



DERLEME
REVIEW ARTICLE
CBU-SBED, 2021, 8(3): 534-542

İmmüno-PET İçin Geliştirilen Zirkonyum-89 (89Zr) Radyofarmasötikleri

Zirkonium-89 (89Zr) Radiopharmaceuticals Developed for Immuno- PET

Burcu Altıparmak Güleç¹, Fatma Yurt^{2*}

¹Barbaros Mah. Şekerpınar Cad. Ceylan Sok. ÇAN-KA Evleri 1. Blok Daire:1, Çanakkale, Merkez. Turkey
²Department of Nuclear Applications, Institute of Nuclear Science, Ege University, İzmir, Turkey

e-mail: burcu@synapse.com.tr, ftmyurt@gmail.com, fatma.yurt.lambrecht@ege.edu.tr

ORCID: 0000-0001-8078-6960

ORCID: 0000-0002-9394-6908

*Sorumlu yazar/ Corresponding Author: Fatma Yurt

Gönderim Tarihi / Received: 14.12.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 25.05.2021

DOI: 10.34087/cbusbed.840543

Öz

Kanser dokusunun görüntülenmesinde kullanılan moleküler görüntüleme ajanlarının geliştirilmesi hakkında çok çeşitli ve kapsamlı araştırmalar yapılmaktadır. Pozitron Emisyon Tomografi (PET) radyofarmasötikleri, pozitron yayan bir radyonüklidin ve bir moleküler yapıya bağlanması ile oluşturulur. ⁸⁹Zr-İmmüno-PET olarak adlandırılan, ⁸⁹Zr işaretli monoklonal antikorlar (mAb), peptitler, nanopartiküller, proteinler ve diğer bileşikler kanserli doku görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Bu derlemede, uzun yarı ömrü ile İmmüno-PET görüntüleme yaygın olarak kullanılan ⁸⁹Zr radyonüklidi ile işaretli farmasötiklerin son beş yılda yapılan klinik öncesi ve klinik çalışmalarındaki potansiyeli gözden geçirilmiş ve tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İmmüno-PET, moleküler görüntüleme, Radyofarmasötikler, ⁸⁹Zr

Abstract

A wide variety and comprehensive research are being conducted on the development of molecular imaging agents used in imaging cancer tissue. Positron Emission Tomography (PET) radiopharmaceuticals consist of a positron-emitting radionuclide and a molecular structure. ⁸⁹Zr-labeled monoclonal antibodies (mAb), peptides, nanoparticles, proteins, and other compounds, called ⁸⁹Zr-Immuno-PET, have been used in cancerous tissue imaging. In this review, the potential of ⁸⁹Zr radionuclide-labeled pharmaceuticals, which are widely used in Immuno-PET imaging with their long half-life, in pre-clinical and clinical studies conducted in the last five years were reviewed and discussed.

Keywords: Immuno-PET, Molecular imaging, Radiopharmaceuticals, ⁸⁹Zr

1. Giriş

Kanser, anormal hücrelerin kontrolsüz bir şekilde büyüdüğünde, organlarda veya organ dokusunda gelişen ve diğer organlara yayılabilen (metastaz) bir hastalıktır. Kanser erken teşhis edildiğinde etkili tedaviye yanıt verme olasılığı daha yüksektir, bu da daha yüksek bir hayatta kalma olasılığının yanı sıra daha az morbidite ve daha ucuz tedavi ile sonuçlanır. Kanserli dokuyu erken tespit etmede tarama en önemli tekniktir. Tarama, bir belirti göstermemiş veya göstermiş anormalliklere tanı koymak ve onları doğru tedavi için yönlendirmeyi hedeflemektedir [1].

Kanser alanında, kanserli dokunun görüntülenmesinde kullanılan moleküler görüntüleme ajanlarının geliştirilmesi üzerine çok çeşitli ve kapsamlı araştırmalar yapılmıştır ve yapılmaya devam edilmektedir. Görüntüleme bu ajanları kullanmanın avantajı, non-invaziv olmalarıdır. Tümör dokusunu görüntüleyebilmek için yeni teknikler geliştirilmiştir. Bu teknikler; Floresan görüntüleme, manyetik rezonans görüntüleme (MRI), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET) veya Tekli Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi (SPECT)'dir. PET ile görüntüleme yönteminde yüksek çözünürlükte

görüntüler elde edilebildiğinden ve sonuçlar kantitatif olarak değerlendirilebildiğinden tercih sebebidir [2]. Nükleer Tıp'ta PET teknolojinin klinik tıbbı girmesi ve bilgisayarlı tomografi (BT) ile birleştirilmesi (PET/BT) kansere yönelik teşhisin etkinliğini önemli oranda arttırmıştır [3]. PET kamerada görüntü elde edebilmek için radyofarmasötüğün radyonüklid kısmına pozitron yayıcı (+) olması gerekmektedir. PET radyofarmasötüklerinde küçük molekülleri işaretlemek için elverişli olan radyonüklidler; ^{15}O ($t_{1/2}=2$ dak.), ^{13}N ($t_{1/2}=10$ dak.), ^{11}C ($t_{1/2}=20$ dak.), ^{68}Ga ($t_{1/2}=68$ dak.) and ^{18}F ($t_{1/2}=110$ dak.)'dır [4]. Bu radyonüklidler kısa yarılanma ömrüne sahip, dokuda hızlı akümülyasyon ve temizlenme gösterir. Bu nedenle geliştirilen bu radyofarmasötükler enjeksiyondan ilk 24 saat içinde görüntüleme sağlar. Bunun yanısıra monoklonal antikorlar gibi büyük moleküllerin görüntülenmesinde yukarıda bahsi geçen radyonüklidler ile görüntü elde etmek zordur. Bu büyük moleküllerin vücuttan temizlenme süresi uzun olduğundan onların biyolojik yarı ömürleri ile radyonüklidlerin fiziksel yarı ömürleri birbirleri ile uyumsuzdur. Bu veriler göz önüne alındığında işaretlemede yarı ömürleri nispeten uzun ^{89}Zr ($t_{1/2}:3,3$ gün), ^{124}I ($t_{1/2}:4,2$ gün), ^{64}Cu ($t_{1/2}:12,7$ saat), ^{86}Y ($t_{1/2}:14,7$ saat) gibi PET izotopları kullanılır [5].

İmmüno-PET olarak adlandırılan pozitron emisyon tomografisinin yeni bir uygulaması, görüntüleme monoklonal antikorları (mAb) ve nanoprobaları işaretleterek kanserli dokuya gönderir. İmmüno-PET görüntüleme mAb farmakokinetiği ile uyumlu 3,3 günlük yarılanma ömrüne sahip ^{89}Zr radyoizotopu kullanır [6]. ^{89}Zr radyonüklidinin 30 yılı aşkın bir süre önce piyasaya sürülmesi, bu radyonüklid kullanılarak hazırlanan ajanlara olan ilgiyi arttırmıştır [5]. Son beş yılda yapılan klinik ve pre-klinik çalışmalar ışığında, antikor ve nanopartikül bazlı immüno-PET radyofarmasötüklerine ait potansiyel bu derlemede bir başlık altında toplanmıştır.

1.1. Zr-89 Radyofarmasötükleri

Teşhis amacı ile hazırlanan bir radyofarmasötik, üç bileşenden oluşmaktadır: vücutta görüntülenecek bölgeye izotopu gönderen taşıyıcı bir vektör molekül, teşhis uygulamaları için seçilen bir radyonüklid ve arada bağlayıcı bir şelatlayıcı ligandır. Bu vektör molekülleri, inorganik veya biyoaktif bir molekül; peptid, antikorlar, protein, antikor fragmanları veya bir nanopartikülden oluşabilir [7].

^{89}Zr -immüno-PET olarak adlandırılan ^{89}Zr işaretli mAb'ler (örneğin; antikor ilaç konjugatları (ADCs), immünooglobulin (IgG)), peptitler (örneğin; RGD peptidleri), nanopartiküller (örneğin; lipozomlar, dekstran parçacıkları, karbon nanotüpler, nanokolloid albümin), proteinler (örneğin; transferrin, albümin) ve diğer hedeflenen yapılar (örneğin; kök hücreleri, bağıışıklık hücreleri), PET görüntüleme tekniği ile tümörlü hücreye gönderilen radyofarmasötüğün *in vivo* davranışını, tümörlü hücrelerin görüntülenmesini ve aynı zamanda tedavi sonrası yanıtın görüntülenmesinde kullanılır [8].

^{89}Zr işaretli radyofarmasötüklerin stabilitesini ve radyonüklidin ajandan bağlanmasını sağlamak için şelatörler kullanılabilir. ^{89}Zr , 3 hidroksamat grubu aracılığıyla desferrioksamin B (Df veya DFO) başta olmak üzere iki işlevli şelat olan p-izotiyosiyanoatobenzil-desferrioksamin B (Df-Bz-NCZ) ile de şelatlanabilir. Bunlar dışında Df'nin amino grubu sırasıyla bromoasetil-desferrioksamin (Df-Bac), iyodoasetil-desferrioksamin (Df-lac) ve maleimidodisikloheksil-desferrioksamin (Df-Chx-Mal) çeşitli kimyasallar ile açillenmiştir ve yüksek verimde ^{89}Zr ile işaretleme gerçekleştirilmiştir [9]. Son 30 yılda ^{89}Zr -PET görüntülemeyle ilgili prelinik ve klinik çalışmaların sayısı önemli derecede artmıştır. 2019 yılının başından beri bu konu ile ilgili 300'den fazla orijinal makale taranmıştır. Bu çalışmaların %70'inden fazlası antikor ve antikor fragmanlarından oluşur ve sırasıyla bunları nanopartiküller (NP'ler), proteinler, peptitler ve hücreler izler. Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan antikor ve antikor fragmanlarının sayısı son on yılda 22'den (2010) 93'e (2018) büyük ölçüde artmıştır. Sonuç olarak, insan epidermal büyüme faktörü reseptörü-2 (HER2), epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), vasküler endotelial büyüme faktörü-A (VEGF-A), B hücre yüzey antijeni (CD20) ve prostat spesifik membran antijeni (PSMA) en sık araştırılan hedefler olmak üzere prelinik çalışmaların yanında klinik çalışmalarda da bu radyofarmasötüklerin sayısı hızla artmaktadır [10].

1.2. Zr-89'un Elde Edilişi ve Özellikleri

1.2.1. Zr-89'un Kimyasal ve Fiziksel Özellikleri

Zirkonyum, 1789 yılında Alman kimyager Martin Heinrich Klaproth tarafından ZrSiO_4 mineral zirkonundan zirkonyum oksitini ayrıştırılmasıyla keşfedilmiştir. Periyodik cetvelin IVB grubu'nda yer alan bir geçiş metali olan zirkonyum sulu çözeltilerde sadece +4 oksidasyonunda bulunur [4]. İmmüno-PET için ideal bir radyonüklid olan ^{89}Zr , görüntüleme ve hedeflenme avantajları ile dikkat çeker. %23 pozitron emisyonu ve %77 elektron yakalama ile $^{89\text{m}}\text{Y}$ 'ye bozulur ve γ ışını emisyonu (909 keV) ile kararlı ^{89}Y 'ye dönüşür. 3,3 günlük yarı ömüre sahip ^{89}Zr radyonüklidi monoklonal antikorların farmakokinetiği ile kusursuz bir şekilde senkronize olur. Düşük pozitron enerjisine sahip olması yüksek çözünürlükte PET görüntüleri elde edilmesini sağlar. ^{89}Zr kalıntı radyonüklid olma özelliği ^{124}I gibi kalıntı olmayan diğer radyonüklidlerle karşılaştırıldığında tümör hücresi içinde hapsolması (tümör retansiyonu) ve tümör/normal doku oranlarının yüksek olması ^{89}Zr 'yi görüntüleme için ideal bir radyonüklid yapar [9,11].

1.2.2 Zirkonyum-89 Üretimi ve Saflaştırılması

^{89}Y 'nin doğal kaynaklardan elde edilebilmesi sebebi ile $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ ve $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonları ^{89}Zr üretmek için en yaygın yöntemdir. $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonunda, ^{89}Zr üretiminde doğal itriyum peletleri kullanılarak, 16 MeV döteryum ışını ile ışınlanmış ve iyon değişim kolonunda saflaştırılmıştır. $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonunda ise ^{89}Zr üretiminde itriyum katı hedefi kullanılarak 14 MeV enerjili bir proton ışını ile bombardıman edilmiştir. Bu iki üretim yöntemi karşılaştırıldığında, $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$

reaksiyonu, $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonuna göre daha yüksek verim ile elde edilmesine rağmen küçük ve orta tıbbi siklotronlar $^{89}\text{Y}(d, 2n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonu için gerekli olan yüksek enerjili döteronları üretememesi uygulanmasını elverişsiz hale getirir. Bu nedenle $^{89}\text{Y}(p, n)^{89}\text{Zr}$ reaksiyonu, ^{89}Zr üretimi için daha kullanışlıdır [3,12]. Bu reaksiyon sonucunda ^{88}Zr ($t_{1/2}$:83,4 gün) ve kızı ^{88}Y ($t_{1/2}$:106,6 gün) safsızlıkları oluşabilir. Bu yüzden proton ışın enerjisi 14 MeV'i geçmemelidir. ^{89}Zr 'nin izolasyonu ve saflaştırılması için birçok araştırmalar sonucunda elde edilen verilere göre hidroksamat ile modifiye edilmiş reçine kullanılarak zayıf katyon değişim kromatografisi tercih edilen yöntem olmuştur [13].

1.3. Zr-89 ile İşaretli PET Radyofarmasötikleri

PET, siklotronda üretilen radyonüklid kullanılarak tasarlanan radyofarmasötiklerin vücuttaki fonksiyonlarını kantitatif olarak tespit eden non-invaziv bir görüntüleme yöntemidir. BT ise normal ve patolojik dokuların anatomik görüntüsünü oluşturarak kanserli doku tanısı, evrenmesi ve tedavi sonrasındaki değişiklikleri ortaya koyar. PET/BT, hibrit moleküler görüntüleme yöntemi olup bu iki cihazın birleştirilmesinden oluşmaktadır [14].

PET radyofarmasötiği, moleküler bir yapı (vektör, araç, ligand) ve pozitron yayan bir radyonüklidten oluşmaktadır. Bu iki bileşenin birbirlerinden kopmaması için hücrelerdeki kimyasal ve biyokimyasal etkileşimlerden sorumlu bağlayıcı bir araç kullanılabilir [15]. PET radyofarmasötiğinin etkinliği radyoizotopun yarı ömrü ile bağlanacak moleküler yapının farmakokinetik özelliğinin eşleşmesiyle belirlenir. Uzun dolaşım yarı ömre sahip antikörlerin tümörlerde birikimi enjeksiyondan günler sonra gerçekleşir. Bu sebeple kısa yarı ömre sahip ^{11}C , ^{18}F veya ^{68}Ga gibi radyonüklidler yerine ^{89}Zr , ^{64}Cu ve ^{86}Y gibi daha uzun yarı ömre sahip radyonüklidlerin kullanılması zorunlu kılabilir. Bu derlemede, uzun yarı ömre sahip olması ile immüno-PET görüntülemeye yaygın olarak kullanılan ^{89}Zr ($t_{1/2}$ = 3.3 gün, β^+ 22,7%, E_{β^+} ort. = 396 keV) radyonüklidi ile işaretlenmiş farmasötikler gözden geçirilmiş ve umut veren yeni seçenekler olarak uygulanabilirliği tartışılmıştır [16].

1.4. Zr-89 İşaretli Antikörler

Immüno-PET olarak da adlandırılan radyoizotoplu mAb'ler tümör hücrelerinin lokalizasyonunda ve tanısında ilgi çekici bir yöntemdir. Bu potansiyelin farkedilmesi onların görüntüleme ajanı olarak geliştirilmesinde geniş bir araştırma alanı yaratmıştır. ^{89}Zr radyonüklidi ile işaretli mAb'ler kullanılarak PET görüntüleme, tümör hücrelerindeki lokalizasyonu ve ajanların afinitesini ölçmek için büyük bir potansiyel oluşturmaktadır [3]. Literatürde mAb'li konjugatlara ilişkin son beş yılda yapılan pre-klinik ve klinik çalışmalar aşağıda yer almaktadır.

1.4.1. CD20 Hedefleme

Glikosile edilmiş fosfoprotein(CD20); B hücreli lenfomaların (DLBCL), tüylü hücreli lösemisinin, B hücreli kronik lenfositik lösemisinin ve melanom hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilir [2]. Klinik

çalışmada, ^{89}Zr işaretli anti-CD20 'ya yönelik bir mAb olan rituksimab diffüz büyük B hücreli lenfoma (DLBCL)'lı altı hastaya enjekte edilmiştir ve ^{89}Zr -Rituximab'ın tümör hücrelerine tutulumu biyopsi sonucunda alınan değerler ile olumlu bir bağlantıyı ortaya koymuştur [17].

1.4.2. CD44 Hedefleme

Bir glikoprotein olan CD44 birçok kanser türünde ve kanser kök hücrelerinde aşırı eksprese edilir. Preklinik çalışmalara baktığımızda; CD44'e özgü bir antikör olan scFv-Fc, ^{89}Zr radyonüklidi ile işaretlenmişler ve PET kullanılarak CD44-pozitif kanserleri görüntülemek için değerlendirmişlerdir. *In vivo* biyodağılım verileri ^{89}Zr -DFO-scFv-Fc-CD44'ün insan meme kanser hücreleri üzerinde yüksek tümör tutulumu ve tümör/kan oranı göstermiştir. Bu sonuçlar ışığında CD44-pozitif tümörlü hastalar için PET görüntüleme ajanı olarak ^{89}Zr -DFO-scFv-Fc-CD44'ün klinik araştırmaları garanti etmişlerdir [18]. Klinik çalışmalara baktığımızda, CD44 eksprese eden katı maligniteli 65 hastada ^{89}Zr -rG7356 radyofarmasötiği PET kullanılarak değerlendirilmiştir. ^{89}Zr -rG7356 erken klinik gelişimde immüno-PET kullanımını desteklemekte olduğu görülmüştür [19].

1.4.3. EGFR Hedefleme

Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR), pek çok epitelyal tümörde fazla miktarda eksprese edilir. Baş ve boyun, meme, akciğer, mesane ve kolon kanseri başta olmak üzere çeşitli tümör tipinin farklılaşması, proliferasyonu ve hayatta kalmasında çok önemli bir rol oynar. Bu hedef ile ilgili yapılan pre-klinik çalışmalarda; EGFR monoklonal antikör ^{89}Zr -İmgatuzumab'ın çeşitli ksenograf modelinde tümör tutulumu üzerindeki etkisini incelenmiş ve EGFR eksprese eden tümörlerin etkili bir şekilde görüntülendiğini tespit etmişlerdir [20]. Nimotuzumab, EGFR'ye yüksek affinite gösteren insanlaştırılmış bir mAb'dir. ^{89}Zr -DFO-Nimotuzumab'ın farmakokinetiği, biyodağılımı, mikroPET görüntülemesi, radyasyon dozimetrisi ve tümör taşıyan/tümör taşımayan farelerde normal doku toksisitesi değerlendirilmiştir. Fare ksenografalarda PET görüntüleri yüksek tutulum göstermekle birlikte normal dokuda toksisite göstermediği belirlenmiştir [21]. ^{89}Zr -DFO-nimotuzumab'ın gliomada aşırı eksprese edilen EGFR hedefli *in vivo* davranışı, PET/BT görüntüleme kullanılarak subkutan U87MG (EGFR-pozitif) tümörleri taşıyan farelerde incelenmiştir. Bu konjugatyüksek radyokimyasal verim (>%90), radyokimyasal saflık (>%99) ve spesifik aktivite göstermiştir. ^{89}Zr -DFO-Nimotuzumab'ın gliomada EGFR durumunu değerlendirmede faydalıdır [22]. ^{89}Zr -DFO-Setuksimab farelerde *in vivo* çalışmalar ile PET'te değerlendirilmiştir. EGFR ekspresyonu ile korelasyon gösteren bu radyofarmasötik, setuksimab ile tedavi sırasında HNSCC hastalarında direnci izlemek için yararlı olabileceği kanıtlanmıştır [23]. Yeni bir anti-EGFR antikörü olan MAb806, malign mezotelyoma (MM) hücreli ksenografalarda ch806 kullanılarak biyodağılımı ve görüntüleme çalışmaları gerçekleştirdi. ^{89}Zr ile işaretlenen bu konjugat MM tümörlerinde PET

görüntülerinde spesifik hedeflenme göstermiştir [24]. Yapılan klinik çalışmalarda, ileri kolorektal kanserli on hastada, ⁸⁹Zr-Setuksimab PET görüntüleme ile biyodağılımı ve tümör tutulumu değerlendirilmiştir. Tümör lezyonlarında ⁸⁹Zr-Setuksimab tutulumu hastanın altısında tespit edilmiş ve ⁸⁹Zr-Setuksimabın tümör tutulumu PET görüntüleme ile teşhis edilmiştir [25]. İlerlemiş baş ve boyun skuamöz hücre karsinomlu (LAHNSCC)'li on yedi hastaya ⁸⁹Zr-Setuksimab enjekte edilerek üç ve altı veya dört ve yedi gün sonra PET/BT görüntüleri elde edilmiştir. Sonuç olarak, ⁸⁹Zr-Setuksimab PET görüntüleme, LAHNSCC'de hastalar arası geniş çeşitlilik göstermektedir [26]. ⁸⁹Zr-Panitumumab metastatik kolon kanseri olan üç hastaya i.v enjekte edildi. Fare çalışmalarından elde edilen veriler ile eşleşerek güvenli görünmektedir ve dozimetri tahminleri klinik görüntüleme ile uyum içindedir [27].

1.4.4. HER2 Hedefleme

İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2/neu), meme kanserinde aşırı eksprese edilir ve tümör büyümesi, anjiyogenez ve uzak metastaz ile ilişkilidir. Trastuzumab, bir anti-HER2 mAb olup HER2(+) meme kanseri tedavisinde kullanılır. Preklinik çalışmalara baktığımızda; İleri seviye HER2 pozitif meme kanseri tedavisinde kullanılan trastuzumab-emptansinin (T-DM1)⁸⁹Zr ile işaretlendi ve ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1'in tümör ve normal doku tutulumunu ⁸⁹Zr-DFO-trastuzumab ile karşılaştırılmışdır. ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1, ⁸⁹Zr-DFO-Trastuzumab'a göre az farklılıkla HER2'ye yüksek afinite göstermiştir ve ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1'nin HER2-pozitif meme kanseri iletimini değerlendirmek için yararlı bir prob olduğu sonucuna varılmıştır [28]. HER2 (+) meme kanseri ksenografları taşıyan farelerde Ado-trastuzumab emptansin (T-DM1) tedavisine erken tepkiyi izlemek için ⁸⁹Zr-Pertuzumab görüntülemenin fizibilitesini araştırmışlardır. ⁸⁹Zr-DFO-Bz-NCS-Pertuzumab başarı ile konjuge edilmiş ve bu konjugat HER2 (+) tümörlerin iyi bir şekilde tanımlandığını gösterilmiştir [29]. Anaplastik tiroid kanserinde (ATC) HER2 ekspresyon durumunu saptamak için HER2'ye özgü mAb olan pertuzumab ⁸⁹Zr ile işaretlenmiştir. PET görüntüleri subkutan ve ortotopik ATC modellerinde değerlendirilmiş ve tümör tutulumunun umut verici olduğu gösterilmiştir [30]. Pro, Ala ve Ser (PASilasyon) doğal amino asitlerin genetik fizyon yoluyla elde edilen antikörlerin antijen bağlayıcı fragmanlarını (Fab) ⁸⁹Zr radyonüklidi ile işaretlemişler ve yüksek kontrastlı PET tümör görüntülemesi elde etmişlerdir. ⁸⁹Zr-Df-Fab-PAS200 yüksek *in vivo* stabilite ve tümör tutulumu gösterdiği tespit edilmiştir [31]. Antikör ilaç konjugatı (ADC) trastuzumab-DM1'in (T-DM1) DFO veya DFO* (farklı şelatörlere sahip DFO) ile konjugasyon sonucu ⁸⁹Zr ile işaretlenmiştir ve karşılaştırmasını yapmışlardır. HER2 bağlanma afiniteleri SK-BR-3 insan meme kanseri hücreleri veya SKOV-3 insan yumurtalık kanseri hücreleri kullanılarak ölçülmüştür. ⁸⁹Zr-DFO *-T-DM1, ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1'e göre daha kararlı kompleştığı ve daha yüksek stabilite nedeniyle daha iyi görüntü elde edilmiştir [32]. DFO, DFO* ve DFOcyclo* şelatörleri tek başına ve trastuzumaba konjugasyondan sonra stabilitesi

⁸⁹Zr-immuno-PET'te karşılaştırılması HER2 eksprese eden SKOV-3 hücre ksenografları farelerde değerlendirilmiştir. ⁸⁹Zr işaretli DFOcyclo* ve DFOcyclo*-trastuzumab, mevcut yaygın olarak kullanılan ⁸⁹Zr-DFO-trastuzumab'dan daha yüksek *in vitro* ve *in vivo* stabilite göstermiştir [33]. ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1 insan meme ksenografları olan farelerde mikroPET/BT ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar ⁸⁹Zr-DFO-T-DM1 içeren PET'in HER2 yanıtını tahmin edebileceğini göstermektedir [34]. Trastuzumab'a konjuge silikon-rodamin (SiR) bağlantılı lineer desferrikrrom (LDFC)⁸⁹Zr ile radyoışaretlenmiştir. ⁸⁹Zr-SiR-LDFC-Trastuzumab dişi NCr çıplak farelerde görüntülenmiştir. Başarılı bir radyoışaretleme gerçekleştirilmiş ve ⁸⁹Zr-SiR-LDFC-trastuzumab'ın *in vivo* standart DFO konjugatına benzer şekilde davrandığı bulunmuştur [35]. Farklı şelatör kullanılarak p-SCN-Bn-Desferrioxamine (SCN-Bn-DFO) trastuzumab ile konjuge edildi ve ⁸⁹Zr ile işaretlenmiştir. Biyodağılım ve PET görüntüleme sonuçları ⁸⁹Zr-SCN-Bn-DFO-trastuzumab'ın PDX fare modellerinde HER2-pozitif tümörleri başarıyla tespit etmiştir [36]. ⁸⁹Zr-DFO-Trastuzumab-PTX (Paklitaksel) konjugatı HER2(+) meme kanser hücreleri üzerinde değerlendirilmiştir. Bu radyokonjugatın terapötik uygulamalarda kullanım potansiyelinin yüksek olduğu gösterilmiştir [37]. Klinik çalışmalara baktığımızda; ⁸⁹Zr-trastuzumabın tümör tutulumunun HER2(+) 34 ve HER2(-) 16 kadın hastanın meme kanserini ayırt edip edemeyeceğini değerlendirilmiştir. PET görüntüleri elde edildikten sonra tümör yükünün HER2 durumunu karakterize etme potansiyeline sahip olduğu belirtilmiştir [38]. HER2 negatif primer meme kanserli hastalarda HER2 pozitif metastazları tespit edip edemeyeceğini saptamak için ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET/BT uygulanmıştır. ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET/BT'nin HER2-negatif primer meme kanserli hastalarda HER2-pozitif metastazları saptadığı gösterilmiştir [39]. Metastatik HER2(+) özofagogastrik adenokarsinomlu (EGA) on hastada ⁸⁹Zr-Trastuzumab değerlendirilmiştir. Bu radyofarmasötüğün enjeksiyonundan beş-sekiz gün sonra optimum görüntüleme süresi ile yüksek çözünürlükte görüntüler elde edilmiştir [40]. HER2 durumu standart çalışma ile belirlenemediğinde ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET'in tanısal anlayışı destekleyip destekleyemeyeceğini klinik olarak araştırmışlardır. Kaydedilen 20 meme kanserli hastada ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET tedavi kararını desteklenmiştir [41]. HER2 pozitif meme kanserli hastalarda ⁸⁹Zr-Pertuzumab PET/BT'nin güvenliği araştırılmıştır. Bu ilk insan çalışması, ⁸⁹Zr-pertuzumab PET/BT ile birden fazla malignite bölgesini görüntüleme başarılı bulunmuştur [42]. Tümör ile ilgili HER2 ekspresyonunun moleküler görüntülemesi için PASillenmiş bir Fab parçasının (⁸⁹Zr-Df-HER2-Fab-PAS200) ilk klinik değerlendirilmesini yapmışlardır. ⁸⁹Zr-Df-HER2-Fab-PAS200 metastatik meme kanserli hastada küçük tümör lezyonlarının görüntülenmesine olanak sağlamış ve uygun kan temizlenmesi göstermiştir [43].

1.4.5 VEGF Hedefleme

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), anjiyogenezde önemli bir rolü vardır ve VEGF-A tümörün büyümesi ve hematogen metastazların oluşumu ile ilişkilendirilir [44]. Pre-klinik çalışmalara baktığımızda; ⁸⁹Zr-Df-R(Ramucirumab), prostat kanserli fare modelinde VEGFR-2 ekspresyonu tespiti PET görüntüleme ile yapılmıştır. Bu konjugatın prostat kanserinde VEGFR-2 ekspresyonunu açıklayabildiği kanıtlanmıştır [45]. Klinik çalışmalara baktığımızda, Beyin tümürlü diffüz intrinsik pontin gliomlu (DIPG) çocuklarda ⁸⁹Zr-işaretleli bevacizumabın tümör tutulumu tespit edilmiştir. PET taraması ile değerlendirilen ⁸⁹Zr-Bevacizumab tümör birikimi DIPG'li çocuklarda uygulanabileceğini gösterdi [46]. Metastatik renal hücreli karsinomlu hastalarda (mRCC)VEGF-A bağlayıcı PET izleyici olan ⁸⁹Zr-Bevacizumab'ın tümör tutulumu saptanmıştır. ⁸⁹Zr-Bevacizumab PET taramaları 22 hastada 125 değerlendirilebilir tümör lezyonunu görselleştirdi ve tümör tutulumunun mRCC'de yüksek olduğunu belirlenmiştir [47].

1.4.6 HER3 Hedefleme

HER3, epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ailesinin bir üyesidir ve kolorektal kanser (CRC) dahil olmak üzere çeşitli karsinomlarda aşırı eksprese edilir. Preklinik çalışmalara baktığımızda, HER3/RH7777 ksenograflarını taşıyan farelerde *in vivo* biyodağılım çalışması, ⁸⁹Zr-Mab#58'in (antibodi) tümör birikiminin, PET tarafından başarılı bir şekilde görüntülediğini göstermişlerdir [48]. ⁸⁹Zr işaretli anti-HER3 antikör mAb3481 kullanılarak PET ile lapatinib tedavisinden sonra *in vivo* HER3 tümör durumu meme ve mide kanseri hücre hatlarında değerlendirilmiştir. ⁸⁹Zr-mAb3481 ile yüksek, HER3'e özgü tümör tutulumu gösterdiği PET ile tespit edilmiştir [49]. İnsan ksenograft tümör taşıyan farelerde GSK2849330 mAb HER3'e yönelik ⁸⁹Zr ile radyoışaretlenmiştir. ⁸⁹Zr-GSK2849330 enjeksiyondan 144 saat sonra tümör tutulumu HER3 eksprese eden tümörlerde ayırt edici olmuştur [50].

1.4.7. PSMA Hedefleme

Prostata özgü membran antijeni (PSMA), tip II transmembran glikoproteindir. En iyi karakterize edilmiş onkojenik hedeflerden biridir ve PSMA'ya yönelik antikörler fonksiyonel olarak tümöre özgüdür. Klinik çalışmalarda, beyin tümörlerinin neovasküler yapısının değerlendirilmesi için ⁸⁹Zr-Df-IAB2M üç hastada PET tarama gerçekleştirilmiştir. İleri derecede glioma ve metastatik beyin tümörlerinde PSMA ekspresyonu ⁸⁹Zr-Df-IAB2M ile PET görüntüleme ile açıkça görselleştirildi [51]. ⁸⁹Zr-Df-IAB2M prostat kanseri olan onüç ve diğer ürolojik kanserli dört hastada PET görüntüleme çalışması yapılmıştır. ⁸⁹Zr-Df-IAB2M ile 24-48 saatte hem kemik hem de lenf nodu metastazları tespit edilmiştir [52]. Metastatik prostat kanseri olan hastalarda anti-prostat spesifik membran antijen minibodi ⁸⁹Zr-Desferrioksamin-IAB2M (⁸⁹Zr-IAB2M) doz çalışması yapılmıştır. ⁸⁹Zr-IAB2M güvenlidir, uygun biyolojik dağılım ve kinetik gösterdiği belirlenmiştir [53].

1.4.8. MET Hedefleme

c-MET antikoru Onartuzumab, ilerlemiş küçük akciğer kanserinin (NSCLC) tedavisi için tasarlanmış insanlaştırılmış bir monoklonal antikordur. Preklinik çalışmalarda, ⁸⁹Zr-Onartuzumab NSCLC tümörleri taşıyan farelerde PET taraması yapılmıştır. Sonuçlar, ⁸⁹Zr-Onartuzumab PET'in c-MET seviyelerindeki ilgili değişiklikleri etkili bir şekilde ayırt ettiğini ve potansiyel olarak c-MET durumunu izlemek için klinik olarak kullanılabileceğini göstermiştir [54]. Amivantamab, TNBC dahil olmak üzere çeşitli kanserlerde aşırı eksprese edilen EGFR ve c-MET'i hedefleyen spesifik bir antikordur. ⁸⁹Zr-DFO-Amivantamab akciğer kanser ksenograflarında PET ile değerlendirilmiştir. ⁸⁹Zr-DFO-Amivantamab, EGFR ve c-MET'i birlikte ifade eden tümörlerde en yüksek tutulumu göstermiştir [55]. Hepatosit büyüme faktörü (HGF) bağlayıcı antikoru rilotumumab (AMG102) ⁸⁹Zr ile yüksek radyokimyasal verim ve saflıkta işaretlenerek elde edilmiştir. Şelatör olarak p-SCN-Bn-DFO kullanılmıştır. ⁸⁹Zr-p-SCN-Bn-DFO-AMG102, U87MG (HGF-pozitif, MET-pozitif), MKN45 (HGF-negatif, MET-pozitif) ve dört murin ksenograftta PET görüntüleme yapılmıştır. Bu konjugat HGF-pozitif ksenograflarda tümörlerde seçici tutulum gösterdiği tespit edilmiştir. Dört farklı mide kanseri hastasından türetilmiş ksenograft modelinde ise düşük HGF seviyelerine karşılık düşük tutulum gösterdiği saptanmıştır [56]. MKN-45 mide karsinom hücre ksenografları taşıyan dişi atimik çıplak farelerde ⁸⁹Zr-DFO-Bn-NCS-onartuzumab ve ⁸⁹Zr-DFO-azepin-onartuzumab ile görüntülenmiştir. Her iki radyofarmasötüğün yüksek tümör tutulumu gösterdiği ortaya konulmuştur [57].

1.4.9 PD-1/PD-L1 Hedefleme

T ve pro-B hücrelerinde bulunan programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1) ve programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) blokajı güçlü anti-tümör immün yanıtları ortaya çıkarır ve bunların antikörleri melanom, böbrek, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tedavisi için FDA'dan onay almıştır. Pre-klinik çalışmalarda, pembrolizumab PD-1'i hedefleyen mAb'dir. ⁸⁹Zr-Deferoksamin(Df)-pembrolizumab farelerde ve sıçanlarda T-hücresi kontrol noktası reseptör ekspresyonunu ve lokalizasyonunu görüntülemek için faydalı olduğu gösterilmiştir [58]. ⁸⁹Zr-Df-KN035 immüno-PET probunu LN229 ksenografları taşıyan çıplak farelerde PD-L1 seviyelerini izlemek ve değerlendirmek için immüno-PET çalışmaları yapılmıştır. Yeni bir anti-PD-L1 antikör bazlı prob olan ⁸⁹Zr-Df-KN035, PD-L1 ekspresyonunun invazif olmayan *in vivo* değerlendirmesinin uygulanabilirliğini gösterilmiştir [59]. Nivolumab (BMS-936558), çoklu kanser türlerinin tedavisi için onaylanmış mAb'dir. ⁸⁹Zr-Nivolumab sağlıklı insan olmayan primatlarda (NHP) PET ile değerlendirilmiştir ve dalağa spesifik biyodağılım gösterir [60]. ⁸⁹Zr-Df-nivolumab kullanılarak A549 tümör taşıyan farelerin PET ile tümör görüntülenmesi yapılmıştır. PD-1 yeni hedefli ajanların tasarımı ve geliştirilmesine yardımcı olabilecek bir radyofarmasötik olduğu tespit edilmiştir [61]. İnsan A375M melanom hücreleri ile ksenograflanmış fareler

⁸⁹Zr-Pembrolizumab uygulandıktan sonra PET görüntülemesi yapılmıştır. Sonuçlar ⁸⁹Zr-Pembrolizumab'ın tüm vücut dağılımının değerlendirilmesini sağlayabileceğini göstermiştir [62]. 49 yaşında erkek hastadan alınan tümör numunesi NOD/SCID farelerine implante edilmiştir. Yüksek PD-L1 seviyeleri gösteren tümörde önemli ölçüde yüksek ⁸⁹Zr-atezolizumab tutulumunu ortaya çıkarmıştır [63]. ⁸⁹Zr-Df-Avelumab (Ave), meme kanseritaşıyan farelerde değerlendirilmek üzere PET görüntülemesi yapılmıştır. Bu radyofarmasötüğün özgünlüğünü ve uygulanabilirliğini destekleyen kanıtlar ortaya konulmuştur [64].

1.5. Zr-89 İşaretli Nanopartiküller

Antikorlar, şeklinde büyük bir protein olup, disülfat bağlarıyla bir arada tutulan iki ağır-iki hafif polipeptit zincirinden oluşur. İki sabit bölge (CH2 ve CH3), bir kesişme bölgesi ve yalnızca ağır zincirden oluşan değişken bölgeden (VHH; antijen bağlama bölgesi) oluşmaktadır. Antijen bağlama bölgesi olan bu kısma nanokor (nanobodi; VHH) adı verilir. Nanobodilerin antikorlara göre avantajlı olması oval şekillerinden dolayı antikorların ulaşamadığı bölgelere bağlanmayı ve dokuya daha iyi nüfuz etmesini sağlamaktadır [65]. Son yıllarda, nanopartiküllerin radyonüklidlerle işaretlenmesi ve bunların teşhis ve tedavi radyofarmasötüğü olarak araştırılması artmıştır ve büyük bir potansiyel oluşturmaktadır [20]. Bol silanol gruplarına sahip içi boş mezogözenekli silika nanosferleri (HMsNs) çok yönlülükleri nedeniyle biyomedikal alanlarda oldukça aranan bir silika nanopartiküldür. Preklinik çalışmalara bakıldığında; HMsNs, CD47 protein kümesine sahip kırmızı kan hücresi membranı (Rm) ile kaplanarak ⁸⁹Zr ile işaretlenmiş ve 26 tümör ksenograft taşıyan farelerde biyodağılım çalışmaları yapılmıştır. ⁸⁹Zr-HMsN radyofarmasötüğü başarılı bir şekilde sentezlenmiş ve düşük toksisite gösterdiği saptanmıştır. Rm-⁸⁹Zr-HMsN'ler kandaki dolaşımda tümör bölgesine etkili bir şekilde ulaşmıştır ve çeşitli hastalıkların teşhisi ve tedavisi için iyi bir araç olacağını doğrulanmıştır [66]. Metal oksit nanoyapıların şelatörsüz radyoışaretlemesi için Gd₂O₃ nanorodları kullanılmış ve PET görüntüleri elde edilmiştir. ⁸⁹Zr-Gd₂O₃-PEG'in PET görüntüleri başarılı bir şekilde gerçekleştirilmiştir [67]. UiO-66 nano ölçekli metal-organik çerçeve malzemeleri (nMOF) ⁸⁹Zr ile işaretlenerek polietilen glikol (Py-PGA-PEG) ile işlevselleştirilmiş ve üçlü negatif meme tümörlerinin hedeflenmesi için bir peptid ligandıyla (F3) nükleoline konjuge edilmiştir. ⁸⁹Zr-UiO-66/Py-PGA-PEG-F3'ün tümör seçici bir konjugat olduğu kanıtlanmıştır [68]. Mezogözenekli silika nanopartikülün (MSN) şelatör içermeyen Zr-89 ile işaretlenmesi PET görüntü kılavuzlu ilaç dağıtımını incelemek için yeni, basit ve doğru bir yoldur [69]. WS₂/WO_x nanodot tabakaları PEG ile modifiye edilmiş (WS₂/WO_x-PEG) ve ⁸⁹Zr ile işaretlenmiştir. ⁸⁹Zr-WS₂/WO_x-PEG i.v uygulama üzerine tümörlerin *in vivo* görüntülenmesi veya derin yerleşimli drenaj lenf düğümü ağının haritalanması için mükemmel bir PET kontrast ajanı olduğu bulunmuştur [70]. Mangan oksit nanopartiküllerin (Mn₃O₄@PEG)

şelatörsüz ⁸⁹Zr işaretlemesi yapılmış ve bugüne kadar yaygın nanopartiküller ile karşılaştırıldığında ⁸⁹Zr-(Mn₃O₄@PEG) lenf düğümlerinde baskın yüksek tutulumu gösterdiği PET ile görüntülenmiştir [71]. Ultra ince cRGDY-konjuge floresan silika nanopartikülleri (C noktaları) PEG ile işlevselleştirip ⁸⁹Zr ile radyoışaretlenmiştir. ⁸⁹Zr işaretli ultra ince hibrid organik-inorganik partikül moleküler hedefli kanser görüntüleme için umut verici bir PET izleyici olduğu tespit edilmiştir [72]. PET ile lipoplex nanosistemlerinin (LNP) tümörde birikiminin izlenmesi araştırılmıştır. ⁸⁹Zr-LNP altına kıyasla farelerde yüksek karaciğer ve düşük böbrek tutulumu gözlenmiştir. Enjeksiyondan iki saat sonra tümörde birikim gözlenmiştir. Kanser gen tedavisi bağlamında görüntü kılavuzu olarak bu LNP'ler umut verici olduğu saptanmıştır [73]. Seryum oksit NP (CONP), ⁸⁹Zr ile işaretlenmiş ve ⁸⁹Zr-CONP'ler yüksek radyokimyasal verimlilik göstererek biyodağılım için potansiyeli umut verici olduğu saptanmıştır [74]. Çok küçük silika nanopartiküller HER2 için yüksek tümör hedefleme göstermiştir. Bunun için geliştirilen ⁸⁹Zr-DFO-scFv-PEG-Cy5-C' radyofarmasötik hem tümörlü doku görüntüleme ajanı olarak hem de yararlı bir ilaç taşıyıcı potansiyeli olduğu tespit edilmiştir [75].

1.6. Zr-89 İşaretli Diğer Bileşikler

Afibody molekülleri, monoklonal antikorları taklit eden çok sayıda hedef proteine veya peptide yüksek afinite ile bağlanmak üzere tasarlanmış küçük, proteinlerdir ve bu nedenle antikor mimetrikleri ailesinin bir üyesidir [76]. Preklinik çalışmalar ışığında, EGFR bağlayıcı bir afibody molekülü (Z_{EGFR}:2377), DFO şelatörü ile konjuge edilerek ⁸⁹Zr radyonüklidi ile işaretlenmiştir. EGFR eksprese eden A431 epidermoid karsinom taşıyan ksenograft farelerde ⁸⁹Zr-DFO-Z_{EGFR}:2377 spesifik tutulum göstermiştir. ⁸⁹Zr-DFO-Z_{EGFR}:2377, enjeksiyondan 48 saat sonra anti-EGFR antikorlu ⁸⁹Zr-DFO-setuksimab'dan daha yüksek tümör-organ oranları sağlamıştır. EGFR ifade eden tümörler net bir şekilde görüntülenebilmiştir [77]. EGFR'ye özgü afibody molekülünü (Z_{EGFR}:03115), ⁸⁹Zr ile radyoışaretlenmiş ve subkutan tümörleri taşıyan farelerde biyolojik dağılım sonuçları araştırılmıştır. ⁸⁹Zr-Deferoxamine-Z_{EGFR}:03115 konjugatının *in vivo* çalışmaları PET'te net tümör görüntülenmesine izin vermiş ve bu radyofarmasötüğün tümör tutulumu EGFR'ye özgü olduğu ortaya konulmuştur [78]. Hsp90 inhibisyonunun neden olduğu HER3 değişikliklerini kantitatif olarak değerlendiren afibody olan Z_{HER3}:8698 ⁸⁹Zr ile radyoışaretlenmiştir. ⁸⁹Zr-ZHER3:8698 radyofarmasötüğü meme kanser ksenograft modellerinde yapılan *in vivo* çalışmalar sonucunda elde edilen PET görüntüleri HER3 ekspresyonu hakkında bilgi sağlamıştır [79]. ⁸⁹Zr işaretli yeni bir HER2 afibody, ⁸⁹Zr-DFO-MAL-Cys-MZHER2 sentezlenerek insan yumurtalık kanser hücresi taşıyan farelerde PET ile görüntülenmiştir. Bu yeni radyofarmasötik tatmin edici işaretleme verimi ve radyokimyasal saflıkla kolayca hazırlanmış ve HER2 ekspresyonunu saptamak için potansiyel bir aday olduğu ortaya konulmuştur [80].

2. Sonuç

Son zamanlarda ⁸⁹Zr-PET görüntülemeyle ilgili preklinik ve klinik çalışmaların sayısı önemli derecede artmıştır ve bu nedenle antikor, nanopartikül ve diğer bileşik bazlı immüno-PET radyofarmasötiklerin potansiyeline ait son beş yılda yapılan çalışmalar bu derlemede bir başlık altında toplanmıştır.

Monoklonal antikorlar kullanılarak CD20, CD44, EGFR, HER2, VEGFR-A, HER3, PSMA, CAIX, MET, GPC3 ve PD-1/PD-L1 ve TEM-1 hedeflenmiştir. CD20 hedeflenmesine yönelik ⁸⁹Zr-rituximab DLBCL’li hastalarda klinik olarak denenmiştir ve tümör hücrelerine tutulumu biyopsi sonucunda alınan değerler ile olumlu bir bağlantıyı ortaya koymuştur. CD44 hedeflemede ⁸⁹Zr-DFO-scFv-Fc-CD44 insan meme kanser hücreleri üzerinde yüksek tümör tutulumu ve tümör/kan oranı göstermiştir. CD44 pozitif dokularda. ⁸⁹Zr-RG7356 erken klinik gelişimde immüno-PET kullanımını desteklemekte olduğu görülmüştür. EGFR hedeflemede; ⁸⁹Zr-Nimotuzumab fare ksenograflarında, ⁸⁹Zr-İmgatuzumab EGFR (+) dokularda ve ⁸⁹Zr-MAb806 MM’li farelerde incelenmiştir. EGFR eksprese eden tümörlerin etkili bir şekilde görüntülediği tespit edilmiştir. ⁸⁹Zr-Setuksimab ve ⁸⁹Zr-Panitumumab’ın klinik ve preklinik çalışmaları yapılmıştır ve bu radyofarmasötiklerin kullanımı umut vericidir. HER2 hedeflemede ⁸⁹Zr-Trastuzumab’ın klinik ve preklinik çalışmaları yayınlanmıştır ve EGA, HER2 (+) mem kanserinde yapılan çalışmada yüksek spesifik aktivite ile tutulum göstermiştir. ⁸⁹Zr-T-DM1 HER2(+); meme kanserli ksenograflarda, ⁸⁹Zr-pertuzumab; troid ve meme tümörlü farelerde, ⁸⁹Zr-Fab-PAS200; klinik ve preklinik olarak memede ve ⁸⁹Zr-DFO-Trastuzumab-PTX; meme kanserli ksenograft farelerde incelenmiştir. ⁸⁹Zr-DFO-Trastuzumab-PTX, ⁸⁹Zr-trastuzumab’a göre daha yüksek afinite ile tümör hücrelerine hedeflenmiştir. Bu radyofarmasötikler ile yapılan çalışmalar sonucunda büyük bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir. VEGF hedeflemede, ⁸⁹Zr-Bevacizumab klinik çalışmalarda DIPG’li çocuklarda, RCC kanserinde araştırılmış ve başarılı bir radyofarmasötik olduğu kanıtlanmıştır. ⁸⁹Zr-Ranibizumab prostat kanserli farelerde ideal görüntüleme ajanı olarak belirtilmiştir. HER3 hedefleme, preklinik olarak ⁸⁹Zr-Mab#58, ⁸⁹Zr-mAb3481 ve ⁸⁹Zr-GSK2849330 radyofarmasötikleri değerlendirilmiş ve HER3 eksprese eden tümörlerde ayırt edici oldukları tespit edilmiştir. PSMA hedefleme, ⁸⁹Zr-Df-IAB2M klinik olarak glioma, metastatik beyin tümörlü hastalarda, prostat kanserli hastalarda PSMA ekspresyonunu başarılı bir şekilde görüntülemiştir. CAIX hedeflemede, ⁸⁹Zr-DFO-girentuximab klinik olarak çok iyi PET görüntüleri elde edilmesini sağlamıştır. MET hedeflemede, ⁸⁹Zr-Onatuzumab: NSCLC, ⁸⁹Zr-Amivantamab: akciğer kanseri, ⁸⁹Zr-DFO-azepin-onartuzumab: mide kanseri ve ⁸⁹Zr-Rilotumumab: MET(+) dokulu ksenograflı farelerde başarılı bir PET görüntüleme elde edilmiştir. GPC3 hedeflemede, ⁸⁹Zr-N-suc-Df-ERY974 yüksek tümör tutulumu ile iyi görüntüleme probu olarak değerlendirilmiştir. TEM-1 hedeflemede, sarkom

hastalarında ⁸⁹Zr-Ontuxizumab’ın tümörde yüksek radyofarmasötik tutulumunu göstermişlerdir. Yapılan bu mAb hedefli radyofarmasötikler arasında PD-1/PD-L1 hedefleme son zamanlarda büyük ilgi odağı olmuştur. ⁸⁹Zr-Df-Pembrolizumab, ⁸⁹Zr-Df-KN035, ⁸⁹Zr-Nivolumab, ⁸⁹Zr-Atezolizumab ve ⁸⁹Zr-Df-Avelumab radyofarmasötikleri değerlendirilmiştir. T-hücresi kontrol noktası reseptör ekspresyonunu ve lokalizasyonunu görüntülemek için faydalıdır. Nanopartiküller kullanılarak antikorların ulaşamadıkları bölgelere hedeflenen radyofarmasötikler olarak oldukça büyük potansiyele sahiptirler. HMSNs, Gd₂O₃, nMOF, WS₂/WO_x, Mn₃O₄, C noktaları, LNP, CONP gibi nanopartiküller kullanılarak ⁸⁹Zr ile radyoışaretleme yapılmıştır. Tümör bölgesine etkili bir şekilde ulaşan ve çeşitli hastalıkların teşhisi ve tedavisi için iyi bir araç olacağı doğrulanan nanotıp radyofarmasötikler büyük bir potansiyel oluşturmaktadır. Bunlar ile birlikte afibodilerin de ⁸⁹Zr ile radyoışaretleme büyük bir potansiyel oluşturmaktadır.

Son beş yılda yapılan klinik öncesi ve klinik çalışmalar ışığında, PET ile kanser görüntüleme için kullanılan radyofarmasötikler içinde ⁸⁹Zr radyofarmasötiklerinin geliştirilmesi çok büyük bir potansiyel ifade etmektedir ve edecektir.

Referanslar

1. Loud, J.T., Murphy, J., Cancer Screening and Early Detection in the 21st Century, *Seminars in Oncology Nursing*, 2017, 33(2), 121-128.
2. Van de Watering, F.C., Rijpkema, M., Perk, L., Brinkmann, U., Oyen, W.J., Boerman, O.C., Zirconium-89 labeled antibodies: a new tool for molecular imaging in cancer patients, *BioMed Research International*, 2014, 203601.
3. Kasbollah, A., Eu, P., Cowell, S., Deb, P., Review on production of ⁸⁹Zr in a medical cyclotron for PET radiopharmaceuticals, *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 2013, 41(1):35-41.
4. Vugts, D.J., Visser, G.W., van Dongen, G.A., ⁸⁹Zr-PET radiochemistry in the development and application of therapeutic monoclonal antibodies and other biologicals, *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2013, 13(4), 446-57.
5. Bhatt, N.B., Pandya, D.N., Wadas, T.J., Recent Advances in Zirconium-89 Chelator Development, *Molecules*, 2018, 23(3), 638.
6. Severin, G.W., Engle, J.W., Barnhart, T.E., Nickles, R.J., ⁸⁹Zr radiochemistry for positron emission tomography, *Medical Chemistry*, 2011, 7(5), 389-94.
7. Vermeulen, K., Vandamme, M., Bormans, G., Cleeren, F., Design and Challenges of Radiopharmaceuticals, *Seminars in Nuclear Medicine*, 2019, 49(5), 339-356.
8. Van Dongen, G.A., Huisman, M.C., ve ark., ⁸⁹Zr-immuno-PET for imaging of long circulating drugs and disease targets: why, how and when to be applied?, *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2014, 59(1), 18-38.
9. Zhang, Y., Hong, H., Cai, W., PET tracers based on Zirconium-89, *Current Radiopharmaceuticals*, 2011, 4(2), 131-9.
10. Yoon, J.K., Park, B.N., Ryu, E.K., An, Y.S., Lee, S.J., Current Perspectives on ⁸⁹Zr-PET Imaging, *International Journal of Molecular Sciences*, 2020, 21(12), 4309.
11. Heskamp, S., Raavé, R., Boerman, O., Rijpkema, M., Goncalves, V., Denat, F., ⁸⁹Zr-Immuno-Positron Emission Tomography in Oncology: State-of-the-Art ⁸⁹Zr Radiochemistry, *Bioconjugate Chemistry*, 2017, 28(9), 2211-2223.
12. La, M.T., Tran, V.H., Kim, H.K., Progress of Coordination and Utilization of Zirconium-89 for Positron Emission Tomography (PET) Studies, *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019, 53(2), 115-124.
13. Deri, M.A., Zeglis, B.M., Francesconi, L.C., Lewis, J.S., PET imaging with ⁸⁹Zr: from radiochemistry to the clinic, *Nuclear Medicine and Biology*, 2013, 40(1), 3-14.

14. Şahmaran, T, Bayburt, M, Pozitron Emisyon Tomografi – Bilgisayar Tomografi (Pet-Bt) Uygulamalarında Hastanın Aldığı Radyasyon Dozunun Belirlenmesi, *Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 2020, 13(1), 58-63.
15. Wadsak, W, Mitterhauser, M, Basics and principles of radiopharmaceuticals for PET/BT, *European Journal of Radiology*, 2010, 73(3), 461-9.
16. Aluicio-Sarduy, E, Ellison, P.A, Barnhart, T.E, Cai, W, Nickles, R.J, Engle, J.W, PET radiometals for antibody labeling, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals*, 2018, 61(9), 636-651.
17. Jauw, Y.W, Zijlstra, J.M, ve ark., Performance of ⁸⁹Zr-Labeled-Rituximab-PET as an Imaging Biomarker to Assess CD20 Targeting: A Pilot Study in Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma, *PLoS One*, 2017, 12(1), e0169828.
18. Diebold, P, Mpoy, C, Scott, J, et al, Preclinical Evaluation of an Engineered scFv-Fc Targeting Human CD44, *Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 120.249557.
19. Menke-van der Houven van Oordt, C.W, Gomez-Roca, C, ve ark., First-in-human phase I clinical trial of RG7356, an anti-CD44 humanized antibody, in patients with advanced, CD44-expressing solid tumors, *Oncotarget*, 2016, 7(48), 80046-80058.
20. Pool, M, Kol, A, Lub-de Hooge, M.N, Gerdes, C.A, de Jong, S, de Vries, E.G, Terwisscha van Scheltinga, A.G, Extracellular domain shedding influences specific tumor uptake and organ distribution of the EGFR PET tracer ⁸⁹Zr-imagatuzumab, *Oncotarget*, 2016, 7(42):68111-68121.
21. Chekol, R, Solomon, V.R, ve ark., ⁸⁹Zr-nimotuzumab for Immuno-PET imaging of epidermal growth factor receptor I, *Oncotarget*, 2018, 9(24):17117-17132.
22. Tang, Y, Hu, Y, ve ark., A radiopharmaceutical ⁸⁹Zr-DFO-nimotuzumab for immunoPET with epidermal growth factor receptor expression in vivo, *Nuclear Medicine and Biology*, 2019, 70, 23-31.
23. Benedetto, R, Massicano, AVF, ve ark., ⁸⁹Zr-DFO-Cetuximab as a Molecular Imaging Agent to Identify Cetuximab Resistance in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2019, 34(5), 288-296.
24. Chia, P.L, Parakh, S, ve ark., Targeting and Efficacy of Novel mAb806-Antibody-Drug Conjugates in Malignant Mesothelioma, *Pharmaceuticals (Basel)*, 2020, 13(10), 289.
25. Menke-van der Houven van Oordt, C.W, Gootjes, E.C, ve ark., ⁸⁹Zr-cetuximab PET imaging in patients with advanced colorectal cancer, *Oncotarget*, 2015, 6(30), 30384-93.
26. Even, A.J, Hamming-Vrieze, O, ve ark., Quantitative assessment of Zirconium-89 labeled cetuximab using PET/BT imaging in patients with advanced head and neck cancer: a theraagnostic approach, *Oncotarget*, 2017, 8(3), 3870-3880.
27. Lindenberg, L, Adler, S, ve ark., Dosimetry and first human experience with ⁸⁹Zr-panitumumab, *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017, 7(4), 195-203.
28. Al-Saden, N, Lam, K, Chan, C, Reilly, RM, Positron-Emission Tomography of HER2-Positive Breast Cancer Xenografts in Mice with ⁸⁹Zr-Labeled Trastuzumab-DM1: A Comparison with ⁸⁹Zr-Labeled Trastuzumab, *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(8), 3383-3393.
29. Massicano, A.V.F, Lee, S, ve ark., Imaging of HER2 with [⁸⁹Zr] pertuzumab in Response to T-DM1 Therapy, *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*, 2019, 34(4), 209-217.
30. Wei, W, Jiang, D, Rosenkrans, Z.T, ve ark., HER2-targeted multimodal imaging of anaplastic thyroid cancer, *American Journal of Cancer Research*, 2019, 9(11), 2413-2427.
31. Mandler, C.T, Gehring, T, Wester, H.J, Schwaiger, M, Skerra, A, ⁸⁹Zr-Labeled Versus ¹²⁴I-Labeled αHER2 Fab with Optimized Plasma Half-Life for High-Contrast Tumor Imaging In Vivo, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2015, 56(7), 1112-8.
32. Cho, H, Al-Saden, N, Lam, H, Möbus, J, Reilly, R.M, Winnik, M.A, A comparison of DFO and DFO* conjugated to trastuzumab-DM1 for complexing ⁸⁹Zr- In vitro stability and in vivo microPET/BT imaging studies in NOD/SCID mice with HER2-positive SK-OV-3 human ovarian cancer xenografts, *Nuclear Medicine and Biology*, 2020, 84-85, 11-19.
33. Raavé, R, Sandker, G, ve ark., Direct comparison of the in vitro and in vivo stability of DFO, DFO* and DFOcyclo* for ⁸⁹Zr-immunoPET, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019, 46(9), 1966-1977.
34. Al-Saden, N, Cai, Z, Reilly, R.M, Tumor uptake and tumor/blood ratios for ⁸⁹Zr-DFO-trastuzumab-DM1 on microPET/BT images in NOD/SCID mice with human breast cancer xenografts are directly correlated with HER2 expression and response to trastuzumab-DM1, *Nuclear Medicine and Biology*, 2018, 67, 43-51.
35. Ahn, S.H, Thach, D, ve ark., Linear Desferrichrome-Linked Silicon-Rhodamine Antibody Conjugate Enables Targeted Multimodal Imaging of HER2 in Vitro and in Vivo, *Molecular Pharmaceutics*, 2019, 16(3), 1412-1420.
36. Kristensen, L.K, Christensen, C, ve ark., Site-specifically labeled ⁸⁹Zr-DFO-trastuzumab improves immuno-reactivity and tumor uptake for immuno-PET in a subcutaneous HER2-positive xenograft mouse model, *Theranostics*, 2019, 9(15), 4409-4420.
37. Jang, J.H, Han, S.J, Kim, J.Y, Kim, K.I, Lee, K.C, Kang, C.S, Synthesis and Feasibility Evaluation of a new Trastuzumab Conjugate Integrated with Paclitaxel and ⁸⁹Zr for Theranostic Application Against HER2-Expressing Breast Cancers, *ChemistryOpen*, 2019, 8(4), 451-456.
38. Dehdashti, F, Wu, N, ve ark., Evaluation of ⁸⁹Zr-trastuzumab-PET/BT in differentiating HER2-positive from HER2-negative breast cancer, *Breast Cancer Research and Treatment*, 2018, 169(3), 523-530.
39. Ulaner, G.A, Hyman, D.M, ve ark., Detection of HER2-Positive Metastases in Patients with HER2-Negative Primary Breast Cancer Using ⁸⁹Zr-Trastuzumab PET/BT, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2016, 57(10), 1523-1528.
40. O'Donoghue, J.A, Lewis, J.S, ve ark., Pharmacokinetics, Biodistribution, and Radiation Dosimetry for ⁸⁹Zr-Trastuzumab in Patients with Esophagogastric Cancer, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(1), 161-166.
41. Bensch, F, Brouwers, A.H, ve ark., ⁸⁹Zr-trastuzumab PET supports clinical decision making in breast cancer patients when HER2 status cannot be determined by a standard workup, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 45(13), 2300-2306.
42. Ulaner, G.A, Lyashchenko, S.K, ve ark., First-in-Human Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Targeted Imaging Using ⁸⁹Zr-Pertuzumab PET/BT: Dosimetry and Clinical Application in Patients with Breast Cancer, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2018, 59(6), 900-906.
43. Richter, A, Knorr, K, ve ark., First In-Human Medical Imaging with a PASylated ⁸⁹Zr-Labeled Anti-HER2 Fab-Fragment in a Patient with Metastatic Breast Cancer, *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2020, 54(2), 114-119.
44. Vural, P, Fizyolojik ve Patolojik Anjiogenezde Vasküler Endotelial Büyüme Faktörünün Rolü, *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*, 2018, 16(1), 53-62.
45. Li, M, Jiang, D, ve ark., Immuno-PET imaging of VEGFR-2 expression in prostate cancer with ⁸⁹Zr-labeled ramucirumab, *American Journal of Cancer Research*, 2019, 9(9), 2037-2046.
46. Jansen, M.H, Veldhuijzen van Zanten, S.E.M, ve ark., Molecular Drug Imaging: ⁸⁹Zr-Bevacizumab PET in Children with Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(5), 711-716.
47. Oosting, S.F, Brouwers, A.H, ve ark., ⁸⁹Zr-bevacizumab PET visualizes heterogeneous tracer accumulation in tumor lesions of renal cell carcinoma patients and differential effects of antiangiogenic treatment, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2015, 56(1), 63-9.
48. Yuan, Q, Furukawa, T, ve ark., Immuno-PET Imaging of HER3 in a Model in which HER3 Signaling Plays a Critical Role, *PLoS One*, 2015, 10(11), e0143076.
49. Pool, M, Kol, A, de Jong, S, de Vries, E.G.E, Lub-de Hooge, M.N, Terwisscha van Scheltinga, A.G.T, ⁸⁹Zr-mAb3481 PET for HER3 tumor status assessment during lapatinib treatment, *MAbs*, 2017, 9(8), 1370-1378.
50. Alsaid, H, Skedzielewski, T, ve ark., Non-invasive imaging assessment of the biodistribution of GSK2849330, an ADCC and CDC optimized anti HER3 mAb, and its role in tumor macrophage recruitment in human tumor-bearing mice, *PLoS One*, 2017, 12(4), e0176075.
51. Matsuda, M, Ishikawa, E, ve ark., Potential use of prostate-specific membrane antigen (PSMA) for detecting the tumor neovasculature of brain tumors by PET imaging with ⁸⁹Zr-Df-IAB2M anti-PSMA mini body, *Journal of Neuro-Oncology*, 2018, 138(3), 581-589.

52. Joraku, A, Hatano, K, ve ark., Phase I/IIa PET imaging study with ⁸⁹Zr labeled anti-PSMA mini body for urological malignancies, *Annals of Nuclear Medicine*, 2019, 33(2), 119-127.
53. Pandit-Taskar, N, O'Donoghue, J.A, ve ark., First-in-Human Imaging with ⁸⁹Zr-Df-IAB2M Anti-PSMA Mini body in Patients with Metastatic Prostate Cancer: Pharmacokinetics, Biodistribution, Dosimetry, and Lesion Uptake, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2016, 57(12), 1858-1864.
54. Pool, M, Terwisscha van Scheltinga, A.G.T, Kol, A, Giesen, D, de Vries, E.G.E, Lub-de Hooge, M.N, ⁸⁹Zr-Onartuzumab PET imaging of c-MET receptor Dynamics, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2017, 44(8), 1328-1336.
55. Cavaliere, A, Sun, S, ve ark., Development of ⁸⁹Zr-DFO-amivantamab bispecific to EGFR and c-MET for PET imaging of triple-negative breast cancer, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2020, <https://doi.org/10.1007/s00259-020-04978-6>.
56. Price, E.W, Carnazza, K.E, ve ark., ⁸⁹Zr-DFO-AMG102 Immuno-PET to Determine Local Hepatocyte Growth Factor Protein Levels in Tumors for Enhanced Patient Selection, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(9), 1386-1394.
57. Klingler, S, Fay, R, Holland, J.P, Light-Induced Radiosynthesis of ⁸⁹Zr-DFO-Azepin-Onartuzumab for Imaging the Hepatocyte Growth Factor Receptor, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 61(7), 1072-1078.
58. England, C.G, Ehlerding, E.B, ve ark., Preclinical Pharmacokinetics and Biodistribution Studies of ⁸⁹Zr-Labeled Pembrolizumab, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2017, 58(1), 162-168.
59. Li, D, Cheng, S, ve ark., Immuno-PET Imaging of ⁸⁹Zr Labeled Anti-PD-L1 Domain Antibody, *Molecular Pharmaceutics*, 2018, 15(4), 1674-1681.
60. Cole, E.L, Kim, J, ve ark., Radiosynthesis and pre-clinical PET evaluation of ⁸⁹Zr-nivolumab (BMS-936558) in healthy non-human primates, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2017, 25(20), 5407-5414.
61. England, C.G, Jiang, D, ve ark., ⁸⁹Zr-labeled nivolumab for imaging of T-cell infiltration in a humanized murine model of lung cancer, *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2018, 45(1), 110-120.
62. Van der Veen, E.L, Giesen, D, Pot-de Jong, L, Jorritsma-Smit, A, De Vries, E.G.E, Lub-de Hooge, M.N, ⁸⁹Zr-pembrolizumab biodistribution is influenced by PD-1-mediated uptake in lymphoid organs, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2020, 8(2), e000938.
63. Vento, J, Mulgaonkar, A, ve ark., PD-L1 detection using ⁸⁹Zr-atezolizumab immuno-PET in renal cell carcinoma tumorgrafts from a patient with favorable nivolumab response, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, 2019, 7(1), 144.
64. Li, M, Ehlerding, E.B, ve ark., In vivo characterization of PD-L1 expression in breast cancer by immuno-PET with ⁸⁹Zr-labeled avelumab, *American Journal of Translational Research*, 2020, 12(5), 1862-1872.
65. Karakaş, N, Öztürk, İ, Tosyalı, S, Bay, S, Nanobodies: Diagnostic and Therapeutic Antibody Fragments, *Acta Oncologica Turcica*, 2018, 51(2), 240-250.
66. Lee, J.Y, Vyas, C.K, ve ark., Red Blood Cell Membrane Bioengineered Zr-89 Labelled Hollow Mesoporous Silica Nanosphere for Overcoming Phagocytosis, *Scientific Reports*, 2019, 9(1), 7419.
67. Cheng, L, Shen, S, ve ark., Chelator-Free Labeling of Metal Oxide Nanostructures with Zirconium-89 for Positron Emission Tomography Imaging, *ACS Nano*, 2017, 11(12), 12193-12201.
68. Chen, D, Yang, D, ve ark., In Vivo Targeting and Positron Emission Tomography Imaging of Tumor with Intrinsically Radioactive Metal-Organic Frameworks Nanomaterials, *ACS Nano*, 2017, 11(4), 4315-4327.
69. Chen, F, Goel, S, ve ark., In Vivo Integrity and Biological Fate of Chelator-Free Zirconium-89-Labeled Mesoporous Silica Nanoparticles, *ACS Nano*, 2015, 9(8), 7950-9.
70. Cheng L, Kamkaew A, Shen S, ve ark., Facile Preparation of Multifunctional WS₂ /WO_x Nanodots for Chelator-Free ⁸⁹Zr-Labeling and In Vivo PET Imaging, *Small*, 2016, 12(41), 5750-5758.
71. Zhan, Y, Ehlerding, E.B, et al., Intrinsically Zirconium-89-Labeled Manganese Oxide Nanoparticles for In Vivo Dual-Modality Positron Emission Tomography and Magnetic Resonance Imaging, *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2018, 14(5), 900-909.
72. Chen, F, Ma, K, et al, Target-or-Clear Zirconium-89 Labeled Silica Nanoparticles for Enhanced Cancer-Directed Uptake in Melanoma: A Comparison of Radiolabeling Strategies, *Chemistry of Materials*, 2017, 29(19), 8269-8281.
73. Hajdu, I, Makhlof, A, et al, A ⁸⁹Zr-labeled lipoplex nanosystem for image-guided gene delivery: design, evaluation of stability and in vivo behavior, *International Journal of Nanomedicine*, 2018, 13, 7801-7818.
74. McDonagh, P.R, Sundaresan, G, Yang, L, Sun, M, Mikkelsen, R, Zweit, J, Biodistribution and PET imaging of ⁸⁹Zr-zirconium labeled cerium oxide nanoparticles synthesized with several surface coatings, *Nanomedicine*, 2018, 14(4), 1429-1440.
75. Chen, F, Ma, K, et al, Ultrasmall targeted nanoparticles with engineered antibody fragments for imaging detection of HER2-overexpressing breast cancer, *Nature Communications*, 2018, 9(1), 4141.
76. Tolmachev, V, Orlova, A, Affibody Molecules as Targeting Vectors for PET Imaging, *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3), 651.
77. Garousi, J, Andersson, K.G, et al, PET imaging of epidermal growth factor receptor expression in tumors using ⁸⁹Zr-labelled ZEGFR:2377 affibody molecules, *International Journal of Oncology*, 2016, 48(4), 1325-32.
78. Burley, T.A, Da Pieve, C, et al, Affibody-Based PET Imaging to Guide EGFR-Targeted Cancer Therapy in Head and Neck Squamous Cell Cancer Models, *The Journal of Nuclear Medicine*, 2019, 60(3), 353-361.
79. Martins, C.D, Da Pieve, C, et al, HER3-Mediated Resistance to Hsp90 Inhibition Detected in Breast Cancer Xenografts by Affibody-Based PET Imaging, *Clinical Cancer Research*, 2018, 24(8), 1853-1865.
80. Xu, Y, Wang, L, et al, Synthesis of a novel ⁸⁹Zr-labeled HER2 affibody and its application study in tumor PET imaging, *EJNMMI Research*, 2020, 10(1), 58.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed> isimli yazının CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıf-GayriTicari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

