



Onkolojide Kişiselleştirilmiş Tedavi ve Teranostik Yaklaşımlar

Personalized Therapy and Theranostic Approaches in Oncology

Hatice Durak

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Öz

Teranostik, tedavi ajanı ile bu ajanın etkisini tanımlamaya yarayan tanısal yöntemin birlikteliğine verilen addır. Therapy ve Diagnostics/Diagnosis sözcüklerinin birleşmesiyle oluşturulmuştur. Bu yaklaşımda, tanısal yöntem ile tedavi yöntemi birleştirilerek, yani terapötikle aynı ya da benzer kimyasal yapıdaki tanısal ajanla moleküler görüntüleme ya da inceleme yapılarak, tedaviye yanıt konusunda öngörüle bulunmak mümkün olur. Bu yöntemin özellikle kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında kullanılması söz konusudur. Nükleer tıpta yapılan birçok tanı ve tedavi işlemi de teranostik kapsamına girer. Iyot-131 tedavisi ve sintigrafisi, teranostik uygulamanın en güzel örneğidir. Tanısal testle terapötik yöntemin ilişkisi, tanısal ve terapötik molekül aynı, tanısal molekül terapötik moleküle benzer ve tanısal ile terapötik molekül farklı, ancak tutulum süreci benzer şeklinde 3 grupta toplanabilir. Sonuç olarak, tedavi edici etkiyi sağlayan ajan tanısal testi pozitif olan hastalara verilerek, bu grup hastada tedavinin etkinliği büyük ölçüde garantilenir. Eş zamanlı moleküler görüntüleme ve ilaç salınımı yapan nanopartiküller de, teranostiğin en hızlı gelişen konularındandır. Floresan, ultrasonik, manyetik, radyoaktif, kontrast, farmakolojik ilaç ya da antikor özelliği gösteren tanısal ve tedavi edici ajanlar nanopartiküle yüklenerek teranöstik kullanım sağlanmaktadır. Geliştirilen spesifik tanı testleri ve hedeflenmiş tedaviler, tıbbi harcamaların kontrol altında tutulması açısından da önemli olacaktır.

Anahtar kelimeler: Tanı, tanı yöntemleri, radyoizotop, tedavi, kişiselleştirilmiş tıp, nükleer tıp

Abstract

Theranostics is described as the association of therapy agent with diagnostic method which predicts the effect of the therapeutic agent. It is created by joining the words 'therapy' and 'diagnostics/diagnosis'. This approach enables to predict the therapy outcome by merging the diagnostic method with the therapy, since, the molecular imaging or diagnostic tests are performed with a diagnostic agent which is in the same or similar structure with the therapeutic agent. This method may particularly be used in personalized medicine applications. Many diagnostic or therapeutic procedures in nuclear medicine are a part of theranostics. Iodine I-131 therapy/scintigraphy is a very prominent example of theranostics. The relation of the diagnostic test with the therapeutic procedure can be classified in three groups: the diagnostic and therapeutic molecules are the same, the diagnostic and therapeutic molecules are similar, and the diagnostic and therapeutic molecules are different, but the localization process is the same. Consequently, the agent which shows the therapeutic effect is administered to those patients with the positive diagnostic test, mostly ensuring the success of the therapy. Nanoparticles that simultaneously carry out diagnostic imaging and drug release are also a rapidly developing issue in theranostics. Diagnostic and therapeutic agents showing fluorescent, ultrasonic, magnetic, radioactive, contrast, pharmacological drug or antibody characteristics are loaded on the nanoparticles resulting in theranostic use. Developing specific diagnostic tests and targeted therapy methods will also be beneficial to reduce the medical costs.

Keywords: Diagnosis, diagnostic techniques, radioisotope, therapy, individualized medicine, nuclear medicine

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Dr. Hatice Durak, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: hatice.durak@deu.edu.tr

© Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Nuclear Medicine Seminars, published by Galenos Publishing.

Giriş

Teranostik, tedavi ajanı ile bu ajanın etkisini tanımlamaya yarayan tanısal yöntemin birlikteliğine verilen addır (1). Therapy ve Diagnostics/Diagnosis sözcüklerinin birleşmesiyle oluşturulmuş olup, İngilizce literatürde Theranostics, Theragnostics veya Theragnosis olarak isimlendirilmektedir. Türkçe terim tanımlanmamıştır. Bazı resmi belgelerde tanı ilişkili tedavi olarak geçmektedir. Sanırım dilimizde ya teranostik olarak kullanılacak ya da TİT olarak kısaltılabilecektir.

Bu bilim alanını geliştirmek amacıyla "European Society of Pharmacogenomics and Theranostics" kurulmuştur. Ayrıca 2011 yılından bu yana Theranostics adlı bir dergi yayınlanmaya başlamıştır. Tanısal yöntem ile tedavi yöntemi birleştirilerek, yani terapötikle aynı ya da benzer kimyasal yapıdaki tanısal ajanla moleküler görüntüleme ya da inceleme yapılarak, tedaviye yanıt konusunda öngöründe bulunmak mümkün olur. Bu tanı/tedavi hibridleşmesi, hedefe özgül terapiyi tanısal bilgiyle eşler. Bu yöntemin özellikle kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında kullanılması söz konusudur. Süreç, Şekil 1'de açıklanmıştır. Bu yöntem hastalıkların moleküler fenotipe göre sınıflandırılmasını, molekülün biyodağılımının gözlemlenmesini, tedaviye cevabın izlenmesini mümkün kılar (2).

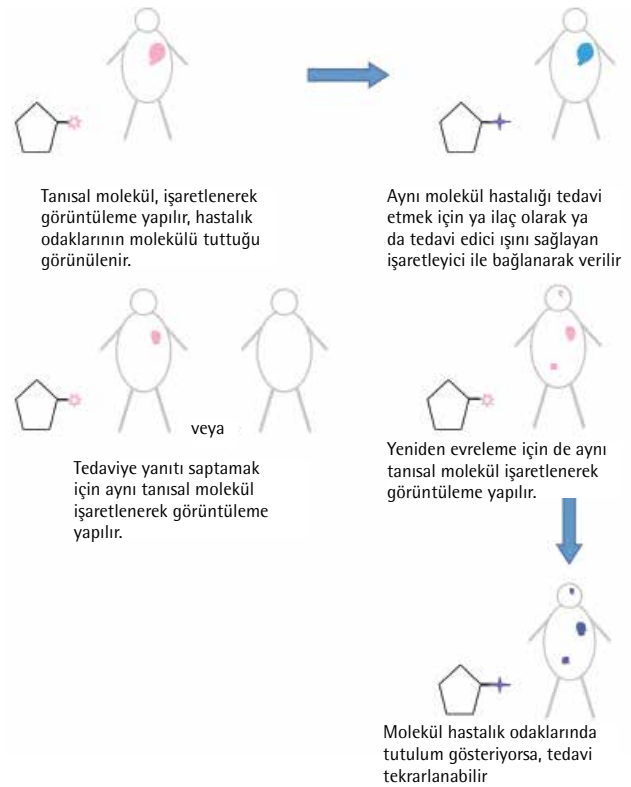
Nükleer tıpta yapılan birçok tanı ve tedavi işlemi de teranostik kapsamına girer. En sık kullanılan tanı/tedavi yöntemi olan Iyot-131 (I-131) tedavisi ve sintigrafisi, teranostik uygulamanın en güzel örneğidir ve 1940'lı yıllardan bu yana tiroid hastalıkları ve kanserinde tanı ve tedavi amacıyla kullanılmakta olan I-131'in ilk teranostik ajan olduğu söylenebilir (3). I-131, tiroid kanserinde tedavi amacıyla verilir ve aynı anda da yapılan sintigrafi ile biyodağılımı gözlenir. Tedavi etkisini yaydığı beta parçacığı yaparken, görüntüleme ise yaydığı gamma ışını ile yapılır. Bu kullanım, teranostik kullanımın en iyi örneğidir. Görüntülemenin gama yayan Iyot-123 ya da pozitron yayan Iyot-124 ile yapılıp, tedavinin I-131 ile yapılması da teranostik kapsamına girer. Çünkü tanıda ve tedavide yine iyot radyoizotopları kullanılmaktadır. Tanıda Tc-99m perteknetat kullanılıp, tedavide I-131 kullanılması teranostik tanımına tam uymamakla beraber, genel kapsama girebilir. Şöyle ki, tanısal testle terapötik

yöntemin ilişkisi, 3 grupta toplanabilir:

1. Tanısal ve terapötik molekül aynı
2. Tanısal, terapötik moleküller benzer
3. Tanısal ve terapötik molekül farklı, ancak süreç benzer

1. Tanısal ve Terapötik Molekül Aynı

"Tanısal ve terapötik molekül aynı" grubu için



Şekil 1. Teranostik molekülün tanı ve tedavi amaçlı kullanımı.

görüntülemeye iyot radyoizotoplarının kullanımı ve I-131 tedavisi en iyi örneklerdir. Ayrıca In-111 oktretid sintigrafisi ile In-111 oktretid tedavisi, I-123 veya I-131 MIBG sintigrafisi ile I-131 MIBG tedavisi, Lu-177 DOTA peptidlerle tedavi yapıp yine Lu-177 DOTA peptidlerle görüntülemek de bu gruba girer. Ayrıca Cu-64/Cu-67, Ga-67/Ga-68, Y-86/Y-90 ikilileri de aynı elektron yapısında olmaları nedeniyle tanı ve tedavide aynı şekilde davranır. Bu gruba giren teranostik radyonüklidler Tablo 1 ve 2'de, teranostik radyofarmasötikler Tablo 3'te özetlenmiştir (4).

2. Tanısal Molekül Terapötik Molekülle Benzer

“Tanısal molekül terapötik molekülle benzer” grubu için, Tc-99m MDP ya da HDP ile görüntüleyip, Re-186 HEDP veya Sm-153 EDTMP ile tedavi yapılması örnek gösterilebilir. Kemikte benzer mekanizma ile tutulan moleküller, farklı radyofarmasötiklerle işaretlenmişlerdir. İşaretleyicilerin elektron konfigürasyonlarının farklı olması nedeniyle, kimyasal ve biyokimyasal özelliklerinde, molekülün stabilitesi ve biyolojik davranışında farklılıklar olabilir. Yine de benzer davranış beklenir. Ga-68 DOTA peptidlerle görüntüleme yapıp Lu-177 veya Y-90 DOTA peptidlerle tedavi etmek de bu gruptadır. Bu gruba giren teranostik radyofarmasötikler Tablo 4’te özetlenmiştir (4).

3. Tanısal Molekül ve Terapötik Molekül Farklı, Ancak Süreç Benzer

“Tanısal molekül ve terapötik molekül farklı, ancak süreç benzer” grubu için en iyi örnek, karaciğer metastazlarında uygulanan mikroküre tedavisi sürecinde, Tc-99m MAA ile görüntüleme yapıp Y-90 mikroküre ile tedavi etmektir. Moleküller tamamen farklıdır ancak benzer davranış sergilemektedir.

Kişiselleştirilmiş tıp uygulamaları için teranostik yaklaşım, tedavi edici ajanın etkili olup olmayacağını belirlemek amacıyla ilgili ajanın tanısal testle uygulanması sonucunda genel popülasyonda pozitif olan grup ile negatif olan grubun ayrımında kullanılır.

Tablo 1. Hem tanı hem tedavinin aynı radyonüklidle yapıldığı teranostik radyonüklidler

Radyonüklid	Yarı ömür (gün)	Tanı (Gama enerji, keV)	Tedavi
Sc-47	3,4	159	β^-
I-131	8	364	β^-
Sm-153	1,9	103	β^-
Lu-177	6,7	113,208	β^-
I-124	4,2	β^+ 511-603	β^-
Cu-67	2,6	157	β^-
Ga-67	3,3	93,184, 296	Auger, konversiyon elektronu
In-111	2,8	171, 245	Auger, konversiyon elektronu
Sn-117m	14	159	Auger, konversiyon elektronu

Tablo 2. Hem tanı hem tedavinin aynı atomun radyoizotopları ile yapıldığı teranostik radyonüklidler

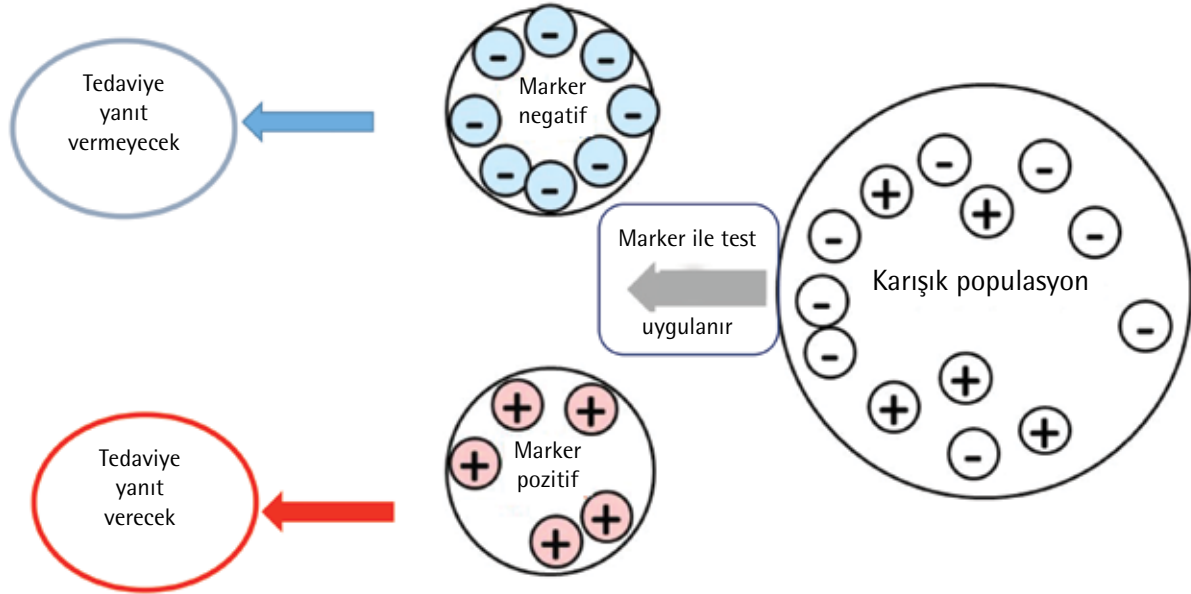
Tanı	Yarı ömür (gün)	(Gama enerji, keV)	Tedavi	Yarı ömür (gün)	Partikül
Sc-44	2,4	β^+ 511	Sc-47	3,4	β^-
Cu-64	0,5	β^+ 511	Cu-67	2,6	β^-
Ga-68	0,05	β^+ 511	Ga-67	6,7	Auger, konversiyon elektronu
Y-86	0,61	β^+ 511	Y-90	2,7	β^-
I-123	0,55	159	I-131	8	β^-
I-124	4,2	β^+ 511- 603	I-131	8	β^-

Tablo 3. Teranostik radyofarmasötikler

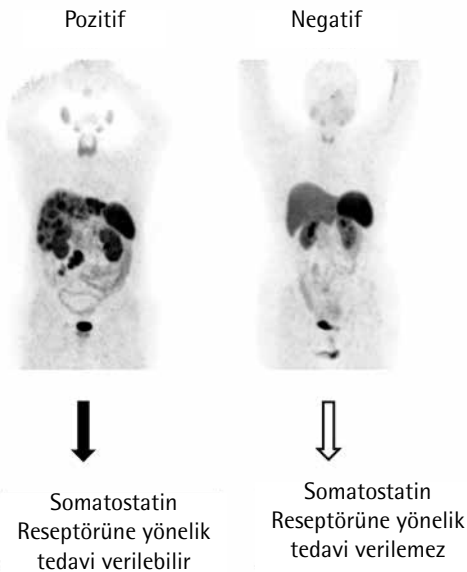
Tanı	Tedavi
I-131 MIBG	I-131 MIBG
I-123 MIBG	I-131 MIBG
In-111 oktreatid	In-111 oktreatid
Lu-177 DOTA peptid	Lu-177 DOTA peptid
I-131 Tositumomab (Bexxar)	I 131 Tositumomab (Bexxar)

Tablo 4. Tanısal ajanın terapötikle benzer olduğu radyofarmasötikler

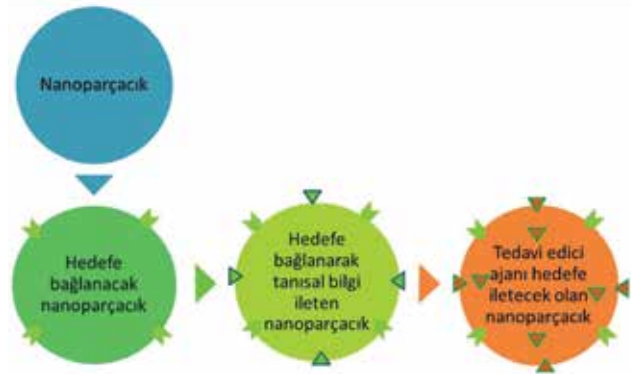
Tanı	Tedavi
Tc-99m MDP, HDP	Re-186 HEDP
Tc-99m MDP, HDP	I-131 MIBG
Ga-68 DOTA peptid	Y-90 DOTA peptid
Ga-68 DOTA peptid	Lu-177 DOTA peptid
In-111 ibritumomab tiuxetan	I-131 ibritumomab tiuxetan (Zevalin)



Şekil 2. Teranostik kişiselleştirilmiş tıp uygulamasında, tedavi edici ajanın etkili olup olmayacağını belirlemek amacıyla, ilgili ajanın tanısal testle uygulanması sonucunda genel popülasyondan ilgili tanısal test pozitif olan grup ayrılır. Tedavi edici etkiyi sağlayan aynı ajan bu grup hastaya verilerek, tedavinin etkinliği büyük ölçüde garantilenir.



Şekil 3. Ga-68 DOTANOC PET ile Somatostatin Reseptörü Araştırılması. Teranostik uygulamada kişiselleştirilmiş tıp için Nükleer Tıpta Ga-68 DOTA peptidlerle yapılan görüntüleme tipik bir örnektir.



Şekil 4. Teranostik amaçlı nanoparçacıkların işaretlenmesi.

Tedavi edici etkiyi sağlayan ajan tanısal testi pozitif olan hastalara verilerek, bu grup hastada tedavinin etkinliği büyük ölçüde garantilenir. Tanısal testi negatif olan hastalarda da zaman kaybı engellenerek, bu hastaların diğer tedavi seçeneklerine yönlendirilmeleri sağlanır (Şekil 2). Buna en iyi örnek, birçok nükleer tıp bölümünde yapılmakta olan somatostatin reseptör görüntülenmesi ve tedavisidir. Reseptöre özgü radyofarmasötüğün lezyonlarda tutulum göstermesi

durumunda, reseptöre özgü tedavi edici farmasötik veya radyofarmasötik hastaya verilir. Radyofarmasötik tutulumu göstermeyen lezyonların tedavi edici ajanı entegre etmesi ve dolayısı ile tedaviye yanıt vermesi beklenmemektedir (Şekil 3).

Nükleer Tıp uygulamalarının önemli bir kısmı teranostik alanına girmekle beraber, teranostik kavramı diğer alanlarda da hızla genişlemektedir. Özellikle eş zamanlı moleküler görüntüleme ve ilaç salınımı yapan nanopartiküller, teranostiğin en önemli konularındandır (5). Tanısal ve tedavi edici ajanlar nanopartiküle yüklenerek teranostik kullanım sağlanmaktadır (Şekil 4). Bu ajanlar floresan, ultrasonik, manyetik, radyoaktif, kontrast, farmakolojik ilaç ya da antikör özelliği gösterebilir. En sık kullanılan yöntemler magnetit veya hematitten yapılan demir oksit özellikli nanokristaller, kuantum dot denilen ve yarı iletken materyallerden yapılan, ışık salınımı yapan nanokristaller, altın nanoparçacıkları, karbon nanotüpler, silika nanoparçacıklarıdır (1,5). Bazı uygulamalarda nanopartikül vücuda verildikten ve hedefe ulaştıktan sonra dışarıdan ışıkla aktive edilerek tedavi edici ilacın salınımı sağlanabilir.

Bu gelişen alan, çaresiz sanılan birçok hastalığın

tanı ve tedavisi için yeni umutlar vaat etmektedir. Geliştirilen spesifik tanı testleri ve hedeflenmiş tedaviler, tıbbi harcamaların kontrol altında tutulması açısından da önemli olacaktır.

Çıkar Çatışması: Yazar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir, **Finansal Destek:** Çalışma için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

Kaynaklar

1. Kelkar SS, Reineke TM. Theranostics: Combining Imaging and Therapy. *Bioconjugate Chem* 2011;22:1879-1903.
2. Lee DY, Li KC. Molecular Theranostics: a primer for the imaging professional. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:318-324.
3. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology; the use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *J Am Med Assoc* 1946;131:81-86.
4. Srivastava SC. Paving the way to personalized medicine: production of some promising theragnostic radionuclides at Brookhaven National Laboratory. *Semin Nucl Med* 2012;42:151-163.
5. Xie J, Lee S, Chen X. Nanoparticle-based theranostic agents. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62:1064-1079.