



## SAĞLIK BİLİMLERİNDE NÜKLEER UYGULAMALAR

Perihan Ünak\*

Ege Üniversitesi, Nükleer Bilimler Enstitüsü, Nükleer Uygulamalar Anabilim Dalı Bornova İzmir 35100

Radyoaktivite ve radyasyon keşfedildiği ilk yıllardanberi sağlık bilimlerinde önemli uygulama alanları bulmuştur. Nükleer Tıp, Radyasyon Biyolojisi ve Radyoterapi, Dozimetri ve Medikal Radyasyon Fiziği, Beslenme ve sağlıkla ilgili çevresel çalışmalar bugün nükleer bilimlerin sağlık ile ilgili alanda önemli uygulama alanlarıdır. Nükleer Bilimlerin sağlıkla ilgili en gelişmiş alanlarından olan Nükleer Tıp'taki uygulamalar günden güne artış göstermektedir. Siklotron ve reaktörde üretilen Radyonüklidler ve bunlarla hazırlanan radyofarmasötikler hem teşhis hem de terapide önemli rol oynarlar, bugün görüntüleme uygulamaları daha çok olmakla birlikte terapide uygulamaların önemi de gün geçtikçe artmaktadır. PET ve SPECT gibi görüntüleme sistemlerindeki teknolojik gelişmeler ile birlikte henüz yaygın olarak kullanılamamakla birlikte bor nötron terapi gibi yeni terapi uygulamaları günden güne artmaktadır. Radyonüklid ve radyofarmasötikler hem görüntüleme hem de terapide önemli rol oynarlar. Siklotronda üretilen radyonüklidler daha çok görüntüleme amaçlı kullanılırken, reaktör ürünü radyonüklidlerin terapi uygulamaları da vardır. Emisyon tomografisindeki ilerlemeler gelecekte biyokimyasal tanı setlerinin in vivo uygulamalarında yeni ilerlemelere yol açacaktır. Burada radyokimyacılar terapötik ve diagnostik uygulamalar için yeni izleyicilerin tasarımı ve sentezi için taleplerle yüz yüzedirler. Bu konu ile ilgili olarak radyonüklid ve ara molekül üretiminde, biyomoleküllerin işaretlenmesinde ve kalite kontrollerinde hızlı, etkili ve otomatik yöntemlerin geliştirilmesine ihtiyaç olacaktır. Bu sunuda Nükleer Bilimlerin Nükleer Tıp, Radyasyon Biyolojisi ve Radyoterapi, Dozimetri ve Medikal Radyasyon Fiziği Uygulamalarından kısa bir kesit verilmeye çalışılacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Nükleer Uygulamalar, Nükleer Tıp, Radyofarmasi, Radyasyon Biyolojisi ve Radyoterapi, Dozimetri ve Medikal Radyasyon Fiziği

---

\* perihan.unak@ege.edu.tr

## NUCLEAR APPLICATIONS IN LIFE SCIENCES

Radioactivity has revolutionized life sciences during the last century, and it is still an indispensable tool. Nuclear Medicine, Radiation Biology and Radiotherapy, Dosimetry and Medical Radiation Physics, Nutrition and Environmental Problems Relevant Health are significant application fields of Nuclear Sciences. Nuclear medicine today is a well established branch of medicine. Radionuclides and radiopharmaceuticals play a key role both in diagnostic investigations and therapy-Both cyclotron and reactor produced radionuclides find application, the former more in diagnostic studies and the latter in therapy. New therapy applications such as bor neutron therapy are increasing by time together with the technological improvements in imaging systems such as PET and SPECT. Radionuclides and radiopharmaceuticals play important role in both therapy and imaging. However cyclotron produced radionuclides have been using generally in imaging purposes while reactor produced radionuclides have also therapeutic applications. With the advent of emission tomography, new vistas for probing biochemistry in vivo have been opened. The radiochemist faces an ever-increasing challenge of designing new tracers for diagnostic and therapeutic applications. Rapid, efficient and automated methods of radionuclide and precursor production, labeling of biomolecules, and quality control need to be developed. The purpose of this article is a short interface from Nuclear Medicine, Radiation Biology and Radiotherapy, Dosimetry and Medical Radiation Physics Applications of Nuclear Sciences.

**Keywords:** Nuclear Applications, Nuclear Medicine, Radiopharmacy, Radiation Biology and Radiotherapy, Dosimeter and Medical Radiation Physics

## 1.SAĞLIK BİLİMLERİNDE NÜKLEER UYGULAMALAR

Sağlık bilimlerinde nükleer uygulamalar başlıca

- Nükleer Tıp
- Radyasyon Biyolojisi ve Radyoterapi
- Dozimetri ve Medikal Radyasyon Fiziği
- Beslenme ve sağlıkla ilgili çevresel çalışmalar

alanlarında uygulama alanı bulmuşlardır.

## 2.NÜKLEER TIP UYGULAMALARI

Nükleer Tıp'taki işlemler en genel olarak in vitro ve in vivo olarak ikiye ayrılabilir. Bazı klinik moleküler ve genotipik in vitro radyoizotopik tetkikler vardır. Bu işlemler bazı klinik ve preklinal koşullarda kanser hücrelerinde ilaç direncinden sıtma paraziti kadar gündün güne artan öneme sahiptir. Ancak Nükleer Tıptaki tetkiklerin çoğu invazif olmayan in vivo işlemlerdir. Nükleer tıptaki in vivo işlemler ile hastaya genellikle intravenöz nadiren de lokal uygulamadan sonra dağılım ve lokalizasyon hakkında fonksiyonel veya metabolik bilgi elde edilir. Bu bilgi doktora bir organın fonksiyonu veya bir hastalığın lokalizasyonu hakkında kritik kararlar verme konusunda yardımcı eder. Veriler gama kamera denilen (SPECT veya planar) sistemler vasıtasıyla görüntüye çevrilir ve hastalık veya organın durumu hakkında görüntülü bilgi sağlanır. Bu alanda en hızlı gelişen teknoloji PET (Pozitron Emisyon Tomografisi) denilen yeni görüntüleme sistemlerinin Nükleer Tıp'ta kullanılmaya başlamasıdır. Bu teknoloji klinisyene moleküler düzeyde bilgi sağlar bu nedenle de hastanın önemli sağlık problemlerini daha erken safhada teşhis etmek mümkün olabilir [1].

### 2.1.Fonksiyonel Çalışmalar

Nükleer tıptaki işlemlerin büyük çoğunluğu invazif olmayan in vivo tetkiklerdir. Radyofarmasötik hastaya verildikten sonra vücut içinde dağılımı ve lokalizasyonu metabolik ve fonksiyonel bilgi verir. Gama kameralardan elde edilen görüntüler doktora hastalığın seyri veya lokalizasyonu hakkında kritik kararları vermesini sağlayacak bilgi verir.

En hızlı gelişen teknolojilerden biri olan Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), PET tomografları denilen özel cihazlar gerektirir. Bu teknik klinisyene hedef organın fonksiyonu hakkında moleküler düzeyde bilgi sağlar bu nedenle hastalığın erken teşhisinin önemli olduğu durumlarda doktora diğer görüntüleme yöntemleri ile elde edilemeyen çok hayati bilgi sağlar. Bugünkü teknolojide ise PET-CT gibi hibrit sistemler x-ışını filmleri ile anatomik bilgi sağlarken PET deki fonksiyonel görüntü ile birleştirilince çok sayıda iyi ve kötü huylu oluşumların görüntülenmesinde ve tedavisinde vazgeçilmez cihazlar haline geldi.

**2.2 Radyofarmasötik Tanımı:** Radyofarmasötikler teşhis ve tedavi amacı ile kullanılabilen ve uygulandığı zaman hastada hiçbir fizyolojik değişiklik oluşturmayan radyoaktif ilaçlar olarak tanımlanmışlardır.

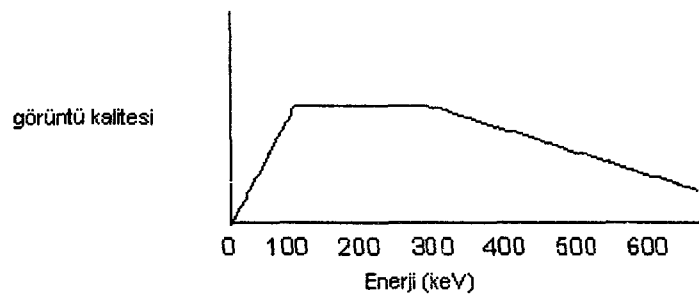
Tamamen doku yoğunluklarındaki farklılıklara dayanan radyolojik işlemlerden farklı olarak, radyofarmasötiklerle dışardan görüntüleme esasen organın yoğunluğundan bağımsızdır. Radyofarmasötiklerin belirli bir organdaki lokalizasyon mekanizmaları parçacığın fiziksel tutulumu veya antijen antipodi reaksiyonu veya akut miyokart enfeksiyonda inorganik fosfatın hidroksiapatit kristalleri üzerinde birikmesi ile olabilir.

Radyoizotop (kimyasal şekli bilinmeyen radyonüklid) ve kimyasal şekli iyi bilinen radyofarmasötik arasında önemli bir fark vardır. Örneğin,  $^{123}\text{I}$  karakteristik fiziksel yarıömrü olan bir radyoizotoptur. Biyolojik yarıömrün veya etkin yarıömrün bir anlamı yoktur çünkü kimyasal yapısı bilinmemektedir. Diğer taraftan,  $\text{Na}^{123}\text{I}$  olarak biyolojik ve etkin yarıömrü olan biyodağılımı ve atılım hızı bilinen bir bileşiktir.

### 2.3 İdeal Görüntüleme Radyofarmasötüğünün Özellikleri

**Bozunma Şekli:** Bir radyokimyacının bir radyofarmasötik tasarlarken düşünmesi gereken pek çok faktör vardır. Optimal performansa sahip olan bir radyofarmasötik bazı karakteristik özelliklere sahip olmalıdır. Bunlardan birincisi bozulan radyonüklid elektron yakalaması veya izomerik geçiş ile bozulan bir saf gama ışını salıcısı olmalıdır. Diğer parçacık özelliği gösteren radyasyonlar salınan alfa ve beta ışınları Yüksek Lineer Enerji Transferleri (LET) nedeniyle pek istenmez. Bu enerji sonuçta tamamen vücut içinde absorplanır. Vücuttan kaçabilen bazı parçacıklar da kristale ulaşamaz. Sonuç olarak alfa ve beta ışınları ile görüntüleme yapılamaz. İlaveten Yüksek LET değerleri nedeni ile hastaya çok yüksek bir doz verirler.

**Görüntüleme Enerjisi:** Görüntüleme açısından ideal görüntüleme enerjisi 100-250 keV'dir. Görüntüleme cihazları en iyi bu enerjilerde çalışacak şekilde tasarlanmışlardır. Görüntü kalitesi bu enerjilerin altında ve üstünde aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi düşer. Bu limitlere rağmen Nükleer Tıpta gama ışını enerjileri 100 keV'in altında olan veya 250 keV'in üzerinde olan radyonüklidler vardır. Örneğin  $^{201}\text{Tl}$  ve  $^{133}\text{Xe}$  yaklaşık olarak 70-80 keV enerjili fotonlar salarken  $^{67}\text{Ga}$  ve  $^{131}\text{I}$  300 keV ve 364.5 keV enerjili fotonlar salarlar. Daha yüksek foton enerjilerinin kullanılması görüntü kalitesini düşürdüğü için daha büyük hem duyarlılığı hem çözünürlüğü azaltan daha büyük kolimasyon gerektirir. Genellikle ideal görüntüleme enerjilerinde kullanılan radyonüklidler  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ , ve  $^{123}\text{I}$ 'tür.



Şekil 1. Görüntü kalitesinin foton enerjisi ile değişimi

**Etkin Yarıömür:** İdeal olarak, bir radyofarmasötüğün etkin yarıömrü görüntüleme süresinden yaklaşık 1.5 defa büyük olmalıdır. Bu hastaya injekte edilebilecek maksimum doz ile minimum hasta dozu arasında iyi bir uyum sağlar, böylece sayım istatistiği ve görüntü kalitesi optimum olur. Pek çok bileşik eksoposiyel atılım şekli gösterir bu

nedenle etkin yarıömürleri nispeten uzundur (saniye veya dakikadan günler mertebesine kadar).

Etkin yarıömür ile biyolojik yarıömür ve fiziksel yarıömür arasındaki ilişki aşağıdaki eşitlikte gösterilmiştir:

$$1 / t(\text{eff}) = 1 / t(\text{biol}) + 1 / t(\text{fiz})$$

Biyolojik yarıömürün çok uzun olması durumunda (karaciğerde sülfür kolloid gibi)  $1 / t(\text{biol})$  0 olur, bu durumda etkin yarıömür fiziksel yarıömre eşit olur.

Benzer olarak, fiziksel yarıömür biyolojik yarıömre göre çok uzun olduğu zaman (örn., akciğerde  $^{133}\text{Xe}$  gazı),  $1 / t(\text{fiz})$  sifıra yakın çok küçük bir sayı olur ve etkin yarıömür biyolojik yarıömre eşit olur.

İdeal etkin yarıömürün klasik örneği etkin yarıömürü 6 saat olan  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP dir. Kemik görüntüleme 4 saat sürer etkin yarıömürün test süresine oranı ideal olarak kabul edilen 1.5:1 dir. Diğer taraftan  $^{99m}\text{Tc}$  sülfür kolloidin karaciğerde etkin yarıömürü 6 saattir fakat prosedür yalnızca 1 saat sürer. 6:1 oranı karaciğer için kötü bir görüntüleme performansı gösterir, fakat bileşik karaciğerde istenenden daha çok kalır, sonuçta hedef organdaki radyasyon dozu artar. Bu özel durumda  $^{99m}\text{Tc}$  sülfür kolloid yerine  $^{99m}\text{Tc}$  microaggregated albumin  $t_{\text{eff}}$  6 saatten 3 saate azaltır, etkin yarıömür 3:1 ve radyasyon dozu %50 oranında azalır.

**Hedef:Hedef olmayan oranı:** Hedef dokudaki aktivitenin hedef olmayana oranı önemlidir. Eğer bu oran yeteri kadar yüksek değilse (planar görüntüleme için 5:1 oranı, SPECT için 2:1 oranı minimumdur) yeteri kadar bilgi vermeyen görüntü elde edilir, ortam fonundan patoloji'yi ayırt etmek imkansız hale gelir. Örneğin tiroid görüntüleme yapılacağı zaman ideal olarak bütün radyoaktivite tiroide olur ve boynun herhangi bir bölgesinde aktivite yoktur. Radyoiyodun karaciğerde tutulması dozimetrik nedenle arzu edilmezken, gerçek görüntüleme çalışmalarında hiç bir zaman aktivite yalnızca bir yerde toplanmaz.

Kemik görüntüleme gibi bazı prosedürler için düşünülmesi gereken iki hedef/hedef olmayan oranı bulunur. Yumuşak dokuya karşı kemiği görmek önemlidir, bu nedenle kemik/yumuşak doku oranı büyük olmalıdır. Ayrıca kemikteki metastatik lezyonu görmek önemlidir, bu nedenle tümör/kemik oranı da yüksek olmalıdır. Bu oranlar çok katlı olabilir; eğer tümör/kemik 5:1 ise, tümör/ yumuşak doku oranı 25:1 olur.

Çok düşük hedef:hedef olmayan oranının sonucu iyi görülemeyen görüntüler olabilir, gereksiz radyasyon dozu ile sonuçlanır, görüntü alma gecikir ve işlemin yenilenmesi gerekir. Bu eksiklikler ürünün kalitesi ile ilgili tanımlanmamış problemler ile ilgilidir kalite kontrolü yapılmamış ise hatanın nereden geldiği anlaşılabilir fakat hastanın renal fonksiyonlarındaki bir bozukluk veya ilaç etkileşimleri de kötü görüntünün kaynağı olabilir.

**İç Radyasyon Dozimetresi:** Radyasyon dozimetrisi konusunda hem hasta hem de Nükleer Tıp Teknoloğuna özel bir dikkat göstermek gerekir özellikle hasta konusunda ALARA prensibinin gereklerine uyulmalıdır. İyi bir görüntü için yeterli olabilecek en düşük doz enjekte edilmelidir. İlaveten, pediatri hastaları için doz hastanın vücut kütlesi oranında

düşürülmelidir. Veri toplama zamanı daha kısa olduğu için SPECT görüntüleme planar görüntülemeleden daha yüksek doz gerektirebilir.

Radyasyon dozimetrisi ALARA prensibine göre hem hastaya hem de Nükleer Tıp Teknolojuna özel dikkat gerektirir. ALARA prensibi mümkün olan alınabilecek güvenilir en düşük dozu alma (Radiation dose As Low As Reasonably Achievable) demektir ve 1970 lerin sonunda ortaya atılmıştır ve uygulanmaya başladıktan sonra radyasyon işçilerine önemli miktarda doz azalmasını sağlamıştır. Hastaya en iyi görüntüyü sağlayacak mümkün olan en düşük doz enjekte edilmelidir. İlâveten, pediatrik hastalar için doz vücut kütle oranları ölçüsünde azaltılmalıdır. Veri toplama zamanı daha kısa olduğu için SPECT görüntüleme planar görüntülemeleden daha yüksek doz gerektirebilir.

**Hasta Güvenliği:** Hasta güvenliği de kritiktir, radyofarmasötik hastada hiç bir toksisite göstermemelidir. Genel olarak kullanılan bileşikler doğal olarak güvenli iken ve geniş bir güvenlik marjı sağlarken, rutin olarak enjekte edilen ilaçlar potansiyel olarak toksiktir.

**Kimyasal reaktivite:**  $^{99m}\text{Tc}$ 'i ideal bir görüntüleme radyonüklidi yapan özelliklerden biri de fizyolojik koşullarda onun pirofosfat gibi basit bileşiklerden glukohexonat gibi şeker analoglarına; peptidlerden antibodilere; çözünemeyen kolloidlerden ve makroagregatlerden antibiotiklere ve diğer kompleks bileşikler gibi çok çeşitli kimyasallara bağlanabilmesidir.

İlâveten işaretleme reaksiyonlarında substratın teminine de özel dikkat göstermelidir. Her bileşik her radyonüklid ile işaretlenemeyeceği gibi gerçekte işaretlemenin kendisi de gayet selektiftir. Kabul edilebilir biyodağılım gösteren bileşikler moleküle bir radyometal veya iyot ilave edildiğinde kullanışsız hale gelebilir. Moleküler yapıda çok küçük değişiklikler bile sık sık biyodağılımı tamamen değiştirmeye yetebilir. Spesifik bir radyonüklid ile işaretlenecek belli bir molekülün optimal yapısını incelemek için çok yoğun araştırmalar gerekir.

**Maliyet, Temin edilebilirlik:** Radyofarmasötikler önceden ve işaretlendikten sonra kararlı olmalıdır. Eğer belli bir bileşik belli bir prosedür için iyi performans gösterirse fakat yalnızca bir yerde bulunabiliyorsa onun kullanımı son derecede sınırlıdır. İlâveten, şimdiki ekonomik koşullarda radyofarmasötiklerin kullanımı yüzlerce dolarlık maliyet ile sınırlıdır ve daha düşük maliyetli olanlar tercih edilir.

**Hazırlama ve kalite kontrol:** Bir ilacın hazırlanması basit olmalıdır ve hazırlayıcısının değişmesi ile olabilecek çok küçük değişikliklerden etkilenmemelidir. 3 basamaktan daha çok olan prosedürler genellikle arzu edilmez. İlâveten, hiç bir karmaşık cihaz ve zaman alıcı basamaklar içermemelidir.

Eğer radyofarmasötikler elde hazırlanıyorsa, yüksek kalitede görüntü elde etmek için ve hasta dozunu minimum tutmak için ilacın hazırlandığı her bir bağ için kalite kontrolün yapılması şarttır. Yetersiz hazırlanmış ilacın neden olduğu farklı biyodağılımlar görüntü kalitesinin bozulmasına neden olabilir ve hastaya verilen iç radyasyon dozunu önemli miktarda arttırabilir.

## 2.4 Nükleer Tıpta Terapi Uygulamaları

Nükleer tıpta 50 yıldan daha uzun bir süredir thyrotoxicosis ve bazı malin hastalıkların terapisi başarı ile yapılmaktadır. Metrastatik kemik ağrısının palyatif terapisinin yanında

karaciğer kanseri, lenfoma, nöroendokrin tümörler gibi hastalıkların da gelişen yeni uygulamaları gündən güne artmaktadır.

#### 2.4.1 İdeal Bir Terapötik Radyofarmasötüğün Özellikleri

**Bozunma Şekli:** Görüntüleme radyofarmasötüklerinin tersine terapötik ürünler hücreye hasar vermek için tasarlanır. Radyonüklid için tercih edilen bozunma şekli saf beta parçacığı salınmasıdır. Yüksek LET değerleri nedeniyle, beta parçacık salıcıları dokuya hasar vermek için gayet uygundur. Alfa parçacık salıcı radyonüklidler doku dağılımında daha az kontrollüdürler, alfa salıcıları daha yüksek LET değerine sahip olmalarına rağmen menzilleri çok kısa olduğu için daha az homojenite sağlarlar (alfa salıcıları için birkaç mikrometre iken betalar için birkaç mm'den cm'e kadar). Beta ışınlarından daha az hasar vermesine rağmen gama ışınları da uygun olabilir.

**Parçacık Enerjisi:** Terapi radyonüklidinin amacı hücrede hasar yaratmak olduğu için yüksek enerjili parçacıklar tercih edilir. İstenen bir minimum enerji olmamasına rağmen  $E_{max} > 1$  meV tercih edilir. Bu yüksek enerjili parçacıkların LET değeri dokuda hasar oluşturmaya yeterlidir.  $^{131}\text{I}$  gibi bazı terapötik radyonüklidlerle görüntüleme de yapılabilir ve terapötik tedavi sırasında bilgi elde edilebilir.

**Etkin yarı-ömür= ortalama uzunluk, gün:** Genellikle radyonüklid terapiden relatif olarak hızlı terapötik etki beklenir, bu nedenle etkin yarı-ömrün saat veya gün mertebesinde veya daha uzun olması istenir. İdeal etkin yarıömre sahip terapötik radyofarmasötlere iyi örnekler hiperthyroidizm ( $t_{eff} = 6$  gün) terapisi için  $^{131}\text{I}$  sodyum iyodur ve intraartikuler radyasyon sinovektomi ( $t_{eff} = 1.2$  gün) terapisi için  $^{166}\text{Ho-FHMA}$ 'dir.

**Yüksek hedef:hedef olmayan oranı:** Hedef:hedef olmayan oranı terapötik prosedürlerde kritiktir. Düşük hedef:hedef olmayan oranı primer hastalığın yetersiz tedavisi ile sonuçlanabilir veya kemik iliğine ve diğer radyosensitif dokulara lethal doz verilmesine neden olabilir. Bu ilaçların radyokimyasal saflığını sağlamak özellikle önemlidir.

**Minimal hasta ve personel Radyasyon dozu:** Görüntüleme Radyofarmasötüklerinde amaç bir defa radyasyon dozu alan hastaya ve hastalara sürekli radyofarmasötik veren ve onlardan rutin olarak sürekli doz alan personele olabilecek en düşük radyasyon dozu verilecek ortamı sağlamaktır. Genel 3 kural (TDS),

- 1) zamanı minimize etmeli (TIME),
- 2) mesafeyi maksimum tutmalı (DISTANCE),
- 3) uygun zırhlama yapmalı (SHIELDING).

Terapötik Radyofarmasötik verildikten sonra hastanın hastaneden ayrılabilmesi için genel kurallar vardır. Rutin klinik pratikte bu genellikle  $^{131}\text{I}$  için uygulanır. Vücut aktivitesi  $< 30$  mCi olduğu zaman veya hastadan 1 m mesafedeki radyasyon doz şiddeti  $< 5$  mR/saat olduğu zaman hasta taburcu edilebilir. Bu önlemler aile bireyleri ve toplum sağlığı açısından riski minimize eder.

**Hasta Güvenliği:** Hasta güvenliği de önemlidir. İdeal olarak, terapötik radyofarmasötik hastaya hiç bir toksisite vermemelidir. En çok kullanılan bileşikler inherent olarak güvenlidir ve geniş bir güvenlik sınırı sağlarken rutin olarak injekte edilen ilaçlar

potensiyel olarak toksiktir. Talyum iyonu ( $Tl^{+1}$ ) örneğin, potensiyel olarak kardiyotoksin olarak bilinirken, rutin olarak hastalara enjekte edilir. Bu kabul edilebilir bir uygulamadır çünkü taşıyıcı durumdaki  $^{201}Tl$ 'in spesifik aktivitesi (birim kütle başına aktivite) çok yüksektir. 3 mCi'lik doza (yalnızca 42 ng) karşı gelen  $^{201}Tl$  miktarı çok küçüktür ve hastada fizyolojik olarak cevap verecek miktarın çok altındadır.

$^{131}I$  NaI terapisinde hasta tedavisi ile ilgili diğer bir konu hastanın iyoda allerjisi olabilmesidir. 10 mCi taşıyıcı iyod 80 ng elementel iyod içerir bu miktar hastada fizyolojik etki oluşturabilmek için çok küçüktür.

**Ucuz, kolay bulunabilir radyofarmasötik:** Ucuz ve kolayca bulunabilen terapötik radyofarmasötikler gereklidir. Pek çok sıklıkla kullanılacak prosedür radyonüklidin pahalı olması ve kolayca temin edilebilmemesi nedeniyle kullanılmamaktadır.

**Basit hazırlama and kalite kontrol yöntemleri:** Bütün enjekte edilebilen farmasötiklerden aşağıdaki özellikleri sağlaması beklenir.

**Sterilite ve apirojenite:** Radyofarmasötikler ilaç oldukları için güvenlik konularına sterilite ve apirojenite de dahildir. Parenteral kullanım için tasarlanan her bir ürün steril ve apirojen olmalıdır. Sterilite sporlar dahil canlı mikroorganizmaların, yokluğu demektir. Steriliteyi kontrol çoğunlukla örnekleri uygun ortamda kültür yapmakla sağlanır. Pirojenler tipik bakterial endoksinler olan çözünebilir bileşiklerdir ve insanda ve diğer hayvanlarda ateş yaparlar. Atoklavda yok edilemezler, filtre edilemezler ve intratekal olarak enjekte edildikleri zaman intravenöz enjeksiyona göre 1000 defa daha etkilidirler. Karmaşık tekniklerle çözeltileri deprojenite etmek mümkün olmasına rağmen pirogen olmayan reaktiflerin kullanıldığı ilaç ürünleri tercih edilir.

Pirojen Testi tavşan veya Limulus Amoebocyte Lysate test (LAL) testi ile yapılır. Tavşan testinde ilaç 3 tavşana mg/kg düzeyinde enjekte edilir, böylece hayvan dozu insan dozuna eşit olur. Enjeksiyondan sonra prosedüre uygun olarak rektal sıcaklık ölçülür ve kaydedilir. Sıcaklığın değişmesi pirogenik materyalin göstergesidir. Test pirogenlere orta derecede duyarlıdır.

Limulus Amoebocyte Lysate testi test edilecek örneğin lysate of amoebocytes of horseshoe crab (limulus polyphemus) isimli deniz canlısı ile incubasyonu ile yapılır.  $37^{\circ}C$ 'de 60 dakika inkübasyon sonucu opak jel görülmesi pirogenleri gösterir. Bu test basit, hızlı ve relatif olarak ucuzdur ve pirogenleri ng/ml düzeyinde gösterir.

**Izotonisite ve fizyolojik pH:** Enjekte edilebilir bir ilaç ürününün izotonisitesi %0.9 NaCl çözeltisine eşit olmalıdır ve pH yaklaşık olarak kanınki ile aynı olmalıdır (pH 7.5). Hipertonik veya hipotonik çözeltilerin enjeksiyonu veya bunların çok yüksek veya çok düşük pH'da olması tavsiye edilmez, fakat enjekte edilen bileşiklerin bu karakteristiklerinde küçük değişiklikler olması kabul edilebilir.

**Doz Kalibrasyonu:** NRC kurallarına göre hastaya verilen her radyofarmasötüğün ve her dozun kalibre edilmesi gerekir ve hastaya verilen dozun reçetede verilen dozun  $\pm 10\%$  kadar değişiklik olması kabul edilebilir. Bu kalibrasyon hastanın aldığı radyasyon dozunun mümkün olan en küçük doz kuralının ilave bir güvencesidir ve yüksek kalitede görüntü elde etmeye yardımcı olur. Reçetede belirtilmiş olan dozlar yalnızca doktor tarafından değiştirilebilir ve değişiklik istek formuna yazılmalıdır. Reçetede belirtilen doza



göre %50 sınırlar içinde görüntüleme dozunun uygulanması veya yanlış hastaya yanlış radyofarmasötik uygulanması veya reçetesiz bir uygulama artık rapor edilmesi gereken yanlış uygulamalar olarak sınıflandırılmaz ancak bütün vücut dozu 5 R'i veya tek bir organ dozu 50 R'i aşarsa rapor edilmelidir.

### 3. RADYONÜKLİD JENERATÖRLERİ

Jeneratör dengede olan bir ana/ürün radyonüklid çiftini içeren bir sistemdir. Kullanılacağı zaman ürün ana radyonüklidden uygun bir sistem vasıtasıyla ayrılır. Bu sistemlerin kullanımda temel neden kısa yarıömürlü olan ürün radyonüklidin üretildiği yerden daha uzakta ve daha uzun süre kullanılabilmesidir.

#### 3.1. İdeal Jeneratör Sistemleri

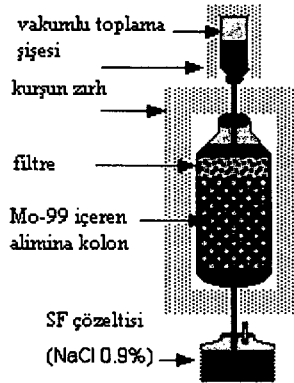
1. Eğer klinik kullanım içinse jeneratör çıkışı steril ve pirojensiz olmalıdır.
2. Ürünün kimyasal özellikleri ana radyonüklidden farklı olmalıdır. Böylece ikisi birbirinden ayrılabilir. Ayırma çoğunlukla kromatografik olarak yapılır.
3. Jeneratör ideal olarak 0.9% SF ile elue edilebilmelidir ve hiçbir zehirli kimyasal reaksiyon içermemelidir. İnsanda kullanımı minimal radyasyon dozu sağlayacak şekilde olmalıdır.
4. Ürün radyonüklid kısa ömürlü gama ışını salıcı olmalıdır. (fiziksel yarı-ömür= saat-gün).
5. Ana radyonüklidin fiziksel yarı-ömrü yetrince kısa olmalıdır böylece ürün daha erken elüsyon yapabilecek kadar çabuk oluşabilir fakat pratik olarak uzun çalışacak kadar da uzun ömürlü olmalıdır.
6. Ürünün kimyası çok çeşitli bileşikler hazırlamaya uygun olmalıdır.
7. Ürünün bozunma ürünü çok uzun ömürlü veya kararlı olmalıdır böylece hastaya daha sonraki bozunmalardan ilave doz gelmez, görüntü kalitesi de etkilenmez.
8. Ucuz, etkili zırlama ve kullanıcıya minimal radyasyon dozu sağlamalıdır.
9. Kolaylıkla tekrar doldurulabilmelidir. ( $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$  jeneratörleri yeniden doldurulmaz, fakat uygun bir yerde yeteri kadar tükeninceye kadar bekletilir.)

#### 3.2. $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$ Jeneratörü: Çalışma Prensipleri

1. Nükleer Tıp Bölümüne gönderilmeden önce  $^{99}\text{Mo}$  sodyum molibdat yüksek afinitesi nedeni ile alimina kolona ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ; alüminyum oksit) immobilize edilir.
2. 0.9% SF çözeltisi (eluant) kolondan geçirilir  $\text{Mo-99}$ 'un bozunma ürünü olan sodyum perteknetat kolondaki alüminaya ilgisi zayıf olduğu için elue edilir.
3. Toplanan perteknetat (eluate) zırlı, vakumlu, steril ve önceden kalibre edilmiş bir kaba alınır.

4. Perteknetatın kantitatif olarak alınması aliminaya perteknatın afinitesinin çok zayıf olması nedeniyledir, fakat molibdat kolona tamamen ve dönüşümsüz olarak bağlanır.

5. Jeneratör elue edileceği zaman elusyon hacmi dikkatlice kontrol edilmelidir böylece her gün relatif olarak sabit radyokonsantrasyon elde edilir.



Şekil 2. Teknesyum jeneratörü

#### 4. SPECT nedir?

Tek Foton Salımlı Bilgisayarlı Tomografi (Single Photon Emission Computerized Tomography) çeşitli düzlemlerden alınmış datanın tomografik çözümleme için bilgisayardan yararlanılan bir tekniktir. SPECT sistemlerde gama kamerada iki boyutlu görüntü üç boyutlu olarak elde edilir ve radyofarmasötüğün üç boyutlu dağılımının görüntüsü alınır. SPECT görüntüleme de gama kamera ile alınan projeksiyon denilen çok sayıda farklı kesitlerde iki boyutlu görüntü alınır ve bu görüntüler tomografik çözümleme denilen işlem ile bilgisayarda üç boyutlu hale getirilir. Bu data MRI, CT ve PET de olduğu gibi vücuttaki herhangi bir kesitin görüntüsünü elde etmek için de kullanılabilir.

Çizelge 1. Nükleer Tıpta en çok kullanılan SPECT Radyonüklidleri

Radyonüklid	Bozunma Şekli	Yarıömür	Foton Enerjisi (keV)
<sup>67</sup> Ga	EC	78.3 hrs	93, 185
<sup>99m</sup> Tc	IT	6.01 hrs	141
<sup>111</sup> In	EC	67.9 hrs	171, 245
<sup>123</sup> I	EC	13.2 hrs	159
<sup>201</sup> Tl	EC	72.9 hrs	135, 167 (Hg-Kα1)

## 5. PET nedir?

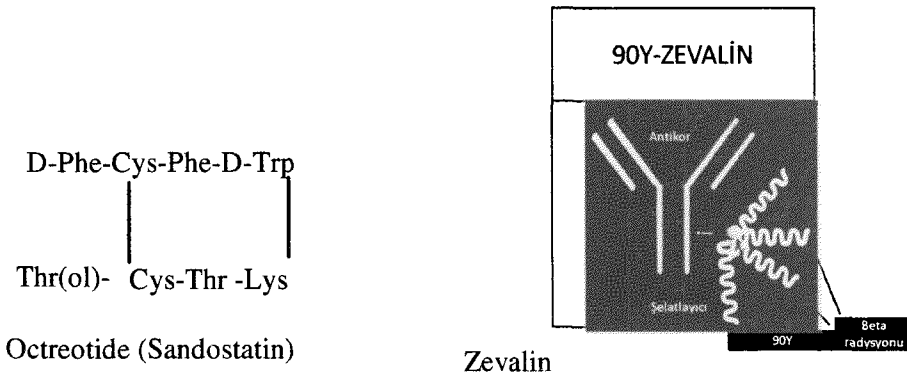
PET de SPECT de de olduğu gibi gama ışını ölçümüne dayalı bir görüntüleme sistemi kullanılır. PET den farklı olarak SPECT de radyonüklidten doğrudan salınan gama ışınları ölçülürken PET radyonüklidi pozitron salar, bu pozitronlar birkaç mm ye kadar olan mesafeye gidip yavaşlarken birbirinden zıt yönde iki 511 keV enerjili foton salarlar. PET tarayıcı bu fotonları eş zamanlı olarak algılar böylece lokalizasyon hakkında daha doğru bilgi ve SPECT görüntülerine göre daha iyi çözünürlüklü görüntüler elde edilir. SPECT sistemler PET e göre daha ucuz olmakla birlikte daha kısmen kolay elde edilebilen daha uzun ömürlü radyonüklidler kullanırlar.

**Çizelge 2.** PET radyonüklidleri

Radyonüklid	Yarıömür (dakika)	Pozitron Enerjisi (keV)	Üretim Şekli
$^{11}\text{C}$	20.5	960	Siklotron
$^{13}\text{N}$	10.0	1198	Siklotron
$^{15}\text{O}$	2.0	1732	Siklotron
$^{18}\text{F}$	110	634	Siklotron
$^{82}\text{Rb}$	1.2	3356	$^{82}\text{Sr}/^{82}\text{Rb}$

## 6. GELİŞMEKTE OLAN KONULAR

Hedefe Yönlendirilmiş Tümör Radyoterapi (Targeted tumor radiotherapy) radyonüklidin seçici olarak terapi amacı ile tümöre yönlendirildiği bir terapi şeklidir. İdeal hedefe yönlendirilmiş radyonüklid terapide yüksek LET değerli partiküler radyasyon salan radyonüklidin hedef hücrelerde seçici terapötik etki oluşturması beklenir. Bu amaçla yüksek LET değerli radyasyon salan radyonüklidi seçici olarak tümöre yönlendirebilecek uygun bir taşıyıcı moleküle bağlanmış olması gerekir. Hedefe Yönlendirilmiş Tümör Radyoterapi fikri ilk defa 1927 de ileri sürülmüş olmasına rağmen uygulanmasındaki zorluklar nedeni ile hala üzerinde klinik öncesi araştırmalar yapılan radyoyot tedavisi dışında kısıtlı uygulanan bir terapi şeklidir [2, 28]. Bununla birlikte özellikle son yıllarda octreotide (Sandostatin®) ve zevalin gibi bazı peptid ve antikor işaretli terapötik radyofarmasötikler kullanıma girmiştir.



**Şekil 3.** Radyoimmunoterapi ligandları

Hedefe yönlendirilmiş tümör radyoterapide kullanılan ligand özel olarak octreotide veya zevalin gibi immun sistem ile ilgili reseptör ligand etkileşimine dayalı bir mekanizma ile etkili oluyorsa terapi radyoimmunoterapi olarak isimlendirilir. Hedefe yönlendirilmiş

tümör radyoterapide etkili olabilecek diğer ligand ve mekanizmalar hücre DNA s1 ile etkileşebilecek ajanlar [3-12, estrogen reseptor etkileşimine dayalı ligandlar [13-24], enzimatik meaknizmalar [25] ve gen terapide [26,27] etkili olabilecek ligandlardır.

### Hedefe Yönlendirilmiş Tümör Terapide Etkili Olabilecek Radyonüklidler

Çizelge-3'de terapi potansiyeli olan farklı bozunma özellikleri olan potansiyel radyonüklidler gösterilmiştir. Bu radyonüklidlerin bazıları partiküler radyasyon ile birlikte gama foton ışınması da yaparlar. Bu durum bu radyonüklidleri terapinin izlenmesinde ve terapi ile birlikte görüntüleme için de elverişli hale getirir. İlaveten radyonüklid dağılımı dışardan izlenebildiği için absorbe edilen dozun izlenmesi de mümkün olabilir. Gama ışınmasının olmadığı durumlarda bremsstrahlung ışınması da işe yarayabilir. Diğer bir çözüm ise benzer kimyasal özellikte farklı bozunma özellikleri olan radyonüklid çiftlerini birlikte kullanmaktır. Aynı bir elementin bu şekilde farklı bozunma özellikli radyonüklidleri mevcuttur. Bu şekilde terapötik radyonüklidi ile terapi yapılırken gama ışınması olan radyonüklid ile görüntü almak mümkün olur.  $^{99m}\text{Tc}$  ve  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{88}\text{Y}$  ve  $^{90}\text{Y}$ ,  $^{123}\text{I}$  ve  $^{131}\text{I}$ ,  $^{111}\text{In}$  ve  $^{144m}\text{In}$  bu tip radyonüklid çiftleridir [28].

**Çizelge 3.** Hedefe Yönlendirilmiş Tümör Terapide Potansiyel Radyonüklidlerin Fiziksel Karakteristikleri

Radyonüklid	Yarı-Ömür	Emisyon	Maks menzil
$^{80m}\text{Br}$	4.42 saat	Auger	<10 nm
$^{125}\text{I}$	60.0 saat	Auger	10 nm
$^{211}\text{At}$	7.2 saat	Alpha, Auger	65 nm
$^{169}\text{Er}$	9.5 gün	Beta	1 mm
$^{67}\text{Cu}$	2.58 gün	Beta/gama	2.2 mm
$^{131}\text{I}$	8.04 gün	Beta/gama	2.4 mm
$^{153}\text{Sm}$	1.95 gün	Beta/gama	3.0 mm
$^{198}\text{Au}$	2.7 gün	Beta/gama	4.4 mm
$^{186}\text{Re}$	3.77 gün	Beta/gama	5.0 mm
$^{165}\text{Dy}$	2.33 gün	Beta/gama	6.4 mm
$^{89}\text{Sr}$	50.5 gün	Beta	8.0 mm
$^{32}\text{P}$	14.3 gün	Beta	8.7 mm
$^{90}\text{Y}$	2.67 gün	Beta	12 mm

### **Hedefe Yönlendirilmiş Tümör Terapide Kullanılabilecek Radyonüklidden Beklenen Ideal Özellikler [29]:**

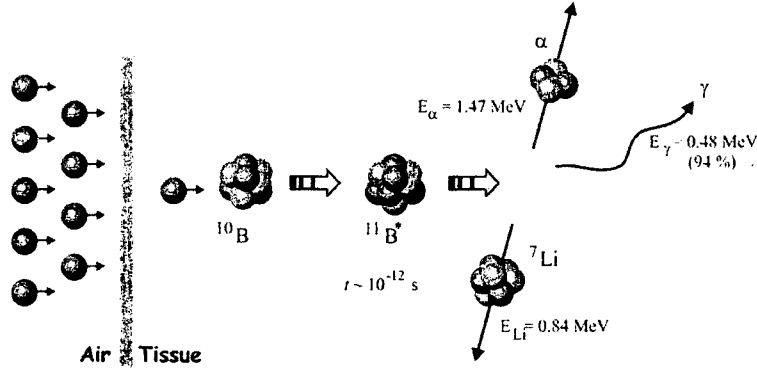
- Radyonüklidden salınan elektronların enerjisi 40 keV'den düşük olmalı
- Salınan foton sayısının elektron sayısına oranı 2 den az olmalı.
- Fiziksel yarıömür 30 dakika ile 10 gün arasında olmalı.
- Ürün radyonüklid kararlı olmalı veya 60 günden daha uzun ömürlü olmalı.
- Nötron yakalama veya proton-, dötron-, <sup>3</sup>He- veya  $\alpha$ -parçacıkları olan nükleer reaksiyonlar ile kolayca üretilebilmeli.
- Kimyasal özellikleri taşıyıcı ligandlar ile bağlanmasına elverişli olmalı.

### **BOR NÖTRON YAKALAMA TERAPİSİ (BNCT)**

Bor Nötron Yakalama Terapisi 1931 de Chadwick'in nötronları keşfinden yalnızca 5 yıl sonra Gordon Locher tarafından 1936 yılında önerilmiştir [30]. Bor Nötron Yakalama Terapisinde yüksek LET değerli parçacıkların yüksek hasar verici etkisinden yararlanır. Bunun için hedefe bor içeren moleküller injekte edilir, daha sonra termal nötronlar ile ışınlanır. Bor atomları oldukça iyi bir tesir kesiti ile (<sup>3</sup>He) nötron yakalar ve bu reaksiyondan yüksek LET değerli lityum iyonları ve alfa parçacıkları doğar. Bu parçacıklar seçici hücrel cerrahi de denilen hücrel düzeyde zor tedavi edilen tümörlerde etkili olurken bor içermeyen sağlıklı dokuya hasar vermezler. Bor Nötron Yakalama Terapisi çok farklı disiplinlerden katkı gerektiren zor bir terapi şeklidir. Ancak Dünyadaki çeşitli merkezlerde insanda uygulamaları mevcuttur. Bu terapi şeklinin başarısı toksik olmayan ve kanser hücrelerinde seçici olarak birikebilen bor bileşiklerinin elde edilebilmesine bağlıdır. Şimdiki terapi şekillerinde kullanılan bor bileşikleri sınırlı düzeyde insan kanser hücrelerine seçicidir. Terapinin başarısını belirleyen diğer konular da reaktör ve siklotronların bu amaçla nötron kaynağı kullanılabilmesini sağlayacak şekilde geliştirilmeleri, klinikte kullanılabilecek yeterlikte ilaç özelliği taşıyan bor içeren amino asitler, porfirinler, nukleositler, aminler, lipoproteinler ve lipozomlar gibi çeşitli bor moleküllerinin geliştirilmesi, bu moleküllerin klinik öncesi farmakokinetik çalışmaları, biyodağılım çalışmaları, radyasyon doz hesapları, hücrel düzeyde radyasyon biyoloji çalışmaları, küçük ve büyük hayvan modellerinde klinik öncesi çalışmalar, faz1 klinik çalışmaları gibi çalışmalarının yapılabilmesidir.

Çizelge-4-de Dünyada nötron yakalama terapisi yapılabilen reaktörler ve özellikleri verilmiştir.

**Hastanede Fotonlar ile oluşan Bor nötron Yakalama Terapisi (PhoNeS):** Bor Nötron terapisinde kullanılabilecek bir diğer kaynak da hastane içinde kullanılan LINACS makinalardan elde edilen yüksek enerjili fotonların yüksek atom no' lu atomlar ile etkileşmesi sonucunda oluşan nötronlar ile yapılan bor nötron yakalama terapisidir.



Şekil 4. Nötron Yakalama Terapisi

Çizelge 4. Dünyada Nötron Yakalama Terapisini Uygulayabilen Reaktörler

Reaktör	güç (MW)	$F_{n \text{ epith}}$ ( $\text{n cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ )	$D_{n(\text{hızlı})}$ $su/F_{n(\text{epith})}$ ( $\text{Gy cm}^2$ )	$Dg \text{ whole}$ $\text{body} / F_{n \text{ epith}}$ ( $\text{Gy cm}^2$ )
<b>STUDSVIK (Sweden) (6/2001):</b>	1	$1.8 \cdot 10^9$	$0.76 \cdot 10^{-13}$	$5.2 \cdot 10^{-13}$
<b>ESPOO, Helsinki (Finland) (9/1998):</b>	0.25	$1.1 \cdot 10^9$	$2.4 \cdot 10^{-13}$	$0.5 \cdot 10^{-13}$
<b>HFR PETTEN, Holland (6/2002):</b>	45	$3.3 \cdot 10^8$	$8.6 \cdot 10^{-13}$	$10.3 \cdot 10^{-13}$
<b>Brookhaven (BNL) (1997):</b>	3	$1.8 \cdot 10^9$	$4.3 \cdot 10^{-13}$	$1.3 \cdot 10^{-13}$
<b>MIT (1999):</b>	5	$2.1 \cdot 10^8$	$8.6 \cdot 10^{-13}$	$13.0 \cdot 10^{-13}$
<b>TRIGA MARK II. Pavia, Italy (2001)</b>	0.25	$<10^8$ Epith. $1.4 \cdot 10^{10}$ Therm.		
<b>TAPIRO Italy (3/2003):</b>	0.005	$8.0 \cdot 10^8$	$4.1 \cdot 10^{-13}$	$3.5 \cdot 10^{-13}$
<b>JAERI, JRR4 Japan (1999)</b>	3.5	$5 \cdot 10^{13}$		

## 5. KAYNAKLAR

- [1] Siegel J. A., Guide for diagnostic nuclear medicine, Society of Nuclear Medicine, Reston, Virginia 20190-5316, 2001.
- [2] Regaud, C., Lacassagne A., La radiosensibilite cellulaire envisage dans ses manifestations generalis. In- Radiophysologie et radiotherapie, Paris. Archives de L'Institut du Radium de L'Universite de Paris and La Foundation Curie. pp. 95-116, 1927.
- [3] Adelstein, S.J., Biophysical aspects of Auger processes: A review of the literature, In- Biophysical Aspects of Auger Processes, eds. Howell, R. W. Narra, V. R. Sastry, K. S. R. Rao D. V. Am. Ass. Phys. In Med. Sym. Series, 8, 1-13, 1992.
- [4] Charlton, D. E., Hofer, K. G.; Vanloon, N., Schneiderman, M. H., Double-strand Breaks from I-125 Incorporated in the DNA and Cell-Death, *Int. J. Radiat. Biol.*, 66, 5, 437-440, 1994.
- [5] Geselowitz, D. A., McManaway, M. E., Hofer, K. G., Neumann, R. D., The Cytotoxicity of Decays of Tritium and I-125 Incorporated in DNA of Mammalian-Cells Implications for the Low-LET Dosimetry of Incorporated Nuclides, *Radiat. Res.*, 142 : (3), 321-326, 1995.
- [6] Hofer, K. G., Lin, X., Bao, S. P., DNA Damage, Micronucleus formation, and cell death from I-125 Decays in DNA, *Acta Oncologica*, 35 : (7), 825-832, 1996.
- [7] Hofer, K. G., Lin, X., Schneiderman, M. H., Paradoxical Effects of I-125 Decays in Parent and Daughter DNA: A New Target Model for Radiation Damage, *Radiat. Res.*, 153 : (4), 428-435, 2000.
- [8] Karaginnis, T. C., Lobachevsky, P. N., Martin, R. F., Cytotoxicity of an I-125-labelled DNA Ligand, *Acta Oncologica*, 39 : (6), 681-685, 2000.
- [9] Lobachevsky, P. N., Martin, R. F. Iodine-125, Decay in a synthetic oligodeoxynucleotide. II. The Role of Auger electron irradiation compared to charge neutralization in DNA breakage, *Radiat. Res.*, 153 : (3), 271-278, 2000.
- [10] Schneiderman, M. H., Hofer, K. G., Schneiderman, G. S., Targets for Radiation-induced Cell Death: When DNA Damage Doesn't Kill ? *Radiat. Res.*, 155 : (4), 529-535, 2001.
- [11] Sedelnikova, O. A., Panyutin, I. G., Thierry, A. R., Neuman, R. D., Radiotoxicity of Iodine-125 Labeled Oligodeoxyribonucleotides in Mammalian Cells, *J. Nucl. Med.*, 39 8, 1412-1418, 1998.
- [12] Vandenabeele, A. D., Tutrone, R. F., Berman, R. M., Bararanowska Kortylewicz, J.; Barclay, P. D.; Richie, J. P.; Adelstein, S. J. and Kassis, A. I. Tumor-targeting potential of radioiodinated iodo-deoxyuridine in bladder cancer. *J. Nucl. Med.*, 37 : (2), 315-320, 1996.
- [13] DeSombre, E. R., Mease, R. C., Hughes, A., Harper, P. V., Dejesus, O. T., Friedman A. M., Bromine-80m-labeled Estrogens: Auger Electron-emitting, Estrogen Receptor-directed Ligands with Potential for Therapy of Estrogen, *Cancer Res.*, 48, 899-906, 1988.
- [14] DeSombre, E. R., Hughes, A., Mease, R. C., Harper, P. V., Comparison of the Distribution of Bromine-77-Bromovinyl Steroidal and Triphenylethylene Estrogens in the Immature Rat, *J. Nucl. Med.*, 31, 1534-1542, 1990.
- [15] DeSombre, E. R., Shafii, B., Hanson, R. N., Kuivanen, P. C., Hughes, A., Estrogen Receptor-Directed Radiotoxicity with Auger Electrons: Specificity and Mean Lethal Dose, *Cancer Rec.*, 52, 5752-5758, 1992.
- [16] Hughes, A., Gatley, S. J., Desombre, E. R., Comparison of the Distribution of Radioiodinated-E-17 $\alpha$ -Iodovinyl-11 $\beta$ -Methoxyestradiol and 2-Iodo-1,1-bis(4-Hydroxyphenylene Estrogens in the Immature Female Rat, *J. Nucl. Med.*, 34, 272-280, 1993.
- [17] Rijks, L. J. M., Bakker, P. J. M., Vantienhoven, G., Boer, G. J., Rietbroek, R. C., Taat, C. W., Janssen, A. G. M., Veendof, C. H. N., Vanroyen, E. A., Imaging of estrogen receptors in primary and metastatic breast cancer patients with iodine-123-labeled Z-MIVE, *J. Clin. Oncol.*, 15 : (7), 2536-2545, 1997.
- [18] Jonson, S. D., Welch, M. J., PET imaging of breast cancer with fluorine-18 radiolabeled estrogens and progestins, *Quat. J. Nucl. Med.*, 42 : (1), 8-17, 1998.
- [19] Skaddan, M. B., Wüst, F. R., Katzenellenbogen, J. A. Synthesis and binding affinities of novel re-containing 7 alpha-substituted estradiol complexes: Models for breast cancer imaging agents, *J. Org. Chem.*, 64 : (22), 8108-8121, 1999.
- [20] Skaddan, M. B., Wüst, F. R., Jonson, S., Syhre, R., Welch, M. J., Spies, H., Katzenellenbogen, J. A. Radiochemical synthesis and tissue distribution of Tc-99m-labeled 7 $\alpha$ -substituted estradiol complexes, *Nucl. Med. Biol.*, 27, 3 269-278 2000.
- [21] Hanson, R. N., Synthesis of Auger Electron-emitting Radiopharmaceuticals, *Curr. Pharm. Res.*, 6, 1457-1468, 2000.
- [22] Sasaki, M., Fukumura, T., Kuwabara, Y., Yoshida, T., Nakagawa, M., Ichiya, Y., Masuda, K. Biodistribution and breast tumor uptake of 16 alpha-[F-18]-fluoro-17 beta-estradiol in rat, *Ann. Nucl. Med.*, 14 : (2), 127-130, 2000.
- [23] Silva, M. C., Luciana, P., Gano, L., Sá e Melo, M. L., Inohae, E., Shuntaroc, M. Thiemann T.,

- Synthesis and biological evaluation of two new radiolabelled estrogens:[125I](E)-3-methoxy-17 $\alpha$ -iodovinylestra-1,3,5(10),6-tetraen-17 $\beta$ -ol and [125I](Z)-3-methoxy-17 $\alpha$ -iodovinylestra-1,3,5(10),6-tetraen-17 $\beta$ -ol, *Appl. Radiat. Isot.*, 54 : (2), 227-239, 2001.
- [24] Yasui, L. S., Hughes, A., DeSombre, E. R. DNA Damage Induction by 125I-Estrogen, *Acta Oncologica*, 35 : (7), 841-847, 1996.
- [25] Houba, P. H. J., Leenders, R. G. G., Boven, E., Scheeren, J. W., Pinedo, H. M., Haishma, H. J., Characterization of Novel Antracycline Prodrugs Activated by Human  $\beta$ -glucuronidase for Use in Antibody Directed Enzyme Prodrug Therapy. *Biochem. Pharm.* 52, 455-466, 1996.
- [26] Lambrecht, R. M., Staehler, P., Kley, J., Oberdorfer, F., Spiegel, M., Gross, C., Graepler, F. T. C., Gregor, M., Lauer, U., Design of Radiopharmaceuticals for Monitoring Gene Transfer Therapy, *Modern Trends in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy*, IAEA TECDOC-1029. pp.429-435, 1998.
- [27] Wiebe, L. I., Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy of Cancer, *Modern Trends in Radiopharmaceuticals for Diagnosis and Therapy*, IAEA TECDOC-1029. pp.513-519, 1998.
- [28] Ünak, P., Targeted Tumor Radiotherapy, *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 45, 117-130, 2002.
- [29] Kairemo, K. J. A., Radioimmunotherapy of solid cancers, *Acta Oncologica*, 35, (3), 343-355, 1996.
- [30] Gordon L.L., Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons, *The American Journal of Roentgenology and Radium Therapy*, 36, 1936.