

Teranostyka w Europie – współczesna terapia radioligandowa.

Teranostics in Europe – contemporary radioligand therapy.

Typ pracy: przegląd literatury

Article type: review article

Wprowadzenie

Rozwój medycyny doprowadził do wyodrębnienia licznych technik obrazowych oraz terapii (onkologicznej i nieonkologicznej), jak również – opracowania protokołów postępowania, mających na celu maksymalizację wysiłków na rzecz dobra chorych, w tym: personalizację postępowania diagnostyczno – terapeutycznego [1].

Jednym z takich protokołów jest Teranostyka – postępowanie zakładające zastosowanie preparatów (leków), umożliwiających jednocześnie diagnostykę i terapię [1]. Teranostyka zakłada wykorzystanie radiofarmaceutyków (radioligandów) i włączenie w postępowanie wobec chorych obrazowania i terapii radioligandowej (lub inaczej: radioizotopowej; ang. *radioligand therapy*; RLT) [1]. Radiofarmaceutyki stosowane w Teranostyce poddawane są bardzo szczegółowej i rygorystycznej kontroli jakości, a znakomita większość obecnie stosowanych (lub raczej: testowanych) preparatów wykorzystywana jest w ramach badań (prób) klinicznych [1].

Najważniejszymi cechami preparatów stosowanych w RLT są: okres półtrwania radioizotopu ($T_{1/2}$), jak również: rodzaj emitowanych w wyniku rozpadu promieniotwórczego radioizotopu cząstek, ich zasięg (a zatem energia tychże) [2]. $T_{1/2}$ nie może być zbyt krótki, gdyż wtedy nie będzie możliwe dostarczenie dawki terapeutycznej w obręb guza, ani zbyt długi, ponieważ wzrasta wtedy ryzyko nadmiernego napromieniania zdrowych tkanek (jak również: wydłuża się czas, w którym pacjent poddawany terapii pozostaje tzw. otwartym źródłem promieniowania, narażając otoczenie, co uniemożliwia chorym szybki powrót do normalnych aktywności) [2]. Optymalny zakres $T_{1/2}$ obejmuje kilka godzin do kilku dni, co zapewnia korzystną równowagę między skutecznością a bezpieczeństwem radiacyjnym chorego i otoczenia [2]. Przydatność radioizotopu do celów RLT warunkowana jest jego własnościami fizycznymi. Radionuklidy emitujące cząstki beta (β) – np. jod-131 (^{131}I), lutet-177 (^{177}Lu) cechują się relatywnie średnim zasięgiem penetracji tkankowej wynoszącym około 1 – 2 mm. Umożliwia to efektywną depozycję dawki promieniowania w obrębie większych mas nowotworowych. Niemniej, wiąże się to z ryzykiem niepożądanego napromieniania przyległych, zdrowych struktur tkankowych, zwanym „efektem sąsiedztwa” (z ang. „cross-fire”). W przeciwieństwie do β , emisja cząstek α charakteryzuje się bardzo wysokim liniowym transferem energii (z ang. *linear energy transfer*; LET) przy jednocześnie bardzo krótkim zasięgu, rzędu kilkudziesięciu mikrometrów. Taka kombinacja parametrów fizycznych pozwala na precyzyjną i wysoce selektywną ablację pojedynczych komórek nowotworowych lub mikro-przerzutów [3].

Cel pracy

Celem niniejszej pracy jest omówienie zagadnień związanych z Teranostyką – jej podstawami, zastosowaniami, jak również – przedstawienie obecnego stanu wiedzy dotyczącego Teranostyki i jej perspektyw ze szczególnym uwzględnieniem ewolucji terapii w Europie.

Materiał i metoda

Niniejsza praca została przygotowana w oparciu o analizę literatury dotyczącej podstaw teoretycznych, zastosowań klinicznych oraz perspektyw rozwoju Teranostyki w Europie z lat 2015-2025.

Omówienie

Teranostyka znana jest od dawna, a jej początkiem było zastosowanie izotopu jodu-131 (^{131}I) w tzw. radiojodoterapii chorób tarczycy (onkologicznych i nieonkologicznych). Charakteryzuje się fizycznym $T_{1/2}$, który wynosi 8 dni, ponadto ^{131}I jest jednocześnie emitery β , a także gamma (γ) [4]. Emisja cząstek β^- realizuje funkcję terapeutyczną, natomiast promieniowanie γ służy celom diagnostycznym, umożliwiając śledzenie biodystrybucji i ocenę odpowiedzi na leczenie [4].

Współcześnie, główne zastosowania kliniczne Teranostyki koncentrują się na onkologii, gdzie wykorzystywana jest ona w monitorowaniu i leczeniu guzów neuroendokrynnych (z ang. *neuroendocrine tumour*, NET) oraz nowotworu złośliwego stercza opornego na kastrację (z ang. *metastatic castrate-resistant prostate cancer*, mCRPC) [5]. Technologia ta umożliwia dokładną identyfikację zmian nowotworowych, prognozowanie efektów terapeutycznych i monitorowanie odpowiedzi organizmu w czasie rzeczywistym. Należy jednak podkreślić, że obserwuje się dynamiczny rozwój Teranostyki w innych dziedzinach medycyny, nie tylko w onkologii. Zastosowania te obejmują między innymi terapię chorób reumatologicznych, chorób układu krążenia oraz zwyrodnień plamki żółtej [5].

Diagnostyka i terapia wykorzystujące radiofarmaceutyki

Wraz z pojawieniem się nowych preparatów stosowanych w Teranostyce, które wykazały korzystne efekty terapeutyczne i prognostyczne, RLT stała się tematem licznych analiz naukowych. W przypadku RLT, ligand – nośnik metaboliczny wbudowuje się w strukturę komórki nowotworowej, transportuje radioizotop do celu i pozwala śledzić czasowo-przestrzenny rozkład biodystrybucji radioznacznika [6]. Ligand łączy się zatem z izotopem diagnostycznym w celu obrazowania oraz izotopem terapeutycznym, który kumuluje promieniowanie jonizujące w komórkach nowotworowych. W ten sposób uszkadza DNA, a tym samym prowadzi do uszkodzeń tych komórek [6]. Oznacza to, że jeden ligand połączony jest z różnymi radioizotopami (diagnostycznym lub terapeutycznym).

Diagnostyka obrazowa umożliwia ocenę morfologiczną (anatomiczną, strukturalną), co pozwala ocenić narządy i tkanki pod kątem zmian ich struktury, jak również - obecności zmian rozrostowych. Dzięki niemu można ocenić zaawansowanie choroby i odpowiedź na leczenie. Badania radiologiczne, takie jak tomografia komputerowa (z ang. *computed tomography*, CT) czy rezonans magnetyczny (z ang. *magnetic resonance imaging*, MRI), służą zasadniczo ocenie morfologicznej, choć uzupełnienie akwizycji o zastosowanie środków cieniujących może pozwolić na uzyskanie pewnych informacji metabolicznych (co czyni je wówczas tzw. metodami obrazowania molekularnego) [5]. Metody obrazowania medycyny nuklearnej: pozytonowa tomografia emisyjna-tomografia komputerowa (z ang. *positron emission tomography-computed tomography*, PET-CT) oraz tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (z ang. *single photon emission computed tomography*, SPECT) umożliwiają ocenę morfologiczną oraz metaboliczną dzięki zastosowaniu odpowiednich względem techniki i wskazania klinicznego radiofarmaceutyków [7]. Ewolucja technologii PET-CT oraz SPECT pozwoliła znacząco zwiększyć przydatność ww. technik (np. cyfrowe skanery PET-CT, gammakamery 12-głowicowe). Dodatkowo, aparatura diagnostyczna coraz szerzej wykorzystuje narzędzia sztucznej inteligencji (z ang. *artificial intelligence*, AI), co przekłada się na doskonalenie procesów rekonstrukcji, analizy oraz interpretacji skanów akwizycyjnych [7].

W RLT wykorzystywane są emitery α i β^- . Szczególną uwagę należy zwrócić na promieniotwórcze emitery α , gdyż posiadają wysoki LET, który wynosi 80 keV/ μm

(kiloelektrówolt/mikrometr) [8]. Takie skupienie energii na niewielkim obszarze umożliwia uszkodzenie DNA w komórce nowotworowej i w konsekwencji prowadzi do jej nekrozy. Krótki zasięg w tkance – mieszczący się w przedziale 50-100 μm - minimalizuje natomiast negatywny wpływ promieniowania na zdrowe tkanki, które otaczają guz [8]. Do emiterów α zalicza się aktyn-255 (^{255}Ac), bizmut-213 (^{213}Bi), ołów-212 (^{212}Pb). Lutet-177 (^{177}Lu) i itr-90 (^{90}Y) to natomiast najczęściej wykorzystywane emiterzy β^- . Charakteryzują się względnie niskim wskaźnikiem LET, wynoszącym około 0,2 keV/ μm (zasięg: 2 do 12mm). Zdolność do penetracji głębszych struktur i większych objętości stanowi istotną zaletę tych radionuklidów, powodując tzw. „efekt sąsiedztwa”, umożliwiając napromienienie większych guzów [8,9].

Najczęściej stosowane radioizotopy, wykorzystywane przede wszystkim w diagnostyce to technet-99 metastabilny ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), fluor-18 (^{18}F), gal-68 (^{68}Ga), które znajdują także zastosowanie w protokole uwzględniającym Teranostykę [10].

Teranostyka

Radioteranostyka, czyli Teranostyka połączona z radioligandami, staje się coraz istotniejszą metodą terapeutyczną. Cechuje się ona szerokim zastosowaniem klinicznym, dzięki możliwości personalizacji planu leczenia [11]. Teranostyka to termin utworzony z połączenia słów terapia oraz diagnostyka. W przypadku medycyny nuklearnej, odnosi się do zastosowania radioligandu w funkcjonalnym obrazowaniu schorzeń, a także do terapii tej samej dolegliwości [11]. Dzięki odpowiedniej architekturze radiofarmaceutyków wykorzystywanych w Teranostyce, możliwe jest określenie prawdopodobieństwa efektywności leczenia radioligandami (ocena wychwyty leku).

Początki Teranostyki sięgają pierwszej połowy XX wieku. Pionierem w tej dziedzinie był dr Saul Hertz, który zapoczątkował stosowanie radiojodoterapii u chorych z rozpoznaniem nadczynności tarczycy [12]. Hertz współpracował z fizykiem Arthurem Robertsem z Instytutu Technologicznego w Massachusetts (z ang. *Massachusetts Institute of Technology*, MIT), z którym prowadził eksperymenty na zwierzętach. Badania te miały na celu zbadać, w jakim stopniu nadczynna tarczyca wchłania radiojod (z ang. *radioactive iodine*, RAI) w porównaniu ze zdrowym gruczołem [12]. Badania doprowadziły do stwierdzenia, że RAI wychwytywany jest w wyższym stopniu przez tkankę chorobowo zmienioną względem prawidłowej tkanki. W 1941 roku miało miejsce zbudowanie pierwszego cyklotronu do zastosowań w medycynie, który wytworzył 90% ^{130}I ($T_{1/2}$: 12 godzin) oraz 10% ^{131}I ($T_{1/2}$: 8 dni) [12]. Pierwsze skuteczne wdrożenie pojęcia Radioteranostyki miało miejsce dokładnie 31 marca 1941 roku, kiedy zastosowano RAI w terapii nadczynności tarczycy, a już 5 lat później, ^{131}I – u chorych z rozpoznany rakiem tarczycy (obecnie – metoda z wyboru w diagnostyce i leczeniu raka tarczycy) [13].

W Teranostyce szczególnie istotne wydaje się być wykorzystanie ligandów łączących się ze swoistym antygenem błonowym raka stercza (z ang. *prostate-specific membrane antigen*, PSMA), co umożliwia jego obrazowanie. Warto podkreślić, że w odróżnieniu od markera biochemicznego: antygeny swoistego dla stercza (z ang. *prostate-specific antigen*, PSA), PSMA jest celem diagnostyki obrazowej (PSMA to białko znajdujące się na powierzchni komórek raka prostaty, stężenie PSA mierzone jest we krwi). Jednym z pierwszych (i pierwszym zatwierdzonym w zastosowaniach klinicznych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków, (z ang. *United States Food and Drug Administration*, FDA – 1996) ligandem pomocnym w badaniach obrazowych raka stercza był – otrzymany w 1987 roku przez Murphy’ego i Horoszewicza – znakowany indym-111 *capromab pendetide* (^{111}In -Capromab) [14]. Zastosowanie tego preparatu to przede wszystkim ocena obecności przerzutów raka stercza w tkankach miękkich. Kolejnym odkryciem (2011, zespół Kozikowskiego) było wyodrębnienie odpowiednika PSMA w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) - *glutamate carboxypeptidase II* (GCP-II), którego zastosowania diagnostyczne potwierdziły badania zespołu prof. Pompera (John’s Hopkins University) [15]. Odkryto wówczas, że odkrycie

może posłużyć opracowaniu ligandów skierowanych na ocenę obrazową PSMA i – potencjalnie – leczenie chorób onkologicznych [15]. To odkrycie dało początek dalszym badaniom, które potwierdziły ich przydatność w diagnostyce z użyciem metod PET/CT i SPECT [14,15]. Kolejne badania [14,15] (2005-2012) ww. zespołu doprowadziły do odkrycia szeregu preparatów, w tym inhibitorów PSMA, wykorzystywanych w badaniach PET/CT - *N-[N-[(S)-1,3-Dicarboxypropyl]Carbamoyl]-4-[¹⁸F]Fluorobenzyl-L-Cysteine* ([¹⁸F]DCFBC) oraz *2-(3-(1-carboxy-5-((6-[¹⁸F]fluoro-pyridine-3-carbonyl)amino)pentyl)ureido)pentanedioic acid* ([¹⁸F]DCFpyL) [14,15]. Przełomowym osiągnięciem było jednakże opracowanie kolejnego, dedykowanego metodzie PET/CT radiofarmaceutyku [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11, wykorzystywanego obecnie w ocenie raka stercza (zatwierdzony przez FDA w 2020 roku). Odkrycia te pozwoliły na podjęcie prac nad zastosowaniem preparatów radiofarmaceutycznych w terapii, szczególnie – raka stercza i guzów neuroendokrynnych (z ang. *neuroendocrine tumours*, NET). Wykorzystanie radiofarmaceutyków diagnostycznych pełni bowiem rolę kontroli nad utylizacją radioizotopu (ligandu) w komórkach guzów. Jeśli dochodzi do wychwytu nośnika w wysokim stopniu – możliwe jest zastosowanie radiofarmaceutyku terapeutycznego (np. emitera β-), wykorzystującego dokładnie ten sam ligand.

Obecnie, wśród najczęściej wymienianych w literaturze zastosowań Teranostyki wymieniane jest leczenie chorób neuroendokrynnych (ligandy: analogi somatostatyny – oktreotyd, lanreotyd) [16]. Oktreotyd i lanreotyd, opracowane przez dra Guillemina w 1973 roku, wykorzystane zostały do leczenia m.in. akromegalii, łagodzenia objawów rozwoju NET – np. rakowiaka, czy ograniczeniu wzrostu NET (oktreotyd). Lanreotyd natomiast wykazuje zdolność do przyłączania się do receptorów somatostatynowych (z ang. *somatostatin receptors*, SSRT), co umożliwia zastosowanie znakowanego analogu somatostatyny w diagnostyce i leczeniu NET. Analogi somatostatyny wykazują zdolność do wychwytu w NET, co umożliwia m.in. ograniczenie rozwoju choroby, łagodzenie jej objawów, a w kontekście diagnostyki molekularnej z zastosowaniem technik radioizotopowych – kwalifikację do leczenia, ocenę stopnia zaawansowania choroby i ewaluację skuteczności zastosowanej terapii [16,17]. Przykładem preparatów wykorzystywanych w Teranostyce w przypadku podejrzenia i rozpoznania NET był jeden z pierwszych: ¹¹¹In-pentetretyd, a obecnie: analogi somatostatyny sprzężone z chelatorem DOTA, które umożliwiają znakowanie radioizotopami diagnostycznymi i terapeutycznymi [16,17]. Te ostatnie posłużyły rozwojowi celowanej terapii radionuklidowej receptorów peptydowych (z ang. *peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT) z użyciem leków [⁹⁰Y]-DOTA-TOC, a obecnie – [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE (*Lutathera*; metoda z wyboru w leczeniu NET). W obu przypadkach, diagnostyka NET może być przeprowadzona z użyciem ligandów znakowanych m.in. radioizotopem ⁶⁸Ga, a zatem: zastosowanie pełnego protokołu Teranostyki w tej grupie chorych [16,17]. Kwalifikacja do leczenia z zastosowaniem [¹⁷⁷Lu]-DOTA-TATE obejmuje pozytywny wynik akwizycji PET/CT (np. [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-TOC).

Rozwój diagnostyki ukierunkowanej na PSMA doprowadził do wyodrębnienia preparatu wykorzystywanego w leczeniu raka prostaty (rozsiały, oporny na kastrację): [¹⁷⁷Lu]-PSMA-617 (*Pluvicto*) [18]. Leczenie może być wdrożone w przypadku pozytywnego wyniku badania [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 PET/CT. W przypadku omawianych powyżej preparatów, Teranostyka opiera się o zastosowanie jednej grupy ligandów i różnych radioizotopów. Niemniej, istnieją przykłady użycia jednego preparatu, którego zastosowanie jest dwojakie: np. znakowanej radioizotopem ¹³¹I metajodobenzylguanidyny ([¹³¹I]-mIBG) wykorzystywanej w diagnostyce scyntygraficznej oraz leczeniu m.in. guzów chromochłonnych, czy też nerwiaka zarodkowego (*neuroblastoma*) [19].

Perspektywy rozwoju Teranostyki

Perspektywy rozwoju Teranostyki w Europie są wyjątkowo obiecujące, a RLT stanowić może fundament medycyny spersonalizowanej, która dostosowana jest do indywidualnych potrzeb chorych. Z uwagi na wysokie koszty Teranostyki, konieczność przeprowadzenia szeregu badań oraz prób klinicznych, jak również - odpowiedniego przygotowania placówek do wdrożenia terapii, czy

w końcu: opracowania standardów leczenia, rozwój Teranostyki w poszczególnych krajach Europy jest nierównomierny. Niemniej – nowe doniesienia naukowe sugerują jej przydatność i perspektywę istotnego rozwoju w najbliższych latach [20]. Należy zauważyć, że – pomimo ograniczeń dotyczących rejestracji i zatwierdzenia stosowania preparatów w Europie – znakomita większość odkryć i badań nad zastosowaniami Teranostyki prowadzona jest właśnie na tym kontynencie, przy czym proces rejestracji produktów odbywa się głównie dzięki FDA.

Obecnie, oprócz leków stosowanych w diagnostyce i leczeniu NET czy raka stercza, opracowywane są nowe ligandy oraz radiofarmaceutyki, mające na celu terapię innych rodzajów nowotworów, takich jak rak piersi, trzustki, glejaki oraz chłoniaki [18]. Szczególnie duże nadzieje pokłada się w protokołach terapeutycznych wykorzystujących emitery α oraz połączenie emiterów α i β . Przykładami nowych preparatów są: $[^{225}\text{Ac}]\text{Ac-PSMA-617}$, jak również $[^{212}\text{Pb}]\text{Pb-PSMA-617}$, $[^{213}\text{Bi}]\text{Bi-PSMA-617}$ [18,21]. W każdym z wymienionych przypadków, możliwe jest wdrożenie terapii po wykonaniu diagnostyki PET/CT ukierunkowanej na ocenę PSMA (w tym coraz częściej wymieniana w literaturze technika: $[^{18}\text{F}]\text{PSMA-007}$ PET/CT). Jednocześnie, trwają prace nad strategiami łączenia Teranostyki z immunoterapią, co ma zapewnić odpowiednią kwalifikację do leczenia oraz określenie potencjalnej skuteczności immunoterapii i ograniczenia jej toksyczności [18].

Dyskusja

Teranostyka, czyli połączenie diagnostyki i terapii, choć jest pojęciem znanym od dawna – właśnie teraz przechodzi szczególnie intensywny rozwój. W kontekście dziedziny medycyny nuklearnej, oprócz obserwowanego rozwoju technologicznego, to właśnie Teranostyka wydaje się być perspektywą, do której dążą współcześni badacze. Początkowo znana dzięki radiojodoterapii chorób tarczycy, Teranostyka oferuje dziś diagnostykę i leczenie licznych chorób nowotworowych, w tym: NET, raka gruczołu krokowego, a w dalszej perspektywie – raka sutka, chłoniaków (m.in. dzięki połączeniu z immunoterapią) i wielu innych rozpozną.

Wdrożenie Teranostyki w praktykę kliniczną wymaga spełnienia szeregu kryteriów, w tym: harmonizacji standardów diagnostyki i leczenia, zapewnienia środków finansowych i dostępności preparatów, jak również: stosownego przygotowania teoretycznego i praktycznego specjalistów zaangażowanych w Teranostykę. Niemniej, obecny rozwój radiochemii i radiofarmacji, jak również liczne, trwające badania oraz wzrastająca liczba doniesień naukowych przedstawiających skuteczność Teranostyki pozwalają przypuszczać, że w przyszłości, metoda ta stanie się elementem standardowego postępowania wobec chorych z rozpoznaniem szeregu schorzeń onkologicznych.

Wnioski

Dynamiczny rozwój Teranostyki, liczne badania oraz próby kliniczne sugerują, że Teranostyka może stać się jednym z najbardziej przydatnych protokołów diagnostyczno-terapeutycznych w przyszłości, prowadząc do rozwoju tzw. terapii spersonalizowanej celem maksymalizacji wysiłków na rzecz walki z szeregiem chorób onkologicznych.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Nie występuje/None

Etyka / Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Piśmiennictwo

- [1] Pandian, S. A. M., Murugan, R., Sahil S. M., and Sakthi, M. K., Harnessing the Power of Theranostic Materials for Combining Therapy and Diagnostics. *I-manager's Journal of Chemical Sciences*, 4(2), 1-7. January 2024. Doi: 10.26634/jchem.4.2.21102
- [2] Schwarz SW, Decristoforo C. US and EU radiopharmaceutical diagnostic and therapeutic nonclinical study requirements for clinical trials authorizations and marketing authorizations. *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2019 May 22;4(1):10. doi: 10.1186/s41181-019-0059-2. PMID: 31659486; PMCID: PMC6529498.
- [3] Radzina M, Saule L, Mamis E, Koester U, Cocolios TE, Pajuste E et al. Novel radionuclides for use in Nuclear Medicine in Europe: where do we stand and where do we go? *EJNMMI Radiopharm Chem*. 2023 Oct 12;8(1):27. doi: 10.1186/s41181-023-00211-5. PMID: 37823964; PMCID: PMC10570248.
- [4] Miederer M, Benešová-Schäfer M, Mamat C, Kästner D, Pretze M, Michler E et al. Alpha-Emitting Radionuclides: Current Status and Future Perspectives. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2024 Jan 8;17(1):76. doi: 10.3390/ph17010076. PMID: 38256909; PMCID: PMC10821197.
- [5] Aboagye EO, Barwick TD, Haberkorn U. Radiotheranostics in oncology: Making precision medicine possible. *CA Cancer J Clin*. 2023 May-Jun;73(3):255-274. doi: 10.3322/caac.21768. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36622841.
- [6] Jang A, Kendi AT, Sartor O. Status of PSMA-targeted radioligand therapy in prostate cancer: current data and future trials. *Ther Adv Med Oncol*. 2023 Mar 4;15:17588359231157632. doi: 10.1177/17588359231157632. PMID: 36895851; PMCID: PMC9989419.
- [7] Watabe T, Hirata K, Iima M, Yanagawa M, Saida T, Sakata A et al. Recent advances in theranostics and oncology PET: emerging radionuclides and targets. *Ann Nucl Med*. 2025 Sep;39(9):909-921. doi: 10.1007/s12149-025-02090-z. Epub 2025 Jul 27. PMID: 40717183; PMCID: PMC12378779.
- [8] Dadgar H, Pashazadeh A, Norouzbeigi N, Assadi M, Al-Balooshi B, Baum RP et al. Targeted radioligand therapy: physics and biology, internal dosimetry and other practical aspects during $^{177}\text{Lu}/^{225}\text{Ac}$ treatment in neuroendocrine tumors and metastatic prostate cancer. *Theranostics*. 2025 Mar 18;15(10):4368-4397. doi: 10.7150/thno.107963. PMID: 40225563; PMCID: PMC11984387.
- [9] Kolasińska-Ćwikła A. Radioligand therapy — personalized treatment for patients with neuroendocrine tumors. *Oncology in Clinical Practice*. 2023;19(2):101–109. doi:10.5603/OCP.2021.0043.
- [10] Bodei L, Herrmann K, Schöder H, Scott AM, Lewis JS. Radiotheranostics in oncology: current challenges and emerging opportunities. *Nat Rev Clin Oncol*. 2022 Aug;19(8):534-550. doi: 10.1038/s41571-022-00652-y. Epub 2022 Jun 20. PMID: 35725926; PMCID: PMC10585450.
- [11] Weber WA, Barthel H, Bengel F, Eiber M, Herrmann K, Schäfers M. What Is Theranostics? *J Nucl Med*. 2023 May;64(5):669-670. doi: 10.2967/jnumed.123.265670. Epub 2023 Apr 13. PMID: 37055220.
- [12] Hertz B. A tribute to Dr. Saul Hertz: The discovery of the medical uses of radioiodine. *World J Nucl Med*. 2019;18(1):8-12. doi:10.4103/wjnm.WJNM_107_18.
- [13] Lawal IO, Abubakar SO, Ndlovu H, Mokoala KMG, More SS, Sathekge MM. Advances in Radioligand Theranostics in Oncology. *Mol Diagn Ther*. 2024 May;28(3):265-289. doi: 10.1007/s40291-024-00702-4. Epub 2024 Mar 31. PMID: 38555542.

- [14] Andrea K. Miyahira and Howard R Soule, The History of Prostate-Specific Membrane Antigen as a Theranostic Target in Prostate Cancer: The Cornerstone Role of the Prostate Cancer Foundation. *Journal of Nuclear Medicine*, March 2022; 63(3):331-338. Doi:10.2967/jnumed.262997.
- [15] O'Keefe DS, Bacich DJ, Huang SS, Heston WDW. A Perspective on the Evolving Story of PSMA Biology, PSMA-Based Imaging, and Endoradiotherapeutic Strategies. *J Nucl Med*. 2018 Jul;59(7):1007-1013. doi: 10.2967/jnumed.117.203877. Epub 2018 Apr 19. PMID: 29674422; PMCID: PMC6910646.
- [16] O'Dorisio TM, Harris AG, O'Dorisio MS. Evolution of Neuroendocrine Tumor Therapy. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020 Apr;29(2):145-163. doi: 10.1016/j.soc.2019.11.002. PMID: 32151353; PMCID: PMC7702714.
- [17] Levine R., Krenning EP. Clinical history of the theranostic radionuclide approach to neuroendocrine tumours and other types of cancer: historical review based on an interview of Eric P. Krenning by Rachel Levine. *J Nucl Md*. 2017; (Suppl 2):3S-9S. doi:10.2967/jnumed.116.186502.
- [18] Burkett BJ, Bartlett DJ, McGarrah PW, Lewis AR, Johnson DR, Berberoğlu K, et al. A Review of Theranostics: Perspectives on Emerging Approaches and Clinical Advancements. *Radiol Imaging Cancer*. 2023 Jul;5(4):e220157. doi: 10.1148/rycan.220157. PMID: 37477566; PMCID: PMC10413300.
- [19] Ballinger JR. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol*. 2018 Nov;91(1091):20170969. doi: 10.1259/bjr.20170969.
- [20]] Merkel C, Whicher CH, Bomanji J, et al. Realising the potential of radioligand therapy: policy solutions for the barriers to implementation across Europe. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020 Jun;47(6):1335-1339. doi: 10.1007/s00259-020-04745-7. PMID: 32170345; PMCID: PMC7188707.
- [21] Barca C, Griessinger CM, Faust A, Depke D, Essler M, Windhorst AD, Devoogdt N, Brindle KM, Schäfers M, Zinnhardt B, Jacobs AH. Expanding Theranostic Radiopharmaceuticals for Tumor Diagnosis and Therapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Dec 22;15(1):13. doi: 10.3390/ph15010013.