



Klinik Öncesi SPECT ve PET Görüntüleme Sistemlerinin Teranostik Radyofarmasötik Geliştirme Süreçlerindeki Rolü

The Role of Preclinical SPECT and PET Imaging Systems in Theranostic Radiopharmaceutical Development Processes

Çiğdem Soydal

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Öz

Teranostik konsepti, aynı moleküler hedefe yönelik tanısal ve terapötik radyofarmasötiklerin entegrasyonu ile kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarında devrim yaratmıştır. Yeni teranostik ajanların laboratuvarından kliniğe (translasyonel) aktarılmasında, küçük hayvan modelleriyle yapılan klinik öncesi (preklinik) moleküler görüntüleme çalışmaları kritik bir eşiktir. Bu derlemede, yeni radyofarmasötik geliştirme süreçlerinde klinik öncesi mikro-tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve mikro-pozitron emisyon tomografi (PET) sistemlerinin rasyonel kullanım alanları, metodolojik standartları ve literatürdeki güncel translasyonel başarı öyküleri incelenmiştir. Teranostik çiftlerin geliştirilmesinde mikro-görüntüleme; *in vivo* stabilitenin gösterilmesi, biyodağılımın haritalanması, tümör kinetiğinin belirlenmesi ve kritik organ dozimetrisinin hesaplanması amacıyla kullanılmaktadır. Görüntüleme protokollerinin optimizasyonu (dinamik vs. seri statik), cihaz kalibrasyonları, yüksek spesifik aktivite gereksinimi, enjeksiyon rotaları (intravenöz, intraperitoneal, intranasal) ve anestezi ajanlarının farmakokinetik üzerindeki etkileri klinik öncesi standardizasyonun temel taşlarını oluşturmaktadır. Literatürde prostat spesifik membran antijeni (PSMA) (PSMA-

Abstract

The theranostic concept has revolutionized personalized medicine by integrating diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals targeted at the same molecular biomarker. Preclinical small-animal molecular imaging is a critical checkpoint in translating novel theranostic agents from bench to bedside. This review evaluates the rational applications, methodological standards, and recent translational success stories of preclinical micro-single-photon emission computed tomography (SPECT) and micro-positron emission tomography (PET) systems in the development of novel radiopharmaceuticals. Micro-imaging in theranostic development is utilized to demonstrate *in vivo* stability, map biodistribution, determine tumor kinetics, and estimate critical organ dosimetry. Optimization of imaging protocols (dynamic vs. serial static), system calibrations, the necessity of high specific activity, injection routes (intravenous, intraperitoneal, intranasal), and the impact of anesthetic agents on pharmacokinetics constitute the cornerstones of preclinical standardization. In the literature, the role of these preclinical phases is prominent in the clinical translation of prostate-specific membrane antigen (PSMA) (PSMA-617) and fibroblast activation protein (FAP) (FAPI-46) targeted agents,

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Çiğdem Soydal, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

E-posta: csoyda1@yahoo.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-6199-8551

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Soydal Ç. The role of preclinical SPECT and PET imaging systems in theranostic radiopharmaceutical development processes. Nucl Med Semin. 2026;12:128-133



Copyright© 2026 Yazar(lar). Türkiye Nükleer Tıp Derneği adına Galenos Yayınevi tarafından yayımlanmıştır. Creative Commons Atıf-GayriTicari 4.0 Uluslararası (CC BY-NC 4.0) Uluslararası Lisansı ile lisanslanmış, açık erişimli bir makaledir.

Copyright© 2026 The Author(s). Published by Galenos Publishing House on behalf of Turkish Society of Nuclear Medicine. This is an open access article under the Creative Commons AttributionNonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0) License.

617) ve fibroblast aktivasyon proteini (FAP) (FAPI-46) hedefli ajanların klinik başarıya ulaşmasında bu klinik öncesi basamakların rolü büyüktür; günümüzde ise insan trofoblast hücre yüzey antijeni 2 ve Nectin-4 gibi yeni nesil hedefler öne çıkmaktadır. Klinik öncesi PET ve SPECT görüntüleme, potansiyel teranostik ajanların *in vivo* davranışlarını insan öncesi aşamada öngören en güvenilir yöntemlerdir. Erken evrede saptanan *in vivo* instabilite durumları (örneğin, serbest iyot-124 ayrışması gibi) gereksiz insan çalışmalarını önlerken, başarılı klinik öncesi tasarımlar geleceğin rutin klinik ajanlarının kapısını aralamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Teranostik, klinik öncesi görüntüleme, mikro-PET, mikro-SPECT, radyofarmasötik geliştirme, biyodağılım

while novel targets such as Trop-2 and Nectin-4 are currently emerging. Preclinical PET and SPECT imaging are the most reliable modalities to predict the *in vivo* behavior of potential theranostic agents prior to human translation. Early detection of *in vivo* instability (e.g., free iodine-124 detachment) prevents futile clinical trials, whereas successful preclinical designs pave the way for future routine clinical agents.

Keywords: Theranostics, preclinical imaging, micro-PET, micro-SPECT, radiopharmaceutical development, biodistribution

Giriş

Teranostik terimi, İngilizce tedavi (*therapy*) ve tanı (*diagnosis*) kelimelerinin birleşiminden türetilmiş olup, aynı moleküler hedefe bağlanan tanısal ve terapötik radyofarmasötiklerin hastalık yönetiminde eş zamanlı veya ardışık olarak kullanılmasını ifade eder. Bu kavram doğrultusunda, öncelikle gerçekleştirilen moleküler görüntüleme ile hedeflenen reseptörün tümör dokusundaki ekspresyon düzeyi ve hastalığın anatomik yaygınlığı nesnel olarak değerlendirilir. Elde edilen görüntüleme verileri sayesinde, aynı hedefe bağlanacak olan tedavi radyofarmasötığının tümörde ne düzeyde tutulum göstereceği önceden öngörülebilmektedir. Böylelikle teranostik yaklaşım, tedavi etkinliğinin henüz uygulama aşamasına geçilmeden tahmin edilmesine ve dolayısıyla tedavinin kişiselleştirilmesine olanak tanır. Tanısal aşamayı takiben, aynı hedefi rehber edinen beta (β) veya alfa (α) yayıcı terapötik radyonüklidler ile hedefe yönelik tedavi uygulanır.

Günümüzde teranostik konseptine dayalı yeni radyofarmasötiklerin geliştirilmesi süreci ivme kazanarak devam etmektedir (1,2). Bu moleküllerin geliştirilme ve translasyonel tıp aşamalarında, klinik öncesi (preklinik) tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) sistemleri ile yürütülen küçük hayvan görüntüleme çalışmaları kritik bir yer teşkil etmektedir. Bu derleme makalesinde, klinik öncesi SPECT ve PET sistemlerinin yeni ajan geliştirme süreçlerinin hangi aşamalarında ve ne şekilde kullanılabileceği güncel literatür ışığında özetlenmiştir.

Yeni Radyofarmasötik Geliştirme Süreçleri ve *In Vitro/In Vivo* Değerlendirmeler

Teranostik amaçla kullanılacak yeni radyofarmasötiklerin geliştirilme sürecinde ilk adım; tümör hücresinde veya tümör mikroçevresinde uygun bir biyobelirtecini (hedefin) seçilmesi ve bu hedefe yüksek afinite ile bağlanabilecek sentetik bir ligandın üretilmesidir. Sonraki aşamada bu ligand, uygun bir gama (γ) veya pozitron (β^+) yayıcı radyonüklid ile işaretlenir. Laboratuvar ortamında radyokimyasal saflığı ve stabilitesi doğrulanan bu potansiyel görüntüleme ajanının, hücrel çalışmalar aracılığıyla *in vitro* ortamda hücre içi stabilitesi ve hedef reseptöre bağlanma kinetiği değerlendirilir (3,4).

Tüm bu basamakları başarıyla tamamlayan yeni bir görüntüleme radyofarmasötığının bir sonraki test ortamı, uygun hayvan modelleri üzerinde gerçekleştirilecek SPECT veya PET görüntülemeleridir. Bu aşamada; ajanın fizyolojik biyodağılımı, olası toksisiteye veya yan etkilere yol açabilecek hedef dışı organ tutulumları ve nihayetinde farklı tümör modellerindeki tutulum düzeyleri ile tümör-arka plan oranları kantitatif olarak analiz edilebilir. Geliştirilen radyofarmasötik bir gama yayıcı radyonüklid içeriyorsa mikro-SPECT, bir pozitron yayıcı radyonüklid içeriyorsa mikro-PET görüntüleme modalitesi tercih edilmelidir.

Teranostik geliştirme sürecindeki bir sonraki basamak ise teranostik çiftin tedavi bileşeninin tasarlanmasıdır. Bu aşamada, aynı hedefe bağlanan ligand bu kez beta veya alfa yayıcı terapötik radyonüklidler ile işaretlenir. Tedavi radyofarmasötığının terapötik etkinliğinin öngörülmesi sürecinde, *ex vivo* biyodağılım ve diseksiyon çalışmalarının

yanı sıra, eğer kullanılan terapötik radyonüklid eş zamanlı bir gama bozunumu da sergiliyorsa [örneğin, lutesyum-177 (^{177}Lu) gibi], mikro-SPECT görüntüleme çalışmalarından yararlanır. Bu çalışmalarda temel amaç; radyofarmasötüğün *in vivo* biyodağılımını belirlemek, kritik organların soğurduğu dozları hesaplamak ve ajanın tümördeki kalış süresini (retansiyonunu) saptayarak terapötik açıdan yeterli tümör dozlarına ulaşılmasını araştırmaktır (4,5).

Yeni bir teranostik çiftin geliştirilmesi süreçlerinde mikro-SPECT ve mikro-PET çalışmalarının temel kullanım amaçları şu şekilde sıralanabilir:

- *In vivo* biyodağılımın kantitatif olarak değerlendirilmesi,
- *In vivo* kimyasal ve metabolik stabilitenin izlenmesi,
- Terapötik etkinliğin ve tümör kinetiğinin öngörülmesi,
- Kritik organ ve tümör dozimetri çalışmalarının yürütülmesi.

Görüntüleme Protokollerinin Optimizasyonu ve Zaman Faktörü

Teranostik çiftlerin geliştirilmesi aşamasında, yeni görüntüleme radyofarmasötüğünün tümörde optimal tutulum gösterdiği zaman diliminin belirlenmesi ve net biyodağılım profilinin ortaya konulabilmesi amacıyla, kullanılan radyonüklidin fiziksel yarı ömrü ve ligandinin biyolojik yarı ömrü göz önünde bulundurulmalıdır. Bu doğrultuda dinamik görüntüleme protokollerinin veya farklı zaman dilimlerinde gerçekleştirilen seri (çok zamanlı) statik görüntülemelerin yapılması gereklidir.

Örneğin, insan trofoblast hücre yüzey antijeni 2 (Trop-2)'ye bağlanan monoklonal antikör yapısındaki bir ligandinin, uzun fiziksel yarı ömre sahip bir radyonüklid ile işaretlenmesiyle elde edilen ^{64}Cu -NO-TA-hIMB1636 molekülünün mikro-PET çalışmasında; tümördeki tutulum düzeyini ve tümörde kalış süresini doğru değerlendirebilmek adına enjeksiyon sonrası 4., 24. ve 48. saatlerde seri görüntüler alınmıştır (5). Bu geniş zaman aralığı, hem radyonüklidin fiziksel yarı ömrünün hem de monoklonal antikörün hedef reseptöre uzun süreli bağlanma ve klerens potansiyelinin bir gerekliliğidir.

In vivo Stabilitenin Kritik Önemi ve Başarısız Adayların Elenmesi

In vitro ortamda stabilitesi kanıtlanmış yeni bir radyofarmasötüğün *in vivo* sistemlerde de yapı bütünlüğünü koruyup koruyamadığının belirlenmesi, klinik öncesi görüntülemenin en hayati amaçlarından

biridir. Geliştirilen ajan *in vivo* ortamda hızla metabolize olur veya kimyasal modifikasyona uğrarsa, hedef reseptöre bağlanma afinitesi dramatik şekilde düşecek ve tanılabilir/tedavi edici etkinliği azalacaktır. Daha da önemlisi, bağından ayrılan serbest radyonüklidler veya ortaya çıkan farklı metabolitler, sağlıklı dokularda birikerek istenmeyen toksisitelere yol açabilir.

Bu duruma çarpıcı bir örnek olarak, yazarların daha önce *in vitro* ortamda yüksek stabilitesini gösterdikleri iyot-124 (^{124}I) ile işaretli altın nanopartiküllerin, bir ksenograft fare modelinde *in vivo* stabilitesini değerlendirdikleri çalışma verilebilir. Enjeksiyon sonrası alınan seri mikro-PET görüntülerinde, 20. dakikadan itibaren hayvanların tiroid bezinde ve karaciğerinde serbest ^{124}I ayrışmasına bağlı belirgin bir radyoaktivite birikimi izlenmiştir (6). Bu bulgu, nanopartikül ile ^{124}I arasındaki bağın *in vivo* koşullarda stabil olmadığını net bir şekilde ortaya koymuştur. Klinik öncesi görüntüleme sayesinde elde edilen bu olumsuz veri doğrultusunda, söz konusu nanopartikülün insanlarda ilk uygulama (faz) çalışmalarına geçilmemiş; böylece hem kaynak israfı hem de potansiyel bir klinik risk erkenden önlenmiştir.

Klinik Öncesi Merkezlerde Standardizasyon ve Metodolojik Esaslar

Teranostik geliştirme sürecinde mikro-PET ve mikro-SPECT çalışmalarına yeni başlayacak olan merkezlerde belirli metodolojik standartların sağlanması, verilerin güvenilirliği açısından büyük önem arz etmektedir. Aksi takdirde, klinik translayon aşamasında yetersiz veri setlerine veya yanlış yorumlamalara yol açacak sonuçlara ulaşılması kaçınılmazdır.

1. Cihaz Kalibrasyonu ve Fantom Çalışmaları: Kullanılacak görüntüleme sisteminin, söz konusu radyofarmasötüğün içerdiği spesifik radyonüklid için çapraz kalibrasyonunun yapılmış olması ve duyarlılık/çözünürlük analizlerinin fantom çalışmaları ile doğrulanması kritik bir öneme sahiptir. Bu standardizasyon, özellikle hipofiz ve tiroid gibi milimetrik küçük organlardaki fizyolojik tutulumların ve küçük tümör odaklarının doğru kantifiye edilmesi açısından vazgeçilmezdir.

2. Doz ve Spesifik Aktivite Seçimi: Uygulanacak radyofarmasötik dozu ve görüntüleme protokolleri, literatürdeki benzer kimyasal yapıdaki ajanlar referans alınarak tasarlanmalıdır. Deney hayvanlarına güvenle uygulanabilecek intravenöz enjeksiyon hacimleri oldukça sınırlı olduğundan (örneğin, fareler için maksimum 100-200 μL), hayvanı kütleli (soğuk ligand) olarak satüre

etmeden yeterli radyoaktiviteyi (sıcak ligand) enjekte edebilmek adına yüksek spesifik aktivitelerin (molar aktivite) tercih edilmesi gerekmektedir.

3. Farmakokinetik ve Biyodağılım Analizleri:

Biyodağılımın ve organ klerenslerinin net gösterilebilmesi için ideal protokol; enjeksiyon sonrasındaki ilk 1 saatlik süreçte kesintisiz dinamik görüntüleme yapmak, ardından daha geç zaman dilimlerinde statik görüntülerle süreci desteklemektir. Dinamik görüntüleme; emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon süreçlerini gerçek zamanlı izlemek ve dolaşımdan hızlı temizlenen ajanların tanınabilir performansını saptamak için idealdir. Monoklonal antikorlar gibi uzun yarı ömre sahip makromoleküller için ise geç statik görüntüler daha rasyoneldir. Görüntüleme sekanslarının tamamlanmasının ardından, hayvanların sakrifikasyonu ve organ diseksiyonu (*organ harvesting*) yapılarak gama sayıcılarla (*gamma counter*) gerçekleştirilen ölçümler, görüntülemekten elde edilen kantitatif verilerin doğrulanmasını [gerçek yüzde enjekte edilen doz/gram (%ID/g) değerlerini] sağlar. Ek olarak, belirli zamanlarda alınan kan ve idrar örneklerinin kütle spektrometrisi, florometri, spektrofotometri veya gama sayıcılar ile analizi, dolaşımdan temizlenme kinetiğini ve üriner/hepatobilyer atılım dinamiklerini aydınlatır.

4. Enjeksiyon Teknikleri:

Teranostik ajan çalışmalarında standart yaklaşım intravenöz bolus enjeksiyondur. Ancak özellikle nörolojik reseptör çalışmalarında radyofarmasötik plazmada kararlı bir konsantrasyonda kalması isteniyorsa sürekli infüzyon protokolleri gerekebilir. İntranazal veya retro-orbital uygulamalarda lokal doku hasarını ve hacim yükünü önlemek için spesifik aktivite optimize edilmelidir.

Intraperitoneal tümör modellerinde ise ajanın doğrudan intraperitoneal yolla uygulanması hedefe yönelik lokal tutulum performansını değerlendirmek açısından avantaj sağlayabilir (7,8,9).

5. Anestezi Yönetimi:

Hayvan enjeksiyonu ve görüntüleme prosedürleri genellikle genel anestezi altında yürütüldüğünden, seçilen anestezi ajanının (örneğin, izofluran, ketamin/ksilazin) kardiyak debi, organ perfüzyonu ve dolayısıyla radyofarmasötik biyodağılımı üzerindeki olası etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Anestezi süresi ve derinliği farmakokinetiği doğrudan etkileyebileceğinden, tüm deney gruplarında tamamen eşit ve standart anestezi koşulları sağlanmalıdır.

Klinik öncesi mikro-PET ve mikro-SPECT çalışmalarında metodolojik standardizasyon parametreleri Tablo 1'de özetlenmiştir.

Literatürdeki Güncel Translasyonel Başarı Öyküleri ve Geleceğin Hedefleri

Klinik öncesi görüntülemenin en aktif ve başarılı şekilde entegre edildiği teranostik süreçlerin başında prostat spesifik membran antijeni (PSMA) hedefli ajanlar gelmektedir. Ruigrok ve ark. (9), PSMA I&T ve PSMA-617 ligandlarının ¹⁷⁷Lu ile işaretli formlarının biyodağılımını ve tümör tutulum düzeylerini, PSMA ekspresyonu gösteren bir tümör modelinde karşılaştırmışlardır (10). Farklı zaman dilimlerinde elde ettikleri seri mikro-SPECT/BT görüntülemeleriyle; ¹⁷⁷Lu-PSMA-617'nin tümörde PSMA I&T ile benzer ve yüksek bir tutulum sergilediğini, ancak böbrek ve tükürük bezi absorbe dozlarının anlamlı derecede daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu preklinik veriler, ajanın insan çalışmalarındaki yüksek terapötik indeksin erken bir kanıtı olmuştur.

Tablo 1. Klinik öncesi mikro-PET ve mikro-SPECT çalışmalarında metodolojik standardizasyon parametreleri

Cihaz kalibrasyonu	Fantom çalışmaları, duyarlılık ve çapraz kalibrasyon analizleri	Hipofiz, tiroid gibi milimetrik organlardaki ve küçük tümör odaklarındaki kantitatif doğruluğu sağlar
Radyofarmasötik	Yüksek spesifik aktivite (molar aktivite), düşük enjeksiyon hacmi (<200 µL)	Deney hayvanını kütleli (soğuk ligand) olarak satüre etmeden, hedef reseptörleri bloke etmeden yeterli sinyal alınmasını sağlar
Farmakokinetik analiz	İlk 1 saat kesintisiz dinamik görüntüleme + geç seri statik görüntülemeler	Ajanın emilim, dağılım, metabolizma ve eliminasyon (ADME) süreçleri ile organ klerenslerini gerçek zamanlı ortaya koyar
Biyodağılım doğrulaması	Sakrifikasyon, organ diseksiyonu (<i>harvesting</i>) ve gama sayıcı ölçümleri	Görüntülemekten elde edilen verileri, doku başına gerçek yüzde enjekte edilen doz (%ID/g) olarak valide eder
Enjeksiyon rotası	i.v. bolus, sürekli infüzyon, i.p. veya retro-orbital uygulamalar	Radyofarmasötik plazma konsantrasyon eğrisini belirler; nörolojik veya intraperitoneal tümör modellerine göre optimize edilmelidir
Anestezi yönetimi	İzofluran veya ketamin/ksilazin standardizasyonu	Anesteziklerin kardiyak debi ve organ perfüzyonu üzerindeki etkilerini sabitleyerek gruplar arası farmakokinetik sapmaları önler

PET: Pozitron emisyon tomografi, SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi

Tablo 2. Klinik öncesi görüntülemeden klinik pratiğe aktarılan ve translasyonel aşamada olan temel teranostik hedefler

PSMA (prostat spesifik membran antijeni)	¹⁷⁷ Lu-PSMA-617 ¹⁷⁷ Lu-PSMA I&T	Seri mikro-SPECT/BT ile PSMA-617'nin tümör tutulumunun yüksek, böbrek ve tükürük bezi absorbe dozlarının daha düşük olduğunun gösterilmesi (9)	Klinik rutin. Prostat kanseri teranostik yönetiminde dünya çapında standart uygulama haline gelmiştir
FAP (fibroblast aktivasyon proteini)	⁶⁸ Ga/ ¹⁷⁷ Lu-FAPI-02/04 ⁶⁸ Ga/ ¹⁷⁷ Lu-FAPI-46/2286	Mikro-PET/SPECT ile ilk nesil FAPI'lerin hızlı klerensi görülmüş; sonraki nesil FAPI-46'nın tümörde daha uzun kalarak radyoterapiye daha uygun olduğu kanıtlanmıştır (8,9,10)	Klinik rutin/yoğun kullanım. Geniş tümör yelpazesinde tümör mikroçevresini hedefleyen güçlü bir ajan haline gelmiştir
Trop-2 (trofoblast hücre yüzey antijeni 2)	64Cu-NO-TA-h1MB1636 (monoklonal antikor)	Uzun yarı ömürlü radyonüklid ile 4., 24. ve 48. saatlerde yapılan seri statik görüntülerle antikorun tümör retansiyonu ve geç klerensi haritalanmıştır (5)	Translasyonel faz. Klinik öncesi çalışmaları hızla artmakta, yakın gelecekte klinik trial'larda yoğunlaşması beklenmektedir
Nectin-4	Yeni nesil teranostik peptid ve ligand tasarımları	Küçük hayvan PET ve SPECT modellerinde tümör hedefleme spesifitesi ve <i>in vivo</i> biyodağılım profilleri optimize edilmektedir	Translasyonel geliştirme. Yeni nesil akıllı molekül tasarımları klinik öncesi süzgeçten geçmektedir

PET: Pozitron emisyon tomografi, SPECT: Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi, FAPI: Fibroblast aktivasyon proteini inhibitörü

Son yıllarda klinik öncesi moleküler görüntülemenin kılavuzluk ettiği bir diğer devrimsel grup ise fibroblast aktivasyon proteini (FAP) hedefli teranostikler olmuştur. İlk geliştirilen türevlerden FAP inhibitörü (FAPI)-02 ve FAPI-04'ün FAP eksprese eden tümörlerde yüksek düzeyde tutulum gösterdiği ve vücuttan hızlı temizlendiği hayvan çalışmalarıyla kanıtlanmıştır (10,11). Bu gözlemin hemen ardından, radyonüklid tedavi için tümörde daha uzun kalış süresine (retansiyona) sahip moleküller tasarlanması amaçlanmış; FAPI-46 ve FAPI-2286 türevlerinin tümör dokusunda daha uzun süre kaldığı yine hayvan modellerinde yürütülen prelinik SPECT/PET çalışmalarıyla ortaya konulmuştur (12). Bu klinik öncesi verilerin ışığında, günümüzde ⁶⁸Ga-PSMA-617 ve ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 ile birlikte ⁶⁸Ga-FAPI-46 ve ¹⁷⁷Lu-FAPI-46 çiftleri klinik pratikte yaygın ve güvenle kullanılan birer rutin radyofarmasötik haline gelmiştir.

Günümüzde prelinik çalışmalara sıklıkla konu olan ve yakın gelecekte translasyonel uygulamalarını, klinik faz çalışmalarını sıklıkla göreceğimiz iki yeni hedef ise Trop-2 ve Nectin-4'tür (13,14). Bu iki hedefe yönelik geliştirilen yeni nesil teranostik ajanların (antikor-ilac konjugatları benzeri radyofarmasötik tasarımlar veya küçük peptitler) klinik öncesi PET ve SPECT ile karakterizasyonunu içeren çalışmaların sayısı literatürde hızla artış göstermektedir. Klinik öncesi görüntülemeden klinik pratiğe aktarılan ve translasyonel aşamada olan temel teranostik hedefler Tablo 2'de özetlenmiştir.

Sonuç ve Gelecek Perspektifleri

Sonuç olarak, yeni nesil teranostik radyofarmasötiklerin geliştirilmesinde klinik öncesi mikro-PET ve mikro-SPECT görüntüleme sistemleri, moleküler tasarımların *in vivo* dünyadaki kaderini belirleyen en güçlü translasyonel köprüdür. Hücre kültürlerinde (*in vitro*) yüksek stabilite gösteren bir ajanın, *in vivo* karmaşık biyolojik sistemlerde karaciğer veya tiroid gibi sağlıklı dokularda serbest radyonüklid (örneğin, serbest ¹²⁴I) birikimine yol açabileceğinin bu sistemlerle gösterilmesi, başarısız adayların erken evrede elenmesini sağlayarak klinik araştırmaların güvenliğini ve maliyet etkinliğini artırmaktadır. Ancak bu çalışmaların klinik translasyon değerini koruyabilmesi; cihaz kalibrasyonlarından anestezi protokollerine, doğru enjeksiyon yöntemlerinden *ex vivo* diseksiyon doğrulamalarına kadar uzanan katı prelinik standartların sağlanmasına bağlıdır.

Geçmişte PSMA ve FAP hedefli ajanların mikro-görüntüleme basamaklarını başarıyla tamamlayarak günümüz klinik pratiğinin rutin birer parçası haline gelmesi, bu metodolojik süzgecin doğruluğunu kanıtlamaktadır. Yakın gelecekte, translasyonel fazda olan Trop-2 ve Nectin-4 gibi umut vaat eden yeni hedeflere yönelik geliştirilen teranostik ajanların da prelinik moleküler görüntüleme süzgecinden geçerek kişiselleştirilmiş onkolojik yönetimde yerlerini alacağı ve nükleer tıp pratiğini daha da ileriye taşıyacağı öngörülmektedir.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Yapay Zeka (AI) Kullanım Beyanı: Metin düzenleme ve dil düzeltme desteği alınmıştır. Şekiller ilgili literatürden yararlanılarak yazar tarafından yapay zeka yardımı ile oluşturulmuştur.

Kaynaklar

- Herrmann K, Larson SM, Weber WA. Theranostic concepts: more than just a fashion trend-introduction and overview. *J Nucl Med.* 2017;58(Suppl 2):1S-2S.
- Mertz L. Nuclear imaging enters a new era: combining diagnosis and therapy, nuclear medicine has the potential to advance cancer treatment and care. *IEEE Pulse.* 2018;9:4-8.
- Watabe T, Hirata K, Lima M, et al. Recent advances in theranostics and oncology PET: emerging radionuclides and targets. *Ann Nucl Med.* 2025;39:909-921.
- Gandhi N, Alaseem AM, Deshmukh R, et al. Theranostics in nuclear medicine: the era of precision oncology. *Med Oncol.* 2025;42:498.
- Li C, Liu J, Yang X, et al. Theranostic application of $^{64}\text{Cu}/^{177}\text{Lu}$ -labeled anti-Trop2 monoclonal antibody in pancreatic cancer tumor models. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;50:168-183.
- MOLECUBES NV. I124 PET imaging in nanomedicine [Internet]. Gent: MOLECUBES NV; c2022. Available from: <https://www.molecubes.com/applications/i124-pet-imaging-in-nanomedicine/>
- Nanni C, Pettinato C, Ambrosini V, et al. Retro-orbital injection is an effective route for radiopharmaceutical administration in mice during small-animal PET studies. *Nucl Med Commun.* 2007;28:547-553.
- Slavine NV, Antich PP. Practical method for radioactivity distribution analysis in small-animal PET cancer studies. *Appl Radiat Isot.* 2008;66:1861-1869.
- Ruigrok EAM, van Vliet N, Dalm SU, et al. Extensive preclinical evaluation of lutetium-177-labeled PSMA-specific tracers for prostate cancer radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48:1339-1350.
- Lindner T, Loktev A, Altmann A, et al. Development of quinoline-based theranostic ligands for the targeting of fibroblast activation protein. *J Nucl Med.* 2018;59:1415-1422.
- Loktev A, Lindner T, Mier W, et al. A tumor-imaging method targeting cancer-associated fibroblasts. *J Nucl Med.* 2018;59:1423-1429.
- Zboralski D, Hoehne A, Bredenbeck A, et al. Preclinical evaluation of FAP-2286 for fibroblast activation protein targeted radionuclide imaging and therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49:3651-3667.
- Paraíso P, van Deurzen CHM, Seimbille Y. Radionuclide-based pharmaceuticals for breast cancer imaging: state of the art. *EJNMMI Radiopharm Chem.* 2026;11:39.
- Kabunda J, Ndlovu H, Singh K, et al. Nectin-4, bladder cancer, and nuclear medicine: a theranostic frontier. *Semin Nucl Med.* 2025:S0001-2998(25)00118-7.