



Teranostik Uygulamalarda Klinik Öncesi Görüntüleme

Preclinical Imaging in Theranostic Applications

© Aziz Gültekin

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

Öz

Teranostik radyofarmasötikler, tanı ve tedaviyi aynı moleküler hedef üzerinden birleştiren bir yaklaşımdır ve klinik öncesi moleküler görüntüleme, bu çift yapının doğrulanmasında önemli bir rol üstlenir. Bu derlemede, teranostik radyonüklid çiftlerinin klinik öncesi değerlendirilmesinde görüntülemenin işlevi; başlıca teranostik radyonüklid çiftleri, *surrogate* (temsili) görüntüleme stratejileri, görüntüleme tabanlı dozimetri öngörüsü ve teranostik çift tutarlılığı kapsamında ele alınmaktadır. Alfa yayıcı ajanlara özgü mikrodosimetri heterojenliği ve kız radyonüklid redistribüsyonu zorlukları tartışılmış; prostat spesifik membran antijeni, dodekan tetraasetik asit tyr³-oktreotat ve *nanobody* tabanlı ajanlar üzerinden somut transasyon örnekleri sunulmuştur. Derlemenin ana teması, görüntüleme verisinin tanıl ve terapötik aşamalar arasında nasıl bir köprü işlevi gördüğü; teranostik ajanların optimizasyonu ile dozimetri öngörüsünü nasıl yönlendirdiği üzerinedir.

Anahtar Kelimeler: Teranostik, klinik öncesi görüntüleme, radyonüklid çifti, *surrogate* görüntüleme, dozimetri

Abstract

Theranostic radiopharmaceuticals represent an approach that combines diagnosis and therapy through the same molecular target, and preclinical molecular imaging plays a critical role in validating this dual structure. This review addresses the function of imaging in the preclinical evaluation of theranostic radionuclide pairs within the scope of major theranostic radionuclide pairs, surrogate imaging strategies, imaging-based dosimetry prediction, and theranostic pair consistency. The challenges of microdosimetric heterogeneity and daughter radionuclide redistribution specific to alpha-emitting agents are discussed, and concrete translational examples are presented through prostate-specific membrane antigen, dodecane tetraacetic acid tyr³-octreotate, and nanobody-based agents. The main theme of the review is how imaging data functions as a bridge between the diagnostic and therapeutic phases, and how it guides the optimization of theranostic agents and dosimetry prediction.

Keywords: Theranostics, preclinical imaging, pair of radionuclide, surrogate imaging, dosimetry

Giriş

Teranostik yaklaşım, tanı ve tedaviyi aynı moleküler platform altında birleştiren ve kişiselleştirilmiş tıp uygulamalarının nükleer tıptaki en önemli örneklerinden birini oluşturan transasyonel bir paradigmadır (1,2,3). “Therapy” ve “diagnostics” sözcüklerinin birleşiminden türeyen bu kavram; hedef molekülün önce görüntülenmesini, ardından aynı biyolojik hedefin terapötik bir radyonüklid ile tedavi edilmesi esas almaktadır (1,2).

Teranostiğin tarihsel kökeni, radyoaktif iyodun diferansiye tiroid kanserinde hem tanıl hem terapötik amaçla kullanılmasına kadar uzanmakla birlikte, modern radyoteranostik yaklaşım özellikle son on yılda hedefe yönelik peptidlerin, küçük moleküllerin ve monoklonal antikorların gelişimiyle büyük ivme kazanmıştır (1,2,3). Pozitron veya gama yayıcı tanıl radyonüklidler ile beta ya da alfa yayıcı terapötik radyonüklidlerin aynı moleküler hedef üzerinde eşleştirilmesi, teranostik yaklaşımın

Sorumlu Yazar/Corresponding Author

Doç. Dr. Aziz Gültekin, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Denizli, Türkiye

E-posta: agulte@pau.edu.tr ORCID ID: orcid.org/0000-0002-0311-8077

Geliş Tarihi/Received: 02.06.2026 Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2026 Yayınlanma Tarihi/Publication Date: 23.07.2026

Cite this article as/Atıf: Gültekin A. Preclinical imaging in theranostic applications. Nucl Med Semin. 2026;12:119-127



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.

temelini oluşturmaktadır (Şekil 1) (2,3). Özellikle ^{177}Lu -dodekan tetraasetik asit tyr^3 -oktreotat (DOTATATE) ve ^{177}Lu -prostat spesifik membran antijeni (PSMA)-617'nin kliniğe aktarılan translasyonel başarısı, radyofarmasötik temelli teranostik uygulamaların onkolojideki yerini belirgin biçimde güçlendirmiştir (4,5).

Teranostik radyofarmasötik geliştirme sürecinin merkezinde klinik öncesi görüntüleme yer almaktadır. Küçük hayvan pozitron emisyon tomografisi/tek foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (PET/SPECT) sistemleri kullanılarak gerçekleştirilen klinik öncesi çalışmalar; hedef ekspresyonunun doğrulanması, biyodağılımın belirlenmesi, farmakokinetik analiz, tümör/organ oranlarının değerlendirilmesi, dozimetri hesaplamaları ve terapötik etkinliğin öngörülmesi açısından kritik rol oynamaktadır (6,7,8). Klinik öncesi görüntüleme aynı zamanda aday ajanların klinik çeviriye uygunluğunu belirleyen temel translasyonel karar mekanizmalarından biri olarak kabul edilmektedir (3,6).

PSMA ve somatostatin reseptörü temelli ajanların yanı sıra fibroblast aktivasyon proteini (FAP), gastrin salgılatıcı peptid reseptörü (GRPR), CXCR4 kemokin reseptörü tip 4 (CXCR4) ve tümör mikroçevresini hedefleyen yeni moleküler platformlar da güncel klinik öncesi teranostik araştırmaların odağında yer almaktadır (6,9,10,11,12,13,14). Bu yeni hedeflere yönelik geliştirilen radyofarmasötikler yalnızca görüntüleme başarısı açısından değil; tümör tutulumunun kantifikasyonu, dozimetri optimizasyonu ve klinik çeviri potansiyeli açısından da değerlendirilmektedir (3,12,14).

Bu derlemede; teranostik radyofarmasötiklerin keşfinde ve translasyon sürecinde klinik öncesi görüntülemenin önemi anlatılmaktadır. Ana tema, klinik öncesi görüntüleme verisinin tanısal ve terapötik aşamalar arasında nasıl bir köprü işlevi gördüğü; teranostik çift tutarlılığının doğrulanmasında, *surrogate* (temsilci) görüntüleme stratejilerinde ve görüntüleme tabanlı dozimetri öngörüsünde nasıl belirleyici rol üstlendiği üzerinedir. Başlıca teranostik radyonüklid çiftleri, alfa yayıcı ajanların oluşturduğu özgün görüntüleme zorlukları, yeni nesil moleküler hedefler ve klinik çevrim sürecinin klinik öncesi görüntüleme tarafı güncel literatür eşliğinde tartışılmıştır.

Teranostik Radyonüklid Çiftleri ve Temsilci Görüntüleme

Teranostik yaklaşımda; aynı hedefleme vektörü ve benzer şelatör sistemi kullanılarak önce görüntüleme

amacıyla tanısal radyonüklid ile işaretleme yapılmakta, ardından terapötik radyonüklid ile hedefe yönelik tedavi uygulanmaktadır (1,2,3). Böylece hastaya özgü hedef ekspresyonunun doğrulanması, uygun hasta seçimi, doz optimizasyonu ve tedavi yanıtının öngörülmesi mümkün hale gelmektedir (1,2).

Klinik uygulamada en yaygın kullanılan teranostik sistemler $^{68}\text{Ga}/^{177}\text{Lu}$ tabanlı radyonüklid çiftleridir. ^{68}Ga ile işaretli PET ajanları yüksek sensitivite ve kantitatif görüntüleme avantajı sağlarken; ^{177}Lu uygun yarı ömrü, beta emisyonu ve eşlik eden gama fotonları sayesinde hem tedavi hem de post-terapötik görüntüleme amacıyla kullanılabilir (1,4,5,6,7). Özellikle ^{68}Ga -DOTATATE/ ^{177}Lu -DOTATATE ve ^{68}Ga -PSMA/ ^{177}Lu -PSMA teranostik çiftleri, klinik öncesi görüntüleme verilerinin başarılı klinik çevirisine örnek oluşturan en önemli teranostik modeller arasında yer almaktadır (4,5).

Son yıllarda hedefe yönelik alfa tedavilerinin gelişmesiyle birlikte ^{225}Ac , ^{212}Pb , ^{223}Ra ve ^{211}At gibi alfa yayıcı radyonüklidler de teranostik aday olarak ön plana çıkmıştır (2,8,9,10). Alfa partiküllerinin yüksek lineer enerji transferine (LET) ve kısa doku penetrasyon mesafesine sahip olması, özellikle mikrometastatik hastalıkta önemli biyolojik avantaj sağlamaktadır (2,8). Bununla birlikte alfa yayıcı radyonüklidlerin çoğu doğrudan tedavi sonrası yüksek kaliteli kantitatif görüntüleme için uygun değildir. Bu durum, klinik öncesi teranostik araştırmalarda temsilci görüntüleme stratejilerinin önemini arttırmıştır (8,9,10).

Temsilci görüntüleme yaklaşımında, terapötik radyonüklidin biyolojik davranışını öngörmek amacıyla PET veya SPECT görüntülemeye uygun eşlikçi bir radyonüklid kullanılmaktadır (8). Bu strateji özellikle doğrudan görüntüleme kapasitesi sınırlı olan alfa yayıcı ajanlarda kritik öneme sahiptir. Kondo ve ark. (11) insan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)-pozitif meme kanseri ksenograft modelinde ^{111}In -DOTA-trastuzumab immünoglobulin G (IgG), F(ab)_2 ve antijen bağlayıcı fragman (Fab) formatlarının SPECT/bilgisayarlı tomografi biyodağılımını karşılaştırmış ve bu verileri kullanarak ^{225}Ac -DOTA-trastuzumab dozimetri tahminlerini elde etmişlerdir; IgG ve F(ab)_2 formatları Fab'a göre sırasıyla yaklaşık 4 ve 3 kat daha yüksek tümör tutulumu göstermiştir. Bu yaklaşım, hem teranostik çift tutarlılığının doğrulanmasında hem de antikor formatının dozimetri öngörüsü üzerindeki etkisinin tek bir görüntüleme platformu üzerinden değerlendirilebilmesine örnek niteliğindedir. Benzer şekilde ^{212}Pb için ^{203}Pb ve ^{211}At

için ise ^{124}I temsilci görüntüleme radyonüklidi olarak kullanılabilmektedir (9,10).

$^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$ çifti, temsilci görüntüleme paradigmasının pratikteki kapsamını göstermesi açısından dikkat çekici bir örnek oluşturmaktadır. Aynı teranostik çift üzerinde küçük molekül tabanlı PSMA ligandlarından (^{212}Pb -PSMA-617, ^{212}Pb -ADVC001), peptid tabanlı somatostatin reseptörü hedefli ajanlara (^{212}Pb -DOTAMTATE, $^{203}/^{212}\text{Pb}$ -VMT- α -NET) ve HER2 hedefli monoklonal antikörlara (^{212}Pb -TCMC-trastuzumab) uzanan geniş bir taşıyıcı molekül yelpazesi paralel olarak araştırılmaktadır (15). Bu çeşitlilik, temsilci görüntüleme stratejisinin yalnızca tek bir vektör sınıfı ile sınırlı kalmadığını; küçük molekül, peptid, antikor ve nanopartikül temelli ajanların tümünde dozimetri öngörüsü ve hasta seçimi için ortak bir çerçeve sağlayabildiğini ortaya koymaktadır.

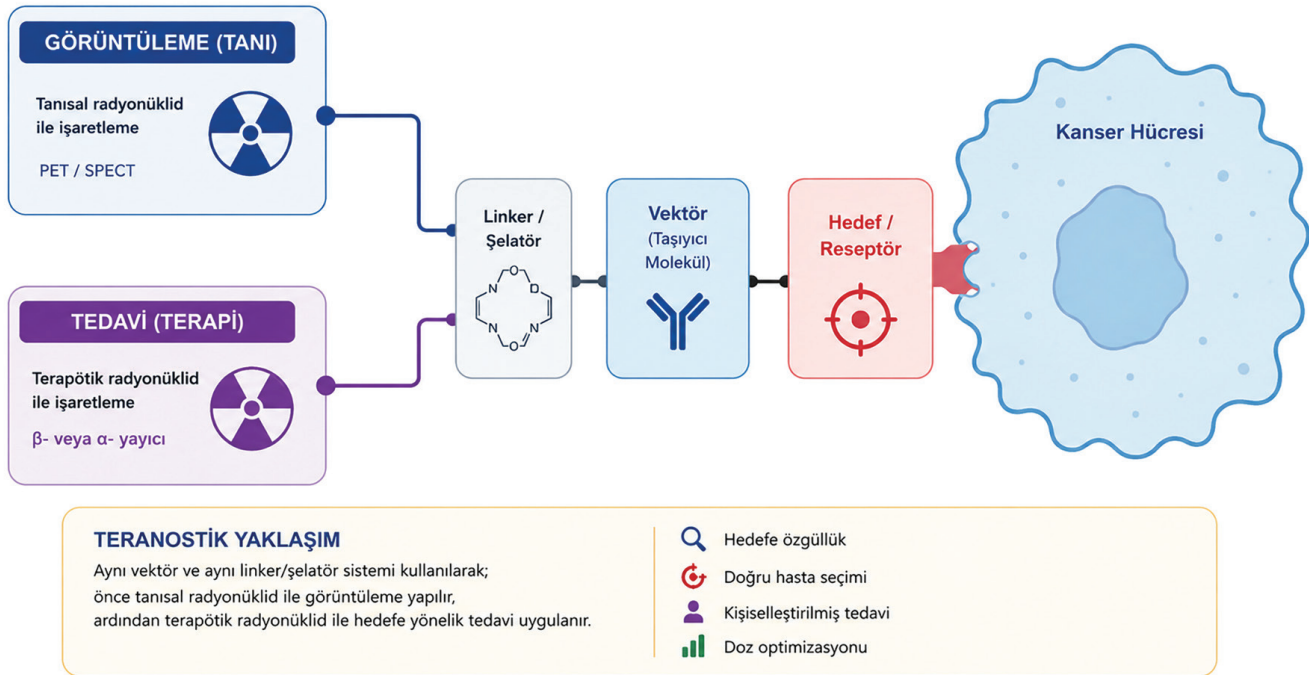
Şekil 2’de yaygın kullanılan alfa ve beta tedavi edici radyonüklidler ile bunların PET/SPECT görüntüleme eşdeğerleri özetlenmiştir. Özellikle alfa yayıcı sistemlerde temsilci görüntüleme stratejilerinin merkezi rolü dikkat çekmektedir. Ayrıca skandiyum ve terbiyum gibi aynı element içerisinde hem görüntüleme hem de tedaviye olanak sağlayan “eşleşmiş teranostik izotop” yaklaşımları,

biyodağılım ve dozimetri değerlendirmelerinde daha güvenilir translasyonel veriler sunma potansiyeline sahiptir (7,10,12). Bu açıdan terbiyum; ^{149}Tb (α), ^{152}Tb (β^+ /PET), ^{155}Tb (SPECT) ve ^{161}Tb (β^- /Auger) izotoplarıyla aynı element çatısı altında tanıs ve terapötik radyonüklidlerin tümünü barındıran benzersiz bir “matched quadruplet” oluşturmaktadır; bu durum hedefleme vektörünün kimyasal davranışında izotoplar arası farkın bulunmaması nedeniyle biyodağılım ve dozimetri öngörüsü için kayda değer bir translasyonel avantaj sunmaktadır (16).

Güncel teranostik araştırmalar yalnızca klasik PSMA ve somatostatin reseptörü hedefleriyle sınırlı değildir. FAP, GRPR, CXCR4, integrin $\alpha\text{v}\beta3$ ve tümör mikroçevresine yönelik hedefler de klinik öncesi görüntüleme çalışmalarında giderek daha fazla yer almaktadır (3,13,14,17). Bunun yanı sıra enfeksiyon ilişkili viral, fungal ve bakteriyel hedeflere yönelik teranostik platformlar da deneysel araştırmalarda dikkat çekmektedir (Şekil 3) (14).

Translasyonel Süreçte Klinik Öncesi Görüntüleme

Klinik öncesi teranostik araştırmalarda moleküler görüntüleme yöntemleri, yalnızca hedef doğrulaması amacıyla değil; aynı zamanda biyodağılım, farmakokinetik



Şekil 1. Teranostik yaklaşımın temel prensibi; aynı moleküler hedefe yönelen tanıs ve terapötik radyofarmasötiklerin kullanımı ile görüntüleme ve tedavinin bütünleşik uygulaması şematiği olarak gösterilmiştir
PET: Pozitron emisyon tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

özellikler, dozimetri ve terapötik etkinliğin öngörülmesi açısından da merkezi rol üstlenmektedir (1,2,3). Küçük hayvan PET ve SPECT sistemleri kullanılarak gerçekleştirilen longitudinal görüntüleme çalışmaları sayesinde aynı deney hayvanında zamana bağlı radyofarmasötik dağılımı değerlendirilebilmekte, böylece dinamik biyolojik süreçler non-invaziv olarak izlenebilmektedir (6,7).

Teranostik radyofarmasötiklerin klinik öncesi değerlendirilmesinde temel amaçlardan biri, hedef doku tutulumu ile normal organ dağılımı arasındaki dengenin belirlenmesidir. Özellikle tümör/non-tümör oranı, tümör retansiyon süresi ve kritik organ tutulumu, klinik transasyon açısından belirleyici parametreler arasında yer almaktadır (3,18).

Zhang ve ark. (19) tarafından geliştirilen yüksek afiniteli karsinoembriyonik antijen (CEA)-hedefli *nanobody* ajanında, hızlı tümör hedeflenmesi ve uygun farmakokinetik özellikler sayesinde ^{68}Ga PET görüntüleme ile klinik öncesi etkinlik gösterilmiş; ardından sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen ilk insan dozimetri ve güvenlik çalışmasıyla klinik basamağa geçilmiştir. Benzer şekilde albumin bağlayıcı modifikasyonlar ve multivalan ligand yapıları kullanılarak tümör retansiyonunun artırılması hedeflenmektedir; ancak bu modifikasyonlar normal organ biyodağılımını da etkileyebildiğinden klinik öncesi görüntüleme, optimizasyon sürecinin vazgeçilmez bileşenlerinden biri haline gelmiştir (8).

Klinik öncesi görüntüleme aynı zamanda teranostik ajanların klinik transasyon sürecinde karar verici rol üstlenmektedir. Hedef özgüllüğü düşük, tümör retansiyonu yetersiz veya kritik organ tutulumu yüksek olan ajanlar genellikle erken geliştirme aşamasında elenmektedir (1,3). Buna karşılık yüksek tümör uptake değeri, uygun tümör/organ oranı ve sürdürülebilir farmakokinetik profile sahip ajanlar ileri prelinik ve klinik çalışmalara taşınmaktadır (1). Bu nedenle moleküler görüntüleme, modern teranostik radyofarmasötik geliştirme sürecinin temel transasyonel araçlarından biri olarak kabul edilmektedir (1,2,3).

Teranostik Dozimetrik Çalışmalarda Klinik Öncesi Görüntüleme

Klinik öncesi teranostik araştırmalarda dozimetri, radyofarmasötiklerin terapötik etkinliği ile normal doku toksisitesi arasındaki dengenin değerlendirilmesinde temel bileşenlerden biridir (1,2,3). Teranostik yaklaşımın temel avantajlarından biri, tanısal görüntüleme ajanları aracılığıyla elde edilen biyodağılım verileri kullanılarak hedef ve normal organ dozlarının tedavi öncesinde öngörülebilmesidir (1,2). Bu nedenle klinik öncesi görüntüleme tabanlı dozimetri çalışmaları, radyofarmasötik geliştirme sürecinin transasyonel açıdan en kritik aşamalarından birini oluşturmaktadır.

ALFA TERANOSTİKLERİ				BETA TERANOSTİKLERİ			
Terapötik radyonüklid (α yayıcı)	PET eşdeğeri (pozitron yayıcı)	SPECT eşdeğeri (gama yayıcı)		Terapötik radyonüklid (β yayıcı)	PET eşdeğeri (pozitron yayıcı)	SPECT eşdeğeri (gama yayıcı)	
^{225}Ac Aktinyum-225	^{137}La ^{133}La , ^{132}La , ^{134}Ce	^{225}Ac ^{225}Ac		^{47}Sc Skandiyum-47	^{44}Sc ^{44}Sc	—	
^{212}Pb Kurşun-212 ($\rightarrow$ ^{212}Bi)	—	^{203}Pb ^{203}Pb		^{67}Cu Bakır-67	^{64}Cu ^{64}Cu	—	
^{211}At Astatin-211	^{124}I ^{124}I	^{123}I ^{123}I , ^{131}I , ^{209}At		^{90}Y İtiryum-90	^{86}Y ^{86}Y	—	
^{223}Ra Radyum-223	—	^{131}Ba ^{131}Ba		^{131}I İyot-131	^{124}I ^{124}I	^{123}I ^{123}I , ^{131}I	
^{224}Ra Radyum-224	—	^{131}Ba ^{131}Ba		^{188}Re Renyum-188	—	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ $^{99\text{m}}\text{Tc}$	
^{227}Th Toryum-227	—	^{134}Ce ^{134}Ce					
^{149}Tb Terbiyum-149	^{152}Tb ^{152}Tb	^{155}Tb ^{155}Tb					
α yayıcı (terapötik)	β yayıcı (terapötik)	PET eşdeğeri (pozitron yayıcı)	SPECT eşdeğeri (gama yayıcı)				

Şekil 2. Yaygın kullanılan alfa ve beta tedavi edici radyonüklidler ve bunların PET/SPECT görüntüleme eşdeğerleri
PET: Pozitron emisyon tomografi, SPECT: Tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi

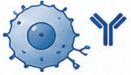
Klinik öncesi dozimetri değerlendirmelerinde temel amaç; tümör dokusunda yeterli absorbe doz sağlanırken kritik organlarda toksisite sınırlarının aşılmamasıdır (2,4). Bu süreçte longitudinal PET/SPECT görüntüleme ile elde edilen *time-activity curve* verileri kullanılarak *residence time* ve organ absorbe doz hesaplamaları yapılmaktadır (3,5). Küçük hayvan görüntüleme sistemlerinin gelişmesiyle birlikte aynı deney hayvanında çoklu zaman noktalarında kantitatif veri elde edilmesi mümkün hale gelmiş, böylece dinamik dozimetri analizlerinin doğruluğu belirgin biçimde artmıştır (5).

Görüntüleme tabanlı dozimetri yaklaşımı özellikle teranostik radyonüklid çiftlerinde büyük avantaj sağlamaktadır. PET veya SPECT ile elde edilen biyodağılım verileri kullanılarak tedavi radyonüklidinin normal organ ve tümör dozları öngörülebilmektedir (1,3). Miller ve ark. (18) tarafından vurgulandığı üzere; teranostik çiftlerde fiziksel bozunma özellikleri, biyolojik dağılım ve radyobiyojik etkiler birlikte değerlendirilmeden güvenilir dozimetri analizi yapmak mümkün değildir. Özellikle farklı radyonüklidlerin yarı ömürleri, emisyon enerjileri ve doku penetrasyon özellikleri dozimetri

sonuçlarını doğrudan etkilemektedir. Bu çerçevede Verburg ve ark. (20) ^{177}Lu yerine ^{161}Tb kullanıldığında DOTATATE ve PSMA-617 tabanlı ajanların tümör absorbe dozunun yaklaşık %40 oranında artabildiğini; ancak böbrek ve kemik iliği dozlarındaki paralel artış nedeniyle standart 7,4 GBq'lık ^{177}Lu -DOTATATE dozunun ^{161}Tb -DOTATATE için yaklaşık 5,3-5,4 GBq'e düşürülmesi gerektiğini göstermiştir. Bu örnek, klinik öncesi dozimetri öngörüsünün tedavi protokollerinin uygulanabilir aktivite seçimine doğrudan yön verebildiğini somut biçimde ortaya koymaktadır.

Klinik öncesi teranostik araştırmalarda voxel tabanlı dozimetri ve üç boyutlu görüntü analizi yöntemleri giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu yaklaşımlar sayesinde heterojen tümör tutulumu, intratümöral radyasyon dağılımı ve kritik organ alt bölgelerindeki doz farklılıkları daha ayrıntılı biçimde değerlendirilebilmektedir. Özellikle yüksek çözünürlüklü küçük hayvan PET/SPECT sistemleri, mikrodozimetri analizleri açısından önemli avantaj sağlamaktadır (5).

Alfa yayıcı teranostiklerde dozimetri değerlendirmesi beta yayıcı ajanlara göre daha karmaşıktır (8). Alfa partiküllerinin yüksek LET ve çok kısa doku penetrasyon

KANSER HÜCREŞİ HEDEFLERİ	TÜMÖR MİKROÇEVRESİ HEDEFLERİ	VİRAL HEDEFLER	FUNGAL HEDEFLER	BAKTERİYEL HEDEFLER
 • PSMA (Prostat spesifik membran antijeni) • SSTR2 (Somatostatin reseptörü tip 2) • GRPR (Gastrin salgılatıcı peptid reseptörü) • GLP-1 (Glukagon benzeri peptid-1 reseptörü) • GnRH-R (Gonadotropin salgılatıcı hormon reseptörü) • NTR1 (Nörotensin reseptörü 1) • NK1R (Nörokinin-1 reseptörü) • HER2 (İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2) • VPAC1 (Vazoaaktif intestinal peptid reseptörü 1) • CCK2R (Kolesistokinin-2 reseptörü) • STEAP1 (Prostat altı transmembran epitel antijeni 1) • MC1R (Melanokortin-1 reseptörü) • Melanin (Melanin pigmenti) • CD20 (B-lenfosit yüzey antijeni) • CD30 (Hodgkin lenfoma ve aktive lenfositlerde) • CD38 (Plazma hücreleri / multipl miyelom) • CD33 (Akut miyeloid lösemi hedefi)	 • FAP (Fibroblast aktivasyon proteini) • CD206 (Mannoz reseptörü, M2 makrofaj belirteci) • CD163 (Hemoglobin-haptoglobin reseptörü, M2 makrofaj belirteci) • TSPO (Translokator protein 18 kDa) • FRβ (Folat reseptörü beta) • αvβ3 integrin (Anjiyogenez ve tümör damarlanması belirteci) • APN/CD13 (Aminopeptidaz N / Farklılaşma kümesi 13) • VEGF (Vasküler endotelial büyüme faktörü) • PSMA (Tümör neovaskülaritesinde de ekspresye edilir) • PD-1/PD-L1 (İmmün kontrol noktaları) • CXCR4 (C-X-C kemokin reseptörü tip 4) • CXCL12 (SDF-1) (Stromal hücre kaynaklı faktör-1) • FAB4 (FABP4) (Yağ asidi bağlayıcı protein 4) • FASN (Yağ asidi sentaz)	 • GP41 (HIV zarf glikoproteini 41) • GP120 (HIV zarf glikoproteini 120) • CD4bs (CD4 bağlanma bölgesi; HIV gp120 üzerinde nötrale edici antikor hedefi) • SARS-CoV-2 spike protein S1 (SARS-CoV-2 dikensi proteinin S1 alt birimi; ACE2 reseptörüne bağlanmadan sorumlu bölge)	 • GXM (Glukuronoksilomannan) • HSP60 (Isı şoku proteini 60) • Melanin (Fungal melanin) • BDG ((1,3)-β-D-glukan) • GlcCer (Glukozilseramid)	 • PPS8 (Pnömonikal polisakarit serotip 8) • WTA (Teikoik asit) • PA 10F4 (B. anthracis koruyucu antijen hedefi) • LF 14FA (B. anthracis letal faktör hedefi) • BclA (Bacillus koleksin benzeri antijen A)

Tabloda, kanser hücresi, tümör mikroçevresi, viral, fungal ve bakteriyel teranostik hedeflere ait seçilmiş moleküler yapılar ve bunların kısa açıklamaları özetlenmiştir. Hedeflerin seçimi; doku ekspresyonu, biyolojik rolü ve teranostik uygulamadaki potansiyeline göre yapılmıştır.

Şekil ilgili literatürden yararlanılarak yazar tarafından oluşturulmuştur. BioRender.com kullanılmıştır.

Şekil 3. Klinik öncesi teranostik araştırmalarda kullanılan başlıca moleküler hedefler

mesafesine sahip olması nedeniyle, mikroskobik düzeyde heterojen doz dağılımı ortaya çıkabilmektedir (2,8). Ayrıca *recoil* (geri tepme) etkisi sonucu oluşan kız radyonüklidlerin primer hedef molekülden ayrılması, beklenmeyen organ tutulumu ve toksisiteye neden olabilmektedir (8). Özellikle ^{225}Ac temelli ajanlarda kız radyonüklid redistribüsyonu, klinik öncesi dozimetri çalışmalarındaki en önemli zorluklardan biri olarak kabul edilmektedir (8). Benzer bir sorun ^{212}Pb tabanlı ajanlarda da gözlemlenmekte olup; şelatör seçimine bağlı olarak kız radyonüklid ^{212}Bi 'nin yaklaşık %16-30 oranında serbest kalabildiği bildirilmiştir (15). Bu bağlamda $^{134}\text{Ce}/^{134}\text{La}$ çifti, ^{225}Ac için kimyasal ve kinetik olarak uyumlu yeni nesil bir temsilci PET çifti olarak öne çıkmaktadır; ^{134}Ce bozunumunda açığa çıkan oldukça düşük geri tepme enerjisinin (<0,2 eV) kız radyonüklid ^{134}La 'nın şelatör kompleksinden ayrılmasını engellemesi, görüntüleme stabilitesini koruyarak kız radyonüklid redistribüsyonu sorununa yapısal bir çözüm sunmaktadır (16).

Temsilci görüntüleme stratejileri alfa yayıcı teranostiklerde dozimetri açısından da önemli rol üstlenmektedir. "Teranostik Radyonüklid Çiftleri ve Temsilci Görüntüleme" bölümünde tartışılan $^{111}\text{In}/^{225}\text{Ac}$ -DOTA-trastuzumab örneğine ek olarak $^{203}\text{Pb}/^{212}\text{Pb}$ ve $^{133}\text{La}/^{225}\text{Ac}$ gibi teranostik çiftler, klinik öncesi dozimetri optimizasyonunda giderek daha fazla önem kazanmaktadır (10,12).

Görüntüleme tabanlı dozimetri verilerinin klinik translasyona aktarımı, teranostik radyofarmasötik geliştirmenin belirleyici aşamalarındandır. Ells ve ark. (21) tarafından gerçekleştirilen sistematik derleme ve meta analizde ^{177}Lu -PSMA tedavilerinde görüntüleme tabanlı organ doz tahminlerinin hastalar arasında geniş bir aralıkta değişkenlik gösterdiği bildirilmiş; bu durum, görüntüleme protokollerinin ve kantifikasyon yöntemlerinin standardizasyonunun klinik öncesinden klinik aşamaya taşınması gerektiğini ortaya koymaktadır. Klinik öncesi düzlemde Sachindra ve ark. (17) tarafından Capan-2 pankreatik kanser xenograft modelinde gerçekleştirilen ^{177}Lu -DOTA-integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ çalışması, SPECT/CT görüntülemenin tümör (1. gün ~3 %IA/g) ve böbrek (~19 %IA/g) tutulumunun zamana bağlı evrimini ortaya koymasıyla görüntüleme verisinin doz öngörüsüne nasıl dönüştürülebileceğine somut bir örnek sunmaktadır. Bu örnekte böbrek aktivitesinin tümöre kıyasla daha hızlı klirens göstermesi, teranostik aday değerlendirmesinde yalnızca pik tutulum değerinin değil zamana bağlı eğri analizinin de belirleyici olduğunu vurgulamaktadır.

Klinik öncesi dozimetri çalışmaları ilk insan çalışmaları için güvenli başlangıç dozlarının belirlenmesi açısından da kritik öneme sahiptir (1,3). Hayvan modellerinden elde edilen biyodağılım verileri kullanılarak insan organ doz tahminleri yapılabilmekte ve klinik translasyon süreci daha kontrollü şekilde planlanabilmektedir (3). Bu nedenle görüntüleme tabanlı klinik öncesi dozimetri, modern teranostik radyofarmasötik geliştirme sürecinin temel translasyonel araçlarından biri olarak kabul edilmektedir (1,2,3).

Klinik Öncesi Görüntüleme Verisinin Klinik Çevrimdeki Yeri

Teranostik radyofarmasötik geliştirme süreci, hedef molekülün tanımlanmasından klinik uygulamaya kadar uzanan çok aşamalı translasyonel bir yaklaşımı içermektedir (1,2,3). Klinik öncesi görüntüleme bu sürecin merkezinde yer almakta; hedef doğrulaması, biyodağılım analizi, dozimetri değerlendirmesi ve tedavi yanıtının öngörülmesi gibi kritik basamaklarda karar verici rol üstlenmektedir (1,3). Özellikle küçük hayvan PET/SPECT sistemleri kullanılarak elde edilen görüntüleme verileri, aday teranostik ajanların klinik translasyon potansiyelinin belirlenmesinde temel araçlardan biri olarak kabul edilmektedir (3,4).

Modern teranostik yaklaşımın en başarılı translasyon örneklerinden biri PSMA hedefli radyofarmasötiklerdir. Klinik öncesi çalışmalarda PSMA ekspresyonunun doğrulanması, yüksek tümör tutulumu ve uygun tümör/organ oranlarının gösterilmesi sonrasında ^{68}Ga -PSMA PET görüntüleme ve ^{177}Lu -PSMA tedavisi klinik uygulamaya taşınmıştır (5,6,22). VISION çalışması ile metastatik kastrasyon dirençli prostat kanserinde ^{177}Lu -PSMA-617'nin sağkalım avantajı göstermesi, klinik öncesi görüntüleme temelli teranostik yaklaşımın başarılı translasyonuna önemli örnek oluşturmuştur (5).

Benzer şekilde somatostatin reseptörü hedefli teranostik ajanlar da klinik translasyon açısından önemli başarı sağlamıştır. Klinik öncesi görüntüleme çalışmaları ile nöroendokrin tümörlerde somatostatin reseptör ekspresyonunun doğrulanmasının ardından ^{68}Ga -DOTATATE PET ve ^{177}Lu -DOTATATE tedavisi klinik pratiğe girmiştir (2,4). NETTER-1 çalışmasının sonuçları, ileri evre midgut nöroendokrin tümörlerde ^{177}Lu -DOTATATE tedavisinin belirgin klinik fayda sağladığını ortaya koymuştur (4). Bu süreç, klinik öncesi moleküler görüntüleme ile başlayan translasyonel teranostik geliştirmenin en başarılı örneklerinden biri olarak kabul edilmektedir.

Beta yayıcı ^{177}Lu -DOTATATE'in klinik başarısının ardından, somatostatin reseptörü hedefli teranostiğin alfa yayıcı eşdeğeri olarak ^{212}Pb -DOTAMTATE klinik araştırmaya taşınmıştır. Faz 1 ve faz 2 çalışmalarında 2,5 MBq/kg/siklus dozunda dört siklus halinde uygulanan ajanın birleşik objektif yanıt oranı yaklaşık %50 düzeyinde bildirilmiş; PRRT-naif hastalarda 36 aylık genel sağkalım %88 olarak raporlanmıştır (15). Bu sonuçlar NETTER-1 çalışmasında ^{177}Lu -DOTATATE için bildirilen %18 objektif yanıt oranıyla karşılaştırıldığında, alfa yayıcı teranostiklerin beta yayıcı eşdeğerlerine üstünlük gösterebileceğine dair ilk klinik kanıtları sunmaktadır. Bu süreçte ^{203}Pb tabanlı ön dozimetri görüntülemesinin tedavi planlamasını yönlendirmesi, temsilci görüntüleme stratejisinin klinik translasyon değerini somut biçimde örneklemektedir (15).

Son yıllarda FAP, CEA, GRPR ve CXCR4 gibi yeni moleküler hedeflere yönelik teranostik ajanların translasyonel gelişimi hız kazanmıştır (6,12,22). Ben-Naim ve ark. (13) tarafından geliştirilen FAP hedefli $^{89}\text{Zr}/^{177}\text{Lu}$ -Nb159 *nanobody* platformunda, ^{89}Zr -Nb159 PET ile FAP-pozitif U87 tümörlerinde FAP-negatif HCT116 tümörlerine kıyasla anlamlı ölçüde yüksek tutulum gösterilmiş (48. saatte SUV ortalama 0,45 vs. 0,09; $p < 0,0001$); PEGilasyon ve lizin koenjeksiyonu ile renal retansiyon azaltılarak ^{177}Lu -PEG-Nb159 ile gözlenebilir toksisite olmaksızın tümör büyüme inhibisyonu sağlanmıştır (13). Bu örnek, görüntüleme verisinin yalnızca biyodağılım göstergesi olarak değil; aynı zamanda ajan optimizasyonunu (PEGilasyon, renal koruma) yönlendiren bir geri besleme aracı olarak da kullanılabilirliğini göstermektedir. Zhang ve ark. (19) ise yüksek afiniteli CEA hedefli *nanobody* ajanını ^{68}Ga PET görüntüleme ile klinik öncesi düzeyde değerlendirmiş; ardından sağlıklı gönüllülerde gerçekleştirilen ilk insan dozimetri ve güvenlik çalışmasıyla klinik basamağa geçişi gerçekleştirmiştir. Bu iki örnek, *nanobody* tabanlı teranostik platformların görüntüleme yönlendirmeli translasyonel potansiyelini ortaya koymaktadır.

Klinik öncesi görüntüleme translasyon sürecinde yalnızca hedef doğrulaması açısından değil; aynı zamanda dozimetri tahmini, güvenlik değerlendirmesi ve hasta seçim stratejileri açısından da kritik rol oynamaktadır (1,3). PET/SPECT tabanlı biyodağılım analizleri sayesinde doz sınırlayıcı organlar önceden belirlenebilmekte ve ilk insan çalışmalarında güvenli başlangıç dozları planlanabilmektedir (3,11). Ayrıca tümör heterojenitesinin görüntüleme ile değerlendirilmesi, tedaviye yanıt olasılığı yüksek hasta gruplarının belirlenmesine katkı sağlamaktadır (1,2).

Yeni nesil translasyonel teranostik yaklaşımlar arasında yapay zeka destekli görüntü analizi, radyomik tabanlı biyobelirteçler, tüm vücut PET sistemleri ve kişiselleştirilmiş dozimetri uygulamaları yer almaktadır (13,14). Özellikle görüntüleme verilerinin yapay zeka algoritmaları ile bütünleştirilmesi sayesinde tedavi yanıt tahmini ve bireyselleştirilmiş teranostik planlama olanaklarının artacağı öngörülmektedir (14). Bunun yanı sıra yeni nesil radyonüklidler, *nanobody* tabanlı platformlar ve tümör mikroçevresini hedefleyen ajanlar gelecekte teranostik translasyonun temel araştırma alanları arasında yer alacaktır (10,13).

Teranostik Görüntülemeye Özgü Zorluklar ve Gelecek Yönelimler

Teranostik uygulamalarda klinik öncesi görüntüleme, tanı ve tedavi radyonüklid çiftlerinin biyolojik davranışının birbiriyle uyumlu biçimde değerlendirilmesini gerektirmesi nedeniyle kendine özgü zorluklar içermektedir (1,2,3). Görüntüleme ile elde edilen biyodağılım verilerinin tedavi dozimetrisini öngörmeye kullanılabilmesi, tanısal ve terapötik radyonüklidler arasındaki farmakokinetik benzerliğin doğrulanmasını ön koşul kılmaktadır (3).

Alfa yayıcı teranostiklerde karşılaşılan zorluklar daha da belirgindir. “Teranostik Radyonüklid Çiftleri ve Temsilci Görüntüleme” ve “Teranostik Dozimetrik Çalışmalarda Klinik Öncesi Görüntüleme” bölümlerinde ele alındığı üzere mikrodozimetri heterojenliği ve kız radyonüklid redistribüsyonu klinik translasyonun en önemli engelleri olarak öne çıkmakta; özellikle ^{225}Ac temelli teranostiklerde temsilci görüntüleme ve mikrodozimetri analizlerinin entegre kullanımını zorunlu kılmaktadır (2,5,8).

Temsilci görüntüleme stratejileri teranostik geliştirme sürecinde önemli avantajlar sağlamakla birlikte, terapötik ve görüntüleme radyonüklidleri arasındaki biyolojik eşdeğerliğin her zaman tam olarak sağlanamaması önemli bir sınırlılık oluşturmaktadır (5,6). Koordinasyon kimyası, yük dağılımı, serum protein bağlanması ve farmakokinetik farklılıklar biyodağılım sonuçlarını etkileyebilmektedir (6). Bu nedenle her yeni teranostik çift için klinik öncesi validasyon çalışmalarının dikkatle planlanması gerekmektedir.

Gelecekte teranostik araştırmaların daha çok kişiselleştirilmiş görüntüleme ve dozimetri temelli yaklaşımlara yönelmesi beklenmektedir (1,7). Yapay zeka destekli görüntü analizi, radyomik tabanlı biyobelirteçler ve otomatik dozimetri sistemleri sayesinde görüntüleme verilerinin daha ayrıntılı ve standartlaştırılmış biçimde

değerlendirilmesi mümkün olabilir (7). Ayrıca tüm vücut PET tarama sistemleri ve yüksek duyarlılıklı yeni nesil görüntüleme teknolojileri ile düşük aktivitede daha hassas kantitatif analizler gerçekleştirilebileceği öngörülmektedir (4,7).

Yeni nesil teranostik araştırmalar yalnızca klasik PSMA ve somatostatin reseptörü hedefleri ile sınırlı kalmayacaktır. FAP, GRPR, CXCR4, immün kontrol noktaları ve tümör mikroçevresine yönelik hedefler gelecekte klinik translayon açısından önemli araştırma alanları arasında yer alacaktır (8,9). Bunun yanı sıra *nanobody* temelli radyofarmasötikler, multivalan ligand sistemleri ve nanopartikül taşıyıcı platformlar da daha yüksek tümör hedeflenmesi ve optimize farmakokinetik özellikler sağlama potansiyeline sahiptir (8).

Sonuç

Klinik öncesi moleküler görüntüleme, teranostik radyofarmasötik geliştirmenin yalnızca bir destek bileşeni değil; tanı-tedavi çiftleri arasındaki köprüyü kuran belirleyici aşamadır. Görüntüleme verisi, terapötik radyonüklidin biyolojik davranışını ön görmenin tek non-invaziv yolunu sunarken; aynı zamanda ajan optimizasyonunu doğrudan yönlendiren geri besleme mekanizması olarak da işlev görmektedir. Bu kapsamda iki nokta öne çıkmaktadır. Birincisi, alfa yayıcı ajanlarda temsilci görüntüleme stratejileri ile teranostik çift tutarlılığının doğrulanması; klinik aşamada kantitatif dozimetri çıkarımlarının doğruluğunu belirleyen kritik bir önkoşul olarak değerlendirilmelidir. İkincisi, FAP, GRPR ve CXCR4 gibi yeni nesil moleküler hedeflere yönelik *nanobody* ve multivalan platformların prelinik görüntüleme çalışmaları, ajan tasarımının iteratif optimizasyonuna açısından klasik radyofarmasötik geliştirme paradigmasından farklı bir yaklaşım gerektirmektedir. Yakın gelecekte teranostik geliştirme süreçlerinin başarısının; klinik öncesi görüntüleme protokollerinin standardizasyonu, kantifikasyon yöntemlerinin merkezler arası uyumu ve prelinikten kliniğe aktarılabilir dozimetri çerçevelerinin oluşturulmasına bağlı olacağı yönündedir.

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

1. 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.
2. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR, Nedrow JR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:589-608. Erratum in: *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19:819.
3. Nelson BJB, Krol V, Bansal A, Andersson JD, Wuest F, Pandey MK. Aspects and prospects of preclinical theranostic radiopharmaceutical development. *Theranostics*. 2024;14:6446-6470.
4. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al.; NETTER-1 investigators. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus highdose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22:1752-1763. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2022;23:e59.
5. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al.; VISION Investigators. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med*. 2021;385:1091-1103.
6. Tran HH, Yamaguchi A, Manning HC. Radiotheranostic landscape: a review of clinical and preclinical development. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2025;52:2685-2709.
7. Bruzgo-Grzybko M, Kalita IS, Olichwier AJ, Bielicka N, Chabielska E, Gromotowicz-Popławska A. Preclinical PET and SPECT imaging in small animals: technologies, challenges and translational impact. *Cells*. 2025;15:73.
8. Kleynhans J, Ebenhan T, Cleeren F, Satheke MM. Can current preclinical strategies for radiopharmaceutical development meet the needs of targeted alpha therapy? *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2024;51:1965-1980.
9. Scaffidi-Muta JM, Abell AD. ²¹²Pb in targeted radionuclide therapy: a review. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2025;10:34.
10. Trommer J, Ullrich M, Reissig F, et al. It's a match: use of the radionuclide theranostic pair ¹³³La/²²⁵Ac for the radiopharmacological characterization of EGFR-targeted single-domain antibodies. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2025;10:31.
11. Kondo M, Cai Z, Chan C, Brown MK, Reilly RM. Preclinical comparison of [¹¹¹In]In- and [²²⁵Ac]Ac-DOTA-trastuzumab IgG₂ and Fab for theranostic SPECT/CT imaging and α -particle radioimmunotherapy of HER2-positive human breast cancer. *Mol Pharm*. 2025;22:474-487.
12. Watabe T, Hirata K, Iima M, et al. Recent advances in theranostics and oncology PET: emerging radionuclides and targets. *Ann Nucl Med*. 2025;39:909-921.
13. Ben-Naim L, Prabhu S, Ferreira M, et al. Developing a theranostic nanobody targeting FAP for cancer imaging and therapy. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2025;10:82.
14. Hu M, Zhang C, Fan D, Yang R, Bai Y, Shi H. Advances in preclinical research of theranostic radiopharmaceuticals in nuclear medicine. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2025;17:4337-4353.

15. Berckmans Y, Kleynhans J, Van Mechelen S, et al. Lead radionuclides for theranostic applications in nuclear medicine: from atom to bedside. *Theranostics*. 2026;16:2887-2917.
16. Lee SY, Manning HC. Contemporary opportunities and potential of Auger electron-emitting theranostics. *Theranostics*. 2026;16:3735-3770.
17. Sachindra S, Hellberg T, Exner S, et al. SPECT/CT imaging, biodistribution and radiation dosimetry of a ^{177}Lu -DOTA-Integrin $\alpha\text{v}\beta 6$ cystine knot peptide in a pancreatic cancer xenograft model. *Front Oncol*. 2021;11:684713.
18. Miller C, Rousseau J, Ramogida CF, Celler A, Rahmim A, Uribe CF. Implications of physics, chemistry and biology for dosimetry calculations using theranostic pairs. *Theranostics*. 2022;12:232-259.
19. Zhang L, Zhou M, Lu C, et al. A high-affinity CEA-targeted nanobody for ^{68}Ga PET imaging and ^{177}Lu -based radioisotope therapy: preclinical and first-in-human evaluation. *J Nanobiotechnology*. 2025;23:734.
20. Verburg FA, de Blois E, Koolen S, Konijnenberg MW. Replacing Lu-177 with Tb-161 in DOTA-TATE and PSMA-617 therapy: potential dosimetric implications for activity selection. *EJNMMI Phys*. 2023;10:69.
21. Ells Z, Grogan TR, Czernin J, Dahlbom M, Calais J. Dosimetry of [^{177}Lu]Lu-PSMA-targeted radiopharmaceutical therapies in patients with prostate cancer: a comparative systematic review and metaanalysis. *J Nucl Med*. 2024;65:1264-1271. Erratum in: *J Nucl Med*. 2024;65:1819. Erratum in: *J Nucl Med*. 2026;67:480.
22. Primac I, Tabury K, Tasdogan A, Baatout S, Herrmann K. The molecular blueprint of targeted radionuclide therapy. *Nat Rev Clin Oncol*. 2025;22:869-894.