

Praca poglądowa/Review paper

Teranostyka w Europie – współczesna terapia radioligandowa

Teranostics in Europe – contemporary radioligand therapy

Adriana Budnik¹, Agata Pietrzak^{1,2}

¹ Katedra i Zakład Elektromedycyny, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

² Zakład Medycyny Nuklearnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

Streszczenie

Teranostyka, czyli intensywnie rozwijający się protokół terapii radioligandowej, to połączenie diagnostyki i terapii. Teranostyka rozpoczęła się radiojodoterapią schorzeń tarczycy i obecnie stanowi jeden z najczęściej poruszanych przez badaczy wątków w literaturze naukowej dotyczącej medycyny nuklearnej. Teranostyka jest możliwa dzięki zastosowaniu takich preparatów radiofarmaceutycznych, które pozwalają ocenić postęp i leczyć chorobę.

Abstract

Theranostics, an intensively developing radioligand therapy protocol, combines diagnostic and therapy. Theranostics began with radioiodine treatment of thyroid disorders and today represents one of the most frequently discussed topics in scientific literature concerning nuclear medicine. Theranostics is made possible through the use of radiopharmaceuticals that enable both the assessment of disease progression and treatment.

Słowa kluczowe: medycyna nuklearna, onkologia, radiofarmaceutyki, terapia radioligandowa, Teranostyka

Keywords: nuclear medicine, oncology, radiopharmaceuticals, radioligand therapy, Theranostics

Adres do korespondencji

Adriana Budnik

Katedra i Zakład Elektromedycyny

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

adriana.budnik11@gmail.com

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 diagnostycznego – 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 emitерem 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 płamki 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-głównicowe). 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/ μ m (kiloelektrowolt/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 μ m - minimalizuje natomiast negatywny wpływ promieniowania na zdrowe tkanki, które otaczają guz [8]. Do emitentów 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 emitery β -. Charakteryzują się względnie niskim wskaźnikiem LET, wynoszącym około 0,2 keV/ μ m (zasięg: 2 do 12mm). Zdolność do penetracji głębszych struktur i większych objętości stanowi istotną zaletę tych radionuklidów, powodując tzw. „efekt sąsiedztwa”, umożliwiający napromienienie większych guzów [8,9].

Najczęściej stosowane radioizotopy, wykorzystywane przede wszystkim w diagnostyce to technet-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), 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 rozpoznaniem 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 swoiste 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* (¹¹¹In-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-pentetreotyd, 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 (rozsiany, 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}Ac]Ac-PSMA-617, jak również [^{212}Pb]Pb-PSMA-617, [^{213}Bi]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}F]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 rozpoznań. 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.

Bibliografia

- [1] Ataman F, Clemens K. E., Diwami M., and et. all, Radiotherapy in Palliative Cancer Care: Development and Implementation. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2012
- [2] Idasiak A., Galwas- Kliber K., Grządziel A., and el. All, Wdrożenie systemu CyberKnife z opcją śledzenia (trackingu) w radioterapii stereotaktycznej chory na raka płuca we wczesnym stopniach klinicznego zaawansowania. *Nowotwory*, 2011;61(6): 581-589
- [3] <https://www accuray.com/cyberknife/> [dostęp 28.04.2024]
- [4] Antypas C, Pantelis E. Ocena wydajności sterowanego obrazem zrobotyzowanego systemu radiochirurgii stereotaktycznej CyberKnife G4. *Phys Med Biol*. 2008;53(17):4697–718.
- [5] Timmerman, R. D. „An Overview of Hypofractionation and Introduction to This Issue of Seminars in Radiation Oncology. *Seminars in Radiation Oncology*, 18(4), 215-222, 2008.
- [6] Grimm J., LaCouture T. Croce R., and et. all Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy. Department of Radiation Oncology, Cooper University Hospital, 2011
- [7] Heron DE, Rajagopalan MS, Stone B, Burton S, Gerszten PC, Dong X, et al. Jednosesyjna i wielosesyjna radiochirurgia CyberKnife dla przerzutów kręgosłupa - doświadczenie Uniwersytetu w Pittsburghu i Uniwersytetu Georgetown. *J Neurosurg Spine*. 2012;17(1):11–8
- [8] Ju Z. Wang J., Zhang H., and el all, Dose fall-off during the treatment of thoracic spine metastasis with CyberKnife stereotactic body radiation therapy (SBRT). *Bosn J Basic Med Sci*. 2020;20(1):131-139
- [9] Gerszten P. C., Welch W., C., Cyberknife radiosurgery for metastatic spine tumors., *Neurosurg Clin N Am* 15 (2004) 491–50