

A gammasugárzó radiofarmakonok alkalmazása az onkológiában

BARNA SÁNDOR¹, GARAI ILDIKÓ^{1,2}, NAGY GÁBOR¹

¹Scanomed Orvosi, Diagnosztikai, Kutató és Oktató Kft., ²Debreceni Egyetem Orvosi Képző Kórház, Nukleáris Medicina nem Önálló Tanszék, Debrecen

Levelezési cím:

Dr. Garai Ildikó, Scanomed Orvosi, Diagnosztikai,
Kutató és Oktató Kft., 4032 Debrecen, Nagyerdei körút 98.
Tel.: +36 52/526-030, e-mail: garai@belklinika.com

Közlésre érkezett:

2020. április 14.

Elfogadva:

2020. április 30.

A szerzők az egyfotonos technikákhoz használt izotópokat és radiofarmakonokat tekintik át, kitérve ezek jelenlegi felhasználására, illetve az esetleges jövőbeli trendekre. A SPECT-vizsgálatoknál is egyre szélesebb izotóppaletta áll rendelkezésre, illetve olyan terápiás izotópok is a figyelem középpontjába kerültek, amelyek diagnosztikus leképezése az új technológiák megjelenésének köszönhetően egyszerűbbé vált. Ezen túlmenően napjainkban a nukleáris medicina területén egyre inkább előtérbe került a diagnosztikus és terápiás radiofarmakonok egymáshoz közelítése, így fontos szerepet töltenek be a teranostikumok is. *Magy Onkol* 64:98–103, 2020

Kulcsszavak: radiofarmakon, egyfotonos emissziós komputertomográfia, SPECT, terápia, teranostikum

In this review the isotopes and radiopharmaceuticals used for single-photon techniques will be discussed, covering their current use and possible future trends. SPECT technics have a wide range of diagnostic isotopes and therapeutic isotopes whose diagnostic imaging is possible thanks to new technologies. In the field of nuclear medicine nowadays the parallel use of diagnostic and therapeutic radiopharmaceuticals is becoming more and more important, causing an important role for theranostics.

Barna S, Garai I, Nagy G. Single photon emitting radiopharmaceuticals in oncology. *Magy Onkol* 64:98–103, 2020

Keywords: radiopharmaceutical, single-photon emission computed tomography, SPECT, therapy, theranostics

BEVEZETÉS

Napjainkban egyre inkább a figyelem középpontjába kerülnek a célzott, személyre szabott terápiák, melyek precízebb tervezést és monitorozást igényelnek. Ehhez elengedhetetlen új diagnosztikus szerek fejlesztése, ahol kiemelten fontos területként említhető a noninvazív, funkcionális képzet szolgáltató pozitronemissziós tomográfia (PET), illetve a szcintigráfias technikák. A PET térhódításának ellenére még mindig a ^{99m}Tc radioizotóppal jelzett készítményekkel történő vizsgálatok uralják a nukleáris medicina diagnosztikus ágának több mint 80%-át [1]. Az onkológiában használt radiofarmakonok esetén már kiegyensúlyozottabb az arány, de még mindig jelentős szerepet töltenek be a hagyományos képalkotást szolgáló izotópok. Jelenleg is számos specifikus gammasugárzó tumormarker áll rendelkezésünkre, mely a SPECT/CT technológia szélesebb körű elérhetőségével egy precízebb onkológiai diagnosztikát támogat.

A HAGYOMÁNYOS NUKLEÁRIS MEDICINA RADIOIZOTÓPJAI ÉS RADIOFARMAKONJAI

A hagyományos nukleáris medicina területén a leggyakrabban alkalmazott radioizotóp a ^{99m}Tc , a ^{131}I és a ^{123}I , illetve kisebb számban ugyan, de használatos az ^{111}In , a ^{51}Cr , és a ^{67}Ga is [1. táblázat]. A ^{99m}Tc kis túzással ugyan, de a hagyományos nukleáris medicina egyeduralkodója, ami a következő pozitív tulajdonságainak köszönhető: előállítható radioizotóp-generátor segítségével, jelölési reakciói könnyen kivitelezhetők, optimális a felezési ideje a rutin képalkotáshoz, nincs betegdózist növelő kísérő sugárzása, kedvező az emittált gammafotonjainak az energiája, és nem utolsósorban más radioizotóphoz képest olcsó.

Jelenleg megközelítőleg 30 különböző hatóanyagot tartalmazó ^{99m}Tc -os radiofarmakon érhető el Magyarországon [2–6], az e diagnosztikus szerekkel elvégezhető vizsgálatok száma pedig meghaladja a 60-at. Az onkológiai

2. TÁBLÁZAT. Néhány, a hazai onkológiai gyakorlatban jelenleg is alkalmazott radiofarmakon [7–9]

Radiofarmakon	Felhasználása
^{99m}Tc -MDP	csontáttétek kimutatása
^{99m}Tc -MIBI	pajzsmirigybőbök differenciáldiagnosztikája, emlőtumorkok, mellékpajzsmirigy-adenóma
^{99m}Tc -Senticint	őrszemnyirokcsomó azonosítása
$^{99m}\text{Tc}/^{111}\text{In}$ szomatostatinanalógok	szomatostatinreceptor-expresszió igazolása neuroendokrin tumoroknál
^{131}I NaI	differenciált pajzsmirigy-rák kiújulása, ill. metasztázis kimutatása
$^{131}/^{123}\text{I}$ MIBG	neuroblasztóma, paraganglióma, karcinoid kimutatása

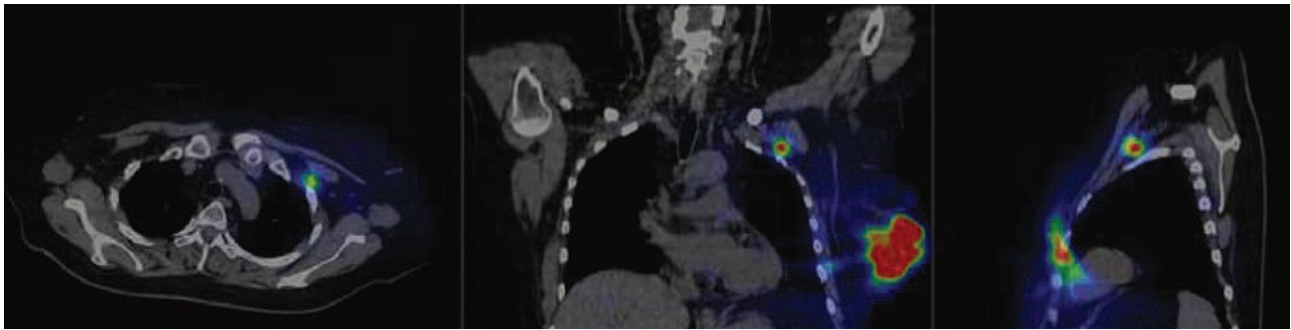
szempontból fontos radiofarmakonok listája a 2. táblázatban tekinthető meg.

^{99m}Tc -jelölt radiofarmakonoknál fontos kiemelni, hogy úgynevezett kit alapú gyártás valósítható meg a segítségükkel, aminek során a vizsgálatot végző intézetnek mindössze a ^{99m}Tc radioizotóp és a használni kívánt molekula összekapcsolását kell elvégeznie. Ezt a folyamatot hívják jelzési vagy jelölési reakciónak, aminek során a hatóanyagot tartalmazó inaktív ampullához meghatározott térfogatú és aktivitású radioizotópot adnak, majd adott hőmérsékleten inkubálják a reakcióidő letevéig. A betegbe történő injektálás előtt azonban minőség-ellenőrzést kell végezni, ahol a jelölési reakció hatékonyságát, az úgynevezett radiokémiai tisztaságot (RCP) határozzák meg [10]. Amennyiben ez meghaladja a követelményben meghatározott értéket, úgy a radiofarmakon felhasználásra alkalmas. A minőség-ellenőrzés nélkül történő felhasználás esetén nem tudjuk a jelölési reakció sikerességét vagy éppen sikertelenségét, ami a leképezést követően fals diagnózishoz vezethet.

1. TÁBLÁZAT. A hagyományos nukleáris medicinában alkalmazható fontosabb radioizotópok és főbb fizikai tulajdonságaik [2, 3]

Radiofarmakon	Bomlás típusa	Felezési idő	Emittált foton energiája (keV)	Előállítás
^{99m}Tc	IT	6 óra	141	generátor
^{131}I	B	8 nap	364	reaktor
^{123}I	EC	13 óra	159	ciklotron
^{67}Ga	EC	3,3 nap	93 185 300	ciklotron
^{111}In	EC	2,8 nap	171 245	ciklotron
^{51}Cr	EC	27,7 nap	320	ciklotron
^{201}Tl	EC	3 nap	135	ciklotron

IT: belső átalakulás [isomeric transition], EC: elektronbefogás [electron capture]



1. ÁBRA. Bal emlő jelölése ^{99m}Tc -Senti-Scint (Sentiscint, Medi-Radiopharma Kft.) felhasználásával. Az őrszemnyirokcsomó szubpektorális lokalizációban ábrázolódott

GAMMASUGÁRZÓ RADIOFARMAKONOK KIEMELT FELHASZNÁLÁSI TERÜLETEI AZ ONKOLÓGIÁBAN

Őrszem- (szentinel) nyirokcsomó azonosítása

A nyirokcsomó-metasztázisok felismerése a stádiummeghatározás egyik alapvető eleme, mely szükséges a helyes terápia megválasztásához. A ^{99m}Tc -mal jelzett nanorészecskék (Senti-Scint, Medi-Radiopharma Kft.) a tumorregióba történő intradermális/intersticiális injektálását követően a nyirokelvezetés és az őrszemnyirokcsomó is vizualizálható, ami a műtét során gammaszonda segítségével azonosítható. A daganatok nyirokelvezetése komplex, így a SPECT/CT-vel történő leképezés a műtét előtti feltérképezést teszi lehetővé [11]. A szentinelnyirokcsomó-vizsgálat az emlőrákok [1. ábra], melanómák, fej-nyak, prosztatá- és nőgyógyászati rosszindulatú daganatok műtéteinél többnyire a klinikai gyakorlat része.

Differenciált pajzsmirigyrák

Hazai konszenzuskonferencia ajánlása alapján diagnosztikus célú radiojód-szcintigráfia (^{131}I -Nal) végzése akkor indokolt, ha az abláció utáni posztterápiás felvételen kóros eltérés nem mutatkozott, de a követés során recidíva/áttét gyanúja merül fel és egyéb képalkotók áttétet nem igazoltak. A negatív diagnosztikai vizsgálatnál felvetődik, hogy a betegség ^{131}I -refrakter. Jódfrekteritás gyanúja esetén FDG PET/CT vizsgálat elvégzése javasolt. Ugyanakkor nagy dózisu ^{131}I -Nal-terápia után mindig történik egésztest-leképezés a fel nem ismert áttétek kimutatására. A SPECT/CT kiegészítő információt nyújt az egésztest-felvételen megjelenő bizonytalan halmozások igazolására, megerősítésére. Ablatív terápiát követő posztterápiás SPECT/CT-n korábban fel nem ismert lokoregionális nyirokcsomó-, illetve távoli áttétek detektálhatók az esetek 9–40%-ában, ami a TNM-besorolás és ezzel a terápiás terv változásához vezet. Kiújuló vagy metasztatikus betegség esetén a nagy dózisu radiojód-kezelést követő posztterápiás SPECT/CT gyakran nem várt nyaki, tüdő- vagy csontáttéteket mutat ki [12].

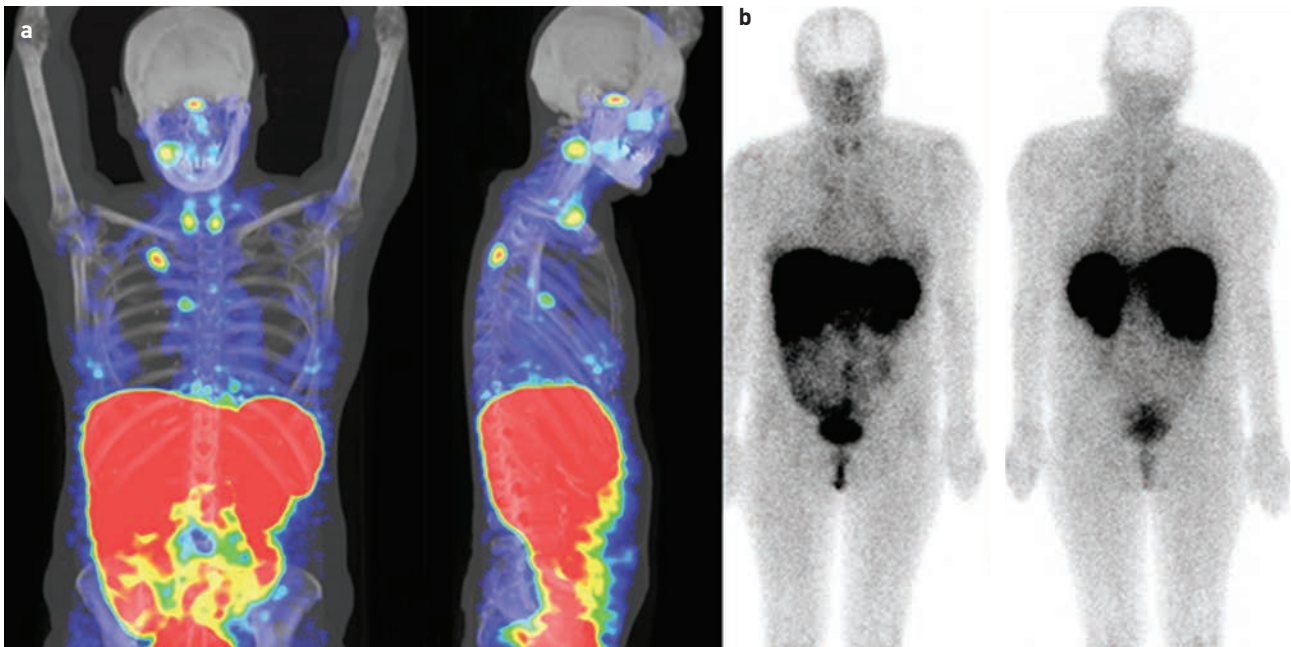
Neuroendokrin daganatok radiofarmakonokkal való vizsgálata

A neuroendokrin daganatok (NET) szomatostatinreceptor-expressziójával vagy katekolaminfelvétellel igazoljuk a funkcionálisan aktív léziókat, ami terápiás megoldásra ad lehetőséget. A szomatostatinreceptor-szcintigráfia (SRS) a legérzékenyebb módszer a daganat szomatostatinreceptor-denzitásának kimutatására. Hazai gyakorlatban ^{99m}Tc -HYNIC-Tyr3-oktreotid (Tektrotyd, Polatom), vagy ^{111}In -oktreotid radiofarmakonnal végeznek SRS-t, mely SPECT/CT leképezést tesz lehetővé [2. ábra]. Számos országban elérhető pozitronsugárzó izotóppal (^{68}Ga , ^{18}F) jelzett szomatostatinanalóg (DOTATOC, DOTANOC, DOTATATE), ami a gammakamerás leképezésnél nagyobb érzékenységgű és felbontású PET/CT diagnosztikát eredményez. Ennek ellenére a gammasugárzó radiofarmakonnal történő SPECT-leképezés pozitív esetén alkalmas a betegek célzott terápiára való kiválasztására. Neuroendokrin daganatok vizsgálatában további lehetőség a ^{123}I -metaiodobenzilguanidinnel (mIBG) történő SPECT-leképezés, mellyel a daganat katekolaminmetabolizmusa jellemezhető, ami szintén terápiás célpont lehet.

Csontáttétek vizsgálata

A csontszcintigráfia talán az egyik leggyakrabban indikált izotópdiagnosztikai módszer. ^{99m}Tc -mal jelölt difoszfónatokkal érzékenyen ábrázolhatóvá válik a csontanyagcsere-változás, úgy, mint a metasztázisok is. Az egésztest-leképezés mellett kiegészítő SPECT/CT vizsgálat készülhet, mellyel a vizsgálat fajlagossága és a léziók detektálhatósága javítható. Az újabb SPECT/CT kamerák egésztest-SPECT-leképezést is lehetővé tesznek, mellyel a vizsgálat ideje lerövidíthető anélkül, hogy információt veszítenénk [3. ábra].

Természetesen további onkológiai alkalmazások is elérhetők, melyek bár kevésbé gyakori indikációk, de válogatott esetekben fontos kiegészítő információt nyújtanak a tumor pontosabb jellemzéséhez, támogatják az intervensziós/terápiás beavatkozásokat, kimutatják a terápiás

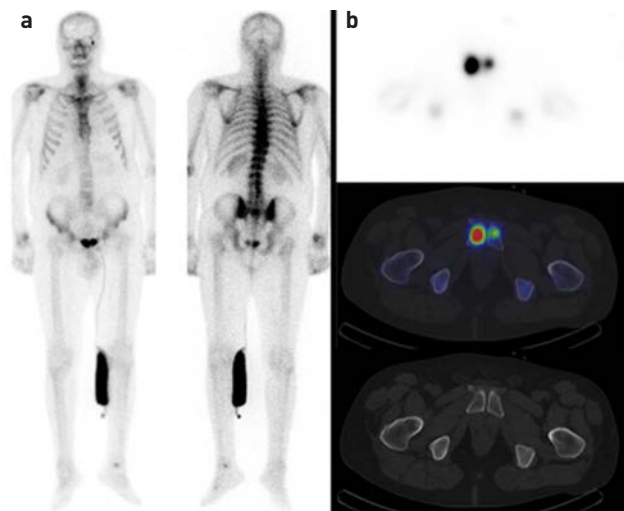


2. ÁBRA. ^{99m}Tc -Tektrotyd (Tektrotyd, Polatom) 4 órás SPECT/CT (a) és egésztest- (b) képe. Szomatostatinreceptort expresszáló elváltozások a szellében, a jobb mandibulaszöglet nyirokcsomóiban, a jobb tüdőhilusban és a jobb pleurán

beavatkozások okozta szövődmények által kialakult szöveti funkcióvesztést.

A ^{99m}Tc -MIBI radiofarmakon onkológiai szempontból sokat vizsgált molekula. A ^{99m}Tc -MIBI a celluláris metabolizmus biomarkere, mely számos malignus tumorban, mint emlő,

pajzsmirigy, tüdő, agy halmozódik. Sok klinikai vizsgálat megerősítette a MIBI-felvétel vagy -kiürülés különböző sejtfolyamatokkal, mint az apoptózissal, proliferációval, P-glikoprotein-expresszióval vagy neoangiogenezissel való összefüggését. A MIBI-felvétel tükrözi a sejtek mitokondriális státuszát, mely mind az apoptózis, mind a proliferáció által érintett. Ugyanakkor a MIBI kiürülése összefüggést mutat olyan transzporterekkel, mint a P-glikoprotein, ami a kemoterápiás hatással mutat kapcsolatot [13]. Emlőtumorokban a MIBI csökkent korai felvétele és gyorsult kimosódása kedvezőtlenebb kemoterápiás válasszal mutatott összefüggést [14, 15]. A ^{99m}Tc -MIBI diagnosztikai pontossága dedikált mamma-gammakamerával javítható [16]. Hasonló vizsgálatokat tüdőrák esetén is végeztek, mely szintén a MIBI használhatóságát emelte ki a kemoterápiás válasz megítélésében [17]. A ^{99m}Tc -MIBI-t ugyanakkor széles körben alkalmazzák a bizonytalan pajzsmirigygyöbök differenciáldiagnosztikájában. ^{99m}Tc -pertechnetáttal hideg göb malignus folyamatot is jelezhet, és intervenció előtt végzett pozitív MIBI-szken megerősítheti a malignitás lehetőségét. A MIBI-vel végzett pajzsmirigy-szcintigráfia kiváló érzékenysége (82%) és jó fajlagossága (63%), valamint magas negatív prediktív értéke (100%) segít kiválasztani a biopsziára megfelelő betegeket [18].



3. ÁBRA. Egy frissen felismert prosztataadaganatos beteg ^{99m}Tc -MDP (MDP, Izotóp Intézet Kft) csontszcintigráfia egésztest (a) vizsgálata. A húgyhólyag vetületében észlelt dúsulás SPECT/CT-n (b) a szeméremcsontokra lokalizálódott, ami csontszerkezeti eltérés nélkül első sorban csonttájt mellett szólt

ÚJ TRENDK ÉS A GAMMAKAMERÁS ALKALMAZÁSOK KIHÍVÁSAI

A dinamikusan fejlődő onkológiai gyógyszerkutatás, a célzott molekuláris terápiák terjedése a diagnosztikát, különösen a nukleáris medicinát is fejlődésre ösztönzi. Radiokémiai

3. TÁBLÁZAT. A legígéretesebb teranosztikai izotóppárok főbb fizikai jellemzői [11]

Diagnosztikus radioizotóp	$t_{1/2}$ (óra)	Bomlás típusa	$E_{\max} \beta^+$ (keV)	$E\gamma$ (keV)	Terápiás radioizotóp	$t_{1/2}$ (nap)	Bomlás típusa	$E_{\max} \beta^-$ (keV)	$E\gamma$ (keV)
^{44}Sc	3,9	EC, β^+	1470	1157	^{47}Sc	3,35	β^-	610	159,4
^{64}Cu	12,7	EC, β^+ , β^-	653	1346	^{67}Cu	2,58	β^-	577	184,6
^{83}Sr	32,4	EC, β^+	1274	763 381	^{89}Sr	50,5	β^-	1470	-
^{86}Y	14,7	EC, β^+	2335	628 1077 1153	^{90}Y	2,7	β^-	2290	-
^{124}I	4,18	EC, β^+	2137	603 723	^{131}I	8,02	β^-	607	364,5
^{152}Tb	17,5	EC, β^+	2500	344	^{161}Tb	6,9	β^-	590	75

EC: elektronbefogás (electron capture)

kihívást jelent olyan radiofarmakonok fejlesztése, amelyek költséghatékony módon alkalmasak a betegek célzott terápiára való kiválasztására. Ez nemcsak pozitronsugárzó radiofarmakonok fejlesztését jelenti. Van néhány olyan humán alkalmazásban bevált pozitronsugárzó radiofarmakonnak gammasugárzó izotóppal jelölhető „párja”, amely már klinikai alkalmazásba került ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-PSMA, prosztatárákban) [19]. Ez nagyon fontos, hiszen általánosságban elmondható, hogy a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ használata költséghatékonyabb, mint a pozitronsugárzó izotópoké, illetve jelenleg több SPECT-berendezés áll rendelkezésre, mint PET. Éppen ezért számos fejlesztés alatt álló $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -jelölt radiofarmakon létezik jelenleg is, bár tény, hogy számuk kevesebb, mint a PET-izotópokkal jelölt származékoknak. Ilyen kísérleti vegyület a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-H6F [20], ami HER2+ emlőrák esetén tűnik ígéretesnek, s ugyan-csak emlőrák esetén alkalmazható a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -[DOTA-NHS-észter]-metionin [21].

A közeljövőben várható trendek között érdemes még megemlíteni, hogy napjainkban a radiológyszerekkel végzett terápiák számának a folyamatos emelkedésével fontos szemponttá vált a kezelés minél precízebb monitorozása is. Ezt úgy lehet elérni, ha a terápiás szer kémiai és biokémiai tulajdonságaihoz minél inkább hasonló diagnosztikus szert használunk. Ez azért fontos, mert a hasonló biodisztribúciós tulajdonságoknak köszönhetően pontosan ott végezzük a terápiát, ahol a diagnosztikus ágenssel látható az elváltozás. Az olyan radiofarmakon-párosokat, amelyekkel diagnosztika és terápia végezhető – a megfelelően hasonló biodisztribúció mellett – teranosztikai pároknak hívják, mely szó a diagnosztikus és terápiás szó egybeolvasztásából származik [22]. Kedvező eset áll elő, ha a terápiás és a diagnosztikus gyógyszer csak a radioizotópban különbözik, hiszen ilyenkor csak a kapcsolódó radionuklid által kiváltott kémiai változás-

ból származó disztribúciós eltérésekkel kell számolni. Ezen esetek közül is a legkedvezőbb, ha a terápiás és diagnosztikus izotóp ugyanazon elemnek a két radioizotópja, hiszen ilyenkor nem változik a molekula kémiai tulajdonsága, vagyis nem jelentkezik eltérés a biodisztribúciós tulajdonságokban sem, ami a legprecízebb terápia-nyomonkövetést szolgáltatja. Sajnos a technéciumnak nincs a nukleáris medicinában felhasználható terápiás izotópja, viszont számos más elem rendelkezik gammasugárzó, pozitronsugárzó és β^- , illetve α -sugárzó terápiás izotópokkal [3. táblázat].

A 3. táblázatban látható az is, hogy az említett teranosztikai párok esetében a diagnosztikus izotópok rendre pozitronsugárzók, ami PET-képzést tesz lehetővé. Ezen túl az is megfigyelhető, hogy ezen izotópok jelentős része nagyenergiás gammafotonokat is emittál, amelyek detektálása a jelenleg is rutinhasználatban lévő készülékekkel nehézkes. Ezért nemcsak új izotópok és radiofarmakonok irányában folynak intenzív kutatások, hanem a már használatban lévővel végzett vizsgálatok fejlesztése vagy éppen kísérő sugárzásainak más modalitással történő detektálása is kiemelt fontosságú [23].

ÖSSZEFOGLALÁS

Bár a gammasugárzó radiofarmakonok fejlesztése, klinikai alkalmazásba való bevezetése nem olyan ütemű, mint a PET-farmakonok esetén, de számos „régí” nyomjelző még mindig jelentős szerepet tölt be az onkológiai diagnosztikában. A közleményben kiválasztott radiofarmakonokon és alkalmazásokon túl a gammakamerás vizsgálatoknak még számos onkológiai használata lehetséges (pl. fokális májléziók differenciáldiagnosztikája, csontvelő-szcintigráfia, hormontermelő mellékvese-léziók stb.), melyek diagnosztikai pontossága a SPECT/CT alkalmazásával szignifikánsan

javult. Valamint nem elhanyagolható az a tény sem, hogy a funkcionális nukleáris medicinai vizsgálatok kiegészítő információt adhatnak adott esetekben terápiás beavatkozások tervezéséhez, pl. a tüdő regionális ventillációs és perfúziós kapacitásának meghatározása, vagy szeparált vesefunkció

mérése által. A gammakamerás vizsgálatok onkológiai diagnosztikában betöltött szerepe az utóbbi években tovább erősödött. Az új farmakonok megjelenésével, a SPECT/(CT) technológia fejlődésével valószínűleg a jövőben új alkalmazási lehetőségek nyílnak meg.

IRODALOM

1. OECD-NEM. A supply and demand update of the molybdenum-99 market. 1–11, 2012. <https://www.oecd-neo.org/med-radio/docs/2012-supply-demand-update-molybdenum-99-market.pdf>
2. Balogh L, Polyák A, Pöstényi Z, et al. SPECT-radiopharmakonok, újdonságok és új lehetőségek. *Magy Onkol* 58:239–244, 2014
3. Zeglis BM, Holland JP, Lebedev AY, et al. Radiopharmaceuticals for imaging in oncology with special emphasis on positron-emitting agents. In: *Nuclear Oncology*. Ed. Strauss H, Mariani G, Volterrani D, Larson S. Springer, New York 2013, pp. 35–78
4. Izotóp Intézet Kft. honlapja. http://www.izotop.hu/?page_id=15
5. Medi-Radiopharma Kft. honlapja. <https://www.mediradiopharma.com/products/kit-products>
6. Országos Gyógyszerészeti Intézet honlapja. <http://www.ogyi.hu/>
7. Biersack HJ, Briele B, Hotze AL, et al. The role of nuclear medicine in oncology. *Ann Nucl Med* 6:131–136, 1992
8. Oliveira C, Parafita R, Canudo A, et al. Nuclear medicine in oncology. *Comput Methods Biomech Biomed Eng Imaging Vis* 6:429–446, 2016
9. Denoyer D, Perek N, Le Jeune N, et al. Spectrum of radiopharmaceuticals in nuclear oncology. *Curr Cancer Drug Targets* 6:181–196, 2006
10. IAEA. Technetium-99m radiopharmaceuticals: Manufacture of kits. Technical Reports Series No. 466:64–129, 2008. https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/trs466_web.pdf
11. Jang SJ, Moon SH, Kim SK, et al. Comparison of the results for sentinel lymph node mapping in the breast cancer patients using ^{99m}Tc -antimony trisulfide colloid, ^{99m}Tc -tin colloid, and ^{99m}Tc -human serum albumin. *Nucl Med Mol Imaging* 41:546–552, 2007
12. Konszenzus a differenciált pajzsmirigyrák magyarországi ellátásáról. Orvostovábbképző Szemle XXVI. évf. 9. szám
13. Vecchio SD, Salvatore M. ^{99m}Tc -MIBI in the evaluation of breast cancer biology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:S88–96, 2004
14. Del Vecchio S, Zannetti A, Aloj L, et al. Inhibition of early ^{99m}Tc -MIBI uptake by Bcl-2 anti-apoptotic protein overexpression in untreated breast carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30:879–887, 2003
15. Del Vecchio S, Zannetti A, Aloj L, et al. MIBI as prognostic factor in breast cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 47:46–50, 2003
16. Zhang A, Li P, Liu Q, et al. Breast-specific gamma camera imaging with ^{99m}Tc -MIBI has better diagnostic performance than magnetic resonance imaging in breast cancer patients. *Hell J Nucl Med* 20:26–35, 2017
17. Mohan HK, Miles KA. Cost-Effectiveness of ^{99m}Tc -sestamibi in predicting response to chemotherapy in patients with lung cancer: systematic review and meta-analysis. *J Nucl Med* 50:376–381, 2009
18. Rager O, Radojewski P, Dumont RA. Radioisotope imaging for discriminating benign from malignant cytologically indeterminate thyroid nodules. *Gland Surg* 8:S118–125, 2019
19. Zhang J, Zhang J, Xu X, et al. Evaluation of radiation dosimetry of ^{99m}Tc -HYNIC-PSMA and imaging in prostate cancer. *Sci Rep* 10:4179, 2020
20. Liqiang L, Yue W, Zihua W, et al. Imaging of the novel HER2-targeted peptide probe ^{99m}Tc -HYNIC-H6F in breast cancer mouse models. *J Nucl Med* 58:821–826, 2017
21. Mojarrad P, Zamani S, Seyedhamzeh M, et al. Novel radiopharmaceutical (^{99m}Tc)-(DOTA-NHS-ester)-Methionine as a SPECT-CT tumor imaging agent. *Eur J Pharm Sci* 141:105–112, 2020
22. Qaim SM, Scholten B, Neumaier B. New developments in the production of theranostic pairs of radionuclides. *J Radioanal Nucl Chem* 318:1493–1509, 2018
23. Yamamotoa S, Yogo K, Noguchib Y, et al. Imaging of Ir-192 source using a high energy gamma camera for high-doserate brachytherapy. *Radiat Meas* 126:106–128, 2019