu küçük ve orta büyüklükteki eklemlerin radyasyon sinovektomisinde kullanımı için umut verici bir radyonüklid yapmaktadır. Bir çalışmada, ^{177}Lu-HA partikülleri, hem serum fizyolojik hem de insan serumunda 37°C'de iyi *in vitro* stabilite gösteren yüksek radyokimyasal saflıkta (~%99) hazırlanmıştır. Wistar sıçanlarının hem normal hem de artritten etkilenen diz eklemlerine ^{177}Lu-HA partiküllerinin eklem içi enjeksiyonundan sonra seri sintigrafik görüntülerin kaydedilmesiyle test edilen radyoişaretli preparatın biyolojik etkinliği, sinovyal boşluk içindeki aktivitenin 7 günlük bir çalışma süresi boyunca eklemden sızarak tam olarak tutulmasını göstermiştir. Çalışmalar, küçük eklemlerin radyosinevektomisi için kullanılan Erbiyum-169 (Er-169) bazlı kolloidlere alternatif olarak ^{177}Lu−HA'nın kullanım potansiyelini göstermiştir. Fakat, ^{177}Lu-HA, radyokimyasal çalışmalarda umut verici özellikler sergilemesine rağmen, ön biyo-değerlendirme çalışmalarında görülen suboptimal karaciğer retansiyonu ve istenmeyen iskelet tutulumu nedeniyle insan uygulamalarında uygun olarak görülmemektedir [68-70].

^{177}Lu'nun Teranostik Potansiyeli

^{177}Lu'nun gama fotonlarının [Ey = 113 ve 208 KeV] düşük bolluktaki emisyonu, ^{177}Lu'nun görüntüleme çalışmalarında kullanılmasını sağlayarak ^{177}Lu'yu teranostik bir ajan yapar. İlk lokalizasyonu belirlemek ve tedavi öncesi görüntüleme yapmak ^{177}Lu kullanılmasıyla mümkün olmaktadır. ^{177}Lu bazlı radyofarmasötiğin sadece izleyici seviyelerinin (yani subterapötik aktivite) uygulanmasıyla, hastalarda klinik öncesi dozimetrik çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Bu durum, bir ilacın uygun dozunun güvenlik ve etkililik açısından uygulanabildiği "kişiselleştirilmiş tıbbın" temelini oluşturmaktadır [26,28].

BPAMD (4-{[bis(fosfonometil)-karbamoil]metil}-7,10-bis(karboksimetil)-1,4,7,10-(tetraaza-siklo-dodec-1-il)-^{68}Ga ile işaretli asetik asit)), osteoblastik kemik metastazlarının teşhisi için ilk olarak insan *in vivo* çalışmasında kullanılmıştır. DOTA bazlı bifosfonat ligandı BPAMD, ^{177}Lu gibi üç değerlikli metalik lantanit terapötik radyonüklidlerle kompleks oluşturmak için uygun bir liganddır. Aynı ligand bu nedenle tanı, dozimetri hesaplaması, tedavi ve PET/BT aracılığıyla tedavinin kontrolü için de kullanılabilir [71,72].

Bir çalışmada, ^{177}Lu'nun terapötik potansiyeli, metastatik NET'li hastalarda gösterilmiştir. 39 hastaya tanısal tarama için 10 mCi dozunda ^{177}Lu−DOTATATE enjekte edilmiştir. Hastaların 4, 24 ve 48. saatlerde tüm vücut düzlemsel görüntüleri ve SPECT/BT görüntüleri alınmıştır. Tedavi öncesi taramalar ayrıca dozimetrik hesaplamalar için kullanılmıştır. SPECT/BT ile tüm vücut ^{177}Lu−DOTATATE taraması, hastanın kontrast BT taramasında gözlendiği gibi tüm lezyonlarda normal fizyolojik dağılım ve anormal tutulum göstermiştir. SPECT/BT görüntüleri, reseptör alımının heterojen ve homojen dağılımını göstermiş ve ayrıca tümör hacminin tahmin edilmesine yardımcı olmuştur [73].

Bir başka çalışmada, aynı hastada gerçekleştirilen karşılaştırmalı görüntüleme çalışmalarında, ^{177}Lu−DOTATATE SPECT/BT'nin hem duyarlılık hem de lezyon özellikleri açısından ^{111}In−DOTATATE SPECT/BT ve ^{68}Ga−DOTATOC PET/BT taramalarına göre daha iyi olduğu belirtilmiştir. Bu çalışma, kontrast BT'de görülen tüm metastatik lezyonları göstermiştir. Tedavi öncesi ^{177}Lu-DOTATATE dozimetrisi ile tüm vücut tanısal taramaları tedavileri daha doğru bir şekilde uygulama fırsatı sunmaktadır [73].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Lu-177 nükleer tıpta geç kullanılmaya başlanan bir radyonüklid olmasına rağmen yapılan klinik çalışmalarda etkinliğiyle umut verici bir radyonüklid olarak görülmüş ve dolayısıyla büyük bir önem kazanmıştır. Olumlu nükleer karakteristiği, yüksek aktivite seviyelerine kolay ulaşabilmesi ve yüksek spesifik aktivite göstermesi nükleer tıpta kullanılmasının başlıca faktörleridir. 6,7 günlük nispeten uzun sayılabilir yarı ömrü sayesinde, nükleer tıp alanında gelişmemiş ülkelere de ulaştırılabilmektedir. Yaydığı gama fotonlar sayesinde tanıda ve yaydığı beta fotonlar sayesinde ise tedavide kullanılabilen

teranostik bir ajandır. Klinikte birçok kullanım alanı gözlenmiştir. Yapılan çalışmalarda, ^{177}Lu-DOTATATE ve diğer DOTA türevlerinin NET'lerin tedavisinde, ^{177}Lu-PSMA'nın prostat kanseri tedavisinde, ^{177}Lu-Anti-CD20'nin Non-Hodgkin Lenfomaların tedavisinde, ^{177}Lu-CC49'un adenokarsinomların tedavisinde, ^{177}Lu-EDTMP/DOTMP'nin kemik ağrısını hafifletmede ve ^{177}Lu-HA ile ^{177}Lu-oksin'in karaciğer kanserinde kullanılabilirliği araştırılmış ve sonuçlar ^{177}Lu'nun kanser tedavisinde çok büyük bir potansiyel gösterdiği bulunmuştur.

TEŞEKKÜR

Bu makale Dorukhan HIŞIR tarafından Arş. Gör. Dr. Meliha EKİNCİ danışmanlığında tamamlanan "Lutesyum-177 ile Hazırlanan Radyofarmasötikler" başlıklı lisans bitirme projesinden hareketle hazırlanmıştır.

YAZAR KATKILARI

Kavram: *M.E., D.İ.Ö.*; Tasarım: *M.E., D.İ.Ö.*; Denetim: *M.E., D.İ.Ö.*; Kaynaklar: *D.H., M.E., D.İ.Ö.*; Malzemeler: *D.H., M.E., D.İ.Ö.*; Veri Toplama ve/veya işleme: *D.H., M.E.*; Analiz ve/veya yorumlama: *D.H., M.E., D.İ.Ö.*; Literatür taraması: *D.H., M.E.*; Makalenin yazılması: *D.H., M.E.*; Kritik inceleme: *M.E., D.İ.Ö.*; Diğer: *D.H., M.E., D.İ.Ö.*

ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

KAYNAKLAR

1. Sivri, N.N. (2004). Radyonüklidik tedavi. *Meslek İçi Sürekli Eğitim Dergisi, 9–10,* 11–17.

2. Ekinci, M., İlem-Özdemir, D. (2021). Radyofarmasötikler ve teranostikler. *Journal of Literature Pharmacy Sciences, 10*(1), 119–132. [CrossRef]

3. Banerjee, S., Pillai, M.R.A., Knapp, F.F. (2015). Lutetium-177 therapeutic radiopharmaceuticals: Linking chemistry, radiochemistry, and practical applications. *Chemical Reviews, 115*(8), 2934–2974. [CrossRef]

4. Riondato, M., Eckelman, W.C. (2016). Radiopharmaceuticals. In: A. Ciarmiello, L. Mansi (Eds.). PET-CT and PET-MRI in Neurology: SWOT Analysis Applied to Hybrid Imaging (pp. 31–57). Springer International Publishing. [CrossRef]

5. Ekinci, M., İlem-Özdemir, D. (2021). İyonlaştırıcı radyasyon ve onkolitik virüsler ile kombine tedavinin etkileri. *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences, 46*(1), 79–92.

6. Ekinci, M., İlem-Özdemir, D. (2021). Nanoteranostikler. *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, *45*(1), 131-155 [CrossRef]

7. Nurili, F., Vural, G.U., Aras, Ö. (2015). Molecular imaging methods in theranostic platform. *Nuclear Medicine Seminars, 2,* 120–127.

8. Ersahin, D., Doddamane, I., Cheng, D. (2011). Targeted radionuclide therapy. *Cancers*, *3*(4), 3838–3855. [CrossRef]

9. Zukotynski, K., Jadvar, H., Capala, J., Fahey, F. (2016). Targeted radionuclide therapy: Practical applications and prospects. *Biomarkers in Cancer, 8s2*(8), BIC.S31804. [CrossRef]

10. Goldsmith, S.J. (2020). Targeted radionuclide therapy: A historical and personal review. *Seminars in Nuclear Medicine, 50*(1), 87–97. [CrossRef]

11. Jurcic, J.G., Wong, J.Y.C., Knox, S.J., Wahl, D.R., Rosenblat, T.L., Meredith, R.F. (2016). Targeted radionuclide therapy. In: L.L. Gunderson, J.E. Tepper (Eds.). Clinical Radiation Oncology (Fourth Edition) (pp. 399-418.e14). Elsevier. [CrossRef]

12. Dash, A., Chakraborty, S., Pillai, M.R.A., Knapp, F.F.R. (2015). Peptide receptor radionuclide therapy: An overview. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 30*(2), 47–71. [CrossRef]

13. Dash, A., Pillai, M.R.A., Knapp, F.F. (2015). Production of ^{177}Lu for targeted radionuclide therapy: Available options. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *49*(2), 85–107. [CrossRef]

14. Das, T., Banerjee, S. (2015). Theranostic applications of Lutetium-177 in radionuclide therapy. *Current Radiopharmaceuticals, 9*(1), 94–101. [CrossRef]

15. Kuznetsov, R.A., Bobrovskaya, K.S., Svetukhin, V.V., Fomin, A.N., Zhukov, A.V. (2019). Production of lutetium-177: Process aspects. *Radiochemistry, 61*(4), 381–395. [CrossRef]

16. Ocak, M. (2015). Radiopharmaceuticals for PET. *Toraks Cerrahisi Bulteni*, *6*(2), 154–160. [CrossRef]

17. Ercan, M.T. (1996). Nükleer tıp uygulamaları. *Posyon, 5*, 17–21.

18. Wadsak, W., Mitterhauser, M. (2010). Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/CT. *European Journal of Radiology, 73*(3), 461–469. [CrossRef]

19. Karayel, E. (2018). Yüksek Lisans tezi. ^{99m}Tc-HMPAO ile işaretli lökosit sintigrafisinde kullanılan ^{99m}Tc-HMPAO-lökosit radyofarmasötiğinin; mikrobiyolojik, radyokimyasal ve biyokimyasal açıdan kalite kontrollerinin değerlendirilmesi. Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

20. Ocak, M. (2005). Yüksek Lisans tezi. Mikropartiküllerin radyonüklit ile işaretlenmesi ve optimizasyonu. Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye.

21. Unak, P. (2002). Targeted tumor radiotherapy. *Brazilian Archives of Biology and Technology, 45*(spe), 97–110. [CrossRef]

22. Kramer-Marek, G., Capala, J. (2012). The role of nuclear medicine in modern therapy of cancer. *Tumor Biology, 33*(3), 629–640. [CrossRef]

23. Volkert, W.A., Huffman, T.J. (1999). Therapeutic radiopharmaceuticals. *Chemical Reviews, 99*(9), 2269–2292. [CrossRef]

24. Yeong, C.H., Cheng, M., Ng, K.H. (2014). Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: Current and prospects. *Journal of Zhejiang University: Science B, 15*(10), 845–863. [CrossRef]

25. Alberti, C. (2012). From molecular imaging in preclinical/clinical oncology to theranostic applications in targeted tumor therapy. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 16*(14), 1925–1933.

26. Denardo, G.L., Denardo, S.J. (2012). Concepts, consequences, and implications of theranosis. *Seminars in Nuclear Medicine, 42*(3), 147–150. [CrossRef]

27. Kelkar, S.S., Reineke, T.M. (2011). Theranostics: Combining imaging and therapy. *Bioconjugate Chemistry, 22*(10), 1879–1903. [CrossRef]

28. Srivastava, S.C. (2012). Paving the way to personalized medicine: Production of some promising theragnostic radionuclides at Brookhaven National Laboratory. *Seminars in Nuclear Medicine, 42*(3), 151–163. [CrossRef]

29. Patnaik, P. (2003). Handbook of inorganic chemicals. *Choice Reviews Online, 40*(11), 40-6428-40–6428. [CrossRef]

30. Bracken, J.D. (1999). The History and Use of Our Earth's Chemical Elements: A Reference Guide (Krebs, Robert E.). *Journal of Chemical Education, 76*(4), 475-475. [CrossRef]

31. Audi, G., Bersillon, O., Blachot, J., Wapstra, A.H. (2003). The NUBASE evaluation of nuclear and decay properties. *Nuclear Physics A, 729*(1), 3–128. [CrossRef]

32. Pillai, A., (Russ) Knapp, F. (2015). Evolving important role of Lutetium-177 for therapeutic nuclear medicine. *Current Radiopharmaceuticals, 8*(2), 78–85. [CrossRef]

33. Goldenberg, D.M. (2002). Targeted therapy of cancer with radiolabeled antibodies. *Journal of Nuclear Medicine, 43*(5), 693–713.

34. Köhler, G., Milstein, C. (1975). Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature, 256*(5517), 495–497. [CrossRef]

35. Schlom, J. (1986). Basic principles and applications of monoclonal antibodies in the management of carcinomas: The Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Cancer Research, 46*(7), 3225–3238.

36. Strebhardt, K., Ullrich, A. (2008). Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 Years of progress. *Nature Reviews Cancer, 8*(6), 473–480. [CrossRef]

37. Fani, M., Maecke, H.R., Okarvi, S.M. (2012). Radiolabeled peptides: Valuable tools for the detection and treatment of cancer. *Theranostics, 2*(5), 481–501. [CrossRef]

38. Fani, M, Maecke, H.R. (2012). Radiopharmaceutical development of radiolabelled peptides. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *39*(Suppl 1), S11-30. [CrossRef]

39. Reubi, J.C. (2003). Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocrine Reviews*, *24*(4), 389–427. [CrossRef]

40. Debinski, W., Gibo, D.M., Hulet, S.W., Connor, J.R., Gillespie, G.Y. (1999). Receptor for interleukin 13 is a marker and therapeutic target for human high-grade gliomas. *Clinical Cancer Research*, *5*(5), 985–990.

41. D. Sarma, H., Das, T., Banerjee, S., Venkatesh, M., B. Vidyasagar, P., P. Mishra, K. (2011). Studies on efficacy of a novel ^{177}Lu-labeled porphyrin derivative in regression of tumors in mouse model. *Current Radiopharmaceuticals*, *4*(2), 150–160. [CrossRef]

42. Das, T., Chakraborty, S., Sarma, H.D., Banerjee, S., Venakatesh, M. (2010). A novel ^{177}Lu-labeled porphyrin for possible use in targeted tumor therapy. *Nuclear Medicine and Biology*, *37*(5), 655–663. [CrossRef]

43. Banerjee, S., Das, T., Chakraborty, S., Samuel, G., Korde, A., Venkatesh, M., Pillai, M.R.A. (2005). An estradiol-conjugate for radiolabelling with 177Lu: An attempt to prepare a radiotherapeutic agent. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *13*(13), 4315–4322. [CrossRef]

44. Das, T., Chakraborty, S., Banerjee, S., Mukherjee, A., Samuel, G., Sarma, H.D., Nair, C.K.K., Kagiya, V.T., Venkatesh, M. (2004). Preparation and preliminary biological evaluation of a ^{177}Lu labeled sanazole derivative for possible use in targeting tumor hypoxia. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, *12*(23), 6077–6084. [CrossRef]

45. Das, T., Chakraborty, S., Banerjee, S., Sarma, H.D., Samuel, G., Venkatesh, M. (2006). Preparation and preliminary biological evaluation of a ^{177}Lu labeled nitroimidazole derivative for possible use in targeted tumor therapy. *Radiochimica Acta*, *94*(6–7), 375–380. [CrossRef]

46. Guarino, A., Cohen, M., Thompson, M., Dharmsathaphorn, K., Giannella, R. (1987). T84 cell receptor binding and guanyl cyclase activation by Escherichia coli heat-stable toxin. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, *253*(6 (16/6)), G775–G780. [CrossRef]

47. Gali, H., Sieckman, G.L., Hoffman, T.J., Owen, N.K., Chin, D.T., Forte, L.R., Volkert, W.A. (2001). *In vivo* evaluation of an ^{111}In-labeled ST-peptide analog for specific-targeting of human colon cancers. *Nuclear Medicine and Biology*, *28*(8), 903–909. [CrossRef]

48. Forrer, F., Chen, J., Fani, M., Powell, P., Lohri, A., Müller-Brand, J., Moldenhauer, G., Maecke, H.R. (2009). *In vitro* characterization of ^{177}Lu-radiolabelled chimeric anti-CD20 monoclonal antibody and a preliminary dosimetry study. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, *36*(9), 1443–1452. [CrossRef]

49. Schlom, J., Siler, K., Milenic, D.E., Eggensperger, D., Colcher, D., Miller, L.S., Houchens, D., Cheng, R., Kaplan, D., Goeckeler, W. (1991). Monoclonal antibody-based therapy of a human tumor xenograft with a ^{177}Lutetium-labeled immunoconjugate. *Cancer Research*, *51*, 2889–2896.

50. Mulligan, T., Carrasquillo, J.A., Chung, Y., Milenic, D.E., Schlom, J., Feuerstein, I., Paik, C., Perentesis, P., Reynolds, J., Curt, G. (1995). Phase I study of intravenous Lu-labeled CC49 murine monoclonal antibody in patients with advanced adenocarcinoma. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research*, *1*(12), 1447–1454.

51. Houchens, D., Houchens, D., Cheng, R., Kaplan, D., Goeckeler, W. (1991). Monoclonal antibody-based therapy of a human tumor xenograft with a ^{177}Lutetium-labeled immunoconjugate. *Cancer Research, 51*, 2889–2896.

52. Emmett, L., Willowson, K., Violet, J., Shin, J., Blanksby, A., Lee, J. (2017). Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. *Journal of Medical Radiation Sciences, 64*(1), 52–60. [CrossRef]

53. Mhawech-Fauceglia, P., Zhang, S., Terracciano, L., Sauter, G., Chadhuri, A., Herrmann, F.R., Penetrante, R. (2007). Prostate-specific membrane antigen (PSMA) protein expression in normal and neoplastic tissues and its sensitivity and specificity in prostate adenocarcinoma: An immunohistochemical study using mutiple tumour tissue microarray technique. *Histopathology, 50*(4), 472–483. [CrossRef]

54. Yadav, M.P., Ballal, S., Sahoo, R.K., Dwivedi, S.N., Bal, C. (2019). Radioligand therapy with ^{177}Lu-PSMA for metastatic castration-resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *American Journal of Roentgenology, 213*(2), 275–285. [CrossRef]

55. Vallabhajosula, S., Goldsmith, S.J., Hamacher, K.A., Kostakoglu, L., Konishi, S., Milowski, M.I., Nanus, D.M., Bander, N.H. (2005). Prediction of myelotoxicity based on bone marrow radiation-absorbed dose: Radioimmunotherapy studies using ^{90}Y- and ^{177}Lu-labeled J591 antibodies specific for prostate-specific membrane antigen. *Journal of Nuclear Medicine, 46*(5), 850–858.

56. Knapp, F.F.R., Dash, A. (2017). Radiopharmaceuticals for therapy. *The Journal of Nuclear Medicine, 58*(9), 1526. [CrossRef]

57. Maqsood, M.H., Tameez Ud Din, A., Khan, A.H. (2019). Neuroendocrine tumor therapy with Lutetium-177: A literature review. *Cureus, 11*(1), e3986. [CrossRef]

58. Frilling, A., Weber, F., Saner, F., Bockisch, A., Hofmann, M., Mueller-Brand, J., Broelsch, C.E. (2006). Treatment with ^{90}Y- and ^{177}Lu-DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery, 140*(6), 968–977. [CrossRef]

59. Baum, R.P., Kluge, A.W., Kulkarni, H., Schorr-Neufing, U., Niepsch, K., Bitterlich, N., van Echteld, C.J.A. (2016). [177Lu-DOTA]0-D-Phe1-Tyr3-Octreotide (177Lu-DOTA TOC) for peptide receptor radiotherapy in patients with advanced neuroendocrine tumours: A Phase-II study. *Theranostics, 6*(4), 501–510. [CrossRef]

60. Danthala, M., Kallur, K.G., Prashant, G.R., Rajkumar, K., Raghavendra Rao, M. (2014). ^{177}Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours: 5 Years' experience from a tertiary cancer care centre in India. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, 41*(7), 1319–1326. [CrossRef]

61. Das, T., Banerjee, S., Shinto, A., Kamaleshwaran, K.K., Sarma, H.D. (2014). Preparation of therapeutic dose of ^{177}Lu-DOTA-TATE using a novel single vial freeze-dried kit: A comparison with 'in-situ' preparation at hospital radiopharmacy. *Current Radiopharmaceuticals, 7*(1), 12–19. [CrossRef]

62. Hennrich, U., Kopka, K. (2019). Lutathera®: The first FDA-and EMA-approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy. *Pharmaceuticals, 12*(3), 114. [CrossRef]

63. Chakraborty, S., Das, T., Sarma, H.D., Venkatesh, M., Banerjee, S. (2008). Comparative studies of ^{177}Lu-EDTMP and ^{177}Lu-DOTMP as potential agents for palliative radiotherapy of bone metastasis. *Applied Radiation and Isotopes, 66*(9), 1196–1205. [CrossRef]

64. Dalla Palma, L. (1998). Diagnostic imaging and interventional therapy of hepatocellular carcinoma. *British Journal of Radiology, 71*, 808–818. [CrossRef]

65. Subramanian, S., Das, T., Chakraborty, S., Sarma, H.D., Banerjee, S., Samuel, G., Venkatesh, M. (2010). Preparation of ^{177}Lu-labeled oxine in lipiodol as a possible agent for therapy of hepatocellular carcinoma: A preliminary animal study. *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 25*(5), 539–543. [CrossRef]

66. Wang, S.J., Lin, W.Y., Chen, M.N., Shen, L.H., Tsai, Z.T., Tinge, G. (1995). Preparation and biodistribution of yttrium-90 Lipiodol in rats following hepatic arterial injection. *European Journal of Nuclear Medicine, 22*(3), 233–236. [CrossRef]

67. Unni, P.R., Chaudhari, P.R., Venkatesh, M., Ramamoorthy, N., Pillai, M.R.A. (2002). Preparation and bioevaluation of ^{166}Ho labelled hydroxyapatite (HA) particles for radiosynovectomy. *Nuclear Medicine and Biology, 29*(2), 199–209. [CrossRef]

68. Chakraborty, S., Das, T., Sarma, H.D., Venkatesh, M., Banerjee, S. (2008). Preparation and preliminary studies on ^{177}Lu-labeled hydroxyapatite particles for possible use in the therapy of liver cancer. *Nuclear Medicine and Biology, 35*(5), 589–597. [CrossRef]

69. Davis, M.A., Chinol, M. (1989). Radiopharmaceuticals for radiation synovectomy: Evaluation of two yttrium-90 particulate agents. *Journal of Nuclear Medicine, 30*(6), 1047–1055.

70. Schneider, P., Farahati, J., Reiners, C. (2005). Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *Journal of Nuclear Medicine, 46*(1 suppl), 48S-54S.

71. Fellner, M., Biesalski, B., Bausbacher, N., Kubícek, V., Hermann, P., Rösch, F., Thews, O. (2012). ^{68}Ga-BPAMD: PET-imaging of bone metastases with a generator-based positron emitter. *Nuclear Medicine and Biology, 39*(7), 993–999. [CrossRef]

72. Baum, R.P., Kulkarni, H.R. (2012). Theranostics: From molecular imaging using Ga-68 labeled tracers and PET/CT to personalized radionuclide therapy - the bad berka experience. *Theranostics, 2*(5), 437–447. [CrossRef]

73. Singh, N., Krishna, B.A., Vyas, M., Venkatesh, M., Banerjee, S., Das, T., Vimal Nair, K.V., Sudipta. (2011). Lutetium DOTATATE whole body scans: A novel approach for evaluation of neuroendocrine tumors. *Indian Journal of Nuclear Medicine, 26*(3), 135-138. [CrossRef]