



Yeni Radyofarmasötikler ve Klinik Öncesi Görüntüleme

New Radiopharmaceuticals and Preclinical Imaging

© Türkan Ertay

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

Öz

Nükleer tıp alanındaki gelişmeler teşhis ve tedavi alanında spesifik radyofarmasötiklerin geliştirilmesiyle doğrudan ilgilidir. Moleküler görüntüleme ve tedavinin başarısı teşhis veya tedavi edici radyofarmasötüğün ilgililenen bölgede seçici birikimine bağlıdır. Hem klinik öncesi araştırmalarda hem de klinik çalışmalarda hedefli radyoizleyicilerde spesifiteyi artırmak için büyük çaba harcanmaktadır. Yeni bir radyofarmasötik geliştirme süreci ile yeni bir ilaç geliştirme süreci arasında yönetmelikler açısından çok büyük farklılıklar yoktur ancak radyoaktiviteyle ilgili düzenlemeler gerektirir. Bir ilaç geliştirme için var olan düzenlemeler, radyofarmasötik için de vardır: Keşif ve klinik öncesi biyolojik etkinlik gösterimi, kimyasal sentez yapılabilirliği, toksikoloji çalışmaları, Faz I, II ve III klinik denemeleri. Ancak, radyoaktif elementin varlığı bazı basamakların değiştirilip hızlandırılmasını gerektirir. İlaç geliştirme süreci keşif, geliştirme, Gıda ve İlaç İdaresi incelemesi ve pazarlama onayı ve onaylanmış bir ilacın pazarlama sonrası güvenlik gözetimi, güvenliği ve etkinliğinin sağlanması arasındaki bağlantılarla ilgilidir. Keşif fazında ilacın ilerde insanda da kullanılabilirliği görüşünü kanıtlamak için hayvan modellerinde kapsamlı prelinik testler yapılır. Belirli bir biyolojik hedef veya hastalık için bir radyofarmasötik seçmek veya yeni bir radyofarmasötik geliştirmek için birkaç faktöre dikkat edilmelidir. İlk olarak, radyonüklidlerin seçimi, her biyolojik veya hastalık süreci farklı olması nedeniyle seçilecek radyonüklidin yarı ömrü ve bozunum şekli önemlidir. İkinci faktör her biyolojik veya hastalık hedefinin özgüllüğü ile ilgili olarak molekülün özellikleri radyoşaretli bileşiğin metabolizması göz önünde bulundurulur. Bu nedenle, her radyofarmasötik için sentez sonrası fizikokimyasal, radyokimyasal veya biyolojik testleri içeren kalite kontrol işlemleri gerçekleştirilir. Radyofarmasötiklerin kimyasal, fiziksel ve biyolojik özellikleri dahil olmak üzere özelliklerini

Abstract

Advances in the field of nuclear medicine are concerned with the development of specific diagnosis and treatment radiopharmaceuticals. The success of molecular imaging and treatment depends on the selective accumulation of the diagnostic or therapeutic radiopharmaceutical in the region of interest. A great deal of effort has been made to increase the specificity of targeted radiotracers in both preclinical and clinical trials. There is no major difference between the new radiopharmaceutical development process and a new drug development process in terms of regulations. However, it requires regulations on radioactivity. Requirements for drug development are also necessary for radiopharmaceuticals: discovery and preclinical biological activity demonstration, chemical synthesis feasibility, toxicology studies, Phase I, II and III clinical trials. However, the presence of the radioactive element requires some steps to be changed and accelerated. The drug development process is concerned with the connections between discovery, development, Food and Drug Administration review, and marketing approval and post-marketing safety surveillance of an approved drug, ensuring its safety and effectiveness. Comprehensive preclinical tests are carried out in animal models to prove the human drug use in the future. Several factors should be considered to select a radiopharmaceutical for a particular biological target or disease or to develop a new radiopharmaceutical. First, the choice of radionuclides: as each biological or disease process is different, the half-life and degradation of the radionuclide to be selected are important. The second factor is the metabolism of the radio-labeled compound with respect to the specificity of each biological or disease target. Therefore, for each radiopharmaceutical, after the synthesis, quality control procedures including physicochemical, radiochemical or biological tests are carried out. In order to

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Türkan Ertay, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

E-posta: turkan.ertay@deu.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0003-4206-6836

©Telif Hakkı 2019 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

daha iyi anlamak için, biyolojik veya hastalık süreçleri için hedeflenen moleküllerin klinik öncesi görüntülenmesi yapılır. Farelerde ve sıçanlarda prelinik görüntüleme için kullanılan mikro tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi/bilgisayarlı tomografi (BT), mikro pozitron emisyon tomografi μ (PET)/BT ve μ PET/MR görüntüleme gibi hibrid sistemler anatomik ve moleküler bilgi verir.

Son yıllarda, nükleer görüntüleme ve tedavi için radyofarmasötiklerin geliştirilmesinde artan bir ilerleme kaydedilmiştir. Belki de moleküler görüntülemedeki en sıcak konu, bir tanının ve tedavinin birleşimi olan Ga-68/Lu-177 DOTATATE/prostat spesifik membran antijeni gibi teranostiklerdir.

Anahtar Kelimeler: Radyofarmasötik, klinik öncesi görüntüleme, faz çalışmaları

better understand the properties of radiopharmaceuticals, including chemical, physical and biological properties, preclinical imaging of targeted molecules for biological or disease processes is performed. Combined systems such as micro single photon emission computerized tomography/computerized tomography (CT), micro positron emission tomography (PET)/CT, and microPET/magnetic resonance imaging are used for preclinical imaging in mice and rats for anatomic and molecular information. In recent years, the development of radiopharmaceuticals has been increasing in nuclear imaging and treatment. Perhaps the hottest subject in molecular imaging is theranostics, such as Ga-68 and Lu-177 DOTATATE/prostate-specific membrane antigen, a combination of diagnosis and treatment.

Keywords: Radiopharmaceutical, preclinical imaging, phase trials

Giriş

Moleküler görüntüleme alanı insanlarda ve diğer canlı sistemlerinde moleküler ve hücresele seviyelerde biyolojik işlemlerin görselleştirilmesi, karakterizasyonu ve ölçümü ile bir gelişme ve yayılma sürecinde bulunmaktadır (1). Radyofarmasötiklerle moleküler görüntüleme teknolojisi ilaç geliştirme, farmakokinetik çalışmalar, klinik araştırmalar ve rutin teşhis dahil olmak üzere çok çeşitli uygulamalar için kullanılabilir (2).

Son yıllarda, nükleer görüntüleme ve tedavi için radyofarmasötiklerin geliştirilmesinde artan bir ilerleme kaydedilmiştir. Moleküler görüntüleme ve tedavinin başarısı teşhis veya tedavi edici radyofarmasötüğün ilgilenilen bölgede seçici birikimine bağlıdır. Hem klinik öncesi araştırmalarda hem de klinik çalışmalarda hedefli radyoizleyicilerde spesifiteyi artırmak için büyük çaba harcanmaktadır. Son yıllarda, lenf nodu haritalaması ve görüntü kılavuzluğunda cerrahi, kanser ve nörodejeneratif hastalıkların hedefe yönelik görüntülenmesinin yanı sıra tedavi yanıtlarını izlemek için problemler ve nöroendokrin tümörleri için peptid ile reseptör radyonüklid tedavisinde de heyecan verici gelişmeler görülmüştür.

İyi bir hedefleme amacına ek olarak, radyofarmasötiklerin tasarımı ve en iyi uygulama yönteminin seçilmesi, daha iyi bir teşhis veya tedavi sonucu için oldukça önemli ve karmaşık bir süreçtir. Örneğin, farmakokinetik, diğer moleküller arasında hedefleme verimliliğini büyük ölçüde etkileyen çok önemli bir unsurdur. Çoğu teşhis ve tedavi radyofarmasötüğü enjeksiyon yoluyla uygulanır ve biyodağılım kan

akımına ve kandan temizlenmesine dayanır. İntravenöz enjeksiyonlu radyofarmasötikler için, karaciğer ve dalak gibi organların spesifik olmayan tutulumu ve böbrek filtrasyonu, radyofarmasötiklerin hedef bölgelere ulaşmasını geciktiren bazı kısıtlamalardır (3).

Yeni Radyofarmasötik Geliştirme

Yeni bir radyofarmasötik geliştirme süreci ile yeni bir ilaç geliştirme süreci arasında yönetmelikler açısından çok büyük farklılıklar yoktur ancak radyoaktiviteyle ilgili düzenlemeler gerektirir.

Bir ilaç geliştirme için var olan düzenlemeler, radyofarmasötik için de vardır: Keşif ve klinik öncesi biyolojik etkinlik gösterimi, kimyasal sentez yapılabilirliği, toksikoloji çalışmaları, Faz I, II ve III klinik denemeleri. Ancak, radyoaktif elementin varlığı bazı basamakların değiştirilip hızlandırılmasını gerektirir (4). Yeni radyofarmasötik formülasyonlarının geliştirilmesi, hem laboratuvarında hem de *in vivo* olarak hayvanlarda ve gönüllülerde kapsamlı çalışmaların yapılmasını gerektirir (5).

Farklı araştırmacılar tarafından binlerce radyofarmasötik geliştirildiği halde bunlardan sadece birkaçı rutin kullanıma girebilmektedir. Yeni radyofarmasötiklerin yatırımcıları tarafından kabulünde dört kriter şarttır: Pazar ve tıbbi bir ihtiyaç, yeni molekülün arkasındaki bilim ve teknolojinin kalitesi, fizibilite ve yönetmeliklere ve sınırlı rekabet ortamına uygunluk. Potansiyel yatırımcıların büyük ölçüde iyi prelinik verilerin ötesinde, ikna edici pazar kanıtları edinmeleri gerekir (6). İlaç geliştirme süreci keşif, geliştirme, Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) incelemesi ve pazarlama onayı ile onaylanmış bir

ilacın pazarlama sonrası güvenlik gözetimi, güvenliği ve etkinliğinin sağlanması arasındaki bağlantılarla ilgilidir. Keşif fazında ilacın ileride insanda da kullanılabilirliği görüşünü kanıtlamak için hayvan modellerinde kapsamlı prelinik testler yapılır. Güvenlik farmakolojisi ve toksikoloji profilleri oluşturulur ve insanda ilk çalışmalar için uygun ve güvenli bir başlangıç dozu belirlenir. İnsan için kalitesi ve uygunluğu saptanır. Araştırılan ilacın FDA incelemesi için başvurusu sunulur ve emniyetli izleme stratejileri ile birlikte araştırma için klinik çalışma protokolleri önerilir. FDA incelemesinde güvenlikle ilgili herhangi bir endişe belirtilmezse, FDA insanlarda araştırma çalışmalarının başlamasına izin verir.

Yeni bir radyofarmasötüğün erken klinik öncesi gelişimi sırasında, sponsorun temel amacı, ürünün insanlarda ilk kullanım için makul derecede güvenli olup olmadığını ve bileşiğın ticari gelişmeyi haklı kılan farmakolojik aktiviteye sahip olup olmadığını saptamaktır. Bir ürün daha fazla gelişme için uygun bir aday olarak tanımlandığında, sponsor daha sonra sınırlı erken dönem klinik çalışmalarda kullanıldığında, ürünün insanları makul olmayan risklere maruz bırakmayacağını kanıtlamak için gerekli veri ve bilgileri toplamaya odaklanır. FDA'nın yeni ilacın geliştirilmesindeki rolü, hayvanlarda uygun farmakolojik aktivite varsa ve akut toksisite potansiyeli yoksa ilacın sponsoru (genellikle üretici veya potansiyel pazarlamacı) yeni molekülü taradığı zaman başlar, insanlarda teşhis veya tedavi potansiyelini test etmek ister. Bu noktada, molekül Federal Gıda, İlaç ve Kozmetik Yasası uyarınca yasal statüye geçer ve ilaç düzenleme sisteminin spesifik gerekliliklerine tabi olan yeni bir ilaç haline gelir.

Amerika Birleşik Devletleri'ndeki bir ilacı satmak isteyen ilaç şirketlerinin önce onu test etmesi gerekir. İnsanlarda test edilmeden önce bir ilacın nasıl çalıştığının işe yarayıp yaramadığının ve güvenli olup olmadığının keşfedilmesi için ilaç şirketi veya sponsoru tarafından laboratuvar ve hayvan testleri gerçekleştirilir. Ardından ilaç, bir hastalığı teşhis ya da tedavi etmek için insanlarda kullanıldığında güvenli olup olmadığı araştırılır. Gerçek bir sağlık yararı sağlayıp sağlamadığını belirlemek için bir dizi teste başlanır. Şirket daha sonra bu testlerle ilacın amaçlanan kullanım için güvenli ve etkili olduğu kanıtlarını FDA'ya gönderir. Radyofarmasötik geliştirme süreci konvansiyonel ilaç geliştirme süreci ile iyi uyum sağlamasına rağmen kendi içinde bazı zorlukları ve kendine has önem arz eden durumları vardır. Örneğin; kısa ömürlü pozitron emisyon tomografi (PET) radyonüklidleri mevcut yönetmeliklerde revizyonlar ve iyileştirmeler gerektirir (7). Bir hastalığın teşhisi veya izlenmesi için

kullanılan teşhis ajanların değerlendirilmesi, diğer tıbbi ürünlerle aynı düzenleyici kural ve ilkelere tabidir. Tıbbi ürünlerin kalite açısından değerlendirilmesinde kullanılan ilkeler, farmakoloji, toksikoloji, farmakokinetik ve güvenlik tanısız ajanlara uygulanır; bununla birlikte, teşhis ajanları hastalıkları teşhis etmek ve/veya izlemek için kullanıldığından ve tedavi için kullanılmadığından, klinik gelişim programları bu amaçlara uyarlanmalıdır. Diğer tıbbi ürünlere pazarlama ruhsatı verilirken, teşhis maddelerinin kullanımına ilişkin faydalar ve riskler göz önünde bulundurulur (8).

Radyofarmasötik Geliştirme Aşamaları

- Keşif: Hedefin belirlenmesi, bilgi biriktirme, molekül belirleme, sentez, kontrol.
- Klinik öncesi çalışmalar: Mekanizmanın kanıtlanması, tür farklılıkları, farmakodinamik, farmakokinetik, absorpsiyon, distribüsyon, metabolizma, ve atılım, güvenlilik, doz aralığı, etkinlik, klinik validasyon.
- Klinik faz çalışmaları: Faz I, II, III çalışmaları, etkinlik, güvenlik, insan farmakokinetiği, doz seçimi, biyolojik kullanılabilirliği.
- Kabul/onay/pazarlama: Faz IV, güvenlik, etkinlik, teşhis, evreleme, tedavi planlama ve izleme, prognoz, pazarlama sonrası araştırma, kıyaslamalı avantaj.

A. Keşif

Belirli bir biyolojik hedef veya hastalık için bir radyofarmasötik seçmek veya yeni bir radyofarmasötik geliştirmek için birkaç faktöre dikkat edilmelidir. İlk olarak, radyonüklidlerin seçimi; her biyolojik veya hastalık süreci farklı olması nedeniyle seçilecek radyonüklidin yarı ömrü çok önemlidir. İkinci faktör her biyolojik veya hastalık hedefinin özgülüğü ile ilgili olarak molekülün boyutu veya yükü, afinitesi, spesifik aktivitesi, lipofilikliği, stabilitesi ve radyoaktif bileşiklerin metabolizması göz önünde bulundurulur. Bundan başka radyofarmasötikler; steril, pirojeniz, güvenli ve spesifik endikasyonlar için etkili olmalıdır. Bu nedenle, her radyofarmasötik için sentez sonrası fizikokimyasal, radyokimyasal veya biyolojik testleri içeren kalite kontrol işlemleri gerçekleştirilir.

Tanısal radyonüklidler pozitron ya da gama fotonu yayar. Her radyonüklid belirli bir bozulmaya, fiziksel yarı ömre ve kimyasal özelliklere sahiptir. Bozunma şekli ve fiziksel yarı ömür herhangi bir fizikokimyasal durumdan bağımsız, belirli bir radyonüklid için karakteristiktir ve herhangi bir yöntemle değiştirilemez. Bu nedenle, ölçülmesi gereken hedef biyolojik süreç veya hastalık için uygun bir radyonüklid seçilmelidir.

- Radyonüklid Seçimi

Radyonüklidler beş gruba ayrılmıştır: Organik elementler (C, N ve O), bir alkali metal (Rb), halojenler (F ve I), metaller (Ga ve In) ve geçiş metaller (Cu ve Tc). Organik radyonüklidler C-11, N-13 ve O-15'tir. Bu radyonüklidlerin tümü doğal izotoplardır. Elementler, dolayısıyla C-11, N-13 veya O-15 ile işaretlenmiş radyofarmasötikler, biyokimyasal olarak doğallarından ayırt edilemez. Alkali metalik radyonüklid olan Rb-82 potasyum ile aynı özelliklere sahiptir ve PET miyokard görüntülemesi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Halojen radyonüklidler, F-18, I-123, I-124, I-125 ve I-131'dir. F-18 atomu hidrojen atomu boyutuna yakındır ve onu taklit eder ve C-F-18 bağı, C-H ile benzer bir biyolojik davranış gösterir. I-123 bir gama foton yayar ve son 20 yılda I-123 bazlı tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) radyofarmasötikleri geliştirilmiştir. I-125 60 günlük fiziksel yarı ömrü nedeniyle *in vitro* çalışmalarda kullanılır.

I-124, I-123 radyonüklidinin PET versiyonudur. Teorik olarak, I-123 işaretli radyofarmasötiklerin hepsi I-124 işaretli radyofarmasötikler yerine geçer. Metalik radyonüklidler Ga-67, Ga-68 ve In-111'dir. Galyum periyodik tablonun IIIA grubunda bulunmaktadır. +3 iyon formundadır ve 1,4,7-triazasiklonona-1,4,7-triasitik asit (NOTA), 1,4,7,10-tetraazasiklododekan-1,4,7,10-tetraasetik asit (DOTA) gibi bir şelatlama maddesi gereklidir. Ga-67 ve In-111 gama foton yayar ve SPECT için kullanılır. Ga-68 pozitron yayar ve PET için kullanılır. Ga-68 bir jeneratör tarafından üretilir. Geçiş metali radyonüklidler Cu-62, Cu-64, Tc-94m ve Tc-99m'dir. Tc-99m gama foton yayarak bozunurken Cu-62, Cu-64 ve Tc-94m pozitron yayar.

Metalik elementler gibi, geçiş metalleri de şelatlama maddeleri gerektirir. Metal veya geçiş metali şelatör ile bir molekül yaptıktan sonra son kimyasal yapısı şelattan etkilenen bir molekül yapı ortaya çıkar. Bu nedenle, metal veya geçiş metali ile radyoışaretlemeye, küçük moleküller yerine peptidler, proteinler veya antikorlar gibi büyük moleküller tercih edilir. Metal veya geçiş metali ile radyofarmasötik hazırlanması için her metal veya geçiş metali için uygun şelatlayıcı ajan bulunmalıdır.

- Molekül Seçimi

Radyofarmasötiklerin moleküler görüntüleme için başlıca kullanım amacı biyolojik veya hastalık süreçlerini moleküler ve hücresel düzeyde spesifik olarak görselleştirmek veya karakterize etmektir.

Radyofarmasötiğin farmakokinetik ve farmakodinamik davranışını ve hedefe spesifikliğini korumak için gerekli yapısal gereklilikler optimize edilerek molekül tasarlanmalıdır.

Moleküler görüntüleme için radyofarmasötiklerin fizikokimyasal özelliklerini etkileyen yapısal özellikleri, radyoışaretili moleküllerin boyutu, yükü, çözünürlüğü, lipofilikliği ve spesifik aktivitesidir. Metabolizma hızı, plazma protein bağlanması ve hedef olmayan dokularda spesifik olmayan bağlanma gibi diğer faktörler de radyoışaretili moleküllerin *in vivo* olarak davranışını optimize etmek için önemlidir.

Boyut ve Yük: Bir radyofarmasötiğin moleküler büyüklüğü veya kütlesi, molekülün *in vivo* olarak dolaşımdan uzaklaşması ve hedefte lokalize olmasını belirleyen en önemli özelliklerinden biridir. Küçük organik moleküller veya doğal veya sentetik küçük peptidler, dolaşımdan hızla temizlenir ve hedef dokuda hızla lokalize olur, böylece çok daha yüksek hedef/hedef olmayan oranı sağlar. Buna karşılık, büyük peptidler, proteinler ve antikor gibi büyük moleküllerin kandan temizlenmesi ve hedefte lokalize olması küçük moleküllerden daha uzun zaman alır. Moleküler boyut aynı zamanda radyofarmasötiklerin *in vivo* dağılım modelini etkiler. İstenen radyofarmasötiğin moleküler ağırlık aralığı belirli bir biyolojik veya hastalık süreci araştırılmasında esastır.

Bir radyofarmasötik üzerindeki yük, çeşitli çözücülerde çözünürlüğünü belirler. Daha büyük yüklü radyofarmasötikler sulu çözeltide daha yüksek bir çözünürlüğe sahiptir. Yüksüz moleküller organikler solventlerde ve lipitlerde daha fazla çözünme eğilimindedir. Radyofarmasötiklerin yükü *in vivo* dağılım modelinin özelliklerini belirler. Çeşitli radyofarmasötik türlerin radyoışaretlemeye sonra yükü değişir. Bu durum metal veya geçiş metali ve şelatörün arasındaki reaksiyondan sonra oluşur çünkü metal veya geçiş metalinin oksidasyon durumları çeşitli olması nedeniyle azot, oksijen veya kükürt atomları içeren şelatör moleküllerin yükü radyofarmasötiğin işaretlemeye sonraki yükünü etkiler.

Çözünürlük ve Lipofilik: Hayvan modelinde veya insanlarda enjeksiyon yapmak için, radyofarmasötikler kanın pH'si ile uyumlu pH aralığında sulu çözeltide hazırlanmalıdır. İyonik ajanların gücü veya ozmolalitesi de ayrıca kan için uygun olmalıdır. Radyofarmasötiklerin sulu çözelti içinde çözünürlüğü yük, boyut, radyofarmasötiklerin kütlesi, şekli ve lipofilitesinden

etkilenir. Log P ile gösterilen lipofiliklik, bir molekül veya parçanın bir lipofilik ortam için afinitesini gösterir ve her bileşiğin temel bir fizikokimyasal özelliğidir. Lipofilisite aynı zamanda ilaç moleküllerinin emilimi, dağılımı ve eliminasyonunda önemli bir rol oynar. Polar bileşikler suda çözünürlük sergilerler, böbrekler tarafından hızla atılırlar yüksek ve sıklıkla yüklü bileşikler kan-beyin bariyerini (KBB) geçemezler. Genel olarak, sadece yüksüz, lipofilik moleküller KBB'den geçebilir ve beyine girebilirler.

Spesifik Aktivite: Genel olarak, spesifik aktivite bir elementin, molekülün veya bileşiğin birim kütlesi başına radyoaktivite miktarı olarak tanımlanmaktadır. Kütlelerin birleşik kütlesini radyoaktif türler ve radyoaktif olmayan türleri temsil eder. Spesifik aktivite birimleri, Ci/g, Ci/mol veya Gbq/mol olarak ifade edilir. Spesifik aktivite radyofarmasötiklerin moleküler görüntüleme çalışmaları için çok önemlidir çünkü spesifik aktivite hedefe bağlı radyoaktif moleküllerin sayısının bir ölçüsüdür ve radyofarmasötik belirli bir küttelede radyoaktif bir sinyal verebilir. Verilen radyofarmasötüğün uygun bir spesifik aktivitesi, hedef hücre veya dokuda bulunan spesifik reseptörler, enzimler, proteinler gibi moleküller veya genlerin konsantrasyonuna bağlıdır. Normalde, nöroreseptör veya gen görüntüleme çalışmaları çok yüksek spesifik aktiviteye ihtiyaç duyar (2-10 Ci/ μ mol) ve enzim-mediated çalışmalar 100-1000 kat daha az spesifik aktiviteye ihtiyaç duyar.

Spesifik aktivite radyofarmasötüğün saflığı ve işaretlenen radyonüklidin yarı ömrü ile ilgilidir. Sıfır zaman noktasında başka hiçbir kimyasal madde ve radyoaktif olmayan türler içermeyen çok yüksek saf radyofarmasötik bir yarı ömür geçtikten sonra kalan radyoaktif türler radyofarmasötikte belirlenen bir kütlelerin yarısı kadar olacaktır. Hedef molekülün konsantrasyon sayısı sınırlıdır ve radyoaktif olmayan tür hedef sistemde bağlanma yerlerini işgal edecektir. Spesifik aktiviteyi arttırmak için radyo-etiketleme prosedüründen sonra mümkünse radyofarmasötik saflaştırılmalı ya da işaretleme için prekürsör miktarı azaltılmalıdır.

Kararlılık ve Metabolizma: Radyonüklid işaretleme kimyası ve moleküler görüntüleme konularında en önemli konu bir radyofarmasötüğün stabilitesidir. Moleküler görüntüleme için radyofarmasötikler *in vitro* ve *in vivo* olarak stabil olmalıdır. Sıcaklık, pH ve ışık, birçok bileşiğin yapısını bozar dolayısıyla radyoaktif ürünlerin hazırlanması ve saklanması için en uygun fizikokimyasal koşullar saptanmalıdır. *In vivo*, metabolik olarak ayrılmış

radyofarmasötikler istenmeyen radyoaktif biyolojik dağılıma olur ve görüntü kalitesinin bozulmasına yol açar. Bu neden, radyofarmasötik tasarımı için, radyonüklid işaretlemeden sonra da stabil olmalı ve bozulmamış radyoaktif molekül metabolik olarak da kararlı yapısını korumalıdır.

Protein Bağlanması: Radyoaktif olan veya olmayan tüm ilaçlar spesifik olarak veya spesifik olmayan şekilde plazma proteinlerine, hücre zarlarına ve kanda bulunan diğer bileşenlere değişken derecelerde bağlanabilir. Protein bağlanması radyofarmasötüğün molekül yükü, pH, proteinin yapısı ve plazmada anyonların konsantrasyonu gibi bir dizi faktörden büyük ölçüde etkilenir. Protein yapısındaki hidroksil, karboksil ve amino grupların konfigürasyonları protein yapısı ve proteinin büyüklüğü radyofarmasötiklerin proteine bağlanma gücünü belirler. Metal kompleksleri metal iyonları ile proteinler yer değiştirir çünkü metal protein için daha güçlü afiniteye sahiptir. Bu işlem "trans-chelation" olarak adlandırılır ve *in vivo* metabolizmaya yol açar. Örneğin, Ga-67/68-sitrat plazmada transferrin ile Ga-67/68-transferrin kompleksini oluşturur. Protein bağlanması, radyofarmasötiklerin doku biyolojik dağılımını ve plazma klirensini ve ilgili hedef sistemde dağılımını etkiler. Bu nedenle, herhangi bir yeni radyofarmasötüğün protein bağlanması klinik kullanımdan önce belirlenir.

Nükleer tıpta radyoaktif molekülün belirli bir *in vivo* davranışını izleyebilen ve biyolojik süreç hakkında bilgi sağlayan radyofarmasötikler moleküler görüntülemenin temelini oluşturur (9).

Radyofarmasötiklerin kimyasal, fiziksel ve biyolojik özelliklerini daha iyi anlamak, biyolojik veya hastalık süreçlerini takip etmek için hedeflerin klinik öncesi moleküler görüntülenmesi yapılır (10,11).

B. Klinik Öncesi Çalışmalar

Tanısal radyofarmasötikler için klinik öncesi özel güvenlik çalışmaları:

- Radyasyona maruz kalma ve doku emilim dozu,
- Serumda, tüm vücut ve kritik organlarda biyolojik, fiziksel ve etkin yarı ömürleri,
- Radyoaktif kütle dozunun ve bağlanmamış kısmın saptanması,
- Kütlelerin, toksik potansiyelin ve bağlanmamış herhangi bir glukozamin konjugatıyla reseptör etkileşimlerin değerlendirilmesi,

• Reseptör bağlanması ve/veya enzim inhibisyonunun sonucu olarak potansiyel farmakolojik veya fizyolojik etkilerin değerlendirilmesi,

• Son formülasyondaki tüm bileşenlerin toksisite açısından değerlendirilmesi (örneğin; yardımcı maddeler, indirgen ilaçlar, stabilizatörler, antioksidanlar, şelatörler, safsızlıklar ve artık çözücüler),

Toksisite çalışmaları son formülasyonda yapılırsa ve önemli bir toksisite bulunmazsa, tipik olarak ayrı ayrı bileşenler için değerlendirilmez (7).

Klinik öncesi faz çalışmalarının amacı potansiyel kimyasal bileşik etkinlik ve güvenilirliğinin insanlarda denenmeden önce değerlendirilmesidir. Bu çalışmalar hayvanlarda ve laboratuvar modellerinde gerçekleştirilir. Güvenilirlik çalışmalarında akut, subakut ve kronik toksisite çalışmaları, genel ve spesifik organlara olan etkileri, reproduktif toksisite testleri, mutajenisite ve karsinojenisite araştırmaları yapılır. Hayvanlarda yapılan bu çalışmalar sırasında hayvan deneyleri yerel etik kurulu kurallarına uyulması zorunludur.

Hayvanlarda yapılan deneyler arasında biyolojik testler de yer almaktadır. Bu testlerde olası ilacın farmakolojik özellikleri (farmakodinamik ve farmakokinetik) araştırılır. Bu çalışmaların tümünün "Good Laboratory Practice" (İyi Laboratuvar Uygulamaları) kılavuzuna uygun olması gerekmektedir.

Bu fazda devreye giren bir diğer çalışma da "üretim" ile ilgilidir. Teknik değerlendirme ve geliştirme de bu dönemde başlar. Kimyasal (yeni üretim metotları, degradasyon ürünleri), analitik (stabilite, kalite güvencesi), farmakolojik (formülasyon) ve ambalajlama ile ilgili geliştirilmesi gereken konular bu çalışmalarda yer alır. Teknolojik çalışmaların "Good Manufacturing Practice" (İyi Üretim Uygulamaları) kurallarına uygun olması şarttır.

Klinik öncesi faz çalışmaları sonrasında geliştirilmesine karar verilen ürünler "klinik geliştirme fazı"na geçerler. Bu dönemden önce Amerikan FDA'ya "Investigational New Drug (IND)" (Araştırılan Yeni İlaç) başvurusunun yapılması gerekir. Bu başvuruda; ürünün kimyasal yapısı ve kaynağı, üretim ile ilgili bilgiler, hayvan çalışmalarında elde edilen tüm sonuçlar, klinik plan ve protokoller, klinik çalışmaları yürütmesi düşünülen araştırmacılar ile ilgili bilgiler sunulur.

Klinik Öncesi Görüntüleme: Biyolojik dağılım uygun bir hayvan türünün (genellikle sıçanlar veya farelerdeki) radyofarmasötikler için fizyolojik bir dağılım testi ile belirtilen organlarda, dokularda veya vücudun diğer bölümlerinde gözlenen radyoaktivite dağılım

modeli, insanlarda beklenen biyodağılımın güvenilir bir göstergesi olabilir ve dolayısıyla amaçlanan hedefin uygun olduğunu gösterir (12,13).

Klinik öncesi görüntüleme, ilaç geliştirme gibi araştırma amaçlı hayvanlar üzerinde yapılan görüntüleme çalışmalarıdır. Klinik öncesi görüntüleme yöntemleri, hayvanlarda organ, doku, hücre ya da moleküler düzeyde değişiklikleri gözlemede araştırmacılar için uzun zamandan beri önemlidir. İnvaziv olmayan *in vivo* görüntüleme yöntemleri, hayvan modellerini bütün olarak incelemek için özellikle önemli hale gelmiştir. Genellikle fare ve sıçan türlerinde biyodağılım metabolizma atılım çalışmaları yapılabilir. Görüntüleme sistemleri temel olarak morfolojik/anatomik ve moleküler görüntüleme teknikleri olarak ayrılabilir. Yüksek frekanslı mikro-ultrason, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) gibi teknikler genellikle anatomik görüntüleme için kullanılırken, optik görüntüleme (floresan ve biyoluminesans), PET ve SPECT, genellikle moleküler görselleştirmeler için kullanılır. Günümüzde görüntüleme cihazları arasında BT ve MR gibi anatomik yöntemlerin avantajlarını PET ve SPECT'nin fonksiyonel görüntülemesi ile birleştiren çok modüllü sistemler bulunmaktadır. Klinik pazarda olduğu gibi, prelinik olarak da yaygın kombinasyonlar mikroSPECT/BT, mikroPET/BT ve mikroPET/MRG olarak bulunmaktadır.

- Klinik Faz Çalışmaları

Prelinik hayvan çalışmalarında farmakoloji, bağlanma, dağılım, metabolizma ve atılım ve güvenlik profili çalışmalarından sonra klinik çalışmalar dört fazda yapılır. Tüm klinik çalışmalarda "Good Clinical Practice" (İyi Klinik Uygulamaları) kurallarına uyulması zorunludur.

Faz I Denemeleri: Faz I denemeleri, genellikle sağlıklı gönüllülerde, güvenliği ve dozu belirler. Amaç ürünle ilgili güvenilirlik verilerinin toplanması, sağlıklı insanda, güvenlik ve tolerans, farmakokinetik, farmakodinamik, biyoyouyulanabilirliği, biyoeşdeğerliği, ilaç etkileşimi doz aralığının saptanması gibi özelliklerin incelenmesidir. Denek sayısı 20-80 arasındadır. Bu çalışmalar ortalama 1-1,5 yılda tamamlanır. Bu fazın ana amacı "güvenlilik" verisi elde etmektir.

Faz II Denemeleri: Amaç; ilacın etkinliğinin hastalarda belirlenmesi, yan etki profilinin araştırılması ve doz-cevap verilerinin toplanmasıdır. Çalışmalar hedef hastalığı olan 100-300 hasta gönüllüde yapılır. Erken faz etkinlik çalışmaları, uygulanabilirlik, konseptin kanıtı, doz belirleme: 1) Klinik olarak faydalı dozun ya da radyasyon doz aralığının belirlenmesi uygulama şekli

(bolus, infüzyon), 2) farmakokinetik ve farmakodinamik soruların anlaşılması, 3) etkinliğin ilk kanıtlarını sağlama, 4) güvenlik veri tabanını artırma, 5) görüntü elde etme zamanının ve tekniğinin optimize edilmesi, 6) imajlar değerlendirilerek yeni yöntemler ve kriterler belirleme, 7) diğer ajanların değerlendirilmesiyle kritik soruların değerlendirilmesi. Bu fazdaki çalışmaların tamamlanması ortalama 2 yılı alır. Bu fazın ana amacı “etkinlik ve güvenililiktir”. En uygun ilaç uygulama yöntemi (tablet, kapsül, infüzyon, vb.) de bu fazda araştırılır.

Faz III Denemeleri: Amaç; ürünün klinik etkinliğinin, güvenilirliğinin ve yan etkilerinin daha geniş bir hasta popülasyonunda değerlendirilmesidir. Etkinliği ve güvenilirliğinin kesin kanıtı yüz bin olay uygulama, randomizasyon ve iki veya daha fazla bağımsız kontrol ile değerlendirilmesidir. Medikal görüntüleme ajanları için Faz III amacı; 1) erken çalışmalarla geliştirilen ilk hipotezin doğrulanması, 2) medikal görüntüleme ajanının etkinliğinin gösterilmesi, 3) medikal görüntüleme ajanının devam eden güvenliğinin gösterilmesi, 4) ajanın amaçlanan popülasyonda kullanımı ve görüntüleme için talimatların doğrulanmasıdır. Çalışmalar genellikle çok merkezli, çok uluslu, randomize ve çift kör olarak planlanır. Klinik çalışmaların bu fazının tamamlanması 3-4 yıl sürer. Bu fazın ana amacı etkinliğin kanıtlanması ve yan etkilerin izlenmesidir.

Faz III çalışmalarda yeterli veriler elde edildikten sonra ürünün ilaç olarak kullanılabilmesi için “onay” alınması gerekir. Bunun için ABD’de FDA’ya “NDA (New Drug Application)” başvurusu yapılması gerekir. Benzer başvuru Avrupa Birliği için “European Medicines Agency’ye (EMA)” yapılır. Bunlar dışında ise her ülkenin yasal olarak sorumlu olan kuruluşuna gerekli başvuruyu yaparak onay alması gerekir. Onay alınma süresi FDA’ya yapılan başvurularda ortalama 1,5 yıldır. Ürünün onayı alındıktan sonra ilaç olarak kullanımına başlanabilir. Türkiye’de ilaç başvuruları T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu’na yapılmaktadır.

Faz III denemeleri, hedeflenen hastalığı olan yeterli sayıda hasta için güvenlik ve etkinliği belirlemek için büyük, önemli denemelerdir. Güvenlik ve etkinlik yeterince kanıtlanırsa, klinik test bu aşamada durabilir ve NDA aşamasına ilerler.

Faz IV Denemeleri: Ürün ilaç olarak kullanılmaya başlandıktan sonra yapılan klinik çalışmalar Faz IV çalışmalar olarak kabul edilir. Bunlara genel olarak “postmarketing surveillance” (pazarlama sonrası izleme) çalışmaları adı verilir. Bu çalışmalar genellikle binlerce gönüllü ile gerçekleştirilir ve uzun yıllar sürebilir. Bu çalışmaların ana amacı “uzun süreli güvenlik”

verilerinin toplanmasıdır. Klinik çalışmalar sırasında ortaya çıkmayan yan etkiler bu araştırmalar sırasında rapor edilebilir. Bunun yanı sıra; ilaçla veya kullanıldığı hastalık ve hasta grubu ile ilgili ekonomik çalışmalar ve yaşam kalitesi çalışmaları bu fazda uygulanabilir.

Faz IV denemeleri, FDA tarafından bazen piyasa sonrası izleme çalışmaları olarak da adlandırılan bir koşul olan onay sonrası denemelerdir.

İlaç geliştirme süreci ilacın patent ömrü boyunca sürer. İlaç kullanıma girdikten sonra yeni endikasyonlarda kullanılması için yapılan çalışmalar Faz III çalışmaları olarak kabul edilir ve aynı kurallara uyularak yapılır. Yeni doz ve formülasyon geliştirilmesi de onaydan sonra araştırılabilir (14,15).

Yeni Radyofarmasötikler

1975 yılında Amerikan FDA, tanınal radyofarmasötikler için Atom Enerjisi Komisyonu’na verilen muafiyeti kaldırmış ve bu ilaçları düzenlemeye başlamıştır. Bu değişiklik radyofarmasötiklerin kullanımının artması ve sigorta şirketleri tarafından geri ödemelerin yapılması ve bunun sonucunda da kontrollü üretim ihtiyacının artması nedeniyle olmuştur. Teşhis ilaçları da dahil olmak üzere, ilaçların güvenliği ve etkinliği olan FDA’nın onay süreci daha sonra radyofarmasötiklere de uygulandı ve geliştirilen yeni bir radyofarmasötik için IND başvurusu gerekli kılındı. Şüpheli prostat kanseri nüksü olan hastaların PET görüntülemesi için C-11-kolin enjeksiyonu için FDA onayı Eylül 2012’de verilmiştir.

C-11-kolinin güvenliği ve etkinliği toplam 98 hastayı içeren yayınlanmış 5 çalışmanın sistemik bir incelemesi ile belgelenmiştir. FDA C-11-kolin insan çalışmalarının diğer kanser türlerinde de faydalı olabileceğini gösteren önemli bir radyofarmasötik olduğunu kaydetti.

C-11-kolinin bu heyecan verici FDA onayı, iki PET görüntüleme ajanının daha onaya sunulmasına yardımcı oldu: F-18-fluciclovine (Axumin; Blue Earth Diagnostics) ve Ga-68 DOTATATE [NETSPOT; Advanced Accelerator Applications (AAA)]. F-18-fluciclovine, 1999 yılında Mark Goodman tarafından geliştirilmiştir. F-18-fluciclovine için NDA Amerika Birleşik Devletleri, İtalya ve Norveç’teki 4 klinik bölgeden sunuldu ve prospektif olarak Blue Earth Diagnostic’i tarafından analiz edildi. İlk çalışmada 105 erkekte F-18-fluciclovine taramalarının histopatoloji verileri ile, ikinci olarak 96 hastada C-11-kolin taraması ile karşılaştırıldı.

Her iki çalışma da prostat spesifik antijen seviyeleri yükselmiş prostat kanseri hastalarda görüntüleme endikasyonunu destekledi ve yeni ilaç başvurusu Mayıs 2016’da onaylandı.

Bir hafta sonra FDA, somatostatin reseptörü pozitif nöroendokrin tümörlerde Ga-68 DOTATATE PET görüntülemeyi erişkin ve pediatrik hastalarda onayladı. Ga-68 DOTATATE'nin güvenliği ve etkinliği nöroendokrin tümör nüksü olan hastalarda Ga-68 DOTATATE; BT, MRG ve histopatoloji ile karşılaştırılarak değerlendirildi. Bu çalışmalar, Avrupa'da Ga-68 DOTATATE ile somatostatin reseptörü görüntülemesi üzerine 20 yılın üzerinde yayınlanan önceki geniş literatüre dayanmaktadır. Nöroendokrin tümörler, FDA tarafından 200,000 prevalansa sahip yetim bir hastalık olarak tanımlandı. Yetim ilaçlar, FDA'nın Yetim Ürünleri Geliştirme Ofisi tarafından ele alınmakta ve onay için biraz farklı bir yol izlemektedir. Bu en son 3 radyofarmasötik onayında FDA alışılmadık bir yol izlemiştir.

Bu gelişmeler moleküler görüntüleme topluluğu içinde bir heyecan yaratmıştır. Moleküler nükleer tıpta büyüyen ve uluslararası bir oyuncu olan Advanced Accelerator Applications (AAA), Ga-68 DOTATATE için yetim ilaç statüsü aldıklarını açıkladı. Yetim ilaç ataması, Ga-68-DOTATATE'nin gastro-entero-pankreatik nöroendokrin tümörlerin (GEP-NETs) tedavisinde bir teşhis maddesi olarak kullanılması için Amerikan FDA ve EMA tarafından verilmiştir. Amaç, Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'daki GEP-NET hastalarının yararı için radyofarmasötüğün hızlı bir şekilde gelişmesini desteklemektir (16,17).

Son yıllarda, yeni tanı ajanları ile birlikte umut vaat eden radyoterapötik radyofarmasötiklerin kliniğe ulaşması, [Ra-223 diklorür (Xofigo; Bayer) ve Lu-177 DOTATATE (Lutathera; AAA)] yeni ve eski şirketlerin radyofarmasötik alanına girmesi moleküler görüntüleme komitesi tarafından bir rönesans olarak görülmüştür (16). FDA tarafından onaylanan F-18-fluciclovine, şüpheli tekrarlayan prostat kanserinin tespiti için, Cu-ATSM, F-18-FMISO bölgesel hipoksiyi haritalamak için en yaygın kullanılan PET ajanıdır (18,19,20). Prostat kanseri tedavisi için PSMA alfa yayıcı Ac-225 ile işaretlenmiş, ümit verici anti-tümör aktivitesi ile kastrasyona dirençli prostat kanserini tedavi etmek için kullanılmıştır. Bir başka umut verici prostat kanseri terapötik çifti bombesin analogları, Ga-68 ve Lu-177 RM2'dir (21). Alfa partikül yayan radyonüklidlerle işaretlenmiş olan terapötik analog pentixather hematolojik malignitelere ve solid tümörlere karşı ümit verici aktivite göstermiştir. Bu görüntüleme veya tedavi ajanları ABD'de ve diğer ülkelerde çalışılmaktadır (2,22,23,24,25,26).

Sonuç

PET görüntüleme için yeni izleyicilerin geliştirilmesinde hastalık ile ilgili biyokimyasal yolların anlaşılması hayati bir adımdır. Ayrıca, hastalığa özgü görüntüleme izleyicileri erken tanı, evreleme ve tedavinin izlenmesine olanak sağlar. Klinik öncesi görüntüleme alanında, bu izleyiciler, yeni terapötik yaklaşımların ve ilaçların geliştirilmesi için önemli işlev görür.

Son yıllarda Cu izotopları prelinik ve klinik araştırmalar için antikorlara, proteinlere, peptidlere ve nanoparçacıklara bağlanmıştır; Menkes sendromu, Wilson hastalığı, enflamasyon, tümör gelişmesi, metastaz, anjiyogenez gibi Cu metabolizmasını etkileyen patolojik durumlar ve ilaç direnci incelenmiştir. Cu-64 radyoizotop uygulamalarında yarı ömrü, radyasyon emisyonları ve şelatörlerle kararlılığı için onkolojik uygulamalarda ve non-onkolojik alanlarda umut verici olduğu gösterilmiştir.

Birçok araştırma grubu yeni ilaçların sağlık hizmeti uygulamasına girmesini sağlamak ve belirli bir hedefte ilaç tedavisinin etkinliğini klinik sonuçta göre objektif olarak incelemek için biyobelirteç olarak radyofarmasötik kullanmaktadır. Bu yeni radyofarmasötiklere ve buna bağlı olarak da yeni radyofarmasötikleri geliştirmek için çalışacak bilim insanlarına ihtiyacı ortaya çıkarmaktadır.

Yeni tıbbi görüntüleme tekniklerinin geliştirilmesi, özellikle yeni dedektörlerin geliştirilmesi ve sinyal işleme elektroniği gibi PET teknolojisindeki gelişmeler, PET'nin medikal onkolojinin artan kullanımı ile ilaç metabolizması ve farmakokinetiği çalışmaları, moleküler görüntüleme için spesifik radyofarmasötiklere artan bir ihtiyacı ortaya çıkarmıştır (21).

Finansal Destek: Yazar tarafından finansal destek alınmadığı bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Terán M, Savio E, Paolino A, Frier M. Hydrophilic and lipophilic radiopharmaceuticals as tracers in pharmaceutical development: in vitro-in vivo studies. BMC Nucl Med 2005;5:5.
2. Gutfilen B, Valentini G. Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine: Recent Developments for SPECT and PET Studies. Bio Med Res Int 2014;2014:426892.
3. Qin Z. Recent advances of injectable radiopharmaceuticals for nuclear imaging and therapy: a new era in nuclear medicine. Materials Technology Advanced Performance Materials 2015;30:4.

4. Zimmermann RG. Why are investors not interested in my radiotracer? The industrial and regulatory constraints in the development of radiopharmaceuticals. *Nucl Med Biol* 2013;40:155-166.
5. Collins JM, Wahl RL. PET and drug R&D. Principles and Practice of Positron Emission Tomography. Philadelphia:Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
6. Zimmermann RG. The Oncidium Foundation: a perspective. *World J Nucl Med* 2011;10:157.
7. Harapanhalli RS. Food and Drug Administration Requirements for Testing and Approval of New Radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med* 2010;40:364-384.
8. <http://www.emea.europa.eu> European Medicines Agency Pre-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use; 2009.
9. Lee YS, Radiopharmaceuticals for Molecular Imaging. *The Open Nuclear Medicine Journal* 2010;2:178-185.
10. <http://apps.who.int/phint/en/p/docf>
11. ESSR'14/Radiopharmaceutical preclinical safety/RexFitz Gerald/25-Apr-2014
12. <http://apps.who.int/phint/en/p/docf>
13. Brodniewicz T, Gryniewicz G. Preclinical drug development. *Acta Pol Pharm* 2010;67:578-85.
14. <https://www.pfizer.com.tr/arge>
15. Clinical Research _Phase_Studies. <https://www.fda.gov/forpatients/approvals/drugs/ucm405622.htm>
16. Sally SW, Clarke B. Perspective on How the FDA Should Review Diagnostic Radiopharmaceuticals. *J Nucl Med* 2018;59:865-867.
17. FDA, EMA Grant Orphan Drug Status to Gallium-68 Dotatate Radiopharmaceutical. <https://www.itnonline.com/content/fda-ema-grant-orphan-drug-status-gallium-68-dotatateradiopharmaceutical>
18. Parent EE, Schuster DM. Update on 18F-Fluciclovine PET for Prostate Cancer Imaging. *Nucl Med* 2018;59:733-739.
19. Krohn KA, Link JM, Mason RP. Molecular Imaging of Hypoxia. *J Nucl Med* 2008;49:129-148.
20. Huang T, Civelek A, Zheng H, et al. (18)F-Misonidazole PET imaging hypoxia in micrometastases and macroscopic xenografts of human non-small cell lung cancer; a correlation with autoradiography and histological findings. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2013;3:142-153.
21. Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen, et al. 225Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naïve patients with advanced prostate cancer: a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:129-138.
22. Schottelius M, Osl T, Poschenrieder A, et al. [177Lu] pentixather: Comprehensive Preclinical Characterization of a First CXCR4-directed Endoradiotherapeutic Agent. *Theranostics* 2017;7:2350-2362.
23. No authors listed. FDA Approves 11C-Choline for PET in Prostate Cancer. *J Nucl Med* 2012;53:11.
24. No authors listed. FDA approves Emory-developed prostate cancer imaging probe, June 1, 2016. http://news.emory.edu/stories/2016/06/fluciclovine_fda_approval/
25. No authors listed. FDA approves new diagnostic imaging agent to detect recurrent prostate cancer, 2016.
26. <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm504524.htm>