



Klinik Öncesi Radyonüklid Görüntüleme ve Tedavide Toksisite Çalışmaları

Toxicity Studies in Preclinical Radionuclide Imaging and Treatment

© Zehra Pınar Koç

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

Öz

Klinik öncesi görüntülemelerin en önemli parçalarından birisi toksisite çalışmalarıdır. Bir radyofarmasötik maddenin biyodağılımını ve toksik sonuçlarını bilmek, verilen maddenin dozunu belirlemek ve doz etkinlik, yan etki tahmini yapmak ancak bu çalışmalarla mümkün olmaktadır. Nükleer tıp pratiğinde sürekli yeni türde radyoaktif madde üretimi olduğu için toksisite çalışmaları büyük önem taşımaktadır. Radyonüklid görüntüleme ve tedavilerin avantajı biyodağılım çalışması ve hesaplama yapabilmemizdir. Bu sayede diğer ilaçlar için gerekli diğer işlem basamaklarının bazılarının (tek tek organ doz hesaplaması) bilgisayar ortamında yapılması toksisite çalışmalarında kolaylık sağlasa da yapılması gereken toksisite çalışmalarıyla ilgili bilgiler ve son yıllarda yapılan bazı örnek çalışmalar ve literatür bilgileriyle birlikte bu makale kapsamında derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Radyonüklid görüntüleme, toksisite, klinik öncesi

Abstract

The most important part of preclinical imaging is the toxicity studies. The prediction of the toxicity and biodistribution of a radiopharmaceutical and determination of the dose adverse events requires these studies. Since there is production of new kind of radiopharmaceuticals constantly in nuclear medicine toxicity studies are essential of this practice. The most important advantage of the radionuclide imaging and therapy modalities is that biodistribution and toxicity studies are relatively easy. By this specialty and computer aided analysis of the biodistribution of the radiopharmaceuticals (in organ basis calculations) there are some steps of the toxicity analysis might not be necessary contrary to other drugs. This review includes the recent studies and example analysis and literature summary about toxicity studies.

Keywords: Radionuclide imaging, toxicity, preclinical

Giriş

Toksisite çalışmalarının anlaşılmasından önce bu konuyla ilgili bazı kavramların bilinmesi gereklidir.

Bunlardan birincisi çalışma fazlarıdır. Kabaca Faz 1 çalışmaları sınırlı sayıda kişiyi içeren kademeli doz artışı çalışmaları olup; Faz 2 çalışmaları da daha yüksek sayıda gönüllü üzerinde daha uzun süreli çalışmaları kapsar. Faz 3 çalışmaları binlerce hasta ve gönüllü katılımı olan multisentrik çalışmalardır. Faz 4 ise ruhsatlanma

aşamasından sonraki çalışmalardır. Daha geniş çaplı bir güvenlik araştırması beklenmeyen saha yan etkilerinin gözlemlendiği aşamadır.

Anlaşılması gereken diğer kavramlar ise advers ilaç reaksiyonları ki bunlar hastalarda ortaya çıkabilecek istenmeyen cevapları kapsar ve ilacın kesilmesini, hastanede tedavi edilmesi gerektiren etkilerdir.

Farmakovijilans ise ilaç kullanımındaki yarar/zarar dengesinin kurulması ve bu dengenin hasta için en güvenli aralıkta tutulması için yapılan çalışmaların tümüdür (1).

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Prof. Dr. Zehra Pınar Koç, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye

E-posta: zehrapinarkoc@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3274-5790

Geliş Tarihi/Received: 10.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 10.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atf: Koç ZP. Toxicity studies in preclinical radionuclide imaging and treatment. Nucl Med Semin. 2026;12:151-155



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 makedir.

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.

Bu derleme kapsamında radyonüklid görüntüleme ve tedavi anlamında yapılan toksisite çalışmalarından bahsedeceğiz.

Radyofarmasötiklerle İlgili Toksikite Çalışmaları

Akut Toksikite Çalışmaları: Bu çalışmalar yüksek doz riskinin belirlenmesi için yapılır. “NOEL” olarak kısaltılan “no observed effect level” yani hiç etki görülme-yen seviye otopside tespit edilen mortalite, toksik semptomlar ve lezyonlar belirlenerek karar verilir. Bu çalışmalar daha önce kullanılmakla birlikte günümüzde yerini uzatılmış tek doz toksisite çalışmaları almıştır. Farklı olarak radyofarmasötikler için yapılmayan bazı çalışmalar ise şunlardır: subakut ve kronik toksisite çalışmaları (tek veya birkaç doz halinde verildiği için), teratojenite (üreme çalışmaları) (hamilelere verilmediği için), genotoksik (mutajenik) çalışmalar (bir veya birkaç doz verildiği için), karsinojenik çalışmalar (radyasyonun bilinen karsinojenik etkisi dozimetri konusuyla birlikte değerlendirildiği için).

Radyofarmasötiklerde tüm komponentler prekürsör ve sonuç radyofarmasötik aktif içerik birlikte enjekte edilir. Prekürsör madde (veya prekürsör hidroliz ürünü) klinik öncesi çalışmalar için kullanılmalıdır. Bir karışıklık durumunda prekürsörün farmakolojik aktivitesi (örneğin, reseptöre afinite gibi) ve radyoişaretli bileşik için karşılaştırma bilgisi gereklidir. Eğer etkili saflaştırma gereken sayısallaştırma çalışmaları yapılacaksa radyoaktif bileşiğin içeriklerine ayrılması gerekir. Bu HPLC ile radyofarmasötüğün aktif bileşenleri ayrılması işlemini içerir. Eğer radyoaktif bir izotop yerine stabil bir izotopla çalışılıyorsa [flor-18 (¹⁸F) yerine ¹⁹F] radyoaktif olanın kullanılması gerekir. Uyarlanmış risk değeri ile ilgili olarak (kanseri riski <1/100000 yaşam boyu) toksikolojik kaygı eşiği değeri olarak 1,5 mg/gün alım genotoksik saflık için kullanılır. <100 mg altında radyofarmasötiklerin satış ve insan klinik çalışmaları için klinik dışı güvenlik çalışmalarında ICH kılavuz M3 (R2) kullanılır. Tipik olarak x100 katı doz otuz hayvanda (kemirgenler) ve her cinsten 10 hayvanla aynı gün ve 14 gün sonra olacak şekilde (hematolojik, klinik biyokimya ve histopatoloji) çalışmaları içermelidir. Hayvan türlerinde NOEL güvenlik farmakolojik çalışmaları (insan çalışmalarındaki maksimal dozun x100 katı dozunda) önerilmektedir. Proteinler gibi daha büyük moleküllerde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) çalışmaları <30 mmol sınırını almaktadır. Radyofarmasötiklerde ayrıca çok geniş biyodağılım çalışması da elde edilmektedir. Bu sayede hedef organlar seçilerek daha maliyetli olan genişletilmiş

tüm organları içeren histopatolojik analizler yapılması gerekmiyor. Peptitler, proteinler ve tedavi uygulamaları için radyofarmasötik formatında 100 mg’dan fazla madde uygulanması gerekebilir (2).

Tedavi çalışmalarında veriliş yolu aynı olmalıdır (3,4). Deney hayvanları üç grup tedavi ve bir kontrol olmak üzere ayrılırlar (10 hayvan/cinsiyet/doz kemirgenler ve 3 hayvan/cinsiyet/doz kemirgen dışı hayvanlar) ve histopatolojik, klinik biyokimya ve hematolojik testler her hayvanda uygulanır ve süre insandaki süreden daha uzun olmalıdır. En düşük NOEL düzeyi en hassas tür için tespit edilir ve insan için risk değerlendirilmesi yapılır.

Üreme çalışmalarında üç tedavi bir kontrol kolunda her cinsiyetten yirmi hayvan (erkeklerde çiftleşmeden 30 gün önce ve dişide 14 gün önce ve 7 gün sonra) kullanılır. Erkeklerde üreme organlarının histolojisi ve sperm analizi yapılır.

Teratotoksikite ve embriyotoksikite çalışmalarında da bir kemirgen (rat) ve bir kemirgen dışı (tavşan) yumurta implantasyonu sonrası organogenez arasında (ratta 15-17. ve tavşanda 18. gün) tedavi edilir. Malforme olanların yamyamlığını önlemek için doğumdan bir gün önce hayvanlar sakrifiye edilir. Fetüsler herhangi bir eksternal malformasyon ve yumuşak doku ve iskelet sistemi bakımından muayene edilir. Perinatal ve postnatal toksisite çalışmaları için dişi ratlar 7. günden memelerinin çıkış gösterdiği doğumdan sonraki 21. güne kadar tedavi edilir ki bu period organogenez, malrotasyon, doğum ve laktasyonu içerir. Ayrıca ikinci jenerasyonun üretimi de incelenir.

Mutajenik potansiyel *in vivo* ve *in vitro* olarak toplam en az üç veya dört testle incelenir. Ames testi histidin kusurlu mutant bakteri ve ters mutasyon yapan bir mutajen ile değişik gen mutasyon ve baz tamir sorunlarını ve *frameshift* mutasyonlarını gösterir ki test yapılması hızlı olmakla birlikte prokaryotlardan insana uyarlanması ve değerlendirilmesi zordur.

Diğer test ise memeli hücre kültürüdür. Genelde fare lenfoma hücreleri kullanılır ve bir mutajenik ajanla timidin kinaz lokusunda indüklenen triflor timidin toksisitesine mutant hücre direnci oluşur. Bir alternatif test ise metafaz analizinde kromozomal aberasyon oluşturularak mikroskopik gözlem ile kromozomların tedavi sonrası sayılması ve yapısının incelenmesidir.

Bir *in vivo* test de yapılmalıdır. Kemik iliği hedef organ olup rat veya fareler kullanılır. Kromozomal aberasyonların indüksiyonu ya metafaz analizi veya

mikronükleus araştırması ile polikromatik eritrositlerde yapılır. Şüpheli varlığında ek panel tamamlayıcı çalışmalar da yapılmalıdır.

Her karsinojen bir mutajen olmadığı için insanda uzun süreli tedavi planlandığında (>3-6 ay) veya mutajenite çalışmaları pozitif veya kuşkuyla olduğunda tüm kısa çalışmalarda yapılmalıdır. İki tür kullanılır. Rat ve fareye 2 yıl boyunca tedavi verilir. Kontrol ve tedavi grubunda tümör insidansı histopatolojik olarak araştırılır (3,5).

Daha geniş gruplarda (her cinsten >50) sex çalışması yapılır ve her tür için >500 hayvan kullanılır ki bu çalışmalar pahalı ve zaman alıcıdır (3,6).

Lokal tolerans testi ilaç standart dışı bir yolla verildiğinde (oral yerine dermal intravenöz gibi) tavşan veya köpek tercih edilerek insanda uygulanması planlanan yolla verilerek örneğin intravenöz yol tercih edilecekse perivenöz ve intraarterial olarak uygulamaları da içeren testler yapılmalıdır (3,7).

Yeni bir yöntemle bağlı safsızlık veya daha önce görülmeyen parçalanma ürünlerinin oluşması durumunda da 1-3 aylık toksisite testleri ve iki *in vitro* mutajenite testi yapılması gerekir (3,8).

Hamilelik veya laktasyonda hiçbir test yapılmamalıdır. Kadınların maruz kalma durumu dışında segment 2 veya 3 perinatal ve postnatal toksisite çalışmaları gerekli değildir.

Temel biyoulaşılabilirlik ve dağılımdır. İlaç over veya testis dokusunda yüksek birikim gösterecekse işaretlenmiş molekülün test edilmesi gereklidir.

Genellikle testler işaretlenmemiş molekülde yapılır ama uzun yarı ömür durumunda işaretlenmiş molekülde test yapılması gerekir.

Daha önce kullanılmamış bileşiklerde radyoaktivitenin mutajenitesi *in vitro* testlerle araştırılmalıdır.

Radyonüklid tedavilerde vektör olarak şelatör kullanıldığında ve hastada kullanımında yüksek dozlara ulaşılacaksa akut toksisite çalışmaları yapılmalıdır. Subakut ve kronik toksisite çalışmaları işaretlenmemiş bileşiklerde mutlaka yapılmalı ancak işaretlenmiş bileşiklerde olgu bazlı değerlendirilmelidir. Bu çalışmalarda esas olan insandaki kullanımındaki süre ve tedavi planıdır ve işaretleyici ile ilişkili organa özgül toksisiteyi değerlendirilir.

İnsanda beklenen yaşam süresinin çok kısa olması hali dışında yüksek doz tedavi çalışmalarda mutajenite çalışmaları çok önemlidir, çünkü genotoksik veya karsinojenik risk kabul edilemez. Tüm test paneli uygulanmalı ve insan lenfoma hücre kültüründe *in vitro*

radyasyonun klastojenik aktivitesi değerlendirilmelidir. Lokal tolerans testi de ayrıca önemlidir. Çünkü antikanser ilaçların oluşturduğu lokal toksisite ile birleşince problemlerin artmasına neden olabilir.

Safsızlık radyofarmasötiklerde sentez sırasında veya parçalanma ürünleri ile olur. Bu safsızlık işaretlenmemiş bileşiklerde yapılmalı ve insana verilmesi planlandığında toksikolojik karakteri dokümente edilmelidir. Radyofarmasötik safsızlıkları radyoliz nedeniyle olabilir ve bu durumda radyolitik parçalanma ürünlerinin toksisitesi durumu ve korunma süresini ortaya koymak için gösterilmelidir. Eksternal radyasyon kullanılarak radyolitik bozunma ürünleri üretilir ve sayısal olarak işaretlenmiş bileşiklerdeki gibi olup olmadıkları en azından sayısal olarak kontrol edilmelidir. Hem intakt hem parçalanmış kimyasallarda akut ve subakut toksisite testleri tam panel mutajenite testi ile mutajenik potansiyel ve karsinojenik risk ortaya konulmalıdır. Bir güvenlik faktörü NOEL insanda belirlenerek molekülün litik kinetikleri ortaya konur ve bozunum safsızlıklarının ortaya çıkmaması için bir raf ömrü bulunabilir. Faz 1 çalışmalarında sadece akut ve subakut çalışmalar ve en az iki mutajenite testi (genellikle ames) ve bir de kromozomal mutasyon olmak üzere *in vitro* metafaz analizi veya *in vivo* mikronükleus analizi yapılır (9). Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarda tüm klinik öncesi çalışmalar gereklidir.

Hedeflenmiş radyonüklid tedavide (TRT) klinik öncesi radyobiyojik çalışmalar hız kazanmıştır (10,11,12). Her ne kadar eksternal radyasyoterapinin etkileri iyi bilinse de TRT için farklı faktörler tanımlanmıştır. Bunların arasında biyolojik sonuçlar, radyonüklid emisyonu, hedef vektörler ve ekspresyon-lokalizasyonları nedeniyle farklı doz aralıkları sayılabilir. Tanım olarak kanser hücreleri gibi spesifik hücreleri hedefleyip parçalayan radyoaktif maddelerle sistemik tedavidir. Doz ya verilen aktivite ya da absorbe edilen radyasyon dozu olarak ifade edilir ki her ünite başına iyonizan radyasyondan etkilenen enerji olarak ifade edilen radyasyon absorbe edilen doz (Gy) birim olarak tercih edilmelidir. TRT kimyasal kimlik, taşıyıcı vektör özellikleri ve kimyasal ve radyokimyasal bilgilerine sahip olmalıdır. Metodolojik parametreler doğru ifade edilmeli ve tedavi etkinliği ve biyolojik sonuçların açıklanması için testler dahil edilmelidir. Klonojenik test altın standart olup tüm *in vitro* tedavi çalışmalarına mümkün olduğunca eklenmelidir (13). Bu test bir hücrenin yediden fazla bölümde yer alabilmesini değerlendirip TRT için genellikle plantasyon öncesi (ışımadan önce) ve sonrası olabilir. *In vivo* çalışmada ise tüm bulgular

kilo kaybı, iyi hal, ideal organ fonksiyonları (örneğin, karaciğer, böbrek ve kemik iliği) incelenir ve potansiyel toksisite ve tolerabilite yönünden değerlendirilir. Mümkün olduğunca dozimetri hesapları ve görüntüleme bilgileri ve biyodağılım çalışmaları yapılmalıdır. Böylece tedavi planı daha doğru yapılır ve toksisite minimize edilir.

Bu kısma kadar toksisite ile ilgili kavramları inceledik ve bundan sonraki kısımda son yıllarda yapılan radyofarmasötik toksisite çalışmalarına örnekler vereceğiz.

Örnek 1: Gastrik adenokarsinomlarda ^{89}Zr -Zr DFO-NY005 isimli immüno-PET ajanı bir klinik öncesi ve ön çalışma ile değerlendirilmiş, Claudin 18.2 hedefli bu yöntem hem ksenograft modelinde farede hem hastalarda kanser hücrelerinde yeterli tutulum ve stabilite değerleri sergilemiş ve tedavi ile de etkinliği gösterilmiştir (14). Aynı çalışmada öncelikle karaciğer ve dalak ve böbrekte dağılım blokaj ile baskılanmış ve toksisite çalışmaları sonucunda hiçbir denekte yan etki veya klinik farmakolojik etki gözlenmemiştir.

Örnek 2: Tedavi için kullandığımız diğer bir madde olan prostat spesifik membran antijeni (PSMA) için geliştirme çalışmaları kapsamında b3 aminoasid manipülasyonlu daha etkin ve güvenilir yeni bir hedeflenmiş ligand oluşturulmuştur (15). Klinik öncesi çalışmalarla ^{68}Ga -PSMA-HK4 isimli bu ajanın daha yüksek etkinlik gösterdiği ve ilk insan çalışmasında da daha düşük tükürük bezi tutulumu gösterdiği kanıtlanmıştır (16). Ayrıca diğer bileşiklere göre en yüksek tümör böbrek oranı sağlanmıştır.

Örnek 3: Diğer bir klinik öncesi çalışmada ise prostat kanserinde PSMA tutulumunun artırılması için ultrasonografi ile yeni bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bu yöntem ilaç tutulumunu artırmış ve doku hasarı için alınması gereken önlemlerin azaltılmasını sağlamıştır (17). Bu yöntemde gaz doldurulmuş mikrobalonlar ultrasonun permeabilitesi ile kombine edilmektedir. ^{18}F -PSMA-1007 ajanının dokulardaki dağılımı etkilenmezken yöntem güvenilir ve ağrısızdır (18).

Örnek 4: Diğer bir ajan CDH3 hedefli yeni bir teronostik modeli olup; bu çalışmada geliştirilen ^{89}Zr -Zr DFO-11E10C11 ve ^{177}Lu -Lu DOTA-11E10C11 triple negatif meme kanserinde tümör büyümesini belirgin baskılamış, aynı zamanda hematolojik toksisite ve normal organlarda doku hasarı oluşturmamıştır (19). Bu çalışmada ayrıca tedavi grubu 155 günlük %100 sağ kalım oranı göstermiş ve farelerde 11E10C11 monoklonal tedavi etkinliği gösterilmiş olup; organlarda patolojik bulgu izlenmemiştir, hematolojik parametreler normal aralıkta seyretmiştir.

Örnek 5: Bir başka çalışmada kütle sitometrisi (Cy TOF) yönteminin hücre düzeyinde non-radyoaktif farmasötiklerin tutulumu araştırılmış ve CD30 hedefli (lenfomada artış gösteren bir reseptör) bir immünokonjugat olan ve tedavi amacıyla kullanılan ^{177}Lu -Lu DOTA-cAC10 veya ^{175}Lu -Lu DOTA-cAC10 ile alternatif bir biyodağılım çalışması elde edilmiştir (20,21,22).

Örnek 6: Tedavi alanında bir başka umut vaat edici radyofarmasötik olan ^{68}Ga -Ga FAPI-04'ün bir alternatifi olan DOTAGA.Glu.(FAPI)₂ sitogenetik tümör modelinde test edilmiş; molar doz optimizasyonu ile karaciğer akümüasyonu azaltılmış ve ^{177}Lu bileşiği ile farede tedavi etkinliği sağlanmakla birlikte sistemik toksisite oluşmamıştır (23). Klinik olmayan toksikoloji çalışmaları iyi laboratuvar çalışması ile uyumlu ortamlarda yapılmalı ve klinik faz çalışmaları için başlangıç dozu NOEL ile değerlendirilmelidir (24). Çalışmalar tüm gruplarda 2. ve 14. günü kapsmalıdır (25). Ayrıca klinik dozun 1000 katı doz kullanılmalıdır. İkinci bir yaklaşımda da yedi gün boyunca süren tekrarlı toksisite çalışmaları olabilir (24). FDA'nın radyofarmasötikler için yayınladığı kılavuza göre uzatılmış tek doz toksisite protokolüne göre 14 gün boyunca vücut ağırlığı, nekropsi, klinik bulgular, biyokimyasal, hematolojik ve histopatolojik testleri içermelidir (26).

Sonuç

Sonuçta klinik öncesi çalışmaların en önemli kısımlarından birisi toksisite çalışmaları olup bu çalışmalar bizim başarılı şekilde klinik geçişimizi (translasyon) sağlamaktadır.

Dipnotlar

Çıkar Çatışması: Yazar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Kaynaklar

1. Ankara Üniversitesi Açık Ders Malzemeleri. İlacın resmi makamlarca onayı öncesi sürecinde toksikolojinin yeri/ toksikolojik değerlendirmeler. Ankara: Ankara Üniversitesi. Erişim linki: <https://acikders.ankara.edu.tr/mod/resource/view.php?id=58449>
2. Koziorowski J, Behe M, Decristoforo C, et al. Position paper on requirements for toxicological studies in the specific case of radiopharmaceuticals. EJNMMI Radiopharm Chem. 2017;1:1. Erratum in: EJNMMI Radiopharm Chem. 2018;3:13.
3. Marzin D. Preclinical evaluation of radiopharmaceutical toxicological prerequisites. Nucl Med Biol. 1998;25:733-736.
4. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human

- Use. Duration of chronic toxicity testing in animals (rodent and non rodent toxicity testing) S4. Geneva: ICH; 1998. Available from: https://database.ich.org/sites/default/files/S4_Guideline.pdf
5. DeGeorge J, Contrera JF. A regulatory perspective of the guidance on the utility of two rodent species. In: Proceedings of the Third International Conference on Harmonisation; 1996; Belfast, UK. Belfast: Queen's University Belfast; 1996. p. 274-277.
6. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Testing for carcinogenicity of pharmaceuticals S1B. Geneva: ICH; 1995. Available from: <https://database.ich.org/sites/default/files/S1B%20Guideline.pdf>
7. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Non-clinical local tolerance testing of medicinal products. Reference III/3979/88. 1990. Available from: https://www.ikev.org/docs/eu/3bs12aen.pdf?utm_source=
8. Boehlert JP. Impurities in new drug products. In: Proceeding of the Third International Conference on Harmonisation, Yokohama, 1995 (Edited by d'Arcy PF and Harron DWG). Greyston Books Ltd., Belfast, UK; 1996. p. 86-90.
9. Mayahara H. Rapporteur's report: progress of the ICH guideline. In: Joint Safety/Efficacy Symposium "Timing of Safety Studies in Relation to Clinical Trials"; 1995; Yokohama, Japan. In: Proceedings of the Third International Conference on Harmonisation. Belfast: The Queen's University Belfast; 1996. p. 339-342.
10. Mendes F, Terry SYA, Spiegelberg D, Cornelissen B, Bolcaen J, Nonnekens J; European Working group of Radiobiology of Molecular Radionuclide Therapy. Recommendations for reporting preclinical radiobiological studies in targeted radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52:3066-3070.
11. Terry SYA, Nonnekens J, Aerts A, Baatout S, de Jong M, Cornelissen B, Pouget JP. Call to arms: need for radiobiology in molecular radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:1588-1590.
12. Nonnekens J, Pouget JP, Cornelissen B, Terry SYA; European Working Group; Radiobiology of Molecular Radionuclide Therapy. Status of radiobiology in molecular radionuclide therapy - hope for the future. *Nucl Med Biol*. 2022;110-111:45-46.
13. Franken NA, Rodermond HM, Stap J, Haveman J, van Bree C. Clonogenic assay of cells in vitro. *Nat Protoc*. 2006;1:2315-2319.
14. Wang J, Lou K, Chen L, et al. Noninvasive imaging of Claudin 18.2 Expression in gastric adenocarcinoma: synthesis, preclinical evaluation, and preliminary clinical study of a novel [⁸⁹Zr]-DFO-NY005 immuno-positron emission tomography tracer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2026;124:541-551.
15. Gao X, Ma J, Zhang S, et al. Linker manipulation with beta³-amino acids potentiates the efficacy and safety of PSMA radiopharmaceuticals. *Adv Healthc Mater*. 2026;15:e05128.
16. Dai D, Gao X, Zhang S, et al. First-in-human evaluation of four novel PSMA-targeted PET radiotracers with non-canonical amino acid linkage: a comparative study. *Pharmacol Res*. 2026;225:108138.
17. Tran S, Grindel AL, Kereselidze D, et al. Shifting the paradigm of PSMA delivery in prostate cancer for internal radiotherapy: an innovative ultrasound-mediated approach. *Biomed Pharmacother*. 2026;196:119075.
18. Dimcevski G, Kotopoulis S, Bjānes T, et al. A human clinical trial using ultrasound and microbubbles to enhance gemcitabine treatment of inoperable pancreatic cancer. *J Control Release*. 2016;243:172-181.
19. Tang M, Zhang H, Du H, et al. Preclinical study of CDH3-targeted ⁸⁹Zr/¹⁷⁷Lu theranostics in triple-negative breast cancer. *Mol Pharm*. 2026;23:1213-1223.
20. Gómez-Sánchez M, Blanco-González E, Montes-Bayón M, Behe M, Schibli R, Rioja-Blanco E. The use of mass cytometry (CyTOF) to evaluate the cellular uptake of stable radiopharmaceutical surrogates in single cells: a proof-of-concept study. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2026;11:22.
21. Wallimann RH, Hensinger H, Müller C, Schibli R, Kneuer R, Schindler P. Liquid chromatography ICP-MS to assess the stability of ¹⁷⁵Lu- and ^{nat}Ga-based tumor-targeting agents towards the development of ¹⁷⁷Lu- and ⁶⁸Ga-labeled radiopharmaceuticals. *Pharmaceutics*. 2024;16:299.
22. Wallimann RH, Schindler P, Hensinger H, et al. Inductively coupled plasma mass spectrometry—a valid method for the characterization of metal conjugates in view of the development of radiopharmaceuticals. *Mol Pharm*. 2023;20:2150-2158.
23. Liu L, He S, Huang Z, et al. Molar Dose optimization for accurate pharmacokinetic and biodistribution evaluation of FAP-targeted radiopharmaceuticals in a mouse syngeneic tumor model. *Mol Pharm*. 2026;23:1189-1200.
24. International Atomic Energy Agency. Guidance for preclinical studies with radiopharmaceuticals. Vienna: International Atomic Energy Agency; 2023. IAEA Radioisotopes and Radiopharmaceuticals Series No. 8. Available from: https://www-pub.iaea.org/MTCD/Publications/PDF/PUB2031_web.pdf
25. European Medicines Agency. ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals: Step 5. London: European Medicines Agency; 2009. EMA/CPMP/ICH/286/1995. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-guideline-m3r2-non-clinical-safety-studies-conduct-human-clinical-trials-and-marketing-authorisation-pharmaceuticals-step-5_en.pdf
26. U.S. Food and Drug Administration. Microdose radiopharmaceutical diagnostic drugs: nonclinical study recommendations: guidance for industry. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2018. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/microdose-radiopharmaceutical-diagnostic-drugs-nonclinical-study-recommendations>