

SPECT-radiofarmakonok – Újdonságok és új lehetőségek

*Balogh Lajos¹, Polyák András¹, Pöstényi Zita¹, Haász Veronika¹, Dabasi Gabriella²,
Jóba Róbert², Bús Katalin², Jánoki Gergely³, Thuróczy Julianna⁴, Zámbo Katalin⁵,
Garai Ildikó⁶, Környei József⁷, Jánoki Győző⁸*

¹Országos Frédéric Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, ²Semmelweis Egyetem, Nukleáris Medicina Tanszék, Budapest, ³Radiopharmacy Laboratórium Kft., Budaörs, ⁴Szent István Egyetem, Állatorvos-tudományi Kar, Szülészeti és Szaporodásbiológiai Tanszék és Klinika, Budapest, ⁵Pécsi Tudományegyetem, Nukleáris Medicina Intézet, Pécs, ⁶Debreceni Egyetem, Nukleáris Medicina Intézet, Debrecen, ⁷Izotóp Intézet Kft., Budapest, ⁸Medi-Radiopharma Kft., Érd

A szerzők a SPECT-radiofarmakonok jelenlegi helyzetét és jövőbeli lehetséges fejlődési útvonalaikat foglalják össze hazai és nemzetközi adatok alapján. A jelenleg is rendelkezésre álló gamma-sugárzó radioizotóp-paletta mellett a terápiás, béta-sugárzó nuklidokkal végzett lokalizációt ellenőrző vizsgálatok is egyre jelentősebbek. A hibrid (SPECT/CT) képalkotó műszerek terjedésével a hagyományos szcintigráfias, illetve SPECT-vizsgálatok is némileg átalakulnak, a leglényegesebb változások azonban a specifikus diagnosztikai és terápiás megoldásokra alkalmas új ligandumok elterjedésével zajlanak. Magyar Onkológia 58:239–244, 2014

Kulcsszavak: egyfotonos emissziós komputertomográfia (single photon emission computer tomography, SPECT), gamma-sugárzó izotóp (radionuklid), hordozó molekula, in vivo radioaktív diagnosztikum, nanomedicina

Actual state of affairs and future perspectives of SPECT radiopharmaceuticals regarding local and international data were summarized. Beyond conventional gamma-emitting radioisotopes, localization studies with beta emitting therapeutic radiopharmaceuticals hold increasing importance. Extension of hybrid (SPECT/CT) equipments has modified conventional scintigraphic and SPECT methods as well but more important changes come into the world through novel ligands for specific diagnoses and therapy.

Balogh L, Polyák A, Pöstényi Z, Haász V, Dabasi G, Jóba R, Bús K, Jánoki G, Thuróczy J, Zámbo K, Garai I, Környei J, Jánoki G. SPECT radiopharmaceuticals – novelties and new possibilities. Hungarian Oncology 58:239–244, 2014

Keywords: single photon emission computer tomography (SPECT), gamma emitting isotope (radionuclide), carrier molecule, in vivo radioactive diagnostics, nanomedicine

Levelezési cím: Dr. Balogh Lajos, Országos Frédéric Joliot-Curie Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet, 1221 Budapest, Anna utca 5. Telefon: 06/1-482-2012, 06/30-9330-559, e-mail: balogh.lajos@osski.hu

Közlésre érkezett: 2014. október 13. • Elfogadva: 2014. október 27.

BEVEZETÉS

Ma közel 3000 radioaktív izotópot ismerünk, és míg ezeknek ugyan csak töredékét használjuk fel rendszeresen, ez a szám mégis önmagában is óriási jelentőséggel bír a lehetőségek tekintetében. E radioaktív izotópok különböző kémiai formái, és főleg az általuk megjelölhető vegyületek száma pedig szinte beláthatatlan lehetőségeket teremt az ipari és egészségügyi célú felhasználók, valamint az orvosi biológia és egyéb területek kutatói számára. A nukleáris medicina napjaink klinikai gyakorlatában nagyjából 20 radioaktív izotópot és néhány tucat ezekkel jelzett, engedélyezett radioaktív gyógyszert használ rendszeresen. Ezek túlnyomó része szcintigráfias és SPECT-vizsgálatok végzésére alkalmas, jelenleg kisebb, de időben egyre növekvő hányaduk pedig PET-diagnosztikai radiofarmakon vagy terápiás célra használható készítmény.

GAMMA-SUGÁRZÓ RADIOIZOTÓPOK, SPECT-RADIOFARMAKONOK

A detektáló műszer (szcintigráfias kamera, SPECT-kamera) számára csak a gamma-sugárzást kibocsátó radioizotóp ad értelmezhető, további feldolgozásra alkalmas jelet, ezért szükségszerűen minden „SPECT-radiofarmakon” jelző radionuklidja gamma-sugárzó izotóp. Ez az alapmegállapítás igaz annak ellenére is, hogy tisztán béta-sugárzó, terápiás célra használható radioizotópok detektálására is van példa – mint az Yttrium-90 (⁹⁰Y) esetében, amelynél közvetett módon a béta-energia által keltett karakterisztikus röntgensugárzás adja a detektálás alapját. A karakterisztikus röntgen detektálása azonban rossz hatékonyságú, nehezen kollimálható, a készített képek rossz felbontásúak, határán vannak az elfogadható minőségnek. A radioaktív gyógyszeres kezelési módszerek terjedésével több, elsősorban béta-, de gamma-sugárzást is kibocsátó radionuklid (pl. jód-131, rénium-186, rénium-188, szamárium-153, lutéci-

um-177, holmium-166) detektálása is napi feladat a nukleáris medicina osztályokon.

A jelenleg alkalmazott gamma-kamerák és SPECT-készülékek detektora talliummal szennyezett nátrium-jodid kristályból áll, amelyekben a becsapódó gamma-fotonok fényvillanásokat okoznak. A fényvillanásokat a detektorhoz kapcsolódó fotoelektron-sokszorozó csövek elektromos jelként értelmezik, a keletkezett fényimpulzus nagysága pedig arányos a becsapódó gamma-részecske energiájával (1). A szcintillációs detektálásra alkalmas gamma-energiatartomány mintegy 50 és 300 kiloelektronvolt (keV) közé tehető,

1. táblázat. Szcintigráfias módszerrel detektálható (gamma-sugárzó, SPECT) radioizotópok (1, 2)

Nuklid	Energia (keV)	Felezési idő	Bomlási mód	Előállítás	Felhasználás
Tc-99m	141	6 h	IT	generátor	széleskörű felhasználás, a leggyakoribb SPECT-izotóp
Tl-201	167 (γ) 65-82 (rtg)	73,5 h	EC	ciklotron	szívizom-életképesség vizsgálata
I-131	364	8 nap	β, γ	reaktor	pajzsmirigy-diagnosztika + terápia
I-123	159	13 h	EC	ciklotron	pajzsmirigy-, szívizom-, tumor- és agyvizsgálatok
Ga-67	93 185 300	78 h	EC	ciklotron	tumorkeresés, posztoperatív gyulladás
In-111	172 274	2,8 nap	EC	ciklotron	tumorkeresés, immunszcintigráfia
In-113m	393	1,7 h	IT	generátor	történeti jelentőség
Cr-51	325	27,8 nap	EC	ciklotron	hematológiai vizsgálatok, vese GFR-értékének meghatározása
Se-75	121 136	120 nap	EC	ciklotron	mellékvesekéreg vizsgálata
Rb-86	1080	18,6 nap	β, EC	ciklotron	történeti jelentőség, nem alkalmas képalkotásra
Xe-127	173 204 377	36,4 nap	EC	ciklotron	belégzéses tüdővizsgálatok
Cs-131	36	9,7 nap	EC	ciklotron	kis energiájú, de szívizomfelvétele jelentős
Yb-169	63 110 130 177 198 309	31,8 nap	EC	ciklotron	vesevizsgálatok, liquortéri áramlás, ma már nem használják

IT: izomerátalakulás, EC: elektronbefogás

2. táblázat. Magyarországon forgalomban lévő SPECT-radiofarmakonok (7)

Gyógyszer/termék neve		Hatóanyag	Izotóp	Gyártja/forgalomba hozza
DRYTEC 2,5-100 GBq	radioaktív izotóp generátor	^{99m} Tc-pertechnetát	^{99m} Tc	GE Healthcare Ltd.
ELUMATIC III, technécium (^{99m} Tc)		^{99m} Tc-pertechnetát	^{99m} Tc	Cis Bio International Subsidiary of Schering SA
TEKCIS 2-50 GBq		^{99m} Tc-pertechnetát	^{99m} Tc	Cis Bio International Subsidiary of Schering SA
ULTRA-TECHNEKOW FM		^{99m} Tc-pertechnetát	^{99m} Tc	Mallinckrodt Medical BV
BRAIN-SPECT készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez		exametazim	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
BROMO-BILIARON 5,0 mg por oldatos injekcióhoz		N-(3-bromo-2,4,6-trimetilfenil)-iminoecetsav	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
CARDIO-SPECT készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez		metox-izobutil-izonitril-réz-tetrafluoroborát	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
CERETEC ^{99m} Tc-exametazim készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez		exametazim	^{99m} Tc	GE Healthcare Ltd.
DMSA 1,5 mg por oldatos injekcióhoz		dimerkapto-borostyánkósav	^{99m} Tc	Izotóp Intézet Kft.
DTPA 9 mg por oldatos injekcióhoz		dietiléntri-amino-pentaecetsav	^{99m} Tc	Izotóp Intézet Kft.
FYTON 15 mg por oldatos injekcióhoz		nátrium-fítát	^{99m} Tc	Izotóp Intézet Kft.
INDIUM [¹¹¹ In]-klorid GE 370 MBq/ml radioaktív jelzőizotóp oldat		indium - ¹¹¹ In-klorid	¹¹¹ In	GE Healthcare Ltd.
LEUCO-SCINT készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez		exametazim	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
MAKRO-ALBUMON 2 mg por szuszpenziós injekcióhoz		humán szérumalbumin makroaggregátum	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
MAKRO-ALBUMON por injekció készítésére		humán szérumalbumin makroaggregátum	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
MDP 5 mg por oldatos injekcióhoz		medronsav	^{99m} Tc	Izotóp Intézet Kft.
MERCAPTON 3,0 mg por oldatos injekcióhoz		mezo-2,3-dimerkapto-borostyánkósav	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
MYOVIEV 0,23 mg por oldatos injekcióhoz		tetrofosmin	^{99m} Tc	GE Healthcare Ltd.
NANO-ALBUMON 1 mg por oldatos injekcióhoz		humán szérumalbumin makroaggregátum	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
NANO-ALBUMON por injekció készítésére		humán szérumalbumin makroaggregátum	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
NANOCOLL 0,5 mg por oldatos injekcióhoz		humán albumin nanokolloid	^{99m} Tc	GE Healthcare s.r.l.
NÁTRIUM-RADIOKROMÁT [⁵¹ Cr] GE HEALTHCARE belsőleges oldat diagnosztikai célra		nátrium-kromát (⁵¹ Cr) steril oldat	⁵¹ Cr	GE Healthcare Ltd.
NephroMAG 0,2 mg por és oldószer oldatos injekcióhoz		merkaptóacetyl-triglicin	^{99m} Tc	Rotop Pharmaka AG
PYRON 25 mg por oldatos injekcióhoz		nátrium-pirofoszfát	^{99m} Tc	Izotóp Intézet Kft.
PYROSCINT 60 mg por oldatos injekcióhoz		nátrium-pirofoszfát	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
RENON 10 mg por oldatos injekcióhoz		dietiléntri-amino-pentaecetsav	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
Scintimun 1 mg készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez		besilesomab	^{99m} Tc	Cis Bio International Subsidiary of Schering SA
SCINTIMUN GRANULOCYTE 1 mg készlet radioaktív gyógyszerkészítményekhez		besilesomab	^{99m} Tc	Cis Bio International Subsidiary of Schering SA
SeHCAT 370 kBq kemény kapszula		tauroszelekolinsav (⁷⁵ Se)	⁷⁵ Se	GE Healthcare Ltd.
SENTI-SCINT 1,0 mg por oldatos injekcióhoz		humán szérumalbumin makroaggregátum	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
SKELETON 5 mg por oldatos injekcióhoz		metiléndifoszorsav	^{99m} Tc	Medi-Radiopharma Kft.
SYNOPHYT készlet radioaktív gyógyszerkészítményhez+SYNOPHYT készlet jelzésére való [⁶⁶ Ho]homium-klorid radioaktív jelzőizotóp		nátrium-fítát	^{99m} Tc	Izotóp Intézet Kft.
TECHIDA 30 mg por oldatos injekcióhoz		N-(2,6 dietil)-acetanilido-iminodiecetsav	^{99m} Tc	Izotóp Intézet Kft.
VENTICOLL 0,5 mg por porlasztásra szánt oldathoz		humán albumin	^{99m} Tc	GE Healthcare s.r.l.
¹³¹ I-NÁTRIUM-JODID THYROTOP kemény kapszula		nátrium-jodid (¹³¹ I)	¹³¹ I	Izotóp Intézet Kft.
¹³¹ I-NÁTRIUM-JODID IZOTÓP INTÉZET 20 MBq/ml belsőleges oldat		nátrium-jodid (¹³¹ I)	¹³¹ I	Izotóp Intézet Kft.
¹³¹ I-MIBG 20 MBq/ml oldatos injekció		[¹³¹ I]-meta-jodo-benzilguanidin-szulfát	¹³¹ I	Izotóp Intézet Kft.
¹³¹ I-MIBG injekció, diagnosztikai		[¹³¹ I]-meta-jodo-benzilguanidin-szulfát	¹³¹ I	Mallinckrodt Medical BV

a detektálás és kollimálhatóság szempontjából ideálisnak mondható izotópok 100 és 200 keV energiatartományban sugároznak (2, 3).

Az orvosi izotópdiaosztikában használatos SPECT-radionuklidokat az 1. táblázatban mutatjuk be.

Legfrissebb gazdasági adatok szerint a teljes európai nukleáris medicina radiofarmakon- és stabilizotóp-piac volumene 1,1 billió eurót tett ki 2012-ben. Öt évvel későbbre, 2017-re mintegy 6,8%-os évi növekedéssel 1,6 billió eurós összforalmat prognosztizálnak (4). A 2012. évi teljes európai radiofarmakonértékesítés nagyobb részét, mintegy 83%-ot a diagnosztikai értékesítés teszi ki, ennek jelenleg is még nagyobb részét a SPECT-radiofarmakonok adják. A SPECT-radionuklidok között dominál a technécium-99m (^{99m}Tc), ezt felhasználási gyakoriságban a tallium-201 (^{201}Tl), a gallium-67 (^{67}Ga), a jód-123 (^{123}I) és az indium-111 (^{111}In) követi (4).

Az európai radiofarmakonpiac meghatározó és kisebb szereplői (Covidien, GE Healthcare, IBA Group, Lantheus Medical Imaging Inc.) Magyarországon is jelen vannak, emellett azonban a hazai hagyományos előállítók, mint pl. az Izotóp Intézet Kft. (5), és a Medi-Radiopharma Kft. (6) is örvendetes módon megőrizték jelentőségüket a belföldi SPECT- és teljes radiofarmakonpiacon.

A hazai SPECT-diaosztikára engedélyezett radiofarmakonokat a 2. táblázatban mutatjuk be (7). A táblázatban szereplő készítményeken túlmenően még több (egyedi importlistán szereplő) igen fontos SPECT-radiofarmakon (pl. ^{123}I MIBG, ^{123}I NaI, ^{111}In -octreotide, ^{99m}Tc -octreotide, ^{131}I -norcholesterole) kerül klinikai felhasználásra Magyarországon is.

A MOLIBDÉN/TECHNÉCIUM KRÍZIS ÉVEI

A kanadai kormány és több cég vezetőségének (köztük európaiak is) elhibázott döntései miatt a 2008-as évtől globális (^{99}Mo) molibdén/ ^{99m}Tc technécium generátor ellátási zavarok jelentkeztek egész Európában, így Magyarországon is. Ezek a zavarok pedig évekig tartó, komoly nehézségeket okoztak a szakmában. Nukleáris medicina osztályok tucatjai maradtak hetekre ellátatlanok világszerte és itthon is, vizsgálatok maradtak el, várólisták hosszabbodtak, és szinte bizonyos, hogy emberéleteket is követelt a krízis.

Az évekig elhúzódó, az egész egészségügyet megrázó világméretű probléma rámutatott a ^{99}Mo -ellátás sebezhetőségére, valamint arra a tényre, hogy óriási hiba volt több izotóp-előállító reaktor egyidejű leállítása, ezzel pedig az orvosi és kutatási célra használt radionuklidok előállítás-

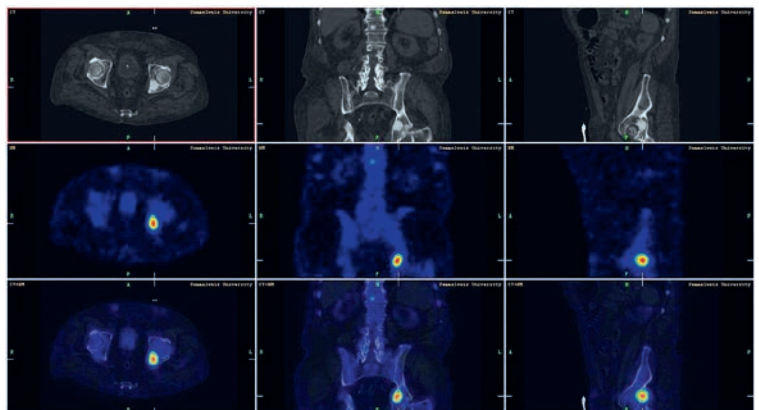
sának ellehetetlenítése. A kevés pozitív hatás között említendő, hogy világszerte alternatív ^{99}Mo - és ^{99m}Tc -előállítás célzó fejlesztések indultak, amelyek közül néhány sikeresnek is bizonyult. Az alternatív gyártási technológiák mellett a szakmai és gazdasági döntések összehangolásának szükségessége a krízis legfontosabb pozitív tanulsága (8). A krízis, amely nehéz állapotokat teremtett itthon is, megszűnni látszik, és úgy tűnik, hogy a nukleáris medicina visszatérhet a dinamikus fejlődés útjára.

ÚJDONSÁGOK A SPECT-RADIOFARMAKOLÓGIA TERÜLETÉN

Nem túlzás azt állítani, hogy az egészségügyben a közeljövőben elérhetővé válik több betegségtípus esetén a molekuláris biológia eredményeire épülő egyéni diagnózis, illetve az ezt követő egyéni és specifikus terápiás megoldások alkalmazása. Az sem túlzás, ha kimondjuk, hogy mindez a legteljesebb mértékben egyezik a nukleáris medicina fejlődésének irányával, és mind a képalkotó diagnosztika, mind a radionuklid-terápia a specifikus diagnózis, illetve terápia egyik hatékony megvalósító eszközeként értelmezhető.

Igen fontos fejlődési irány a hibrid (vagy fúziós) képalkotók terjedése is, ezek esetünkben a SPECT/CT képalkotó rendszereket jelentik. A SPECT/CT-rendszereknél a nukleáris medicina funkcionális, kórfolyamatokat láttató képi megjelenése kiegészül azokkal az anatómiai, morfológiai adatokkal, amelyeket a CT technológia nyújt a vizsgálatokban. Talán nem nagy merészség kijelenteni, hogy a jövőben az új egészségtest- és SPECT-kamerák nagyrészt CT-vel kiegészítve kerülnek majd használatba Magyarországon is. A hibrid képalkotók használata a hagyományos, évtizedek

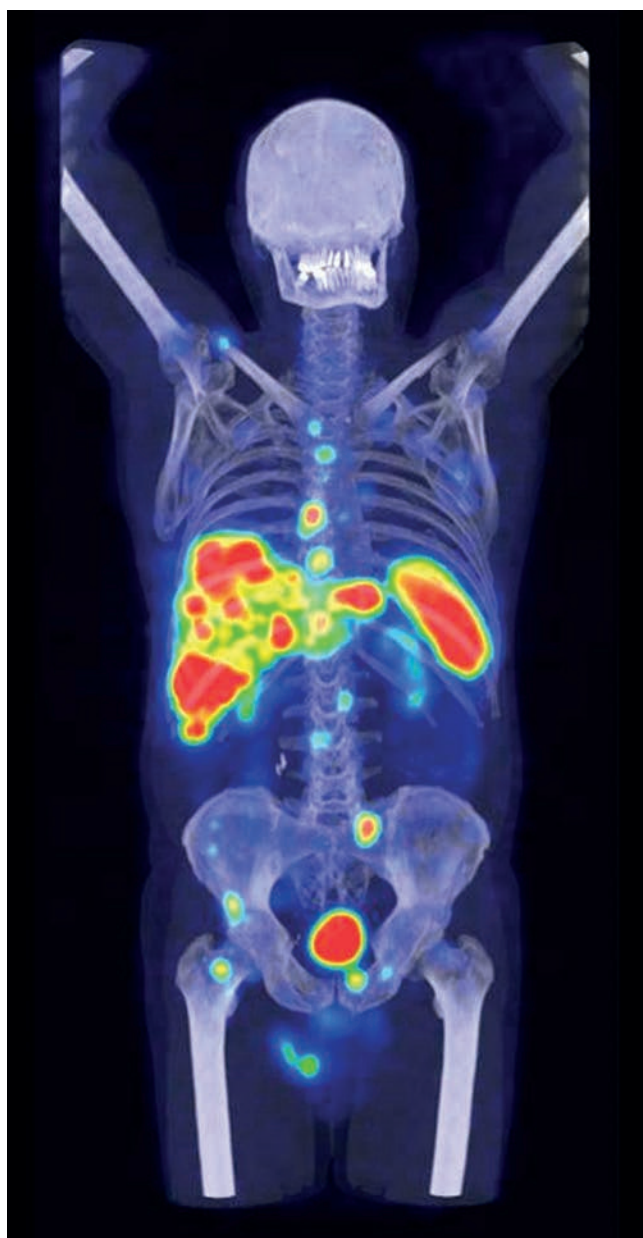
1. ábra. SPECT/CT hibrid képek nem specifikus SPECT-radiofarmakon (^{99m}Tc -MDP) felhasználásával. Prostatárákos beteg csontáttétjének kimutatása



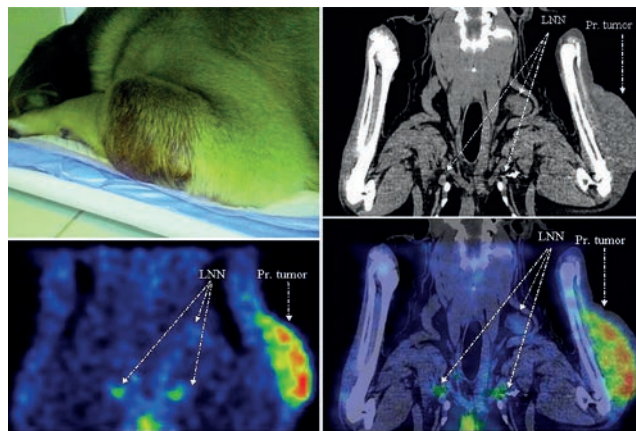
óta használt SPECT-radiofarmakonok használatában is új távlatokat nyit (1. ábra).

A specifikus diagnózisra való minél teljesebb törekvés a SPECT-radiofarmakonok területén is évek óta jól érzékelhető irányvonal. A molekuláris biológia egyre nagyobb számban tárja fel a patológiás folyamatok, betegségek genetikai alapjait, és a kórfolyamatok egyéb részletei is egyre pontosabban ismertek. Mindez inaktív gyógyszermoleku-

2. ábra. SPECT/CT hibrid képek specifikus (SSR2-t targetáló, ^{99m}Tc -tektrotyd) radiofarmakon felhasználásával. Bronchuscarcinoid máj- és csontáttétekkel



3. ábra. Spontán daganatos kutya SPECT/CT-vizsgálata új radiofarmakon-jelölt vegyülettel (^{99m}Tc -jelzett, folsavreceptort célzó nanorészecske-készítmény)



lák új generációi mellett a radioaktív gyógyszerek új, specifikus hordozó ligandumait is nagy számban hívta és hívja életre. Több példa létezik arra is, hogy egyazon molekula inaktív gyógyszerként is és többféle radioizotóppal jelzett változatában, diagnosztikai és terápiás radiofarmakonként is egyaránt forgalomba kerül.

A 2. ábrán egy specifikus, a növekedési hormon egy altípusának receptorához kötődő diagnosztikai radiofarmakon SPECT/CT-képeit látjuk.

A SPECT képalkotó módszer a nanotechnológia segítségével készült gyógyszerek, a nanorészecskék kutatásának is fontos segítője lett. A nanotechnológia aprólékos mérnöki módszereivel megtervezett kolloidkészítmények, a nanorészecskék orvosi alkalmazásainak (és ezek mellett a más, nanotechnológián alapuló orvosi módszereknek) ma már külön gyűjtőneve van, ez a nanomedicina. A nanorészecskék segítségével lehetőség nyílt célzottabban, specifikusabban, nagyobb koncentrációban eljuttatni az általuk hordozott hatóanyagot, kontrasztanyagot, vagy esetünkben gamma-sugárzó radioizotópot a kimutatni, azonosítani vagy kezelni kívánt területre (9). A diagnosztikai radionuklidok nanorészecskék általi szelektív *in vivo* (tumor-) halmozásával bizonyíthatóan javul a képalkotás szelektivitása, érzékenysége, ez pedig korai stádiumú daganatos megbetegedések pontosabb diagnózisát teszi lehetővé (10). A radioaktív nyomjelzést ugyanakkor a hatóanyag (pl. citosztatikum) bevitelére használt nanorészecskén is elvégezhetjük, ekkor egyrészt a „targetált” nanohordozó farmakokinetikáját ellenőrizhetjük a lehető leghatékonyabb képalkotó módszerrel, másrészt magának a hordozott hatóanyagnak a jelzésével a terápiás szer tényleges célba jutásának, biológiai hasznosulásának a hatékonyságát is felmérhetjük, megjeleníthetjük, ismételt felvételek készítésével

pedig dozimetriai adatok is számolhatóak. A fenti diagnosztikai és terápiás módszereket egyazon nanorendszerrel alkalmazva ún. teranosztikumot hozhatunk létre, ezzel, azaz a „teranózis” módszerével pedig a diagnózis és terápia sokkal inkább egyéni betegre szabottá válhat, közelebb vihet minket az ún. „személyre szabott orvoslás” álmának megvalósulásához (11). Az új SPECT-radiofarmakonok fejlesztése során csakúgy, mint a diagnosztikai és terápiás módszerek, orvostechnikai műszerek fejlesztésében, valamint a tudományos ismeretek bővítésében társállataink (főleg kutya, macska) spontán betegségei (3. ábra) kiváló modellként használhatóak (12–14).

IRODALOM

1. Környei József. Nyomjelző radionuklidok sugárfizikai tulajdonságai. In: A nukleáris medicina fizikai, kémiai alapjai. Bevezetés az in vivo izotópalkalmazásba. Egyetemi jegyzet, 2. átdolgozott kiadás. Debrecen 2011, pp. 27–29
2. Szilvási István. A nukleáris medicina fizikai alapjai. In: Nukleáris medicina. Tankönyv, Medicina Kiadó, Budapest 2010, pp. 35–40
3. Jánoki Gy, Balogh L. Orvosi izotópalkalmazás. In: Sugáregészségtan. 2. átdolgozott, bővített kiadás. Eds. Turai I és Kőteles Gy. Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest 2014, pp. 315–331
4. European Nuclear Medicine/Radiopharmaceuticals & Stable Isotopes Market. <http://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/european-nuclear-medicine-radiopharmaceuticals-market-1107.html>
5. Izotóp Intézet Kft. honlapja. <http://www.izotop.hu/>
6. Medi-Radiopharmacy Kft. honlapja. <http://www.mediradiopharma.com/>
7. Országos Gyógyszerészeti Intézet honlapja. <http://www.ogyi.hu/>
8. The medical isotope crisis. <http://www.euronuclear.org/1-information/news/medical-isotope-crisis.htm>
9. Polyak A, Hajdu I, Bodnar M, et al. (99m)Tc-labelled nanosystem as tumour imaging agent for SPECT and SPECT/CT modalities. *Int J Pharm* 449:10–17, 2013
10. Borbély J, Bodnár M, Balogh L, Polyak A. Radiolabeled nanosystem, process for the preparation thereof and its use. 2013, US Patent App. 13/889,198
11. Polyák A, Naszályi Nagy L, Bota A, et al. First biological applications of Tc-99m labelled complex silica@zirconia@poly(L-malic acid) therapeutic nanoparticles. *Eur J Nucl Med Mol Imaging EANM'14 Abstract*, In Press, 2014
12. Balogh L, Thuróczy J, Andócs G, et al. Sentinel lymph node detection in canine oncological patients. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 5:139–144, 2002
13. Polyak A, Hajdu I, Bodnar M, et al. Folate receptor targeted self-assembled chitosan-based nanoparticles for SPECT/CT imaging: Demonstrating a preclinical proof of concept. *Int J Pharm* 474:91–94, 2014
14. Balogh L, Jánoki Gy. Állatorvosi sugár- és izotópalkalmazások. In: Sugáregészségtan. 2. átdolgozott, bővített kiadás. Eds. Turai I és Kőteles Gy. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest 2014, pp. 333–343