



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 radyobiolojik 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 izotopları 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 kullanıma 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, antikör, modifiye antikörler), 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 şelatı, 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 kullanıma potansiyeli yüksek olan Pb-212, Th-227, At-211, Tb-149 radyonüklitlerinden genel olarak bahsedilecektir.

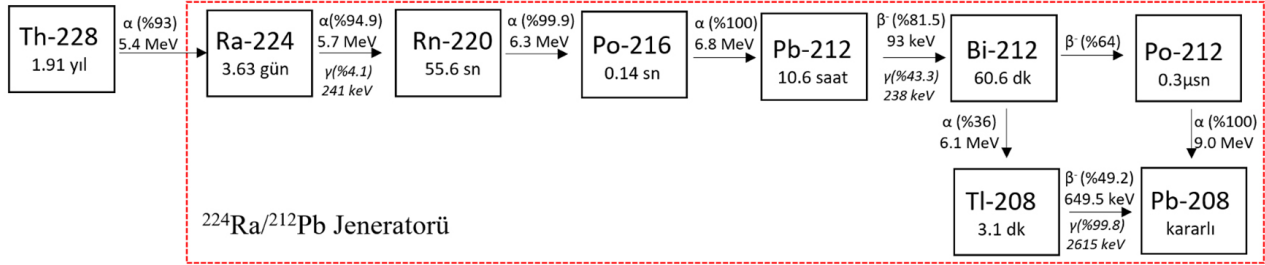
Kurşun-212 (Pb-212)

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, $E_{\alpha\text{ort}}=6,1$ MeV, %36), Po-212 ($t_{1/2}= 0,3$ μsn , $E_{\alpha\text{ort}}=9$ 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 kullanıma 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	[UO ₂] ²⁺

Tb-149: Terbiyum-149, At-211: Astatin-211, Bi-212/Bi-213: Bizmut-212/213, Pb-212: Kurşun-212, Ra-223: Radyum-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 (Ti, 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).

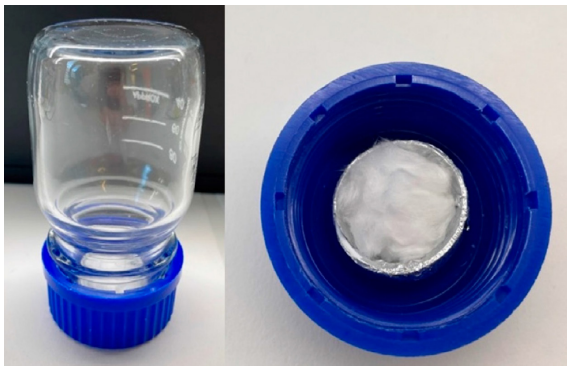
Pb-212 eldesinde kolon ekstraksiyon yöntemi dışında diğer ikinci yöntem ise (Th-228)/Ra-224 parçalanma ürünü olan Rn-220 ($t_{1/2} \sim 56$ saniye) gazının yakalanmasıdır (radon emanation) ve izole edilmesidir. Böylelikle Pb-212 elde edilmesinde herhangi bir ayırma ekipmanına ihtiyaç kalmamaktadır. Li Gong ve ark. (13) bu yöntemle geliştirdikleri jeneratör sistemi ile elde ettikleri Pb-212 ile başarılı şekilde antikör radyoişaretleme 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 ayrılmasıdır. Bu da *in vivo* uygulamalar sırasında Pb-212 ve yavru radyonüklitlerinin molekülden ayrılmasını engelleyecek uygun şelat kullanılması ile

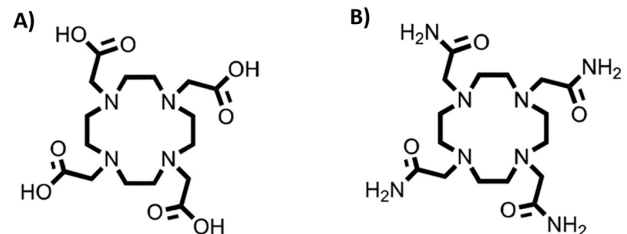
önlenebilir. Sulu çözeltilerinde Pb-212, +2 oksidasyon basamağında bulunmaktadır. Günümüze kadar Pb-212⁺² ile gerçekleştirilen çalışmalarda sıklıkla DOTA ve TCMC (veya DOTAM) şelatlarının (Şekil 3) kullanıldığını görmekteyiz (14). Pb⁺² ile meydana gelen zehirlenmelerde organizmadan atılımı sırasında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

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



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 peptit reseptör radyonüklid tedavisi almamış 20 NET hastasında Pb-212 DOTAMTATE (Pb-212 TCMC-TATE) doz eskalasyon çalışması sonuçları yayımlanmıştır. Tedavi uygulaması 8 hafta aralıklarla 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 radyoışaretlenmeleri 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 radyoışaretlemeler 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, farmakokinetiklerini 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, radyoışaretleme yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç devam etmektedir.

Toryum-227 (Th-227)

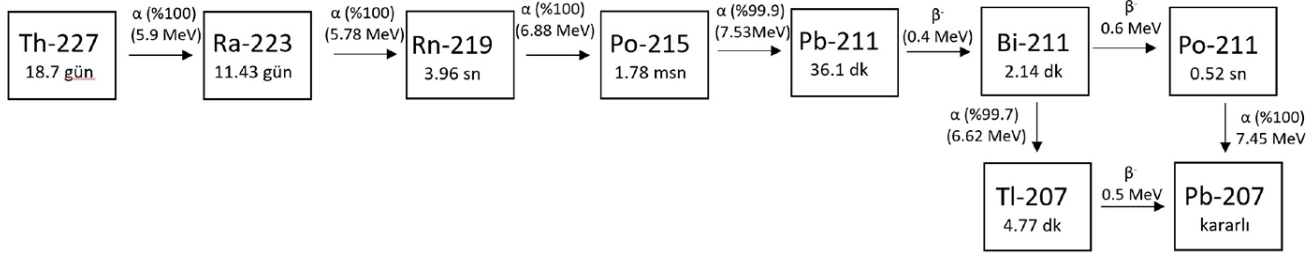
Hedeflendirilmiş Th-227 molekülleri TAT uygulamalarının yeni sınıf radyofarmasötikleri arasındadır. Ra-223'ün ana radyonüklidi olan Th-227 ($t_{1/2}$: 18,7 gün), TAT uygulamaları için ideal bir radyonüklid olarak tanımlanmaktadır.

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

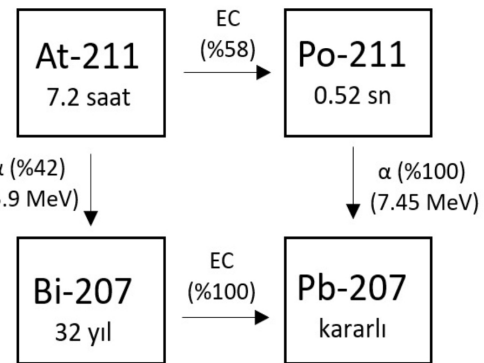
kemiğe bağlanma özelliğine sahip ligandlar ile olmuştur. Bu amaçla DTMP, DOTMP ve EDTMP ligandları Th-227 ile işaretlenmiştir. Yapılan biyodağılım çalışmaları sonucunda serbest olarak enjekte edilen Ra-223 ile Th-227'nin parçalanma ürünü olan Ra-223'ün benzer biyodağılım gösterdiği tespit edilmiştir. 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 kullanılabilmek 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

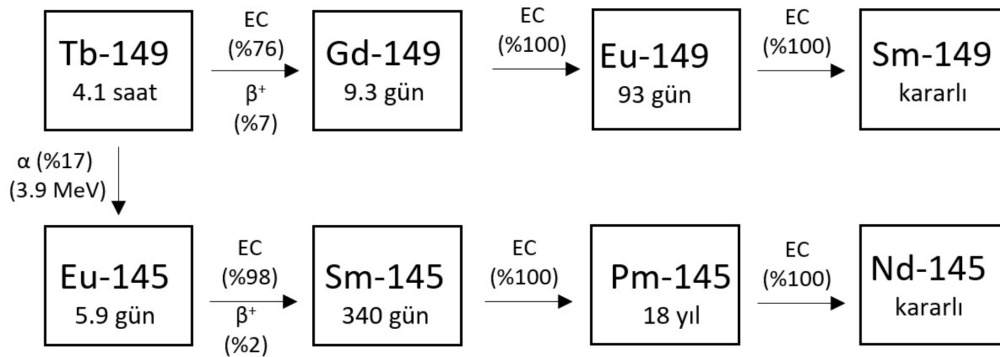
lokalizasyonunu önlemektedir. Bir başka deyişle, uzun bozunma serilerine sahip olan Th-227, Ra-223, Pb-212, Bi-212 ve Ac-225 radyonüklitlerinin bozunmaları sırasında oluşan geri tepme (recoil) sorunundan kaynaklı problemlere sahip değildir. At-211 radyonüklidinin bozunmalarının yaklaşık %58'i Po-211'e 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 radyoışaretleme 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 radyoışaretleme 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 işaretlemelemlerinde 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 radyoışaretlemelemlerinde 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 sayıdaki 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 olabilmek 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 radyoışaretlemelemlerinde 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.
- Lindgren 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, Gustin 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.