

# Radyofarmasötikler ve Teranostikler

## Radiopharmaceuticals and Theranostics

<sup>ID</sup> Meliha EKİNCİ<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Derya İLEM ÖZDEMİR<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi ABD, İzmir, TÜRKİYE

**ÖZET** Nükleer tıp, hastalıkların görüntülenmesi ve tedavisi amacıyla radyoaktif ilaçların (radyofarmasötiklerin) hasta vücuduna verildiği bir tıp dalıdır. Bir radyofarmasötik, farmasötik ve radyoaktif kısımlardan oluşan ve *in vivo* kullanım için tasarlanmış bir ilaç formülasyonudur. Radyofarmasötikler, spesifik fizikokimyasal ve radyasyon özelliklerine bağlı olarak teşhis veya terapötik amaçlar için kullanılabilirler. Görüntüleme amacıyla gama ( $\gamma$ ) veya pozitron ( $\beta^+$ ) yayan radyonüklidler ile hazırlanan radyofarmasötikler kullanılırken, tedavi amacıyla çoğunlukla beta ( $\beta^-$ ) veya alfa ( $\alpha$ ) partiküller radyasyon yayan radyonüklidler ile hazırlanan radyofarmasötikler kullanılmaktadır. Son yıllarda aynı hastalığın radyonüklid görüntülenmesinde ve tedavisinde aynı veya benzer bir ligandın kullanılması “teranostik” kavramı ile karşımıza çıkmaktadır. Nükleer tıpta teranostik yaklaşım hem teşhis hem de tedavi amacıyla spesifik moleküler hedefleme için oluşturulmuş bir araçtır. Radyofarmasötiklerin ve teşhis tekniklerinin hızlı gelişimi sayesinde teranostik ajanların geliştirilmesi ve kullanımı sürekli artmaktadır. Bu derlemede; nükleer tıbbin gelişimi, tanı ve tedavi amacıyla kullanılan radyofarmasötikler, nükleer tıptaki güncel gelişmeler ile teranostikler anlatılmış ve güncel çalışmalardan örnekler sunulmuştur.

**ABSTRACT** Nuclear Medicine is a medical branch in which radioactive drugs (radiopharmaceuticals) are administered to the patient's body for the purpose of imaging and treating diseases. A radiopharmaceutical is a drug formulation consisting of pharmaceutical and radioactive parts and designed for *in vivo* use. Radiopharmaceuticals can be used for diagnostic or therapeutic purposes depending on their specific physicochemical and radiation properties. While radiopharmaceuticals prepared with radionuclides emitting gamma ( $\gamma$ ) or positron ( $\beta^+$ ) are used for imaging, radiopharmaceuticals prepared with beta ( $\beta^-$ ) or alpha ( $\alpha$ ) particle radiation emitting radionuclides are mostly used for treatment. In recent years, the use of the same or similar ligand appears in the concept of “theranostic” in the radionuclide imaging and treatment of the same disease. In nuclear medicine, the theranostic approach is a tool created for specific molecular targeting for both diagnostic and therapeutic purposes. Thanks to the rapid development of radiopharmaceuticals and diagnostic techniques, the development and use of theranostic agents is constantly increasing. In this review, the development of nuclear medicine, radiopharmaceuticals used for diagnosis and treatment, current developments in nuclear medicine and theranostics are explained and examples from current studies are presented.

**Anahtar Kelimeler:** Nükleer tıp; tanı; tedavi; radyofarmasötik; teranostik

**Keywords:** Nuclear medicine; diagnosis; treatment; radiopharmaceuticals; theranostics

## NÜKLEER TIP

Nükleer tıbbin kökenleri, XIX. yüzyılın son yıllarına, Henri Becquerel tarafından radyoaktivitenin ve Marie Curie tarafından radyumun keşfine kadar uzanır.<sup>1</sup> Bu gelişmelerin temelini ise 1895’te Wilhelm Roentgen tarafından röntgen ışınlarının keşfi oluşturur.<sup>2</sup> Bu tarihlerden itibaren hem röntgen ışınları hem de radyum kaynakları, tıbbi uygulamalar için hızlı bir şekilde benimsenerek, radyasyonun vücuttan fotoğraf plakalarına iletiği gölge görüntülerin oluşturulması için kullanılmıştır. Bu durum, hekimlerin ilk kez

noninvaziv olarak insan vücudunun iç kısmını görmesini sağlamış ve özellikle ilk dönemlerde kemik görüntülenmesinde oldukça yararlı olmuştur.

1950’li yıllara gelindiğinde, radyonüklidlerin insan vücudunda dağılım görüntülerinin elde edilmesini sağlayan teknolojik gelişmeler yaşanmıştır. 1951 yılında Benedict Cassen tarafından doğrusal tarayıcının geliştirilmesi ve Wrenn ve ark. tarafından pozitron yayıcıların kullanımı ve bu radyonüklidlerin avantajlı görüntüleme özellikleri tanımlanmış olup, 1958 yılında Hal Anger tarafından geliştirilen tüm modern nükleer tıp tek foton görüntüleme sistem-

**Correspondence:** Derya İLEM ÖZDEMİR

Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Radyofarmasi ABD, İzmir, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** deryailem@gmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Literature Pharmacy Sciences.

**Received:** 23 Jul 2020

**Received in revised form:** 16 Sep 2020

**Accepted:** 16 Sep 2020

**Available online:** 03 Feb 2021

2630-5569 / Copyright © 2021 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



lerinin [tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (single-photon emission computed tomography "SPECT")] öncüsü olan Anger kamerası, bu gelişmelerin başlıcalarıdır.<sup>3-5</sup>

1960'lı yılların başlarına kadar nükleer tıpta sadece birkaç spesifik organ için uygun olan radyonüklidlerin yanında, tiroid bozukluklarının teşhisinde özellikle <sup>131</sup>I kullanılmıştır. Harper ve ark. tarafından 1964 yılında görüntüleme için <sup>99m</sup>Tc kullanılması, nükleer tıbbın gelişimi için önemli bir dönüm noktası olmuştur.<sup>6</sup> <sup>99m</sup>Tc tarafından yayılan gama ışınlarının görüntüleme için sağladığı uygun enerjinin yanı sıra vücuttaki hemen hemen her organı incelemek için kullanılabilmesi ve çok çeşitli bileşikler işaretlemek için esnek bir yapısının olduğu kanıtlanmıştır. Böylece günümüzde <sup>99m</sup>Tc, nükleer tıpta kullanılan en yaygın radyonüklid hâline gelmiştir.<sup>7</sup>

Nükleer tıpta yaşanan en önemli gelişmeler ise 1970'li yıllarda Phelps ve ark. tarafından geliştirilen pozitron emisyon tomografisi (PET) ve Kuhl ve ark. tarafından geliştirilen SPECT ile olmuştur.<sup>8,9</sup> Radyoaktivite dağılımının gerçek 3 boyutlu görüntülerinin elde edilmesi, modern nükleer tıp döneminin başlamasını sağlamıştır. Günümüzde sıklıkla kullanılan, anatomik ve fizyolojik görüntülerin bir arada sunulduğu ilk hibrid nükleer görüntüleme yöntemleri [SPECT/Bilgisayarlı tomografi (BT), PET/BT] ise 1990'lı yılların sonunda ve 2000'li yılların başında tanıtılmıştır.<sup>10</sup>

Nükleer tıp, hastalıkların tanı ve tedavisinde radyoaktif maddelerin uygulanmasını içeren bir tıp dalıdır.<sup>11</sup> Kullanılan radyonüklid, genellikle vücutta belirli bir şekilde hareket ettiği bilinen spesifik bir komplekse (izleyiciye) bağlıdır. İzleyici, hastalık varlığında, vücutta hiçbir hastalık olmadığı zamandan farklı bir şekilde dağıtılabilir veya işlenebilir. Hastalık veya yaralanma sonucu ortaya çıkabilecek artmış fizyolojik fonksiyon genellikle izleyicinin konsantrasyonunun artmasına neden olur ve genellikle bu bölge "sıcak nokta" olarak tespit edilir. Bazen hastalık süreci, izleyicinin dışlanmasına yol açar ve bu bölge "soğuk nokta" olarak tespit edilir. Nükleer tıpta; vücuttaki farklı organları, dokuları ve fizyolojik sistemleri görselleştirmek ve tedavi etmek için çok çeşitli izleyici kompleksler kullanılmaktadır.

BT ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi geleneksel görüntüleme sistemleri vücudun anatomisini ve yapısını gösterirken, nükleer tıp görüntüleme teknikleri (SPECT, PET) incelenen doku veya organın fizyolojik fonksiyonunu göstermektedir. Göğüs boşluğu veya karın boşluğunun tamamını görüntülemek için bir BT veya MRG taraması kullanılabilirken; akciğerler, kalp veya beyin gibi belirli organları görüntülemek için nükleer görüntüleme teknikleri kullanılır. Kullanılan ajan spesifik hücresel reseptörleri veya fonksiyonları hedefliyorsa, nükleer tıp çalışmaları tüm vücut PET taraması veya PET/BT taraması gibi tüm vücuda dayalı olarak yapılır.

## RADYOFARMASÖTİKLER

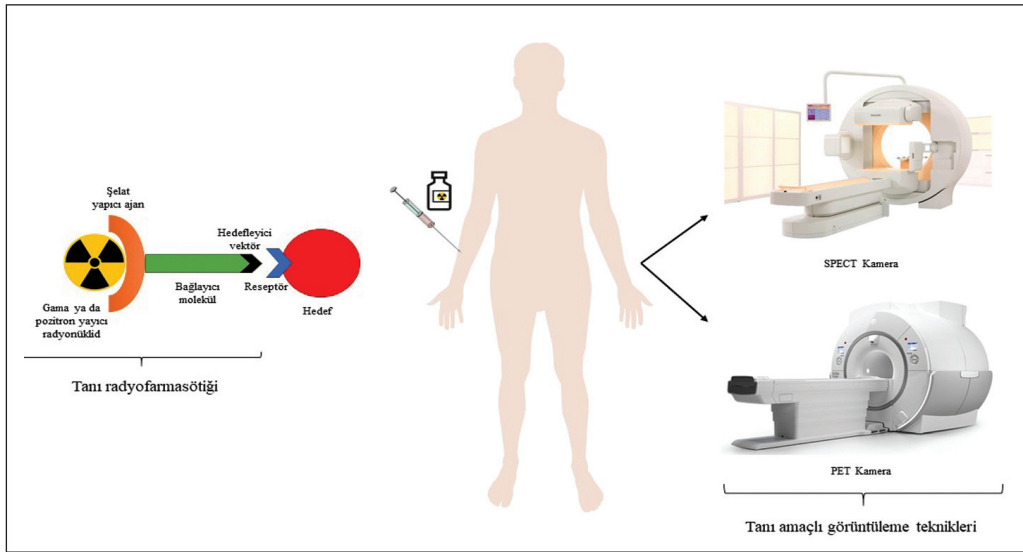
Tanım olarak radyofarmasötik, teşhis veya terapötik uygulamalar için kullanılan radyoaktif bir farmasötik ajandır. Bir radyofarmasötik, farmasötik bileşen ve bir radyoaktif bileşen olmak üzere 2 kısımdan oluşur. Radyofarmasötiklerin uygulanması, %95 teşhis ve %5 tedavi amaçlı olmak üzere 2 ana alana ayrılmıştır. Görüntüleme amacıyla gama ( $\gamma$ ) veya pozitron ( $\beta^+$ ) yayan radyonüklidler ile hazırlanan radyofarmasötikler kullanılırken, tedavi amacıyla çoğunlukla beta ( $\beta^-$ ) veya alfa ( $\alpha$ ) partikül radyasyon yayan radyonüklidler ile hazırlanan radyofarmasötikler kullanılmaktadır.<sup>12</sup>

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından 1975 yılından itibaren ilaç olarak tanımlanan radyofarmasötikler ile geleneksel ilaçlar arasındaki fark, radyofarmasötikler için farmakolojik cevabın beklenmemesi/ya da ihmal edilebilecek düzeyde olmasıdır. Radyofarmasötikler, vücuttaki fizyolojik süreçlerin izleyicisi olarak kullanılmaktadır. Bu durumun en büyük avantajı; radyoaktivitelerinin, vücuttaki biyolojik süreçler üzerinde çok az etkisi olan, invaziv olmayan harici izlemeye veya hedefe yönelik terapötik ışınlamaya izin vermesi ve yan etki insidansının son derece düşük olmasıdır.

Radyofarmasötikler; tanı ve tedavi amacıyla kullanımlarına göre 2 kısma ayrılırlar:

### TANI AMACIYLA KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLER

Nükleer tıpta tanı amacıyla, bir gama ışını yayan veya pozitron yayan radyonüklid ile işaretlenmiş bir bileşik



**ŞEKİL 1:** Tanı amacıyla kullanılan radyofarmasötiklerin şematik gösterimi.  
SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi; PET: Pozitron emisyon tomografi.

kullanılır. Uygulama sonrasında radyonüklid bozunur ve gama ışınları veya yüksek enerjili fotonlar yayılır. Bu gama ışınlarının veya fotonların enerjisi, önemli bir sayının vücuttan dağılmadan veya yayılatılmadan çıkabileceği şekildedir. Harici, konuma duyarlı bir gama ışını “kamarası” gama ışınlarını veya fotonları tespit ederek radyonüklid dağılımının bir görüntüsünü oluşturur. Tanı amacıyla kullanılan radyofarmasötiklerin şematik gösterimi Şekil 1’deki gibidir.

Teşhis için kullanılan bir radyoizotop, vücut dışından dedekte edilebilecek kadar yeterli enerjiye sahip gama ışınları yaymalı ve görüntüleme tamamlandıktan hemen sonra bozunacak bir yarı ömre sahip olmalıdır. Bir hastaya verilen radyofarmasötik miktarı, bozunmadan önce gerekli bilgileri elde etmek için yeterli olmalıdır. Hasta tarafından alınan radyasyon dozu tıbbi olarak önemsizdir. Hasta test sırasında herhangi bir rahatsızlık hissetmez ve kısa bir süre sonra hastada testin yapıldığına dair hiçbir iz bulunmaz. Tablo 1’de nükleer tıpta tanı amacıyla yaygın olarak kullanılan radyofarmasötikler ve bu radyofarmasötiklerin klinik prosedürleri listelenmektedir.<sup>13</sup>

Teknesyum-99m (Tc-99m), tanı amacıyla kullanılan en yaygın radyonüklidlerden biridir. <sup>99m</sup>Tc’nin 6 saatlik yarı ömrü, radyofarmasötiklerin hazırlanması, kalite kontrolünün yapılması ve görüntüleme çalışmaları için hastaya enjekte edilmesi için ideal bir süredir. <sup>99m</sup>Tc, 140 KeV’lik gama fotonu yayar, par-

çacık radyasyonu içermez, jeneratör kaynaklıdır ve en ucuz radyonükliddir. Tc-99m hiçbir bileşiğe bağlanmadan başlıca tiroid sintigrafisi, tükürük bezi sintigrafisi, ektopik gastrik mukoza lokalizasyonu, serebral sintigrafisi, kardiyak ve vasküler sintigrafisi, lakrimal kanal sintigrafisi, gastrointestinal kanama sintigrafisi, artrosintigrafisi ve organ perfüzyon sintigrafisi endikasyonlarında kullanılabildiği gibi, farklı farmasötik kısımlar ile bağlanarak da çok çeşitli endikasyonlarda kullanılmaktadır.<sup>13,14</sup>

Talyum-201 (Tl-201), siklotron ürünü olup, 73 saatlik bir fiziksel yarı ömre sahiptir. <sup>201</sup>Tl klorür, kimyasal anlamda gerçek bir K<sup>+</sup> analogu olmamasına rağmen K<sup>+</sup>’ya fizyolojik olarak benzer şekilde davranır ve intravenöz (İV) olarak verildiğinde K<sup>+</sup> gibi Na-K ATPaz pompası ile aktif transportla hücre membranını geçerek hücre içine girer. Bu özellikten yararlanılarak, görüntüleme çalışmalarında Tl-201 genellikle kardiyak stres testlerinde kullanılır.<sup>15</sup>

İyot-131 (I-131), geniş bir uygulama yelpazesine sahip bir radyoizotoptur. Beta bozunumuna uğrar ve nüfuz ettiği hücrelerde mutasyonlara neden olur. Bu özellik, I-131’in tiroid ablasyonlarında (tiroid, vücutta iyot kullanan tek organdır), tiroid malignitelerinin tedavisinde ve Graves hastalığının tedavisinde kullanılmasını sağlar. I-131’in düşük doz uygulanması, daha sonra malignite riskinde artışa neden olabileceğinden (büyük doku ablasyonu) genellikle

**TABLO 1:** Nükleer tıpta tanı amacıyla sıklıkla kullanılan radyofarmasötikler.

Radyofarmasötik	Görüntüleme	Klinik Kullanımı
<sup>99m</sup> Tc-metilen difosfonat (MDP)	Düzlemsel	Kanserin metastatik yayılması, osteomyelit
<sup>99m</sup> Tc-sestamibi (Cardiolite)		
<sup>99m</sup> Tc-tetrofosmin (Myoview)	SPECT veya Düzlemsel	Koroner arter hastalığı
<sup>201</sup> Tl-talyum klorür		
<sup>99m</sup> Tc-merkapt asetil triglisin (MAG3)	Düzlemsel	Böbrek hastalığı
<sup>99m</sup> Tc-dietilen triamin penta-asetik asit (DTPA)		
<sup>99m</sup> Tc-hekzametil propilen amin oksim (HMPAO) (Ceretek)	SPECT	Nörolojik hastalıklar
<sup>99m</sup> Tc-etil-sistein-dimer (ECD)		
<sup>123</sup> I-sodyum iyodür	Düzlemsel	Tiroid bozuklukları, tiroid kanseri
<sup>131</sup> I-sodyum iyodür		
<sup>67</sup> Ga-galyum sitrat	Düzlemsel	Tümör lokalizasyonu
<sup>99m</sup> Tc-makroagregat albumin (MAA) ve <sup>133</sup> Xe	Düzlemsel	Pulmoner emboli
<sup>111</sup> In ile işaretli beyaz kan hücreleri	Düzlemsel	İnflamasyonun tespiti
<sup>68</sup> Ga-galyum sitrat	PET	Nöroendokrin tümörler
<sup>18</sup> F-florodeoksiglukoz	PET	Kanser, nörolojik bozukluklar ve miyokardiyal hastalıklar
<sup>82</sup> Rb-rubidyum klorür	PET	Koroner arter hastalığı

SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi; PET: Pozitron emisyon tomografi.

I-131, yüksek dozlarda kullanılır. I-131 aynı zamanda bir gama yayıcıdır; fakat malignite riski nedeniyle tiroidin nükleer tıp taramalarında I-123 (daha saf bir gama yayıcı) tercih edilmektedir.<sup>16</sup>

Galyum-67 (Ga-67) siklotron ürünü olup, SPECT görüntülemesinde tümör ve enfeksiyon/enflamasyon odaklarının belirlenmesinde spesifik bir ajan olarak kullanılır. Ga-67 ile aynı kimyasal özellikleri gösteren Ga-68 ise jeneratörden elde edilen bir PET görüntüleme ajanı olup, nöroendokrin tümörlerin tanı ve tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>17</sup>

Ksenon-133 (Xe-133), beta bozunmasına uğrayan bir radyoizotop olup, solunum fonksiyonunu ve serebral kan akışını değerlendirmek için kullanılan inhale bir radyonüklididir.<sup>13</sup>

İndiyum-111 (In-111) siklotrondan üretilen ve gama fotonu yayan bir radyoizotoptur. 67 saatlik fiziksel yarılanma ömrü ile birçok durumda gerekli olan geç görüntülemeye olanak sağlar ancak çok uygun olmayan foton enerjisi nedeniyle görüntülerin düşük çözünürlüklü olması ve enjeksiyondan sonra görüntüleme için 18-30 saat beklenmesi gibi dezavantajları bulunmaktadır. Çeşitli bileşikler işaretlemek için kullanılır.<sup>18</sup>

Flor-18 (F-18), en sık kullanılan PET ajanıdır. [<sup>18</sup>F] FDG glukoz analogudur ve hücrenin glukoz kul-

lanımını gösterir. Pek çok kanser durumunda, kanser hücrelerinin glukoz taşıyan proteinlerin üretimi ve hekzokinaz aktivitesi normal hücrelere göre artmaktadır. Buna bağlı olarak glukoz kullanımı da artmaktadır. Kanser hücrelerinin daha hızlı metabolizmaya sahip olması nedeniyle FDG bu hücrelerde daha fazla tutulur ve bu sayede tümör dokusunun yeri görüntülenebilmektedir. Tümör hücreleri kadar aktif olarak glukoz kullanan beyin, kalp gibi organlar yanında enfeksiyon ve inflamatuvar olaylarında da FDG tutulumu görülür.<sup>19</sup>

Rubidyum-82 (Rb-82) hem pozitron hem de gama emisyonu yapar ve miyokard görüntülemesini değerlendirmek için İV olarak uygulanır.<sup>20</sup>

Nükleer tıbbın gücü, vücuttaki çok çeşitli biyolojik süreçlerin hassas duyarlı ölçümlerini sağlama yeteneğinde yatmaktadır. MRG, X-ışını görüntüleme ve BT gibi diğer tıbbi görüntüleme yöntemleri olağanüstü anatomik görüntüler sağlar, ancak biyolojik bilgi sağlama yetenekleri sınırlıdır. Örneğin MRG yöntemleri genellikle milimolar konsantrasyon aralığında (mL doku başına  $\approx 6 \times 10^{17}$  molekül) daha düşük bir tespit sınırına sahipken, nükleer tıp çalışmaları rutin olarak nanomolar (mL doku başına  $\approx 6 \times 10^{11}$  molekül) veya pikomolar (mL doku başına  $\approx 6 \times 10^8$  molekül) konsantrasyonundaki radyoşaretli maddeleri

tespit eder. Bu duyarlılık avantajı, nükleer tıp çalışmaları için, hastalığın altında yatan çok spesifik biyolojik süreçleri hedef almasını sağlar.

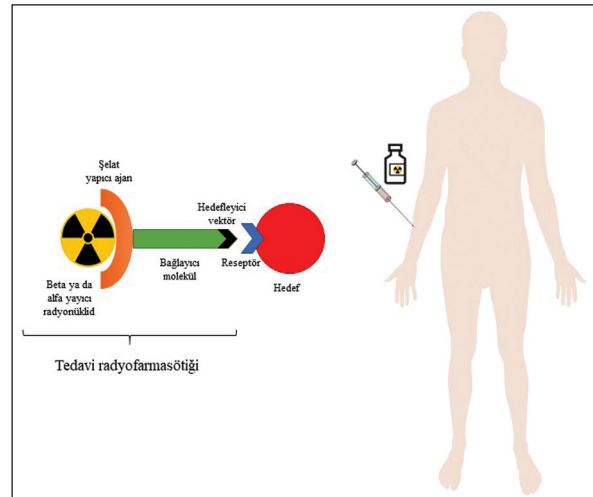
Nükleer tıpta görüntüleme yöntemleri başlıca 2 çeşittir: SPECT ve PET. SPECT görüntülemesinde gama ışını emisyonu ile bozulan radyonüklidler kullanılır. Uygulama sonrasında hastadaki radyonüklid dağılımının belirli bir açıdan çekilen resimleri ile düzlemsel bir görüntü elde edilir. Bu durum, kemiklerin üstünde ve altında yatan dokuda çok fazla izleyici alınmasının olmadığı kemik taramalarında, çok az derinlik bilgisi olan, ancak yine de teşhis açısından yararlı olabilecek bir görüntüdür. SPECT görüntülemenin tomografik modu için veriler hastanın etrafındaki birçok açıdan toplanır. Bu durum ise radyonüklid dağılımının enine kesit görüntülerinin yeniden yapılandırılmasını sağlar, böylece düzlemsel görüntülemeye eksik olan derinlik bilgisi sağlanır.

PET görüntülemesinde, pozitron emisyonu ile bozulan radyonüklidler kullanılır. Yayılan pozitronun ömrü çok kısadır ve bir pozitron bir elektronla çarpıştıktan sonra, aynı zamanda bir görüntüleme kamerası tarafından tespit edilen iki yüksek enerjili foton üretir. PET görüntülemesinde tomografik görüntüler, hastanın etrafındaki birçok açıdan veri toplanarak oluşturulur ve sonuçta 3 boyutlu görüntüler elde edilir.

Hemen hemen tüm PET tarayıcılar ve hızla artan sayıda SPECT sistemleri, artık kombine PET/BT ve SPECT/BT yapılandırmalarında bir BT tarayıcı ile entegre edilmiştir. Bu sistemler, yapı (BT) ve fonksiyonun (PET veya SPECT) kolay bir şekilde korelasyonunu sağlayarak birçok klinik durumda daha iyi teşhis edilmesini sağlar.

## TEDAVİ AMACIYLA KULLANILAN RADYOFARMASÖTİKLER

Radyofarmasötikler, birçok malignitenin ve hatta birçok iyi huylu tümörün tedavisinde hayati öneme sahiptir.<sup>21</sup> Tedavi amacıyla kullanılan radyofarmasötikler, spesifik hastalıklı bölgelere terapötik dozlarda iyonlaştırıcı radyasyon sağlamak için tasarlanmış, radyoşeyarlı moleküllerdir. Hızlı bölünen hücreler radyasyona karşı daha duyarlıdır. Bu nedenle bazı kanserli büyümeler, büyümeyi içeren alanın ışınlanmasıyla kontrol edilebilmekte veya ortadan kaldırılabilmektedir. Terapötik radyoizotoplar genellikle



ŞEKİL 2: Tedavi amacıyla kullanılan radyofarmasötiklerin şematik gösterimi.

tanısal radyoizotoplardan daha uzun yarı ömre ve daha yüksek enerjilere sahiptir.<sup>22</sup>

Radyasyonla tedavi uygulaması, harici ve dâhili olmak üzere 2 çeşittir. Harici ışınlama, bir Kobalt-60 (Co-60) kaynağından bir gama ışını kullanılarak veya doğrusal hızlandırıcılar tarafından üretilen yüksek enerjili X-ışınları kullanılarak gerçekleştirilebilir. Dâhili uygulama ise hedef alana genellikle bir alfa veya beta yayıcı olan bir iyonlaştırıcı radyasyon kaynağı uygulanarak veya implante edilerek gerçekleştirilir.

Radyofarmasötiklerin tasarımı, birçok farklı faktöre dayanan titiz ve karmaşık bir süreçtir. Spesifik radyonüklidin, spesifik bir yarılanma ömrü ve bozunma şekli olduğundan uygun nüklidin seçilmesi kritik öneme sahiptir. Bunların her 2'si de radyofarmasötüğün lokalizasyonunu ve kullanımını etkiler. Moleküler stabilite, kolay bulunabilirlik ve üretim maliyeti gibi diğer etkenler de önemli faktörlerdir.<sup>23-25</sup> Tedavi amacıyla kullanılan radyofarmasötiklerin şematik gösterimi Şekil 2'de gösterilmiştir.

Radyofarmasötiklerin terapötik uygulamalarında, alfa ve beta radyasyonları veya Auger elektronları gibi parçacık emisyonuna sahip bazı radyonüklidlerin hastalıklı dokuları yok etme yeteneğinden yararlanılır.<sup>26,27</sup>

Bizmut-213 (Bi-213), Astatin-211 (At-211), Aktinyum-225 (Ac-225), Toryum-227 (Th-227) ve Radyum-223 (Ra-223) alfa partikül yayan radyoizotoplardır. Girişimcilikleri düşük, lineer enerji

transferleri (LET) en yüksektir. Bu nedenle alfa parçacıkları bozunurken sadece birkaç hücreyi geçebilir ve küçük hacimli, homojen, yayılmış kanseri tedavi etmek için kullanılırlar.<sup>28</sup>

Alfa yayıcılar içinden Ra-223, kastrasyona dirençli kemik metastazları olan ve prostat kanseri hastalarında ağırlı kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan ve FDA tarafından onaylı bir radyofarmasötiktir.<sup>29</sup> Bi-213, lösemi ve lenfoma gibi kanserler ve mikrometastatik karsinomlar için araştırılma aşamasındadır.

Nükleer tıpta radyoterapötik uygulamalar için Fosfor-32 (P-32), Bakır-64/67 (Cu-64/67), Stronsiyum-89 (Sr-89), Yttrium-90 (Y-90), I-131, Holmiyum-166 (Ho-166), Lutesyum-177 (Lu-177) ve Renyum-186/188 (Re-186/188) radyonüklidleri en yaygın olarak kullanılmaktadır. Yayıdıkları beta parçacıklar, yaklaşık 0,2 KeV mm<sup>-1</sup> LET değerine sahip olup oldukça homojen bir radyasyon dozu üretir.

P-32, kemik metastazlarının palyatif tedavisi için kullanılan ilk radyoizotoplardan biridir. Kendini kemiğin korteksine ve büyüyen kemik maddesinin nükleer asitlerine dâhil ederek etki gösterir. P-32'nin ortalama beta enerjisi 0,70 MeV (maksimum enerji 1,71 MeV) ve yumuşak doku aralığı yaklaşık 3,0 mm'dir, bu durum iskeleti çevreleyen organlara verilen hasarı sınırlamaktadır.<sup>30</sup>

Cu-64, bakır metabolizmasını etkileyen genetik hastalıkların (Wilson ve Menke hastalıkları) incelenmesi, tümörlerin PET görüntülemesi ve hedeflendirilmiş tedavi için kullanılmaktadır. Cu-67'de Cu-64'e benzer şekilde hedeflendirilmiş tedavide (teranostik) kullanılmaktadır.<sup>31</sup>

Sr-89, kalsiyuma benzer şekilde kendini kemiğin osteoblastik aktivite alanlarına dâhil eder. Sr-89'un fiziksel yarılanma ömrü 50,5 gündür ve ortalama 0,58 MeV (maksimum enerji 1,46 MeV) olan beta parçacıkları yayar. Sr-89, yaklaşık 2,4 mm yumuşak doku aralığına sahip olup radyasyon hasarını kemik dokusunda lokalize olacak şekilde tutar.<sup>30</sup>

Y-90, 64 saat yarılanma ömrüne sahip, saf beta yayıcı bir terapötik radyonükliddir. Daha büyük sinoviyal eklemlerde artrit ağrısını hafifletmek için silikat kolloid olarak ve karaciğer kanseri tedavisinde kullanılır.<sup>30</sup>

I-131, gliomalar, feokromositoma ve karsinoidler gibi malign hastalıkların tedavisi için çok yüksek bir radyoterapötik potansiyele sahiptir. I-131 yaygın olarak tiroid kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. I-131 ile işaretli, norepinefrinin yapısal bir analogu olan meta iyodobenzilguanidin (MIBG), kemoterapi için presensitizasyon, miyeloablatif kemoterapi ile konsolidasyon ve bağışıklık ve farklılaşma tedavisi ile minimal rezidüel hastalık tedavisi için İV olarak uygulanmaktadır.<sup>32</sup>

Ho-166, hem terapötik bir etki için kullanılabilen yüksek enerjili beta radyasyonu hem de nükleer görüntüleme amacıyla kullanılabilen gama radyasyonu yayan bir radyonükliddir. 26,8 saat fiziksel yarılanma ömrüne sahip Ho-166, karaciğer tümörlerinin tanı ve tedavisi için geliştirilme aşamasındadır.<sup>30</sup>

Lu-177, 6,73 gün fiziksel yarılanma ömrüne sahip, beta ve gama yayıcı bir radyonüklid olup, kemik görüntüleme ve artrit ve nöroendokrin tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>33</sup> Ayrıca yeni bir kavram olan farklı izotopların, yüksek (Y-90) ve düşük (Lu-177) enerji emisyonu kombinasyonunun, sıçan tümör modellerinde tümörlerin ve mikro-metastazlarının tedavisinde başarılı bir yaklaşım olduğunu kanıtlamıştır.<sup>34</sup>

Re-186, 89,3 saat fiziksel yarılanma ömrüne sahip beta yayıcı bir radyonüklid olup, kemik metastazlarında palyatif olarak, kemik sintigrafisinde ve radyosinovektomide kullanılmaktadır. Re-188 ise 16,9 saat fiziksel yarılanma ömrüne sahip beta yayıcı bir radyonüklid olup, metastatik kemik kanseri, rezektabl olmayan karaciğer kanseri, melanom dışı cilt kanseri, artrit tedavisi, balon anjiyoplastisini takiben arteriyel restenozun inhibisyonu ve endovasküler radyasyon tedavisi endikasyonlarında kullanılmaktadır.<sup>35</sup>

Genel olarak, Krom-51 (Cr-51), Ga-67, Brom-77 (Br-77), Br-80m, In-111, Platin-193m (Pt-193m), Pt-195m, Tl-201, At-211 gibi Auger elektronu yayan izotoplar, DNA'ya dâhil edildiğinde veya DNA'ya yakın yerlerde lokalize olduğunda etki göstermektedir. Auger elektronu yayan bu izotopları, özellikle kanser hücrelerinin çekirdeklerine yönlendirmek için etkili sistemler kapsamlı bir şekilde araştırılmaktadır.<sup>36</sup>

## NÜKLEER TIPTA GÜNCEL GELİŞMELER

Geçtiğimiz yıllarda, nükleer görüntüleme alanında, yeni veya geliştirilmiş teknolojiler ve nükleer görüntüleme yöntemlerinin etkinliğini gösteren çeşitli klinik çalışmalar da dâhil olmak üzere bir dizi yeni gelişme yaşanmıştır. Yeni gelişmelerin birçoğu kardiyoloji ve onkolojide alanında görülmüştür.

### KARDİYAK GÖRÜNTÜLEME

Miyokard perfüzyon görüntülemesi, uzun süredir kalp hastalığının teşhisinde kullanılan altın standart bir prosedürdür. Son yıllarda radyasyon dozu nedeniyle oluşan kaygılar ve radyasyonun tedarikinde yaşanan sıkıntılar, SPECT için yeni teknolojilerin oluşturulmasını sağlamıştır.<sup>37</sup>

Geleneksel SPECT gama kameraları, sodyum iyodür sintilasyon kristallerini kullanır. Yeni nesil SPECT kameralar ise sistem ayak izini azaltan, hastanın aldığı radyasyon dozunu düşüren ve muayene süresini kısaltan kadmiyum çinko tellür detektörler kullanılarak üretilmektedir. Katı hâl teknolojisine dayanan bu detektörler, daha az yer kaplar ve ofis tabanlı görüntülemeye izin verir. Ayrıca bu kameraların hastanın etrafında dönmesi gerekmez, bu da görüntülemeyi eski teknolojiden çok daha kolay ve verimli hâle getirir. Bu avantajlar sayesinde yeni nesil SPECT kameralar ile daha kısa süren muayeneler, daha düşük radyasyon dozları veya mutlak kan akışı ölçümü gibi yeni tekniklerin uygulanması mümkün olmaktadır.<sup>37</sup>

2019 yılının Aralık ayında Varasteh ve ark. tarafından yayımlanan bir çalışmada, <sup>68</sup>Ga ile işaretli fibroblast aktivasyon protein inhibitörü (FAPI-04) kullanılarak miyokard enfarktüsünden sonra fibroblast aktivitesinin moleküler görüntülenmesi araştırılmıştır.<sup>38</sup> Çalışmada, sol ön inen koroner arterin kalıcı ligasyonu ile miyokard enfarktüsüne maruz kalan 20 sıçan ve ligasyon hariç aynı işleme tabi tutulan 4 sahte ameliyatsız sıçan kullanılmıştır. [<sup>68</sup>Ga] Ga-FAPI-04 PET ile *in vivo* görüntüleme, miyokard enfarktüsünden 1, 3, 6, 14, 23 ve 30 gün sonra ve [<sup>18</sup>F] FDG ile görüntüleme ise miyokard enfarktüsünden 3 gün sonra gerçekleştirilmiştir. Miyokard enfarktüslü sıçanlarda dinamik [<sup>68</sup>Ga] Ga-FAPI-04 PET ve bloke etme çalışmaları yedinci günde gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda *in vivo* görüntüleme sonuçlarını doğ-

ruslamak için *ex vivo* görüntüleme, otoradyografi, histolojik çalışmalar ve immünfloresan boyama da yapılmıştır. Araştırmacılar, [<sup>68</sup>Ga] Ga-FAPI-04 tutulumunun ligasyondan 6 gün sonra zirve yaptığını ve enfarktüstün 2 hafta sonra hızla arka plan seviyesine düştüğünü belirlemişlerdir. [<sup>68</sup>Ga] Ga-FAPI-04, azalmış [<sup>18</sup>F] FDG tutulumuyla tanımlanan ve PET/MRG tarafından onaylanan miyokard enfarktüslü bölgenin sınırında yoğun bir şekilde birikmiştir. Buna karşılık, bloke edilmiş sıçanların enfarktüsünde sadece minimal bir tutulum olduğu görülmüştür. [<sup>68</sup>Ga] Ga-FAPI-04 tutulumunun tam yeri, *ex vivo* görüntüleme, otoradyografi ve histolojik bulgularla da doğrulanmıştır. Bu verilere dayanan araştırmacılar, [<sup>68</sup>Ga] Ga-FAPI-04'ün miyokard enfarktüsü sonrası fibroblast aktivasyonunun *in vivo* görüntülenmesi için umut verici olduğunu vurgulamışlardır.<sup>38</sup>

### ONKOLOJİ

Yeni yayınlanan prelinik ve klinik çalışmalarda nükleer görüntüleme ajanlarının yeni amaçlar için kullanımları araştırılmıştır.

Bir çalışmada Sun ve ark. küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarının (akciğer kanseri hastalarının yaklaşık %80'ini oluşturan) tedavisi için epidermal büyüme faktörü reseptörü [epidermal growth factor receptor (EGFR)] mutasyon durumunun belirlenmesine yönelik yeni bir PET görüntüleme ajanı ([<sup>18</sup>F] MPG) üzerine çalışmışlardır.<sup>39</sup> Çalışma sonuçlarına dayanan araştırmacılar, [<sup>18</sup>F] MPG PET/BT'nin, KHDAK hastalarında EGFR'yi aktive eden mutasyon durumunu kesin olarak belirleyen güçlü bir yöntem olduğunu ve EGFR tirozin kinaz inhibitörlerine (TKİ) duyarlı hastaların invaziv olmayan bir şekilde tanımlanmasının sağlandığını ve EGFR-TKİ tedavisinin etkinliğinin izlenmesi için umut verici bir strateji olduğunu vurgulamışlardır.<sup>39</sup>

Başka bir çalışmada James ve ark. <sup>64</sup>Cu-Rituximab (RIX) kullanarak fare skleroz modelinde PET ile B hücrelerini görüntüleme yeteneği üzerine çalışmışlardır. B hücreleri tarafından santral sinir sistemi infiltrasyonunu modellemek için B hücrelerinde insan CD20'sini eksprese eden transgenik farelerde deneysel otoimmün ensefalomyeliti indüklemişlerdir.<sup>40</sup> PET görüntülemesi, [<sup>64</sup>Cu] Cu-RIX uygulamasından 1, 4 ve 19 saat sonra gerçekleştirilmiş ve B hücreleri,

[<sup>64</sup>Cu] Cu-RIX ile deneysel otoimmün ensefalomyelitli farelerin santral sinir sisteminde saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanan araştırmacılar, [<sup>64</sup>Cu] Cu-RIX ile PET görüntülemenin klinikte B hücreli hedefli terapötikleri değerlendirmek için bir platform oluşturulmasına yönelik ilk adımı temsil ettiğini belirtmişlerdir.<sup>40</sup>

Kuten ve ark. malign prostat kanseri lezyonlarını tespit etmek için geliştirdikleri [<sup>18</sup>F] ile işaretli prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-1007 ([<sup>18</sup>F] PSMA-1007) ajanını hâlihazırda yaygın olarak kullanılan [<sup>68</sup>Ga] Ga-PSMA-11 ile karşılaştırmışlardır.<sup>41</sup> Bu prospektif çalışmada, [<sup>18</sup>F] PSMA-1007'nin tanınabilirliğini [<sup>68</sup>Ga] Ga-PSMA-11 PET/BT ile yeni teşhis edilen orta veya yüksek riskli prostat kanseri ile başvuran hastalarda karşılaştırmayı amaçlamışlardır. [<sup>18</sup>F] PSMA-1007 ve [<sup>68</sup>Ga] Ga-PSMA-11 PET/BT, radikal prostatektomi geçirmesi planlanan orta veya yüksek riskli prostat kanseri olan 16 hastaya 15 gün içinde uygulanmıştır. İki PET izleyiciden elde edilen bulgular, altın standart olarak kabul edilen radikal prostatektomi örneklerinden elde edilen histopatolojik bulgularla karşılaştırılmıştır. Prostattaki PSMA spesifik lezyonlar, 16 hastanın hepsinde tümör yerleşimi ile ilgili olarak iki izleyici arasında mükemmel bir uyum sergilemiştir. Bu pilot çalışma, hem [<sup>18</sup>F] PSMA-1007 hem de [<sup>68</sup>Ga] Ga-PSMA-11'in evrelemede orta veya yüksek riskli prostat kanserli hastalarda tüm baskın prostat lezyonlarını tanımladığını göstermiştir. İki izleyicinin bu eşit performansı göz önüne alındığında, araştırmacılar prostat kanseri hastalarının evrelemesi için [<sup>68</sup>Ga] Ga-PSMA-11 yerine [<sup>18</sup>F] PSMA-1007'nin rutin kullanımını önermektedir.<sup>41</sup>

Andersen ve ark. yaptıkları bir çalışmada, deri altındaki somatostatin reseptörünü eksprese eden AR42J tümörlerinde PET/BT görüntülemeyle [<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTA-D-Phe-Tyr3-octreotate (DOTATATE), [<sup>64</sup>Cu] Cu-DOTATATE ve [<sup>55</sup>Co] Co-DOTATATE ajanlarını karşılaştırmışlardır.<sup>42</sup> [<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTATATE ve [<sup>64</sup>Cu] Cu-DOTATATE, nöroendokrin tümörlü hastalarda yaygın olarak kullanılan 2 görüntüleme ajanıdır. Fakat [<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTATATE'nin kısa yarılanma ömrü ve [<sup>64</sup>Cu] Cu-DOTATATE'nin düşük pozitron verimi bu 2 ajanın kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu yaygın görüntü-

leme ajanlarının eksikliklerini gidermek için araştırmacılar, nispeten uzun bir yarı ömre ve yüksek pozitron verimine sahip geleneksel olmayan radyo metal <sup>55</sup>Co'yu üretip, DOTATATE ile işaretleyerek geliştirdikleri yeni PET görüntüleme ajanı olan [<sup>55</sup>Co] Co-DOTATATE'yi nöroendokrin tümör metastazlarının teşhisi için değerlendirmişlerdir. Çalışmada, AR42J tümörünü taşıyan fareler, her 3 radyofarmasötik enjeksiyonundan sonraki 1 saat içinde dinamik olarak taranmıştır. Daha uzun yarılanma ömürleri nedeniyle [<sup>64</sup>Cu] Cu-DOTATATE ve [<sup>55</sup>Co] Co-DOTATATE uygulanan fareler için enjeksiyondan 4-24 saat sonra ek görüntüleme gerçekleştirilmiştir. PET/BT görüntülerinin veri analizi, tüm görüntüleme ajanları için ilk saat içinde tümör alımında hızlı bir artış olduğunu ortaya koymuştur. Tümör-karaciğer, tümör-böbrek ve tümör-kas ile temsil edilen normal doku oranları zaman içinde önemli ölçüde artmıştır ve [<sup>55</sup>Co] Co-DOTATATE radyofarmasötik en yüksek kontrastı göstermiştir. Araştırmacılar, [<sup>55</sup>Co] Co-DOTATATE ile klinik pratiğe yönelik çalışmalar yapılması gerektiğini ve [<sup>55</sup>Co] Co-DOTATATE'nin metastazların daha iyi saptanmasına yol açarak, mümkün olan en iyi hasta bakımının sağlanmasında tanınabilirliği artırdığını belirtmişlerdir.<sup>42</sup>

Speck ve ark. asimetrik işitme bozukluğu olan hastaların küçük beyin sapı çekirdeklerini [<sup>18</sup>F] FDG PET/BT ile görüntüleyerek bu hastaların işitsel yollarını araştırmışlardır.<sup>43</sup> Çalışmada, asimetrik işitme kaybı olan 13 hastaya [<sup>18</sup>F] FDG PET/BT ile görüntüleme yapılmıştır. Taramalar, alt kolikülste bölgesel glukoz metabolizmasını ve primer işitsel korteksi inceleyen 2 deneyimli okuyucu tarafından gözden geçirilmiştir. Okuyucular taramaları, glukoz metabolizmasının alt kolikülüs ve primer işitsel korteksi için ayrı olarak sola veya sağa asimetri veya hafif, orta veya güçlü asimetri gösterip göstermediğini değerlendirmiştir. İşitme bozukluğu süresinin glukoz metabolizması üzerindeki etkisini belirlemek ve alt kolikülüs ve primer işitsel korteksi arasındaki glukoz metabolizmasını karşılaştırmak için istatistiksel analizler yapılmıştır. Hem alt kolikülüsün hem de primer işitsel korteksin bölgesel glukoz metabolizması, zayıf işiten kulağın kontralateral (karşı) tarafında, ipsilateral (aynı) tarafa kıyasla önemli ölçüde azalmıştır. Ek olarak, daha uzun bir işitme bozukluğu



süresi, kontralateral primer işitsel korteks üzerinde daha yüksek bir metabolizma ile ilişkilendirilmiştir. Böylelikle araştırmacılar, asimetrik işitme kaybı olan hastaların beyin sapının ve birincil işitsel korteksin bazı kısımlarında glukoz metabolizmasının azaldığını bulmuşlardır. Bu araştırma, tamamen dijital, yüksek çözünürlüklü klinik PET/BT sistemleri ile gelişmiş görüntümeden, işitme sisteminin, alt kolikülüs gibi küçük beyin çekirdeklerinin ameliyat öncesi hasta karakterizasyonu için değerlendirilebilir olduğuna işaret etmektedir.<sup>43</sup>

## TERANOSTİKLER

Kanser, kontrolsüz ve hızlı hücre büyümesinin olduğu heterojen bir hastalık durumudur. Bunun nedeni hastanın vücudundaki genetik ve/veya epigenetik düzeydeki değişikliklerdir. Kansere hedefli tedavi, kanser hücrelerinin heterojenliği nedeniyle uygulamada zorluklar içerir. Kanser için kemoterapi, radyoterapi, immünoterapi ve cerrahi mevcut tedavilerinin yanı sıra teranostikler ile tedavi de seçenekler arasına girmiştir.<sup>44</sup>

Teranostikler, terapötik ve teşhis kelimelerinin birleşmesinden oluşan, radyoaktif ilaçların ve/veya

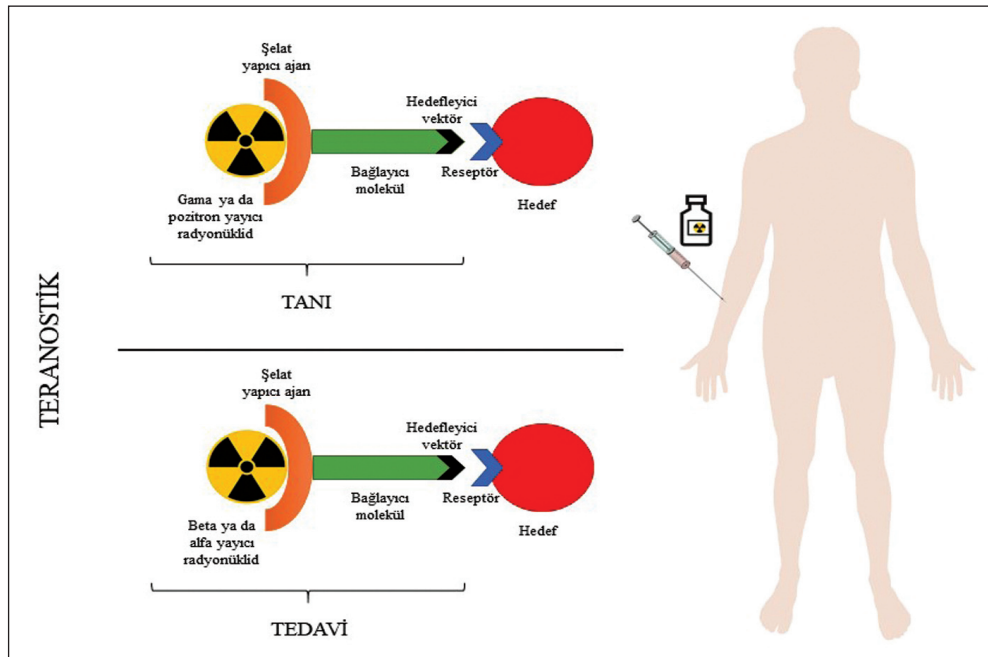
tekniklerin hem tanı hem de tedavi için birlikte kullanıldığı yeni bir tıp alanıdır.<sup>45,46</sup> Kişiselleştirilmiş tedavi planının sağlandığı bu yöntem hem ekonomik hem de daha az zaman alıcıdır.<sup>47</sup>

Teranostik sistemler tanı ve tedavi bileşeni olmak üzere 2 kısımdan oluşur (Şekil 3):<sup>48</sup>

**Tanı bileşeni:** Teranostik bir sistemin tanı bileşeni; radyoaktif bir kontrast ajan ve optik özellik, manyetik özellik veya edinilmiş fiziksel özellik gibi doğal fiziksel özelliğe sahip bir partikül sistemi içerir. Tanı bileşeni olan bu partikül sistemlerine tipik örnek olarak, altın nanopartikülleri, altın nano çubuklar ve nano kabuklar verilebilir.<sup>49</sup>

**Tedavi bileşeni:** Teranostik bir sistemin tedavi bileşeni; tanı bileşeni veya taşıyıcı sistem ile ilişkili ilaç molekülünü içerir. Osteoblastik kemik metastazları için Ga-68 ile işaretli bisfosfonatlar ve nöroendokrin tümörlerini hedefleyen somatostatin reseptörü için peptid bazlı moleküller, terapötik bileşene örnek olarak verilebilir.<sup>50</sup>

Nükleer tıptaki teranostik yaklaşımda, aynı molekül ya da en azından çok benzer moleküller kullanılmakta ve bunlar ya radyoaktif olarak işaretlenmekte ya da farklı dozlarda verilmektedir.<sup>51</sup>



ŞEKİL 3: Teranostik bir sistemin şematik gösterimi.

Örnek olarak; I-131 ve Lu-177, hem gama hem de beta yayıcı olduklarından, bu ajanlar hem görüntüleme hem de tedavi için kullanılabilir. Aynı elementin farklı izotopları olan I-123 (gama yayıcı) ve I-131 (gama ve beta yayıcı) de teranostik amaçlar için kullanılabilir.<sup>52,53</sup>

■ Kişiselleştirilmiş ilaç hâline gelen teranostiklerin klinikteki kullanımları aşağıdaki gibidir:

■ Metastatik veya tedaviye dirençli prostat kanseri için Lu-177 prostat spesifik membran antijeni (<sup>177</sup>Lu] Lu-PSMA) tedavisi.<sup>54</sup>

■ Karaciğer kanseri için Y-90 seçici iç radyasyon tedavisi.<sup>55</sup>

■ Tirotoksikoz ve tiroid kanseri için I-131 tedavisi.<sup>56</sup>

■ Kemiklere metastazlı, prostat kanseri için Ra-223 tedavisi.<sup>57</sup>

■ Eklemlerin inflamatuvar sinoviti için Y-90 radyosinovektomi tedavisi.<sup>58</sup>

■ Nöroblastoma ve feokromositoma için [<sup>123</sup>I] I-MIBG tedavisi.<sup>59</sup>

■ Nöroendokrin tümörler için [<sup>68</sup>Ga] Ga-DO-TATATE veya [<sup>68</sup>Ga] Ga-DOTA-D-Phe-Tyr3-oct-reotid (DOTATOC) ile görüntülemenin ardından [<sup>90</sup>Y] Y-DOTATATE, [<sup>90</sup>Y] Y-DOTATOC ya da [<sup>177</sup>Lu] Lu- DOTATATE, [<sup>177</sup>Lu] Lu-DOTATOC ile tedavi.<sup>60</sup>

■ Kemik metastazlarının hafifletilmesi için <sup>99m</sup>Tc-hidroksietiliden difosfonat (HEDP) ile görüntülemenin ardından [<sup>186</sup>Re] Re-HEDP ya da [<sup>188</sup>Re] Re-HEDP ile tedavi.<sup>61</sup>

Teranostiklerin birçok hastalığın tanı ve tedavisinde kullanımıyla ilgili araştırmalar yapılmaktadır, bunların en başında kanser araştırmaları gelmektedir. Çalışmalarda, monoklonal antikor olan ibritumomabin, vücuttaki B lenfositlerini tespit etmesinden yararlanılarak lenfoma tedavisinde teranostik olarak kullanımı araştırılmıştır.<sup>62,63</sup> İbritumomabin tanı için dolaylı gama yayan In-111 ile işaretlenerek SPECT görüntüleme ile vücuttaki antikor dağılımının tespitinden sonra, bu bileşiğin beta yayan Y-90 ile radyo işaretlenerek lenfoma tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir.<sup>62,63</sup>

Başka bir çalışmada ise yeni geliştirilen [<sup>123</sup>I]/[<sup>131</sup>I] I-BA52 teranostik çiftinin metastatik melanoma tedavisinde kullanılabilirliği araştırılmıştır.<sup>64</sup> BA52, bir melanin bağlayıcı benzamiddir. <sup>123</sup>I ile işaretlenerek düzlemsel ya da SPECT ile görüntüleme pigmentli metastazların spesifik bağlanması tespitinden sonra, bu bileşiğin <sup>131</sup>I ile işaretlenerek metastatik melanoma tedavisinde kullanımı umut vaat etmektedir.<sup>64</sup>

Ferreira ve ark. yaptıkları bir çalışmada, pankreas kanserine karşı <sup>86/90</sup>Y çifti ile konjuge edilmiş bir monoklonal antikor (ALT836) kullanarak doku faktörüne hedefli bir teranostik ajan geliştirmişlerdir.<sup>65</sup> Bu amaçla, BXPC-3 tümörü taşıyan farelerde izleyicinin biyolojik dağılımını haritalamak için <sup>86</sup>Y-DTPA-ALT836 ile seri PET görüntüleme gerçekleştirilmiştir. <sup>90</sup>Y-DTPA-ALT836 ise Cherenkov luminesans görüntüleme yoluyla tümör yükünün izlenmesine de izin veren terapötik bir ajan olarak kullanılmıştır. Çalışmalar sonucunda, BXPC-3 ksenograft tümörlerinde <sup>86</sup>Y-DTPA-ALT836 tutulumunun yüksek olduğu ve zamanla arttığı, hem *ex vivo* biyodağılım çalışmaları ile hem de Cherenkov luminesans görüntüleme ile doğrulanmıştır. Terapötik çalışmalarda ise <sup>90</sup>Y-DTPA-ALT836'nın kontrol gruplarına göre tümör büyümesini yavaşlattığı bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanan araştırmacılar, <sup>86/90</sup>Y teranostik çiftinin mükemmel tümör-arka plan kontrastı ile PET görüntüleme ve pankreas tümörlerinin tedavisinde kullanılabileceğini vurgulamışlardır.<sup>65</sup>

Bir çalışmalarında Jing ve ark. hasta kaynaklı kanser kök hücrelerinden [cancer stem cell (CSC)] başlatılan insan tümör ksenograftlarında, yakın kızıl-ötesi-fotoimmünoterapisini [near-infrared photoimmunotherapy (NIR-PIT)] araştırmışlardır.<sup>66</sup> Prototip CSC belirteci AC133/CD133'ü ifade eden glioblastoma kök hücrelerini (GBM-SC'ler) kullanarak, NIR-PIT'nin beyin tümörlerine karşı oldukça etkili olduğunu göstermişlerdir. İV olarak enjekte edilen terapötik AC133 mAb konjugatı, ortotopik gliomaların NIR floresan görüntülemesi ile non-invaziv tespitini sağlamış ve invaziv tümörlerde AC133+ GBM-SC'lere ulaşılmıştır. AC133 hedefli NIR-PIT, AC133+ GBM-SC'lerin hızlı hücre ölümünü ve dolayısıyla hem s.c. hem de invaziv olarak büyüyen

beyin tümörlerinin küçülmesini indüklemiştir. Bu sonuçlara dayanan araştırmacılar, geliştirdikleri bu teranostik ajanın insan kaynaklı versiyonlarının, tümör sınırlarının intraoperatif görüntülemesini ve histopatolojik değerlendirmesini kolaylaştırabildiğini ve CSC'lerin oldukça spesifik ve verimli bir şekilde ortadan kaldırılmasını sağlayabildiğini vurgulamışlardır.<sup>66</sup>

Lim ve ark. moleküler görüntüleme ile yönlendirilen etkili kanser tedavisine yönelik Herceptin (HER2 antikor) ile modifiye edilmiş, pH'ye duyarlı manyetik nanopartiküller geliştirmişlerdir.<sup>67</sup> Araştırmacılar,  $MnFe_2O_4$  nanokristallerini ve doksorubisini (DOX) nanoemülsiyon yöntemiyle kapsüllemek için  $\alpha$ -pirenil-karboksil polietilen glikol (PEG) kullanarak DOX'un proton açısından zengin koşullar altında salınmasını tetiklemişlerdir.  $\pi$ - $\pi$  etkileşimi yoluyla piren gruplarıyla birleştirilen DOX, hızlı bir salıma neden olmak için kanser hücrelerinin (pH: 5) hücre içi (asidik) koşulları altında zayıflatılmıştır. Bu çalışmada, geliştirilen teranostik nanokompozitin MRG incelemesi ile NIH3T6.7 hücrelerinin başarılı bir şekilde hedeflendiği ve HER2-aşırı eksprese edilmiş bir fare fibroblast hücre hattının, DOX'un ve terapötik antikorun sinerjik terapötik etkinliği ile hücre büyümesinin basıncı gösterilmiştir.<sup>67</sup>

## NANOTERANOSTİKLER

Nanoteknolojinin ilaç tasarımında kullanılması, nanoterapötiklerin oluşturulmasına yol açmıştır. Moleküler mekanizmalar ve nanoterapötiklerin entegre yaklaşımı da nanoteranostik olarak adlandırılan, tanısal ve tedavi edici ajanların nanopartiküle yüklenmesiyle oluşan yenilikçi bir tasarım ile sonuçlanmıştır. Radyofarmasötiklerdeki gelişmeler ile de vücuttaki belirli bir biyolojik özelliği görüntülemenin yanı sıra, bir hastalığın spesifik özellikleri için tasarlanmış, hedefli ilaç dağıtımını gibi uygulamalar sayesinde nükleer tıbbın gelişimi de sağlanmıştır.<sup>68</sup>

Sağladığı avantajlar nedeniyle birçok nanoteranostik çiftin klinikte kullanılabilirliği araştırılma aşamasındadır. Nanoteranostiklerin sağladığı avantajlar şu şekilde sıralanabilir:<sup>45,69</sup>

- Kemoterapi uygulamasına kıyasla biyoyararlanımı artırır.

- Biyodağılım ve hedef bölgedeki ilaç birikimi hakkında daha iyi fikir verirler.

- Yerel ilaç salım sürecinin daha iyi anlaşılmasını sağlarlar.

- Kontrollü ilaç salımı ve dağıtımını kolaylaştırır.

- Kişiselleştirilmiş tedavilerle ilaç tepkilerinin ve bununla ilişkili yan etkilerin tahmini konusunda bilgi verirler.

Kim ve ark. yaptıkları bir çalışmada, PSMA'ya bağlanan PSMA-RNA aptamerinin altın nanopartiküllerinin yüzeyinde işlevselleştirildiği, prostat kanserinin hedeflenmiş moleküler BT görüntülenmesi ve tedavisi için yeni çok fonksiyonlu altın nanopartiküllerini geliştirmişlerdir.<sup>70</sup> Çalışmada, PSMA-aptamer konjuge altın nanopartiküllerinin, hedeflenmemiş PC3 hücrelerine kıyasla hedeflenen LNCaP hücrelerine yönelik daha yüksek BT yoğunluğu gösterdiği doğrulanmıştır. Ayrıca antikanser ilaç DOX ile yüklenen PSMA-aptamer ile konjuge altın nanopartiküllerinin, hedeflenen LNCaP'ye karşı, hedeflenmemiş PC3 hücrelerine göre belirgin şekilde daha etkili olduğu görülmüştür.<sup>70</sup>

Moon ve ark. altın nanokafeslerin içi boş iç kısımlarını 38-39°C erime noktasına sahip 1-tetradekanol gibi bir faz değişim materyali ile doldurarak kontrollü salınabilir bir altın nanokafes geliştirmiştir.<sup>71</sup> Ortamın sıcaklığını yükseltmek için NIR lazer veya yüksek yoğunluklu odaklanmış ultrasonografi (USG) uygulandığında (faz değişim materyalinin erime sıcaklığından daha yüksek), kapsüllenmiş moleküllerin altın nanokafeslerin içinden salındığı görülmüştür. Altın nanokafesler, ısıya veya yüksek yoğunluklu odaklanmış USG yöntemlerine doğrudan maruz bırakılarak salım profilinin kontrol edilebilirliği gösterilmiştir. Bu sonuçlara dayanan araştırmacılar, geliştirdikleri altın nanomateryal bazlı sistemin, teranostik ajan olarak kullanılabilirliğini vurgulamışlardır.<sup>71</sup>

Heo ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, PEG, biyotin, paklitaksel (PTX) ve yüzeydeki rodamin B bağlantılı  $\beta$ -siklodekstrin gibi çoklu ligandlarla modifiye edilmiş altın nanopartiküllerinin kanser tedavisinde yararlı bir teranostik ajan olduğu gösterilmiştir.<sup>72</sup>

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada Huang ve ark. folik asit ile konjuge, silika ile modifiye edilmiş altın nanorod (GNR-SiO<sub>2</sub>-FA) sistemini sentezlemiş ve bu sistemin X-ışını radyasyon terapisi (RT) ve fototermal terapi [photothermal therapy (PTT)] üzerindeki etkinliğini göstermiştir.<sup>73</sup> Araştırmacılar, bu tür çok işlevli nanoprobaların, tümör hedefleme, görüntüleme ve seçici tedavide çeşitli işlevlere sahip olacak şekilde tasarlandığını, yüksek seçici hedefleme için büyük potansiyel ve MGC803 mide kanseri hücreleri üzerinde geliştirilmiş RT ve PTT etkileri sunduğunu vurgulamışlardır.<sup>73</sup>

Park ve ark. siRNA'nın, eşlik eden hipertermi bazlı tedavi ile tümör hücrelerine hedeflenmiş iletimi için manyetik demir kobalt nanopartiküllerinin (çekerdek) ve grafitik karbonun (kabuk) yeni bir sentezini ve sistematik bir *in vitro* değerlendirmesini araştırmışlardır.<sup>74</sup> Araştırmacılar, geliştirdikleri bu nanoteranostik sistemin proliferasyonu inhibe ettiği ve tümör hücrelerinde apoptozu indüklediği sonuçlarını yayımlamışlardır.<sup>74</sup>

Karpuz ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, KHDAK'nin etkin teşhisi ve tedavisi için nano boyutta, folat reseptörlerine hedefli, ko-ilaç kapsüllenmiş [PTX ve vinorelbin (VNB)], radyoışaretili lipozomal formülasyonlar tasarlanmıştır.<sup>75</sup> Aktif olarak hedeflenen bu teranostik lipozomların tutulumu, H1299 hücrelerinde pasif olarak hedeflenenlerden daha yüksek oranda bulunmuş ve aktif olarak hedeflenen formülasyonlar, A549 hücrelerine göre H1299 hücrelerinde daha yüksek bir oranda tutulum göstermiştir. Boş lipozomal formülasyonlar, hücreler üzerinde biyouyumlu profil sergilemenin yanı sıra ortak ilaç kapsüllenmiş lipozomların anti-kanser etkinliğinin, tek bir ilaç kapsüllenmiş lipozomal formülasyondan önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu sonuçlara dayanan araştırmacılar, teranostik nano boyutlandırılmış, radyoışaretili ve yardımcı ilaç kapsüllenmiş lipozomların, KHDAK teşhisi ve

tedavisi için potansiyel olduğunu vurgulamışlardır.<sup>75</sup>

## SONUÇ

Günümüzde tıbbi araştırma tanısı ve tedavisinde radyofarmasötikler, dünya çapında milyonlarca hastaya yardımcı olmak için kullanılmaktadır. Hem klinik öncesi araştırmalarda hem de klinik çalışmalarda moleküler görüntüleme ve tedavi yöntemleri sayesinde, radyofarmasötiklerin hedefe yönelik tasarımının artırılması sağlanmaktadır. Fakat yüksek maliyet, zorlu donanım gereksinimleri ve uzman personel eğitimi, radyofarmasötiklerin gelişimini sınırlandırabilecek önemli faktörlerdir. Son yıllarda ortaya çıkan bir kavram olan teranostik kavramı, nükleer tıpta görüntüleme ve tedaviyi bir arada sunmaktadır. Bu sayede, potansiyel hedeflerin görselleştirilmesine ve hastanın belirli bir tedaviden fayda sağlayıp sağlayamayacağını tahmin edilmesine olanak sağlanmaktadır. Sonuç olarak, nükleer tıbbın gelişmesiyle kişiselleştirilmiş tıba önemli katkılar sağlayan radyofarmasötiklerin ve teranostiklerin gelecekte giderek artan bir rol oynayacağı kanaatindeyiz.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

*Bu çalışma hazırlanırken tüm yazarlar eşit katkı sağlamıştır.*

## KAYNAKLAR

- Mould RF. A Century of X-rays and Radioactivity in Medicine. 1<sup>st</sup> ed. London, UK: CRC Press; 1993.
- Thomas AM. The first 50 years of military radiology 1895-1945. *Eur J Radiol.* 2007;63(2): 214-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Cassen B, Curtis L, Reed C, Libby R. Instrumentation for <sup>131</sup>I use in medical studies. *Nucl. Med.* 1951;9(2):46-50. [[Link](#)]
- Wrenn Fr Jr, Good MI, Handler P. The use of positron-emitting radioisotopes for the localization of brain tumors. *Science.* 1951; 113(2940):525-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Anger HO. Scintillation camera. Review of Scientific Instruments. 1958;29(1):27-33. [[Crossref](#)]
- Harper PV, Beck RN, Charleston DB, Lathrop KA. Optimization of a scanning method using Technetium-99m. *Nucl. Med.* 1964;22(1):50-4. [[Link](#)]
- Papagiannopoulou D. Technetium-99m radiochemistry for pharmaceutical applications. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2017;60(11): 502-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Phelps ME, Hoffman EJ, Mullani NA, Ter-Pogossian MM. Application of annihilation coincidence detection to transaxial reconstruction tomography. *J Nucl Med.* 1975;16(3):210-24. [[PubMed](#)]
- Kuhl DE, Edwards RQ, Ricci AR, Yacob RJ, Mich TJ, Alavi A. The Mark IV system for radionuclide computed tomography of the brain. *Radiology.* 1976;121(2):405-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Blankespoor SC, Xu X, Kalki K, Brown JK, Tang HR, Cann CE, et al. Attenuation correction of SPECT using X-ray CT on an emission-transmission CT system: Myocardial perfusion assessment. *IEEE Nucl Sci Symp Med Imaging Conf.* 1995;43(4):2263-74. [[Link](#)]
- Carlsson S. A glance at the history of nuclear medicine. *Acta Oncol.* 1995;34(8):1095-102. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Akul M, Nishant G. Radiopharmaceuticals. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Erişim linki: [[Link](#)] Erişim tarihi: 20 Haziran 2020.
- Cherry SR, Sorenson JA, Phelps ME. *Physics in Nuclear Medicine.* 4<sup>th</sup> ed. California: Elsevier Inc; 2012. [[Crossref](#)]
- Angelidis G, Giamouzis G, Karagiannis G, Butler J, Tsougos I, Valotassiou V, et al. SPECT and PET in ischemic heart failure. *Heart Fail Rev.* 2017;22(2):243-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Okudan B, Özbeke FM. Günümüzden geleceğe nükleer kardiyojoloji. [Nuclear cardiology yn future and today]. *S.D.Ü Tıp Fakültesi Derg.* 2009;12(3):57-61. [[Link](#)]
- Kiani Nasab M, Rafat Motavalli L, Miri Hakimabad H. Internal dosimetry of inhaled iodine-131. *J Environ Radioact.* 2018;181:62-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Salmanoglu E, Kim S, Thakur ML. Currently available radiopharmaceuticals for imaging infection and the holy grail. *Semin Nucl Med.* 2018;48(2):86-99. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Payolla FB, Massabni AC, Orvig C. Radiopharmaceuticals for diagnosis in nuclear medicine: A short review. *Eclat Quim.* 2019;44(3):11-9. [[Crossref](#)]
- Boellaard R, O'Doherty MJ, Weber WA, Motaghay FM, Lonsdale MN, Stroobants SG, et al. FDG PET and PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour PET imaging: version 1.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(1):181-200. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Reves JG. Toward Understanding cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass: implications for the central nervous system. *Anesthesiology.* 2019;130(4):609-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Hong AS, Levin D, Parker L, Rao VM, Ross-Degnan D, Wharam JF. Trends in diagnostic imaging utilization among medicare and commercially insured adults from 2003 through 2016. *Radiology.* 2020;294(2):342-50. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Knapp FFR, Dash A. Radiopharmaceuticals for therapy. *J Nucl Med.* 2017;58(9):1526. [[Link](#)]
- Zhou SF, Zhong WZ. Drug design and discovery: principles and applications. *Molecules.* 2017;22(2):279. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Baig MH, Ahmad K, Roy S, Ashraf JM, Adil M, Siddiqui MH, Khan et al. Computer aided drug design: success and limitations. *Curr Pharm Des.* 2016;22(5):572-81. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Bozkurt MF. Nuclear theranostics in Turkey. *Nucl Med Mol Imaging.* 2019;53(1):11-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Bartholomä MD. Radioimmunotherapy of solid tumors: Approaches on the verge of clinical application. *J Labelled Comp Radiopharm.* 2018;61(9):715-26. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Yalın HA, Balçın N, Sarpün İH. Nükleer tıpta kullanılan bakır radyoizotoplarının uyarma fonksiyonlarının talys kodu ile incelenmesi [Investigation of excitation functions of copper radioisotopes used in nuclear medicine with TALYS code]. Süleyman Demirel University Faculty of Arts and Sciences Journal of Science. 2017;12(2):12-8. [[Link](#)]
- Baidoo KE, Yong K, Brechbiel MW. Molecular pathways: targeted  $\alpha$ -particle radiation therapy. *Clin Cancer Res.* 2013;19(3):530-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Gupta N, Devgan A, Bansal I, Olsavsky TD, Li S, Abdelbaki A, Kumar Y. Usefulness of radium-223 in patients with bone metastases. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2017;30(4):424-6. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Keresztes A, Borics A, Tömböly C. Therapeutic and diagnostic radiopharmaceuticals. *Sel Top from Contemp Exp Biol.* 2015;2:225-47. [[Link](#)]
- Niccoli Asabella A, Cascini GL, Altini C, Papparella D, Notaristefano A, Rubini G. The copper radioisotopes: a systematic review with special interest to <sup>64</sup>Cu. *Biomed Res Int.* 2014;2014: 786463. Retraction in: *Biomed Res Int.* 2018; 2018:3860745. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Dar MA, Masoodi H, Farooq S. Medical uses of radiopharmaceuticals. *PharmaTutor.* 2015;3(8): 24-9. [[Link](#)]
- Kam BL, Teunissen JJ, Krenning EP, de Herder WW, Khan S, van Vliet EI, et al. Lutetium-labelled peptides for neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39 Suppl 1(Suppl 1):S103-12. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- de Jong M, Breeman WA, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP. Combination radionuclide therapy using <sup>177</sup>Lu- and <sup>90</sup>Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med.* 2005;46 Suppl 1:13S-7S. [[PubMed](#)]
- Ogawa K, Mukai T, Asano D, Kawashima H, Kinuya S, Shiba K, et al. Therapeutic effects of a <sup>186</sup>Re-complex-conjugated bisphosphonate for the palliation of metastatic bone pain in an animal model. *J Nucl Med.* 2007;48(1):122-7. [[PubMed](#)]
- Rebischung C, Hoffmann D, Stefani L, Desruet MD, Wang K, Adelstein SJ, et al. First human treatment of resistant neoplastic meningitis by intrathecal administration of MTX plus (<sup>125</sup>)IudR. *Int J Radiat Biol.* 2008;84(12):1123-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- Dave F. Recent advances in cardiac nuclear imaging technology. *Diagnostic and interventional cardiology.* 19.09.2017 [[Link](#)]
- Varasteh Z, Mohanta S, Robu S, Braeuer M, Li Y, Omidvari N, et al. Molecular Imaging of Fibroblast Activity After Myocardial Infarction Using a <sup>68</sup>Ga-Labeled Fibroblast Activation Protein Inhibitor, FAPI-04. *J Nucl Med.* 2019; 60(12):1743-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
- Sun X, Xiao Z, Chen G, Han Z, Liu Y, Zhang C, et al. A PET imaging approach for determining EGFR mutation status for improved lung cancer patient management. *Sci Transl Med.* 2018;10(431):eaan8840. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
- James ML, Hoehne A, Mayer AT, Lechtenberg K, Moreno M, Gowrishankar G, et al. Imaging B cells in a mouse model of multiple sclerosis using <sup>64</sup>Cu-Rituximab PET. *J Nucl Med.* 2017;58(11):1845-51. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

41. Kuten J, Fahoum I, Savin Z, Shamni O, Gitstein G, Hershkovitz D, et al. Head-to-head comparison of <sup>68</sup>Ga-PSMA-11 with <sup>18</sup>F-PSMA-1007 PET/CT in staging prostate cancer using histopathology and immunohistochemical analysis as a reference standard. *J Nucl Med.* 2020;61(4):527-32. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Andersen TL, Baun C, Olsen BB, Dam JH, Thisgaard H. Improving contrast and detectability: imaging with [<sup>55</sup>Co]Co-DOTATATE in comparison with [<sup>64</sup>Cu]Cu-DOTATATE and [<sup>68</sup>Ga]Ga-DOTATATE. *J Nucl Med.* 2020;61(2):228-33. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Speck I, Arndt S, Thurow J, Blazhenets G, Aschendorff A, Meyer PT, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET imaging of the inferior colliculus in asymmetric hearing loss. *J Nucl Med.* 2020;61(3):418-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
44. Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. *Int J Med Sci.* 2012;9(3):193-9. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
45. Kalash RS, Lakshmanan VK, Cho C-S, Park I-K. Theranostics. In: Ebara M, editor. *Biomaterials Nanoarchitectonics*. 1<sup>st</sup> ed. Cambridge: Elsevier Inc; 2016. p.197-215. [[Crossref](#)]
46. Kelkar SS, Reineke TM. Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjug Chem.* 2011;22(10):1879-903. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Janib SM, Moses AS, MacKay JA. Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62(11):1052-63. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
48. Langbein T, Weber WA, Eiber M. Future of theranostics: an outlook on precision oncology in nuclear medicine. *J Nucl Med.* 2019;60(Suppl 2):13S-19S. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Ma X, Zhao Y, Liang XJ. Theranostic nanoparticles engineered for clinic and pharmaceuticals. *Acc Chem Res.* 2011;44(10):1114-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
50. Vogenberg FR, Isaacson Barash C, Pursel M. Personalized medicine: part 1: evolution and development into theranostics. *P T.* 2010;35(10):560-76. [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Yordanova A, Eppard E, Kürpig S, Bundschuh RA, Schönberger S, Gonzalez-Carmona M, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. *Onco Targets Ther.* 2017;10:4821-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
52. Gerard SK, Cavalieri RR. I-123 diagnostic thyroid tumor whole-body scanning with imaging at 6, 24, and 48 hours. *Clin Nucl Med.* 2002;27(1):1-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
53. Alzahrani AS, AlShaikh O, Tuli M, Al-Sugair A, Alamawi R, Al-Rasheed MM. Diagnostic value of recombinant human thyrotropin-stimulated <sup>123</sup>I whole-body scintigraphy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med.* 2012;37(3):229-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
54. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A, Wirtz M, Wiessalla S, et al. <sup>177</sup>Lu-labeled prostate-specific membrane antigen radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: Safety and efficacy. *Journal of Nuclear Medicine.* 2016;57(7):1006-13. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
55. Ahmadzadehfard H, Biersack HJ, Ezziddin S. Radioembolization of liver tumors with yttrium-90 microspheres. *Semin Nucl Med.* 2010;40(2):105-21. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
56. Silberstein EB. Radioiodine: the classic therapeutic agent. *Semin Nucl Med.* 2012;42(3):164-70. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
57. Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1397-406. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
58. Al-Mayouf SM, Almutairi N, Alismail K. The efficacy of yttrium-90 radiosynovectomy in patients with camptodactyly-arthropathy-coxa vara-pericarditis syndrome. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2017;26(1):33-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
59. Jacobson AF, Deng H, Lombard J, Lessig HJ, Black RR. <sup>123</sup>I-meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2596-606. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
60. Romer A, Seiler D, Marincek N, Brunner P, Koller MT, Ng QK, et al. Somatostatin-based radiopeptide therapy with [<sup>177</sup>Lu-DOTA]-TOC versus [<sup>90</sup>Y-DOTA]-TOC in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(2):214-22. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
61. Palmemo H, Manka-Waluch A, Albers P, Schmidt-Wolf IG, Reinhardt M, Ezziddin S, et al. Repeated bone-targeted therapy for hormone-refractory prostate carcinoma: randomized phase II trial with the new, high-energy radiopharmaceutical rhenium-188 hydroxyethylidenediphosphonate. *J Clin Oncol.* 2003;21(15):2869-75. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
62. Aerts A, Impens NR, Gijs M, D'Huyvetter M, Vanmarcke H, Ponsard B, et al. Biological carrier molecules of radiopharmaceuticals for molecular cancer imaging and targeted cancer therapy. *Curr Pharm Des.* 2014;20(32):5218-44. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
63. Witzig TE. Yttrium-90-ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy: a new treatment approach for B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Drugs Today (Barc).* 2004;40(2):111-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
64. Mier W, Kratochwil C, Hassel JC, Giesel FL, Beijer B, Babich JW, et al. Radiopharmaceutical therapy of patients with metastasized melanoma with the melanin-binding benzamide <sup>131</sup>I-BA52. *J Nucl Med.* 2014;55(1):9-14. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
65. Ferreira CA, Ehlerding EB, Rosenkrans ZT, Jiang D, Sun T, Aluicio-Sarduy E, et al. <sup>86</sup>Y/90Y-labeled monoclonal antibody targeting tissue factor for pancreatic cancer theranostics. *Mol Pharm.* 2020;17(5):1697-705. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
66. Jing H, Weidensteiner C, Reichardt W, Gaedicke S, Zhu X, Grosu AL, et al. Imaging and selective elimination of glioblastoma stem cells with theranostic near-infrared-labeled CD133-Specific antibodies. *Theranostics.* 2016;6(6):862-74. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
67. Lim EK, Huh YM, Yang J, Lee K, Suh JS, Haam S. pH-triggered drug-releasing magnetic nanoparticles for cancer therapy guided by molecular imaging by MRI. *Adv Mater.* 2011;23(21):2436-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
68. Wang LS, Chuang MC, Ho JA. Nanotheranostics--a review of recent publications. *Int J Nanomedicine.* 2012;7:4679-95. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
69. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB J.* 2005;19(3):311-30. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
70. Kim D, Jeong YY, Jon S. A drug-loaded aptamer-gold nanoparticle bioconjugate for combined CT imaging and therapy of prostate cancer. *ACS Nano.* 2010;4(7):3689-96. [[PubMed](#)]
71. Moon GD, Choi SW, Cai X, Li W, Cho EC, Jeong U, et al. A new theranostic system based on gold nanocages and phase-change materials with unique features for photoacoustic imaging and controlled release. *J Am Chem Soc.* 2011;133(13):4762-5. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
72. Heo DN, Yang DH, Moon HJ, Lee JB, Bae MS, Lee SC, et al. Gold nanoparticles surface-functionalized with paclitaxel drug and biotin receptor as theranostic agents for cancer therapy. *Biomaterials.* 2012;33(3):856-66. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
73. Huang P, Bao L, Zhang C, Lin J, Luo T, Yang D, et al. Folic acid-conjugated silica-modified gold nanorods for X-ray/CT imaging-guided dual-mode radiation and photo-thermal therapy. *Biomaterials.* 2011;32(36):9796-809. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
74. Park JK, Jung J, Subramaniam P, Shah BP, Kim C, Lee JK, et al. Graphite-coated magnetic nanoparticles as multimodal imaging probes and cooperative therapeutic agents for tumor cells. *Small.* 2011;7(12):1647-52. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
75. Karpuz M, Silindir-Gunay M, Kursunel MA, Esendagli G, Dogan A, Ozer AY. Design and in vitro evaluation of folate-targeted, co-drug encapsulated theranostic liposomes for non-small cell lung cancer. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;57:101707. [[Crossref](#)]