



Teranostik Radyofarmasötiklerin Biyodağılımlarında İlaça Bağlı Değişiklikler

Drug-induced Changes on the Biodistribution of Theranostic Radiopharmaceuticals

© Zeliha Pala Kara, © Meliha Şen

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Öz

Teranostik kavramı, hastalıkların teşhis ve tedavi yönteminin kombinasyonunu ifade etmektedir. Reseptörler, zar taşıyıcıları, ya da hastalıklara özgü spesifik antijenler gibi hedeflerin ekspresyonu ve özgül moleküller ile bağlanmış radyoaktif izotoplar aracılığı ile temel fizyolojik yolları ve hastalıkların patofizyolojisini görüntülemek ve sonrasında iyonlaştırıcı radyasyon ile tedaviyi gerçekleştirmek, teranostik yaklaşımın mekanizmasıdır. Klinikte ilaçların eş zamanlı kullanımı sık karşılaşılan bir durumdur ve onkolojideki yaygın kullanımlarıyla beraber Nükleer Tıp teranostikleri ile ilgili en yaygın problemlerden biri biyodağılım profillerinde ilaçlara bağlı istenmeyen ve beklenmeyen değişikliklerdir. İlaçların farmakolojik etkileri, ya da ilaçlar ile teranostik ajanlar arasındaki fizikokimyasal ve biyokimyasal etkileşimler sonucu biyodağılım değişebilir ve bu değişiklikler proses güvenliğini, tanısal görüntüleme sonuçlarının doğruluğunu ve tedavi sürecini etkileyebilecek klinik öneme sahip olabilir. Potansiyel etkileşimler hakkındaki bilgi birikimi arttıkça teşhis ve tedavi sürecinde meydana gelebilecek istenmeyen etkileşimler minimuma indirilir. Amacımız, teranostik radyofarmasötiklerin biyodağılımında ilaca bağlı değişiklikleri derleyerek potansiyel etkileşimleri, mekanizmalarını, olası sonuçlarını ve bu etkileşimlerin nasıl elimine edilebileceğini sunmak ve böylelikle doğru teşhis ve tedavi ile süreç boyunca hasta güvenliğine katkıda bulunmaktır.

Anahtar Kelimeler: Teranostik, radyofarmasötik, biyodağılım, ilaç etkileşimleri

Abstract

The concept of theranostic refers to the combination of diagnosis and treatment of diseases. The mechanism of the theranostic approach is to visualize the basic physiological pathways and pathophysiology of diseases through the expression of targets such as receptors, membrane transporters or specific antigens and to perform treatment with ionizing radiation to the target. Concomitant use of drugs is a common occurrence in the clinic, and one of the most common problems with nuclear medicine theranostics, with their widespread use in oncology, is undesirable and unexpected drug-induced changes in biodistribution profiles. Biodistribution may change as a result of the pharmacological effects of drugs or physicochemical and biochemical interactions between drugs and theranostic agents, and these changes may have clinical significance that may affect process safety, accuracy of diagnostic imaging results, and treatment process. As the knowledge about potential interaction mechanism increases, undesirable interactions that may occur during the diagnosis and treatment process can be minimized. Our aim is to compile drug-related changes on the biodistribution of theranostic radiopharmaceuticals and to show potential interactions, mechanisms, possible consequences and how these interactions can be eliminated, thus contributing to patient safety throughout the process with accurate diagnosis and treatment.

Keywords: Theranostic, radiopharmaceutical, biodistribution, drug interactions

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Doç. Dr. Zeliha Pala Kara, İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

E-posta: zpala@istanbul.edu.tr **ORCID ID:** orcid.org/0000-0001-7898-5602

©Telif Hakkı 2023 Türkiye Nükleer Tıp Derneği / Nükleer Tıp Seminerleri, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Giriş

Yeni ilaç ve tedavi modellerinin keşfiyle beraber hastalıkların teşhisi, kategorizasyonu, hasta seçimi, tedavi yanıtının değerlendirilmesi, organ toksisitesi ve prognozun belirlenmesi gibi pek çok konu için görüntüleme bir teşhis aracından güçlü bir kılavuza dönüşmüş ve bunun sonucunda da görüntüleme ve tedavinin entegrasyonunu içeren “teranostik” kavramı karşımıza çıkmıştır (1,2,3). Teranostik kavramı “tedavi” ve “teşhis” kelimelerinin birleşmesiyle oluşmuş hibrit bir kavramdır ve bir hastalık için teşhis ve tedavi yönteminin kombinasyonunu ifade etmektedir (3,4). 1941 yılında Saul Hertz’in ilk radyoyodin tedavisini uygulamasından bu yana Nükleer Tıp ile teranostik biliminin entegrasyonunda epeyce yol kat edilmiştir. Teranostik bilimi, immünoloji, immünoterapi, genomik, farmakogenomik, moleküler biyoloji, metabolomik, radyomik, yapay zeka ve diğer rafine alanların geliştiği bir çağın parçasıdır. Modern teranostik kavramı daha çok *in vivo* Nükleer Tıbbın onkolojideki uygulamalarıyla ilişkilendirilmektedir (4).

Radyofarmasötikler, iyonlaştırıcı radyasyon kaynağıyla yani radyonüklidlerle işaretlenmiş, hastalıkların teşhisi ve tedavisinde kullanılan aktif biyolojik bileşiklerdir. Radyofarmasötiklerin onkoloji, nöroloji, kardiyoloji ve endokrinoloji gibi çeşitli alanlarda kullanımı günden güne artmaktadır (5). Nükleer Tıp görüntülemesi, özgül radyofarmasötik ajanlar veya radyoizleyiciler gibi özgül moleküller ile bağlanmış radyoaktif izotoplar aracılığı ile temel fizyolojik yolları ve özellikle de hastalıkların patofizyolojik karakteristiklerini değerlendirmede başvurulan bir prensiptir (6). Nükleer tıpta tedavi ise

görüntüleme ile temelde aynı yol üzerinden sağlanır. Tedavide radyofarmasötik ajanlar, özgül kimyasallar ya da biyolojik afinite aracılığı ile hücresel düzeyde radyasyon uygulayarak hastalıklı dokuları hedeflemek için kullanılmaktadır. Teşhis ve tedavi kapasitesine gelindiğinde ise radyofarmasötiklerin yaydıkları radyasyon çeşidinin belirleyici olduğu görülmektedir (4). Radyoizotoplar alfa (α), beta (β) veya gama (γ) parçacıkları yayarlar. γ ışını gibi elektromanyetik radyasyon yayan radyoizotoplar sintigrafi, tek foton emisyon tomografisi (SPECT) gibi görüntüleme sistemleri tarafından dedekte edilebildiklerinden teşhis için kullanılırken; α veya β yayıcılar sitotoksik özelliği olan parçacıklı ışınlama ile tedavi edici etkinlik göstermektedir (4,5). Bununla beraber Lutesyum-177 (Lu-177) gibi bazı izotoplar görüntüleme ve tedaviyi mümkün kılan hem elektromanyetik hem de parçacıklı radyasyon yayabilmektedir (4).

Teranostik kavramının bir hastalığın teşhisi ve tedavi yönteminin kombinasyonunu ifade ettiğini belirtmiştik, dolayısı ile farklı emisyon karakterli radyoizotopların hastalıkların teşhisi ve tedavisi için temel hücresel yolları hedefleyen özgül moleküller ile kombinasyonunun Nükleer Tıp teranostiklerinin etki mekanizması olarak söyleyebiliriz. Aynı biyolojik ve hücresel yapıyı hedefleyen, teşhis ve tedavi edici radyofarmasötikler “teranostik çiftler” olarak adlandırılmaktadır (Tablo 1) (7). Nükleer tıpta kullanılan teranostik çiftlerin çoğu sadece radyofarmasötiklerden oluşmaktadır. Bununla beraber hibrit teranostik çiftler de mevcuttur. Hibrit teranostik çiftler bir radyofarmasötik ajan ve immünohistokimyasal boyama ya da hedeflendirilmiş radyoaktif olmayan tedaviler gibi teşhis ve terapötik

Tablo 1. Klinikte kullanılan güncel nükleer teranostik yaklaşımlar [Czernin ve ark. (7) 2019'dan değiştirilerek]

Nükleer teranostik çifti	Hedef	Uygulama
Ga-68 ve Lu-177 DOTATATE	Somatostatin reseptörleri	NET'ler
Ga-68 ve Lu-177 PSMA	PSMA	Prostat kanseri
I-123 ve I-131-MIBG	Norepinefrin geri alım taşıyıcı proteini	Nöroblastom, paraganglioma feokromositoma
Ga-68 ve Lu-177 FAPI	Fibroblast aktivasyon proteini	Multipl kanserler
Ga-68 ve Lu-177-3BP-227 NTR1 antagonisti	Nörotensin reseptör 1	Pankreas kanseri
I-123 ve I-131-girentuksimab	Karbonik anhidraz 9	Renal hücreli kanser
I-123 ve I-131-iyodin	Sodyum/iyot simporteri	Tiroid hastalıkları
Tc-99m ve Sr-89, Re-186-HEDP	Kemik matriksi	Metastatik kemik ağrıları

NET'ler: Nörendokrin tümörler, Ga-68 DOTATATE: Galyum-68- tetraazasiklododekan tetraasetik asit-oktreotat, Lu-177 DOTATATE: Lutesyum-177-tetraazasiklododekan tetraasetik asit-oktreotat, PSMA: Prostat spesifik membran antijeni, Ga-68 PSMA: Galyum-68-Prostat spesifik membran antijeni, Lu-177-PSMA: Lutesyum-177-prostat spesifik membran antijeni, I-123-iobenguane: İyot-123-iobenguane, I-131-iobenguane: İyot-131-iobenguane, FAPI: Fibroblast aktivasyon protein inhibitörü, Ga-68 FAPI: Galyum-68-fibroblast aktivasyon protein inhibitörü, Lu-177 FAPI: Lutesyum-177-Fibroblast aktivasyon protein inhibitörü, NTR1: Nörotensin reseptör 1, Ga-68-3BP-227 NTR1 antagonisti: Ga-68-3BP-227 Nörotensin reseptör 1 antagonisti, Lu-177-3BP-227 NTR1 antagonisti: Lutesyum-177-3BP-227 Nörotensin reseptör 1 antagonisti, I-123-girentuksimab: İyot-123-girentuksimab, I-131-girentuksimab: İyot-131-girentuksimab, I-123-iyodin: İyot-123-iyodin, I-131-iyodin: İyot-131-iyodin, MIBG: Metaiyodobenzilguanidin

bileşenin kombinasyonu ile oluşmaktadır, bu sayede farklı tedavi modelleri hastalıkların teşhis ve tedavisinde kullanılabilir (4).

Radyofarmasötiklerle ilgili en yaygın problemlerden biri proses güvenliğini, tanısal görüntüleme sonuçlarının doğruluğunu ve tedavi sürecini etkileyebilecek klinik öneme sahip beklenmeyen ya da değişmiş biyodağılımdır. Hazırlanma ve formülasyon süreçleri, uygulama teknikleri ve prosedürden kaynaklanan faktörler, biyokimyasal ve patofizyolojik değişiklikler ve hastanın cerrahi geçmişi gibi pek çok faktör biyodağılımını etkileyebilmektedir. Biyodağılımda meydana gelebilecek potansiyel değişiklikler ne kadar doğrulukla tahmin edilirse süreç o kadar başarılı yönetilir ve teşhis, görüntüleme ve tedavi sürecinde meydana gelebilecek istenmeyen etkileşimler minimuma indirilir, bu sayede prosese olan güven ve verim artar (8). Radyofarmasötiklerin biyodağılımının ve farmakokinetiğinin kullanılan ilaçlara bağlı olarak değişebileceğini gösteren önemli kanıtlar mevcuttur (9-13).

İlaçların eş zamanlı kullanımında bir ilacın diğerinin aktivitesini etkilemesi ilaç-ilaç etkileşimleri olarak tanımlanır. Etkileşimler aynı ve farklı tedavi rejimlerinde bulunan ilaçlar arasında görülebileceği gibi hastanın fizyolojik durumu, var olan hastalıklar, kullanılan bitkisel ürünler ve gıdalar da dahil olmak üzere pek çok faktör de ilaç etkileşimlerine neden olur. İlaç etkileşimleri beklenmeyen veya beklenenden daha şiddetli yan etkilere neden olabilirken birbirlerinin etkilerini azaltabilir ya da amaçlanan etkinin oluşmasını engelleyebilir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin yönetimi büyük ölçüde etkileşimin klinik sonuçlarına ve ciddiyetine bağlıdır.

Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerinin ciddiyetini ve olasılığını ölçmek için tutarlı bir derecelendirme sistemi olmasa da temel olarak kontrendike, majör, orta düzeyde ve minör etkileşimler olarak sınıflandırılmaktadır. Klinikte görülen çoğu ilaç-ilaç etkileşimi minör ve orta düzeydedir ve uygulamada minör değişikliklerle bazı hastalarda ve klinik durumlarda bu tür ilaçların birlikte kullanımına devam edilir. İlaç-ilaç etkileşimlerinin ön görülebilmesi için kanıtlar bilimsel yayınlar, ilaç ürün bilgileri ve olgu raporları gibi kaynaklardan oluşturulur (14).

Teranostik radyofarmasötiklerin biyodağılımları da eş zamanlı kullanılan ilaçlar, mevcut hastalık durumu ya da cerrahi işlemler nedeni ile değişebilir ve klinikte güvenlik, tarama sonuçlarının yorumlanması, tedavi için etkin doku dağılımının sağlanamaması gibi sorunlara neden olabilir. İlaç ve radyofarmasötik

arasındaki etkileşim ilacın farmakolojik etkisi ya da ilaç ile radyofarmasötik arasındaki fizikokimyasal etkileşim sonucu ortaya çıkabilir. Özellikle kanser tedavisinde kullanılan sitotoksik ajanlar gibi organların fonksiyonel yapısını değiştiren ilaçlar biyodağılımının değişmesinde oldukça önemli etkenlerdir (15). İlaç/radyofarmasötik etkileşimlerine ilişkin birçok rapor anekdot niteliğindedir ve bazı durumlarda doğrudan bir neden-sonuç ilişkisi kesin olarak kurulmamıştır (11). Yapılan PubMed taraması sonucu radyofarmasötikler ile etkileşimin gösterildiği yaklaşık 400 tane makalenin yayınladığı fakat bunlar arasında *in vitro* veya pre-klinik çalışmaların da bulunduğu görülmektedir. Bu da olası bir etkileşimin klinikte öngörülmesi için oldukça kısıtlı bir nesnel veri sağlamaktadır. Bu bağlamda eş zamanlı kullanılacak ilaçlar ile potansiyel etkileşimlerinin ön görülebilmesi için radyofarmasötik teranostiklerin hedef dokulardaki lokalizasyon mekanizmalarının bilinmesi önemli bir yaklaşımdır.

Bu derlemede klinikte yaygın olarak kullanılan teranostik radyofarmasötiklerin tedavide kullanım alanlarına değinilmiş ve biyodağılımında ilaçlara bağlı gözlenen değişiklikler değerlendirilmiştir.

Teranostik Radyofarmasötiklerin Klinikte Kullanım Alanları ve Potansiyel İlaç Etkileşimleri

Teranostikler uzun yıllardır Nükleer Tıpta kullanılmaktadır. Modern tıpta klinik geçerliliği devam eden ve diferansiye tiroid kanseri için kullanılan radyoyodin bazlı teşhis, tedavi ve değerlendirme ilk başarılı teranostik sistemdir ve klasik teranostik metotların en güzel örneğidir (16). Radyoyodinin tiroid hastalıklarında kullanımı uzun süredir tüm dünyada uygulama standardı haline gelmiştir (17). Bununla beraber metastatik kemik lezyonlarını, prostat kanserini ve NET'leri hedef alan farmasötikleri içeren teranostik sistemler de bulunmaktadır. Bu sistemler gelişmiş görüntüleme teknikleri ve moleküler biyolojik faktörlerin avantajı ile multidisipliner bir tedavi yaklaşımı sunmaktadır (4).

Tiroid Hastalıklarında Radyoyodin Tedavisi

Sodyum iyodin radyoizotopları, özellikle de İyot 131 (I-131), diferansiye tiroid kanserinin teşhis ve tedavisinde kullanılan klasik bir teranostik ajandır (18,19). İyodür, tiroid hormonunun üretilmesi için kullanılan temel bileşendir ve tiroid folikül hücreleri ile farklılaşmış neoplastik tiroid hücrelerinde sodyum iyodür simportu (NIS) tarafından yakalanarak hücre içine taşınır. Bu

özelliği ile NIS diferansiye tiroid kanserinin tedavisi için bir hedef haline gelmektedir. NIS, I-131 ile “eşleşebilen” diğer iyot izotopları ve teşhis edici radyoizotoplar (örneğin; Teknesyum-99m-perteknetat) ile ortak hedef haline getirilir (20,21).

Kalan tiroid dokusunun saptanmasında ve metastatik tiroid kanserinde taramada ve terapide I-131 kullanılmaktadır. Fakat taramada görüntü kalitesinin düşük olması, nispeten yüksek hasta radyasyon dozu ve uzun yarılanma ömrü nedeni ile I-131 ideal bir teşhis izotopu değildir. İyot-123 (I-123) saf bir γ ışını yayıcısıdır, I-131 ile karşılaştırıldığında daha iyi görüntü kalitesi ve daha düşük radyasyon yükü ile teşhis için tercih edilen iyot izotopu haline gelmiştir (4).

Nöral Krest Kaynaklı Tümörlerin Tedavisi için I-131-Metayodobenzilguanidin (MIBG)

I-123/I-131 ile etiketlenmiş metayodobenzilguanidin (MIBG) bir norepinefrin analogudur; γ kamera ve SPECT görüntüleme için uygundur ve uzun yıllardır klinikte kullanılan klasik bir teranostik ajandır. I-131-MIBG, sempatik sinir sisteminin nöroendokrin hücrelerine endositoz veya difüzyon yolu ile girer, nörosekretuar veziküllerde depolanır.

Nöral krest kaynaklı (nöroektodermik) tümörlerin ve bunların sekonder lezyonlarının (nöroblastom, feokromositoma, paraganglioma) tespitinde yüksek hassasiyet ve özgüllük gösterir, böylece konvansiyonel görüntüleme tamamlanır ve hangi tümörlerin radyoizotop tedavisinden fayda görebileceği öngörülür (20,21). Yüksek riskli veya refrakter ya da nüksetmiş nöroblastom, inoperabl ya da metastatik feokromositoma, paraganglioma, karsinoid tümörler ve metastatik ya da tekrarlayan medüller tiroid karsinomu MIBG hedefli teranostik yaklaşımın endikasyonlarından (22,23).

Olası İlaç Etkileşimleri

Formülasyonlarında iyodür bulunan ilaçlar, vitamin takviyeleri radyofarmasötik ajanların emilimini ve dokular tarafından alımını doğrudan etkileyebilir. Tiroid tarafından radyoyodin alımı dolaşımdaki iyot yükü ile ters orantılıdır (24). Yarışmalı iyot taşıma mekanizması (NIS) inhibitörleri olan perklorat ve perteknetat gibi iyonlar I-131 alımını azaltır. Lugol gibi inorganik iyot içeren ilaçlar iyot seviyesini artırarak tiroid bezinde radyoyodin alımının azalmasına sebep olmaktadır (25). Tiroid hücrelerinde radyoyodin alımını maksimize etmek için tedaviden 2 hafta öncesine ve tedaviden 1 ila 2 gün sonrasına kadar hastalarda düşük iyot içeren diyet uygulanmalıdır (26). İyotlu kontrast maddeler

veya amiodaron gibi iyot içeriği yüksek ilaçlar ile birlikte kullanımlarda radyoyodinin tiroid kalıntısı tarafından alımı azalacaktır. Bu sebeple dolaşımdaki kararlı iyot yükü fazla olan hastalarda iyot atılana kadar radyoyodin ile tanısal tarama önerilmez ve radyoyodin tedavisi uygulanamaz. İyotlu kontrast bir ay sonra kandan temizlenir fakat radyoyodin tedavisi genellikle 2 ile 3 ay ertelenir. Bu durumda hastalarda aşırı iyot yükünün azaldığını teyit etmek için yirmi dört saatlik idrar iyot ölçümleri kullanılmaktadır. Radyoyot tarama ve tedavilerinin kullanılabilmesi için hastalarda 24 saatlik idrar iyot içeriğinin yaklaşık 100 mikrograma kadar düştüğü gösterilmelidir (27). Tiroid hormonları olan tiroksin (T4) ve triiodotironin (T3) ile radyoyodinin ile eş zamanlı kullanımında radyoyodinin tiroid bezine dağılımı engellenmektedir. Bu nedenle T-4 kullanımına 4 ile 6, T3 kullanımına ise 2 ile 3 hafta ara verilmelidir. Antitiroid ilaçlar ise radyoaktif iyot uygulanmasından 8 gün önce kesilmelidir (28).

Tiroid dokusunun radyoyodin alımı tiroid stimüle edici hormon (TSH) tarafından uyarılmaktadır, bu durumda radyoyodin alımını artırmak için TSH miktarını artırma yoluna gitmek mantıklıdır. Tiroid hormonunun kesilmesi ile ya da rekombinant insan TSH uygulanarak TSH seviyesi artırılabilir (27).

Lityum tiroid dokusunda I-131 tutulum süresini artırabilir. Küçük bir çalışmada lityum alımlarından 1 ile 2 gün önce ve sonra hastalarda I-131 taraması yapılmıştır. Çoğu hastada metastatik lezyonlarda ve tiroid kalıntılarında lityum uygulaması sırasında I-131 tutulumunun daha yüksek ve daha uzun süreli olduğu görülmüştür (29).

MIBG'nin norepinefrin analogu olması nedeni ile farmakolojik etkisi norepinefrin üzerinden olan ilaç grupları ile birlikte kullanıldığında biyodağılımı değişir. Bu bağlamda 4 temel etkileşim mekanizması bulunmaktadır. Bunlar, aktif sodyum bağımlı taşıyıcı sistemin inhibisyonu, granüllere taşınmanın ve depolanmanın inhibisyonu, granül/veziküllerde depolanmış içeriğin tüketilmesi ve kalsiyum bağımlı olarak bu içeriğin salıverilmesinin engellenmesi şeklinde sıralanabilir (30). Bu mekanizmalar üzerinden etki eden ve klinik olarak anlamlı etkileşime neden olan ilaç grupları trisiklik antidepressanlar, serotonin/norepinefrin geri alım, semptomimetik aminler ve benzeri monoaminler, seçici olmayan α ve β reseptör bloke edici ajanlardır. MIBG'nin tanısal ve terapötik performansına etki edebilecek potansiyel ilaçlarla tedavi, ilacın yarı ömrü (4-5 katı kadar önce) veya etki süresine göre (depo preparatlarda 1 hafta-ay önce) kesilmesi önerilmektedir (31).

I-123-/I-131-MIBG ile yapılacak olan tarama ve/veya tedaviden önce tiroid gibi iyot tutulumu bulunan dokuların korumak ve hedeflenen doku dışındaki lokalizasyonu engellemek için iyot içeren bileşikler hastaya eş zamanlı olarak uygulanmalıdır.

Kemik Üzerine Etkili Teranöstik Radyofarmasötikler

Ağrıyı azaltmak veya hafifletmek için kullanılan ajanlar Stronsiyum-89 (Sr-89) gibi kalsiyum analogları ile hidroksiapatit kristallerine dolaylı bir absorpsiyon yoluyla metastatik kemik lezyonlarına bağlanan Renyum-186 ve Renyum-188 hidroksietiliden difosfonik asit (HEDP) ve Samaryum-153 etilendiamintetrametilen fosfonik asit gibi radyoaktif işaretli fosfonatları içermektedir. Bahsedilen ajanların tümü β parçacık yayıcıdır. Metastatik lezyonlar sonucu artmış kemik döngüsü nedeniyle kemik matriksi bu radyofarmasötikler ile birleşir. Kemik matriksi tarafından metastazların etrafına dahil edildikten sonra izotoplar malign lezyonlarda hücre ölümüne sebebiyet veren β partikülleri yayar. Teranostik süreçte görüntülenme genellikle lezyonların varlığını ve radyofarmasötiklerin lezyonlar tarafından alınımı doğrulamak için tedaviden önce uygulanan Teknesyum Tc-99m medronat (Tc-99m-medronat) veya Tc-99m medronat hidroksietiliden difosfonik asit gibi Teknesyum ile işaretlenmiş fosfonatların kullanıldığı kemik sintigrafisi ile gerçekleştirilmektedir (20,32).

Olası İlaç Etkileşmeleri

Birçok çalışma ve rapor bifosfonat grubundan olan etidronik asit (etidronat) alan hastalarda Tc-99m-medronat'ın kemik tarafından alınımının azaldığını ve/veya kemik sintigrafisinde yanlış negatif sonuçlara sebebiyet verdiğini göstermiştir (33-38). Etkileşim mekanizmasının etidronat aracılı kemik metabolizmasındaki azalma ve Tc-99m-medronat ile etidronat arasında doğrudan bağlanma bölgesi için rekabet olduğu düşünülmektedir (39). D vitamini ve türevleri de Tc-99m-metilendifosfonat'nin (Tc-99m-MDP) kemiklerdeki tutulumu değiştirebilmektedir. Görüntümeden 8-19 gün önce etidronat ve D vitamininin kullanımı kesilmelidir. Bununla beraber alendronat, pamidronat, inkandronat ve klodronat gibi diğer bisfosfonatlar ile böyle bir etki görülmemiştir (40-43).

İntramusküler demir dekstranın Tc-99m-MDP'nin biyodağılımını değiştirdiği ile ilgili pek çok rapor yayınlanmıştır. Tc-99m-MDP'nin iskelet boyunca lokalize

olması gerekirken intramusküler demir dekstran ile eş zamanlı kullanıldığında enjeksiyon bölgesinde yaygın bir aktivite konsantrasyonu görülmektedir ve sonuçta tümörlerin iskelet sintigrafisinde görüntüleme sonuçları etkilenmektedir (12,44). Fakat klinikte güncel yaklaşımlar doğrultusunda intramusküler demir enjeksiyonu tercih edilen bir uygulama değildir.

Spirinolakton gibi jinekomastiye neden olan bazı ilaçların kullanımı Tc-99m-MDP'nin meme dokusunda tutulumunun artmasına neden olabilir. Nefrotoksik etkileri nedeni ile siklofosamid, metotreksat, gentamisin, amfoterasin, vinkristin ve doksorubusin gibi sitotoksik ilaçlar Tc-99m-MDP renal retansiyonunu artırır. Kortikosteroidler, Tc-99m-MDP'nin kemik tutulumunu azaltmaktadır (8).

Sr-89 klorit ve ibrutinib birlikte kullanımının aditif miyelosüpresif etkilere neden olabileceğinden birlikte kullanımlarında hastaların yakından takibi önerilmektedir. Kemik bağlama bölgelerinin kalsiyum ile doygunluğu, Sr-89 klorit alımını azaltabilir. Kalsiyum içeren multivitamin ve gıda takviyeli ile aynı anda kullanılmamalıdır (8).

Somatostatin Analog Radyoligandları

Teranostik yaklaşımda bir sonraki büyük adım nöroendokrin tümörlü (NET'li) hastalar için somatostatin reseptör hedefleme ajanlarının geliştirilmesi ile atılmıştır. 1994 yılında klinik kullanımı onaylı görüntüleme ajanı olan İndiyum-111 (In-111) pentetrotid'in geliştirilmesiyle somatostatin reseptör-2'yi özgül olarak hedefleyen somatostatin analog peptitlerin In-111'in NET hücrelerine hedeflendirilmiş olarak bağlanması sağlamıştır (45). Bu tedavi peptit reseptör radyonüklid tedavisi (PRRT) olarak adlandırılmıştır. Fakat In-111 pentetrotid uygulamada yüksek radyoaktivite içermesine rağmen orta düzeyde etkililik göstermiştir ve yüksek maliyeti bir dezavantajdır. Bu sınırlı etkinlik sebebi ile hedef moleküle tetraazasiklododekan tetraasetik asit (DOTA) gibi makrosiklik şelatörlere bağlanan β yayıcılara [İtriyum-90 (Y-90) ve Lu-177] ilgi artmıştır (46-48). Çeşitli ligandlar arasında [DOTA Phe1-Tyr3-oktreotid (DOTATOC), DOTATATE, DOTA NaI³-oktreotid (DOTANOC)] Lu-177 işaretli bileşikler yüksek cevap oranları, Y-90 peptitlerine kıyasla γ görüntüleme olasılığı ve azalmış toksisite gibi avantajları sayesinde hızla yaygın kullanım kazanmıştır. NETTER-1 çalışmasının çığır açıcı sonuçları ışığında Lu-177 DOTATATE Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (U.S. Food and Drug Administration - FDA) tarafından onaylanmıştır ve PRRT'nin ilk kullanımından yaklaşık 25 yıl sonra lokal olarak ilerlemiş ve/veya inoperabl

somatostatin reseptörü pozitif gastroenteropankreatik NET'li hastaların bakım standartlarında önemli iyileşmeler sağlanmıştır (48-50). FDA, somatostatin reseptörü pozitif olan yetişkin ve pediatrik NET'li hastalarda tümörlerin PET tabanlı görüntülenmesi için Ga-68 DOTATATE'ı da onaylamıştır. Ga-68 DOTATATE veya Ga-68 DOTATOC ve Lu-177 DOTATATE'in radyoteranostik ortaklığı ile "gördüğünü tedavi et" paradigması gerçeğe dönüşmüştür (48).

Olası İlaç Etkileşmeleri

Miyosit nekrozuna spesifik olan In-111 etiketli antimiyozin, kalp krizi, miyokardit ve kardiyak reddini belirlemede kullanılmıştır. Doksorubisin gibi kardiyotoksik kemoterapötik ilaçların miyokartta ilaçların alımını artırdığı bilinmektedir (51). Buna ek olarak doksorubisin ile In-111 işaretli antimiyozin kullanımı sonucunda böbreklerden alımın azaldığı gösterilmiştir (52).

Karsinoid sendromda tedavi edici ajan olarak kullanılan işaretlenmemiş oktrotid gibi somatostatin analogları In-111 pentetrotid ile birlikte kullanıldığında reseptör için yarışmaya girerler ve sonuçta yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkabilir (11,53).

Lanreotid, oktrotid, pasireotid ve somatostatin asetat gibi somatostatin analoglarının Ga-68 DOTATATE veya Ga-68 DOTATOC ile aynı somatostatin reseptörlerine bağlanmak için yarışmaya girmesi nedeni ile radyofarmasötiklerle eş zamanlı kullanımına bağlı olarak radyofarmasötiklerin dokulara alımını önleyeceğini ve görüntüleme sonuçlarının etkileneceği belirtilmektedir. Ga-68 DOTATATE veya Ga-68 DOTATOC ile PET uzun etkili somatostatin analogları kullanılmadan hemen önce yapılmalıdır, bununla beraber kısa etkili somatostatin analogları görüntülemeden 24 saat öncesine kadar kullanılabilir (54,55). Buna karşılık bazı çalışmalarda lanreotid ve oktrotid gibi uzun etkili somatostatin analoglarının Ga-68-DOTATATE'ın dokulara alımını etkilemediği dolayısı ile görüntüleme sonuçlarını değiştirmedeği belirtilmektedir (56-58).

Kortikosteroidlerin somatostatin alt tip 2 reseptörlerinin ekspresyonunu azaltabileceği ve bu sebeple Ga-68 DOTATATE ile görüntüleme öncesinde özellikle yüksek doz kortikosteroidlerin tekrar eden kullanımlarının yanlış negatif görüntüleme sonuçlarına sebebiyet verebileceği belirtilmektedir (55).

Bazı amino asit solüsyonları (Primene®) ile Lu-177 DOTATATE infüzyonunun Lu-177 DOTATATE'in farmakokinetiği üzerinde önemli bir etkisi olduğu

gösterilmiştir. Eliminasyonunu artırarak toplam maruziyetinin azalması ile ilişkilidir ve bu da tedavi uyarlaması için önemli klinik çıkarımlara neden olabilir (59).

Prostat Kanseri Tedavisinde Prostat Spesifik Membran Antijeni (PSMA) Radyoligandları

Prostat kanseri hücrelerinde yüksek miktarda eksprese edilen glikoprotein olan prostat spesifik membran antijeni (PSMA) prostat kanserinin teşhisi için optimum bir görüntüleme hedefidir (60). Başlangıç kesin tedavisi adayı olan metastaz şüpheli prostat kanserli hastalar ile hastalık nüks şüphesi bulunan hastalar için iki PSMA PET ajanı F-18-(2-(3-(1-karboksi-5-[(6-F-18-floropiridin-3-karbonil)-amino]-penti)-üreido)-pentandioik asit) (F-18-DCFpYL) ve Ga-68 PSMA-11 FDA tarafından onaylanmıştır. PSMA PET, birincil hastalık evrelemesi, radikal prostatektomi veya radyoterapiden sonra sürekli yüksek serum prostat spesifik antijen düzeyleri olan hastalarda hastalık nüksünün veya kalıcılığının saptanmasında ve lokalizasyonunda, hastalık ilerlemesini belgelemek ve Lu-177 PSMA-617 uygulaması için hasta seçiminde kullanılmak üzere klinik pratik kılavuzlarda yer almaktadır (48,61,62). Mart 2022'de FDA, Ga-68 PSMA-11 PET görüntüleme ile belirlendiği üzere PSMA pozitif metastatik kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalar için Lu-177 PSMA-617'yi onaylamıştır (48).

Olası İlaç Etkileşmeleri

Androjen yoksunluğu tedavisinde kullanılan ilaçların (ARI) (abirateron, apalutamit, bikalutamid, setroreliks, enzalutamid, flutamid, ganireliks, goserelin, leuprolide, nafarelin, nilutamide, triptorelin), prostat kanserinde Ga-68 PSMA-1 hücre içine alımında değişikliklere (yaklaşık 7 kat daha fazla alım) neden olabileceği gösterilmiştir. Bu ilaçların galyum performansı üzerindeki etkisinin mekanizması henüz net olmasa da testosteron aracılığı ile PSMA proteininin sentezinin regülasyonuna bağlı olması muhtemeldir. Kastrasyona dirençli bir durumda, ARI'lar tarafından maksimum düzenleme için optimum zaman çerçevesi 9-14 gün arasında değişebilir (63,64). Aktif D vitamini tarafından PSMA'nın ekspresyonunun azaldığı gözlemlenmiştir, ancak mekanizmanın ne olduğu ve D vitamini ile aşağı regülasyonun AR proteininin yukarı regülasyonu ile korele olup olmadığı hala net değildir (63).

Sonuç

Bireyler arasında görülen genetik farklılıkların, aynı bireyde görülen ama farklı hücre gruplarından köken alan kanser heterojenitesinin, kanserlerin farklı alt tiplerinin ve daha pek çok bireysel ve moleküler farklılığın tedavi başarısını kayda değer şekilde etkilediği gösterilmiştir. Teşhis ve tedaviyi eş zamanlı sağlayan, kişiselleştirilmiş terapiyi odağına alan teranostik bilimi ve klinikteki uygulamaları ile özellikle onkoloji alanında tedavi başarısında dikkat çekici bir artış olmuştur. Tedavi süresince organ toksisitesinin kontrolü, prognoz tahmini ve palyatif bakımın iyileştirilmesi gibi kazanılan önemli avantajlar tedavi sürecinin daha iyi yönetilmesini sağlamış ve hasta refahını artırmıştır. Sayısız avantajının yanı sıra teranostik radyofarmasötikler ile ilgili problemlerden biri tedavi sürecine ve görüntüleme sonuçlarının doğruluğuna etki edebilecek olan biyodağılımlarında kullanılan diğer ilaçlara bağlı değişimlerdir. Teranostik radyofarmasötiklerin klinik kullanımı sırasında biyodağılımda ilaca bağlı değişikliklerin yönetilmesinde potansiyel etkileşimleri, mekanizmalarını, olası sonuçlarını ve bu etkileşimlerin nasıl elimine edilebileceğini bilmek klinisyenlere doğru hasta ve tedavi seçiminde, görüntüleme sonuçlarının yorumlanması ve tedaviye verilen cevabın değerlendirilmesinde avantaj sağlayacak, böylelikle doğru teşhis ve tedavi ile hasta güvenliği ve refahı artacaktır.

Kaynaklar

- Hricak H. Oncologic imaging: a guiding hand of personalized cancer care. *Radiology* 2011;259:633-640.
- Jadvar H, Chen X, Cai W, Mahmood U. Radiotheranostics in Cancer Diagnosis and Management. *Radiology* 2018;286:388-400.
- Funkhouser J. Reinventing pharma: the theranostic revolution. *Current Drug Discovery* 2002;(AUG.):17-19.
- Gomes Marin JF, Nunes RF, Coutinho AM, et al. Theranostics in Nuclear Medicine: Emerging and Re-emerging Integrated Imaging and Therapies in the Era of Precision Oncology. *Radiographics* 2020;40:1715-1740.
- Shende P, Gandhi S. Current strategies of radiopharmaceuticals in theranostic applications. *J Drug Deliv Sci Technol* 2021;64:102504.
- Hevesy G. The Absorption and Translocation of Lead by Plants: A Contribution to the Application of the Method of Radioactive Indicators in the Investigation of the Change of Substance in Plants. *Biochem J* 1923;17:439-445.
- Czernin J, Sonni I, Razmaria A, Calais J. The Future of Nuclear Medicine as an Independent Specialty. *J Nucl Med* 2019;60(Suppl 2):3S-12S.
- Vallabhajosula S, Killeen RP, Osborne JR. Altered biodistribution of radiopharmaceuticals: role of radiochemical/pharmaceutical purity, physiological, and pharmacologic factors. *Semin Nucl Med* 2010;40:220-241.
- Lentle BC, Scott JR, Noujaim AA, Jackson FI. Iatrogenic alterations in radionuclide biodistributions. *Semin Nucl Med* 1979;9:131-143.
- Hladik WB 3rd, Nigg KK, Rhodes BA. Drug-induced changes in the biologic distribution of radiopharmaceuticals. *Semin Nucl Med* 1982;12:184-218.
- Hesslewood S, Leung E. Drug interactions with radiopharmaceuticals. *Eur J Nucl Med* 1994;21:348-356.
- Sampson CB. Adverse reactions and drug interactions with radiopharmaceuticals. *Drug Saf* 1993;8:280-294.
- Sampson CB, Cox PH. Effect of patient medication and other factors on the biodistribution of radiopharmaceuticals, in Sampson CB (ed). *Textbook of Radiopharmacy, Theory and Practice*. 2nd Edition. Amsterdam, Gordon: Breach Science Publishers; 1994. pp 215-227.
- Tannenbaum C, Sheehan NL. Understanding and preventing drug-drug and drug-gene interactions. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2014;7:533-544.
- Lentle, B., Attariwila, R., Lyster, D. Drug-Induced Changes in Radiopharmaceutical Biodistributions. *Correspondence Continuing Education Courses for Nuclear Pharmacists and Nuclear Medicine Professionals*; 2004.
- Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med* 2012;42:164-170.
- Seidlin SM, Marinelli LD, Oshry E. Radioactive iodine therapy; effect on functioning metastases of adenocarcinoma of the thyroid. *J Am Med Assoc* 1946;132:838-847.
- Silberstein EB, Alavi A, Balon HR, et al. The SNMMI practice guideline for therapy of thyroid disease with ¹³¹I. *J Nucl Med* 2012;53:1633-1651.
- Intenzo CM, Dam HQ, Manzone TA, Kim SM. Imaging of the thyroid in benign and malignant disease. *Semin Nucl Med* 2012;42:49-61.
- Yordanova A, Eppard E, Kürpig S, et al. Theranostics in nuclear medicine practice. *Onco Targets Ther* 2017;10:4821-4828.
- Drude N, Tienken L, Mottaghy FM. Theranostic and nanotheranostic probes in nuclear medicine. *Methods* 2017;130:14-22.
- Sisson JC, Yanik GA. Theranostics: evolution of the radiopharmaceutical meta-iodobenzylguanidine in endocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2012;42:171-184.
- Parisi MT, Eslamy H, Park JR, Shulkin BL, Yanik GA. ¹³¹I-Metaiodobenzylguanidine Theranostics in Neuroblastoma: Historical Perspectives; Practical Applications. *Semin Nucl Med* 2016;46:184-202.
- Sternthal E, Lipworth L, Stanley B, Abreau C, Fang SL, Braverman LE. Suppression of thyroid radioiodine uptake by various doses of stable iodide. *N Engl J Med* 1980;303:1083-1088.

25. Santos-Oliveira R. Radiopharmaceutical drug interactions. *Rev Salud Publica (Bogota)* 2008;10:477-487.
26. Park JT 2nd, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rhTSH scanning in patients taking levothyroxine. *Thyroid* 2004;14:57-63.
27. Tuttle MR. Differentiated thyroid cancer: Radioiodine treatment. Ross DS, editor., *EDec J*, deputy editor. Sep 09, 2022.
28. Pala Kara Z. Radyofarmasötiklerde İlaç Etkileşimleri. İçinde: *Uygulamalı Temel Radyofarmasi*. Editörler Ünak P, Durmuş Altun G, Teksöz S, Biber Müftüleri Z. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2017. sayfa. 89-99.
29. Li JH, He ZH, Bansal V, Hennessey JV. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016;84:3-12.
30. Jacobson AF, Travin MI. Impact of medications on mIBG uptake, with specific attention to the heart: Comprehensive review of the literature. *J Nucl Cardiol* 2015;22:980-993.
31. Solanki KK, Bomanji J, Moyes J, Mather SJ, Trainer PJ, Britton KE. A pharmacological guide to medicines which interfere with the biodistribution of radiolabelled meta-iodobenzylguanidine (MIBG). *Nucl Med Commun* 1992;13:513-521.
32. Kratochwil C, Haberkorn U, Giesel FL. Radionuclide Therapy of Metastatic Prostate Cancer. *Semin Nucl Med* 2019;49:313-325.
33. Murphy KJ, Line BR, Malfetano J. Etidronate therapy decreases the sensitivity of bone scanning with methylene diphosphonate labelled with technetium-99m. *Can Assoc Radiol J* 1997;48:199-202.
34. Hommeyer SH, Varney DM, Eary JF. Skeletal nonvisualization in a bone scan secondary to intravenous etidronate therapy. *J Nucl Med* 1992;33:748-750.
35. DeMeo JH, Balseiro J, Cole TJ. Etidronate sodium therapy--a cause of poor skeletal radiopharmaceutical uptake. *Semin Nucl Med* 1991;21:332-334.
36. Sandler ED, Parisi MT, Hattner RS. Duration of etidronate effect demonstrated by serial bone scintigraphy. *J Nucl Med* 1991;32:1782-1784.
37. Krasnow AZ, Collier BD, Isitman AT, Hellman RS, Ewey D. False-negative bone imaging due to etidronate disodium therapy. *Clin Nucl Med* 1988;13:264-267.
38. Ziewacz JT, Slavin JD Jr, Spencer RP. Unusual scintigraphic findings in a case of treated monostotic Paget's disease. *Clin Nucl Med* 1988;13:93-95.
39. Draximage MDP (technetium Tc 99m medronate) [product monograph]. Kirkland, Quebec, Canada: Jubilant DraxImage Inc; May 2022.
40. Carrasquillo JA, Whatley M, Dyer V, Figg WD, Dahut W. Alendronate does not interfere with 99mTc-methylene diphosphonate bone scanning. *J Nucl Med* 2001;42:1359-1363.
41. Koizumi M, Ogata E. Bisphosphonate effect on bone scintigraphy. *J Nucl Med* 1996;37:401.
42. Macro M, Bouvard G, Le Gangneux E, Colin T, Loyau G. Intravenous aminohydroxypropylidene bisphosphonate does not modify 99mTc-hydroxymethylene bisphosphonate bone scintigraphy. A prospective study. *Rev Rhum Engl Ed* 1995;62:99-104.
43. Pecherstorfer M, Schilling T, Janisch S, et al. Effect of clodronate treatment on bone scintigraphy in metastatic breast cancer. *J Nucl Med* 1993;34:1039-1044.
44. Mazzole AC, Barker MM, Belliveau RE. Accumulation of tc-99m-diphosphonate at sites of intramuscular iron therapy. *J Nucl Med Tech* 1976;4:133-135.
45. de Herder WW, Kwekkeboom DJ, Valkema R, et al. Neuroendocrine tumors and somatostatin: imaging techniques. *J Endocrinol Invest* 2005;28(11 Suppl International):132-136.
46. Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med* 2002;32:123-132.
47. Smit Duijzentkunst DA, Kwekkeboom DJ, Bodei L. Somatostatin Receptor 2-Targeting Compounds. *J Nucl Med* 2017;58(Suppl 2):54S-60S.
48. Bodei L, Herrmann K, Schöder H, Scott AM, Lewis JS. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities. *Nat Rev Clin Oncol* 2022;19:534-550.
49. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125-135.
50. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With 177Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:2578-2584.
51. Estorch M, Carrió I, Berná L, et al. Indium-111-antimyosin scintigraphy after doxorubicin therapy in patients with advanced breast cancer. *J Nucl Med* 1990;31:1965-1969.
52. Carrió I, Lopez-Pousa J, Duncker D. Comparison of cardiotoxicity by in-111 antymyosin studies: bolus administration versus continuous infusion of doxorubicin. *Eur J Nucl Med* 1993;20:833-834.
53. Dörr U, Räth U, Sautter-Bihl ML, et al. Improved visualization of carcinoid liver metastases by indium-111 pentetreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue. *Eur J Nucl Med* 1993;20:431-433.
54. Ga 68 dotatoc [prescribing information]. Iowa City, IA: UIHC - PET Imaging Center; August 2019.
55. Netspot (gallium Ga 68 dotatate) [prescribing information]. New York, NY: Advanced Accelerator Applications USA Inc; June 2016.
56. Aalbersberg EA, de Wit-van der Veen BJ, Versleijen MWJ, et al. Influence of lanreotide on uptake of 68Ga-DOTATATE in patients

- with neuroendocrine tumours: a prospective intra-patient evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:696-703.
57. Ayati N, Lee ST, Zakavi R, et al. Long-Acting Somatostatin Analog Therapy Differentially Alters ⁶⁸Ga-DOTATATE Uptake in Normal Tissues Compared with Primary Tumors and Metastatic Lesions. *J Nucl Med* 2018;59:223-227.
 58. Haug AR, Rominger A, Mustafa M, et al. Treatment with octreotide does not reduce tumor uptake of (⁶⁸Ga-DOTATATE as measured by PET/CT in patients with neuroendocrine tumors. *J Nucl Med* 2011;52:1679-1683.
 59. Lambert M, Dierickx L, Brillouet S, Courbon F, Chatelut E. Comparison of Two Types of Amino Acid Solutions on ¹⁷⁷Lu-Dotatate Pharmacokinetics and Pharmacodynamics in Patients with Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Curr Radiopharm* 2022;15:164-172.
 60. Barbosa FG, Queiroz MA, Nunes RF, et al. Revisiting Prostate Cancer Recurrence with PSMA PET: Atlas of Typical and Atypical Patterns of Spread. *Radiographics* 2019;39:186-212.
 61. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU Guidelines: Prostate Cancer, <https://uroweb.org/guideline/prostate-cancer/> (2001).
 62. NCCN. Recently Updated Guidelines, <https://www.nccn.org/guidelines/recently-published-guidelines> (2022).
 63. van der Gaag S, Bartelink IH, Vis AN, Burchell GL, Oprea-Lager DE, Hendrikse H. Pharmacological Optimization of PSMA-Based Radioligand Therapy. *Biomedicines* 2022;10:3020.
 64. Locametz (gallium Ga 68 PSMA-11) [prescribing information]. Millburn, NJ: Advanced Accelerator Applications USA Inc; March 2022.