

Praca poglądowa/Review paper

Radiofarmaceutyki stosowane w badaniach onkologicznych: przegląd

Radiopharmaceuticals used in oncology research: an overview

Monika Pławska¹, Witold Cholewiński^{1,2}

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

² Zakład Medycyny Nuklearnej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań

Streszczenie

Radiofarmaceutyki to leki, składające się zwykle z radioizotopu i ligandu, czyli nośnika biologicznego. Zastosowania preparatów radiofarmaceutycznych obejmują zarówno diagnostykę, jak i terapię, czy w końcu – rozwijającą się obecnie Teranostykę. Niniejsze opracowanie stanowi podsumowanie obecnego stanu wiedzy w zakresie zastosowań radiofarmaceutyków w onkologii.

Abstract

Radiopharmaceuticals are drugs that typically consist of a radioisotope and a ligand or some type of a biological carrier. Applications of radiopharmaceuticals include diagnostic imaging, therapy, and, ultimately, the emerging field of Theranostics. This article summarizes the current state of knowledge regarding the use of radiopharmaceuticals in oncology.

Słowa kluczowe: diagnostyka, medycyna nuklearna, onkologia, radiofarmaceutyki, terapia

Keywords: diagnosis, nuclear medicine, oncology, radiopharmaceuticals, therapy

Adres do korespondencji

Monika Pławska

Katedra i Zakład Elektroradiologii

Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

monikaplawska002@gmail.com

Wstęp

Radiofarmaceutyki odgrywają istotną rolę zarówno w diagnostyce, jak i leczeniu chorób nowotworowych. Historia ich zastosowania sięga początku lat 40. XX wieku, kiedy to w 1941 roku Saul Hertz po raz pierwszy zastosował leczenie niedoczynności tarczycy jodem-130 i 131 (¹³⁰I/¹³¹I), a rok później - w 1942 endokrynolog Samuel Seidlin wykorzystał ten izotop w leczeniu inwazyjnego raka tarczycy [1-2].

Preparaty radiofarmaceutyczne są złożone z radionuklidu oraz nośnika biologicznego, nazywanego ligandem lub wektorem, zależnie m.in. od zastosowania nośnika, może to być swoista cząsteczka ukierunkowująca, którą może być przeciwciało monoklonalne, białko, peptyd lub mała cząsteczka, która selektywnie wiąże się z komórkami nowotworowymi [3]. Zależnie od architektury preparatu i jego zastosowania, emitowane są cząstki

alfa, beta lub gamma o różnej energii, które po wnikięciu do komórki nowotworowej mogą prowadzić do uszkodzeń jej DNA, prowadząc do śmierci komórki w wyniku apoptozy i nekrozy lub emitują promieniowanie pozwalające na detekcję regionów o zwiększonej aktywności metabolicznej charakterystycznej dla komórek nowotworowych lub innych procesów patologicznych przykładowo stanów zapalnych [3]. Preparaty radiofarmaceutyczne mogą również powodować zmiany w mikrośrodkowisku guza np. hamowanie angiogenezy, co ma służyć wzmocnieniu efektu terapeutycznego [3-4]. Izotopy stosowane w radiofarmaceutykach diagnostycznych i terapeutycznych wykazują względnie krótki okres półtrwania. W radiofarmaceutykach diagnostycznych okres ten zazwyczaj mieści się w przedziale kilku godzin, natomiast w radiofarmaceutykach terapeutycznych wynosi zwykle kilka dni. Te, które służą kontroli jakości aparatury medycznej wymagają użycia radionuklidów o długim okresie półtrwania [5]. Obecnie preparaty radiofarmaceutyczne znajdują zastosowanie w Teranostyce, czyli odmianie terapii radioligandowej, w której istotne jest użycie preparatów umożliwiających zarówno diagnostykę, jak i terapię z uwagi m.in. na widmo energetyczne zastosowanych w preparacie radioizotopów [5].

Cel pracy

Niniejszy manuskrypt podsumowuje obecny stan wiedzy w zakresie zastosowania oraz charakterystyki radiofarmaceutyków wykorzystywanych w onkologii w kontekście zarówno diagnostyki, jak i terapii, czy w końcu – Teranostyki.

Material i metoda

W ramach niniejszej pracy dokonano przeglądu literatury naukowej dotyczącej radiofarmaceutyków wykorzystywanych w badaniach diagnostycznych oraz leczeniu nowotworów. Analizę przeprowadzono na podstawie wyników wyszukiwania w bazie PubMed. W wyniku wyszukiwania uzyskano 187 publikacji. Spośród nich do dalszej analizy wybrano 26 artykułów bezpośrednio związanych z tematyką zastosowania preparatów radiofarmaceutycznych w diagnostyce i terapii onkologicznej. Przegląd obejmował zagadnienia dotyczące mechanizmu działania radiofarmaceutyków, ich klasyfikacji według funkcji, rodzaju emitowanego promieniowania, typów cząsteczek ukierunkowujących, a także zastosowań klinicznych w diagnostyce obrazowej i leczeniu nowotworów.

Omówienie

Radiofarmaceutyki diagnostyczne i terapeutyczne: podział

Wyróżnia się dwie podstawowe grupy radiofarmaceutyków – radiofarmaceutyki diagnostyczne wykorzystywane w obrazowaniu i ocenie procesów fizjologicznych czy patologicznych oraz radiofarmaceutyki terapeutyczne, stosowane w leczeniu chorób nowotworowych i innych schorzeń wymagających celowanej terapii izotopowej. Diagnostyczne natomiast podzielić można na te, które stosowane są w scyntygrafii klasycznej (planarnej oraz objętościowej – ang. *single photon emission computed tomography*, SPECT) lub te, dedykowane technice pozytonowej tomografii emisyjnej – tomografii komputerowej (ang. *positron emission tomography – computed tomography*, PET-CT). Radiofarmaceutyki diagnostyczne służą ocenie procesów metabolicznych i podzielić je można na swoiste i nieswoiste. Swoiste służą ocenie wybranych procesów (np. obszarów hipoksji, podwyższonej proliferacji). Nieswoiste natomiast umożliwiają ocenę szeregu procesów. Użycie obu wiąże się zarówno z ograniczeniami, jak i zaletami metody. Ograniczeniem może być niska czułość i swoistość metody w ocenie wybranych jednostek (nieswoiste) lub wąski zakres zastosowań (swoiste). Zaletą jest możliwość doboru preparatu do wskazania klinicznego w sposób gwarantujący możliwie najwyższą czułość i swoistość techniki radioizotopowej [6-7]. Przykładem szeroko stosowanego radiofarmaceutyku nieswoistego jest 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glukoza ([¹⁸F]FDG) [6-7]. Dedykowany metodzie PET-CT radiofarmaceutyk [¹⁸F]FDG wykorzystywany jest w detekcji, ocenie stopnia zaawansowania, planowaniu leczenia (chirurgii, chemioterapii, radioterapii), ocenie skuteczności terapii, ocenie wznowy licznych jednostek chorobowych. Niemniej, pomimo szeregu zastosowań, badanie [¹⁸F]FDG PET-CT wykazuje ograniczoną czułość i swoistość w ocenie różnicowej zmian łagodnych i złośliwych, jako, że radiofarmaceutyk wykazuje wzmocniony wychwyt także w obszarach zapalnych (także pooperacyjnych, co narzuca konieczność zachowania 8. tygodniowego odstępu po interwencji chirurgicznej, jak również chemioterapii czy napromieniania) [6-7]. Radiofarmaceutykiem swoistym jest natomiast preparat znakowany radioizotopem galu-68 (⁶⁸Ga), służący ocenie PET-CT swoistego

antygeny błony komórkowej prostaty (ang. *gallium-68-labelled prostate-specific membrane antigen, peptide-11*, [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11) stosowany w diagnostyce raka prostaty jak i technetowy kompleks metoksyizobutyloizonitrylu (ang. *technetium methoxyisobutylisonitrile*, [^{99m}Tc]Tc-MIBI) stosowany w ocenie perfuzji mięśnia sercowego czy nowotworów przytarczyc lub sutka [8-9].

Preparaty radiofarmaceutyczne o działaniu terapeutycznym wprowadzane są w obręb guza lub ogólnoustrojowo (np. Teranostyka) celem zniszczenia komórek patologicznych i oszczędzenia zdrowych. Przykładem radioligandu stosowanego w terapii jest znakowany radioizotopem lutetu-177 (¹⁷⁷Lu) lub aktynu-225 (²²⁵Ac) ligand PSMA-617([¹⁷⁷Lu]Lu-PSMA-617, [²²⁵Ac]Ac-PSMA-617) wykorzystywane w leczeniu chorych z rozpoznaniem inwazyjnym, opornym na kastrację raka stercza (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) [10-12]. Innym przykładem jest radiojod, a przede wszystkim jod-131 (¹³¹I), wykorzystywany zarówno w leczeniu nadczynności tarczycy, jak i nowotworów tarczycy dzięki zdolności fizjologicznego wychwytu jodu przez komórki tarczycy [13]. W terapii celowanej istotną rolę odgrywają również radiofarmaceutyki oparte na lutecie-177 (¹⁷⁷Lu), w tym ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE stosowany w leczeniu guzów neuroendokrynnych [14]. Ważnym klinicznie lekiem pozostaje także chlorek radu-223 ([²²³Ra]RaCl₂), stosowany w leczeniu przerzutów do kości w przebiegu raka prostaty [5]. Powyższe przykłady ilustrują różnorodność terapii radionuklidowych, w których rodzaj promieniowania oraz selektywność nośnika decydują o zastosowaniu klinicznym.

Preparat	Zastosowanie	Emitowana cząstka	Ligand	Technika
[¹⁸ F]FDG	Diagnostyka	β ⁺ , γ	analog glukozy	PET-CT
[⁶⁸ Ga]Ga-PSMA-11	Diagnostyka	β ⁺ , γ	inhibitor PSMA	PET-CT
[¹⁷⁷ Lu]Lu-PSMA-617	Terapia	β ⁻ , γ	inhibitor PSMA	Terapia celowana
[²²⁵ Ac]Ac-PSMA-617	Terapia	α	inhibitor PSMA	Terapia celowana
[^{99m} Tc]Tc-MIBI	Diagnostyka	γ	izonitryl 2-metoksyizobutyłu	SPECT

Tabela 1. Charakterystyka wybranych radiofarmaceutyków (opracowanie własne na podstawie źródeł: [6-12])

Legenda:

β⁺ – promieniowanie beta plus
β⁻ – promieniowanie beta minus
γ – promieniowanie gamma
α – promieniowanie alfa

Mechanizm działania i zastosowania radiofarmaceutyków - przykłady

Najczęściej stosowanym radiofarmaceutykiem diagnostycznym jest analog glukozy [¹⁸F]FDG. Po podaniu dożylnym zostaje wychwycony przez komórki nowotworowe za pomocą transporterów glukozy np. GLUT1, przenikając przez błonę komórkową drogą transportu aktywnego. Podwyższony wychwyt radiofarmaceutyku, oceniany w badaniu PET-CT poprzez określenie wielkości parametru dedykowanego technice – Standaryzowanej wartości wychwyty (ang. *Standardized Uptake Value*, SUV) może świadczyć o toczącym się procesie patologicznym lub zapalnym. Obecnie, technika [¹⁸F]FDG PET-CT jest metodą z wyboru m.in. w diagnostyce nowotworów złośliwych regionu głowy i szyi [6-7]. Poprzez zwiększoną aktywność metaboliczną komórek nowotworowych dochodzi do podwyższonego wychwyty i zatrzymywania [¹⁸F]FDG, co prowadzi do zgromadzenia się jego dużej ilości w komórce i generowania sygnału w badaniu PET i PET/CT [6-7]. Warto również wspomnieć o [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11, który po podaniu pacjentowi wnika do wnętrza komórek raka prostaty, co umożliwia jego detekcję za pomocą techniki PET-CT [8]. W diagnostyce raka piersi podczas

tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu - SPECT stosuje się kationowy związek technetu [^{99m}Tc]Tc-MIBI, który łatwo przenika przez błony komórkowe. Po wnikięciu do komórki gromadzi się w mitochondriach, gdzie jest utrzymywany dzięki gradientowi potencjału błonowego. Wzmożona akumulacja preparatu może być widoczna w tkankach nowotworowych podczas badania SPECT [9].

Terapia radiofarmaceutyczna polega na ukierunkowanym dostarczaniu radionuklidów do komórek nowotworowych w celu ich zniszczenia przy minimalnym uszkodzeniu tkanek zdrowych. Skuteczność leczenia zależy od rodzaju emitowanego promieniowania, jego zasięgu oraz biodystrybucji preparatu. Emitery β charakteryzują się stosunkowo dużym zasięgiem (0,2–12 mm), co jest korzystne w leczeniu guzów większych rozmiarów [15]. Przykładowo, ^{90}Y (zasięg ok. 12 mm) stosuje się w większych zmianach, a ^{177}Lu (ok. 2 mm) w mniejszych [15]. Emitery α mają krótki zasięg (<0,1 mm) i wysoki LET, co prowadzi do licznych pęknięć i uszkodzeń DNA, niezależnych od cyklu komórkowego i natlenienia, co czyni je skutecznymi również w nowotworach opornych na leczenie promieniowaniem β i γ oraz niektórymi lekami chemioterapeutycznymi [16]. Elektrony Augera, emitowane m.in. przez ^{111}In , ^{67}Ga i ^{99m}Tc , mają bardzo niską energię, ale lokalna depozycja energii jest wysoka, co może prowadzić do śmierci komórki w przypadku lokalizacji w jądrze [17]. Promieniowanie α wywołuje liczne, trudne do naprawy pęknięcia DNA, prowadząc do śmierci komórkowej lub trwałych mutacji, natomiast promieniowanie β w wysokich dawkach generuje uszkodzenia przewyższające zdolności naprawcze komórki, a w niskich i średnich dawkach część z nich może zostać naprawiona [18]. Elektrony Augera powodują liczne uszkodzenia DNA na mikroskopowym dystansie, co zwiększa ryzyko niestabilności genetycznej komórek nowotworowych [18]. Dodatkowo obserwuje się tzw. Efekt bystander (ang. bystander effect), polegający na tym, że sygnały przekazywane z komórek napromieniowanych mogą wywołać uszkodzenia również w komórkach sąsiednich, które nie zostały napromieniowane. Zjawisko to może prowadzić m.in. do zahamowania proliferacji, pęknięć DNA, aberracji chromosomowych oraz zatrzymania cyklu komórkowego [18].

Kontrola jakości radiofarmaceutyków diagnostycznych oraz terapeutycznych

Radiofarmaceutyki diagnostyczne i terapeutyczne to leki, których jakość musi być dokładnie kontrolowana i spełniać wymagania Pharmacopei Europejskiej jak i zalecenia z przewodnika EDQM z 2018 roku [19]. Kontrolowana jest sterylność, obecność endotoksyn bakteryjnych, czystość radionuklidowa i radiochemiczna, stabilność preparatu oraz walidacje metod analitycznych. Obecność endotoksyn oceniana jest za pomocą metody BET lub testu pirogenów, przy czym dopuszczalne limity wynoszą zwykle 2,5 IU na kilogram masy ciała [19]. Czystość radionuklidowa informuje, jaki procent wszystkich obecnych izotopów stanowi ten właściwy, a czystość radiochemiczna jest używana w celu sprawdzenia czy radionuklid występuje w odpowiedniej formie chemicznej [19]. Walidacja metod analitycznych obejmuje identyfikację radionuklidu, kontrole zanieczyszczeń oraz dokładny pomiar radioaktywności [19]. Z uwagi na krótki okres półtrwania wielu preparatów radiofarmaceutycznych, pełny test sterylności przed podaniem nie jest zawsze możliwy do przeprowadzenia. Z tego powodu zezwala się na użycie preparatów w procedurach klinicznych jeszcze przed zakończeniem pełnej kontroli jakości, bez ryzyka dla pacjenta [19].

Perspektywy zastosowań radiofarmaceutyków – rozwój technologii, nowe radiofarmaceutyki

Zdaniem autorów [16,20,21] przyszłością medycyny nuklearnej jest Teranostyka, a tej – ukierunkowana zakładającą zastosowanie wyłącznie emiterów α terapia α (ang. *target alpha therapy*, TAT). Wykorzystywane są emitery promieniowania α , które mogą być ukierunkowane na receptory preferencyjnie występujące na powierzchni komórek nowotworowych. Radionuklidy te zazwyczaj są połączone z cząsteczką ukierunkowującą, co umożliwia selektywne ukierunkowanie na guzy nowotworowe. Izotopy te to między innymi aktyn-225 (^{225}Ac), ołów-212 (^{212}Pb) oraz astat-211 (^{211}At). Szczególne zainteresowanie budzą cele terapeutyczne takie jak PSMA w raku gruczołu krokowego oraz receptor somatostatyny typu 2 (ang. *Somatostatin Receptor Type 2*, SSTR2) w guzach neuroendokrynnych [20]. Terapia emiterami beta pozostaje kluczowym elementem Teranostyki, zwłaszcza w leczeniu guzów neuroendokrynnych oraz mCRPC. Obiecującym izotopem jest Terbium-161 (^{161}Tb), który łączy właściwości beta emitera z emisją elektronów Augera. Takie połączenie umożliwia skuteczne uszkodzenia DNA zarówno w większych guzach, jak i w pojedynczych komórkach nowotworowych, co przewyższa po tym względem terapię za pomocą ^{177}Lu [21]. Kolejnym kierunkiem rozwoju medycyny nuklearnej jest terapia mieszana alfa-beta, łącząca zalety emitera α oraz β . W terapii tej można zastosować połączenie emitera α np. aktynu-225 z emitorem β np. Lutet-177. Dzięki temu połączeniu możliwe

są silne, lokalne uszkodzenia DNA komórek nowotworowych za pomocą promieniowania α , przy jednoczesnym szerszym zasięgu dzięki promieniowaniu β . Przykładem takiego podejścia jest terapia łącząca zastosowanie ^{225}Ac -PSMA-617 z ^{177}Lu -PSMA-617, stosowana u pacjentów z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego odpornym na standardową terapię ^{177}Lu -PSMA-617 [22]. Badania pilotażowe wykazały, że jedna sesja terapii może doprowadzić do spadku wskaźnika PSA o ponad 50% przy zachowaniu niskiej toksyczności i ograniczeniu występowania u pacjentów ciężkiej kserostomii, co znacznie poprawia jakość życia pacjentów [22].

Rozwój medycyny nuklearnej to nie tylko zdobycze współczesnych radiofarmakologii i radiochemii, ale także - inżynierii, informatyki, technologii materiałowej i wielu innych. Ewolucja ta doprowadziła do wyodrębnienia nowoczesnych skanerów do badań scyntygrafii konwencjonalnej (planarna, SPECT), jak również – gammakamer PET-CT (cyfrowe, LaFOV – kamery do obrazowania całego ciała z długim polem obrazowania) [23-24]. Nowoczesne gammakamery 12-głowicowe umożliwiające skanowanie SPECT z wysoką precyzją w porównaniu z poprzednią generacją (np. dwugłowicowymi) stanowią niewątpliwą szansę dla rozwoju badań z zastosowaniem radioizotopów o niższej energii (np. wspomniany już $^{99\text{m}}\text{Tc}$). Nowoczesne kamery PET-CT natomiast, znacząco skracają czas badania, oferują możliwość zastosowania bardziej szczegółowych i precyzyjnych rekonstrukcji obrazów, umożliwiając zastosowanie radiofarmaceutyków o krótszym czasie półrozpadu, jak również - podnosząc czułość i swoistość techniki PET-CT w ocenie szeregu jednostek chorobowych [25]. Ewoluuująca technika pozytonowej tomografii emisyjnej – magnetycznego rezonansu jądrowego (PET-MRI), choć wymaga doskonalenia, może być w przyszłości szczególnie przydatna w ocenie chorób ośrodkowego układu nerwowego, serca, jak również chorób stercza czy guzów ginekologicznych [26].

Dyskusja

Analiza obecnego stanu wiedzy wskazuje, że radiofarmaceutyki odgrywają istotną rolę w diagnostyce i terapii onkologicznej. Radiofarmaceutyki diagnostyczne, takie jak ^{18}F FDG oraz ^{68}Ga Ga-PSMA-11 pozwalają na wykrycie zmian nowotworowych, ocenę stopnia zaawansowania choroby oraz monitorowanie skuteczności leczenia, a radiofarmaceutyki terapeutyczne między innymi ^{177}Lu Lu-PSMA-617 czy ^{225}Ac Ac-PSMA-617 umożliwiają selektywne niszczenie komórek nowotworowych przy minimalnym wpływie na zdrowe tkanki. Rozwój Teranostyki, a szczególnie terapii przy pomocy emiterów alfa, beta czy kombinacji alfa-beta, zwiększa skuteczność leczenia, jednocześnie ograniczając toksyczność oraz uszkodzenia tkanek zdrowych u pacjentów onkologicznych. Nowoczesne systemy SPECT i PET-CT poprawiają czułość jak i precyzję diagnostyki, skracają czas badania oraz umożliwiają zastosowanie radiofarmaceutyków o krótszym czasie półtrwania. Rozwijający się PET-MRI może w przyszłości być kluczowym elementem diagnostyki pacjentów z uwagi na polepszenie precyzji diagnostyki zmian nowotworowych układu nerwowego, serca czy narządów miednicy

Wnioski

Radiofarmaceutyki stanowią istotny element współczesnej diagnostyki i terapii onkologicznej, jak również – przedmiot licznych badań naukowych. Obecny postęp technologiczny w zakresie aparatury medycznej oraz poszerzająca się liczba wskazań do wdrożenia Teranostyki w postępowanie wobec chorych onkologicznie stanowią niewątpliwie kierunek i obiecującą perspektywę dla rozwijającej się medycyny nuklearnej.

Piśmiennictwo:

- [1] Fahey F, Grant F. Celebrating eighty years of radionuclide therapy and the work of Saul Hertz. *J Appl Clin Med Phys* 2021;22:4-10.
- [2] Ehrhardt JD Jr, Güleç S. A review of the history of radioactive iodine theranostics: the origin of nuclear ontology. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2020;29(3):88-97.
- [3] Varghese T, John A, Mathew J. Revolutionizing cancer treatment: The role of radiopharmaceuticals in modern cancer therapy. *Precis Radiat Oncol* 2024;8:145-152.
- [4] Gillings N, Hjelstuen O, Ballinger J, Behe M, Decristoforo C, Elsinga P i in. Guideline on current good radiopharmacy practice (cGRPP) for the small-scale preparation of radiopharmaceuticals. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2021;6:8.
- [5] Zhang S, Wang X, Gao X, Chen X, Li L, Li G i in. Radiopharmaceuticals and their applications in medicine. *Signal Transduct Target Ther* 2025;10(1):1.
- [6] Trägårdh M, Møller N, Sørensen M. Methodologic considerations for quantitative ^{18}F -FDG PET/CT studies of hepatic glucose metabolism in healthy subjects. *J Nucl Med.* 2015;56:1366-1371.
- [7] Patching SG. Roles of facilitative glucose transporter GLUT1 in [^{18}F]FDG positron emission tomography (PET) imaging of human diseases. *J Diagn Imaging Ther* 2015;2:30-102.
- [8] Wang Y, Shao G, Wu J, Cui C, Zang S, Qiu F i in. Preparation of ^{68}Ga -PSMA-11 with a Synthesis Module for Micro PET-CT Imaging of PSMA Expression during Prostate Cancer Progression. *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018:8046541.
- [9] Cacko M, Jóźwik-Plebanek K, Wnuk J, Tere-sińska A. Incidental finding of [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]Tc-MIBI uptake in a post-radiotherapy breast without recurrence of cancer. *Nucl Med Rev Cent East Eur* 2023;26(0):156-157.
- [10] Hofman MS, Iravani A. Gallium-68 Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging. *PET Clin* 2017;12:219-234.
- [11] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T i in. [^{177}Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-833.
- [12] Yadav MP, Ballal S, Bal C, Sahoo RK, Damle NA, Tripathi M i in. Efficacy and safety of ^{177}Lu -PSMA-617 radioligand therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer patients. *Clin Nucl Med* 2020;45(1):19-31.
- [13] Sun Y-Q, Sun D, Zhang X, Zhang Y-Q, Lin Y-S. Radioiodine adjuvant therapy in differentiated thyroid cancer: An update and reconsideration. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2022;13:994288.
- [14] Das S, Al-Toubah T, El-Haddad G, Strosberg J i in. ^{177}Lu -DOTATATE for the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2019;13(11):1023-1031.
- [15] Bolcaen J, Kleynhans J, Nair S, Verhoeven J, Goethals I, Sathekge M i in. A perspective on the radiopharmaceutical requirements for imaging and therapy of glioblastoma. *Theranostics* 2021;11(16):7911-7947.
- [16] Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F i in. An overview of targeted alpha therapy with ^{225}Ac and ^{213}Bi . *Curr Radiopharm* 2018;11(3):200-208.
- [17] Ku A, Facca VJ, Cai Z, Reilly RM i in. Auger electrons for cancer therapy — a review. *EJNMMI Radiopharm Chem* 2019;4(1):27.
- [18] Monfared YK, Heidari P, Klempner SJ, Mahmood U, Parikh AR, Hong TS i in. DNA Damage by Radiopharmaceuticals and Mechanisms of Cellular Repair. *Pharmaceutics* 2023;15(12):2761.
- [19] European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare. Guide for the elaboration of monographs on radiopharmaceutical preparations. Strasbourg: EDQM; 2018.
- [20] Jang A, Kendi AT, Johnson GB, Halfdanarson TR, Sartor O. Targeted alpha-particle therapy: a review of current trials. *Int J Mol Sci* 2023;24:11626.
- [21] Westerbergh F, van der Meulen NP, Müller C, Grings A, Ritt P, Bernhardt P. Quantitative terbium-161 SPECT/CT imaging: demonstrating the feasibility of image-based dosimetry and highlighting pitfalls. *EJNMMI Res* 2025;15(1):13.
- [22] Khreish F, Ebert N, Ries M, Maus S, Rosar F, Bohnenberger H i in. ^{225}Ac -PSMA-617/ ^{177}Lu -PSMA-617 tandem therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: pilot experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:721-728.
- [23] Cheng Z, Chen P, Yan J. A review of state-of-the-art resolution improvement techniques in SPECT imaging. *EJNMMI Phys* 2025;12:9.

- [24] Alberts I, Sari H, Mingels C, Afshar-Oromieh A, Pyka T, Shi K i in. Long-axial field-of-view PET/CT: perspectives and review of a revolutionary development in nuclear medicine based on clinical experience in over 7000 patients. *Cancer Imaging* 2023;23:28.
- [25] Schaefferkoetter J, Shah V, Hayden C, Prior JO, Zuehlsdorff S. Deep learning for improving PET/CT attenuation correction by elastic registration of anatomical data. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50:2292-2304.
- [26] Olin AB, Hansen AE, Rasmussen JH, Jakoby B, Berthelsen AK, Ladefoged CN i in. Deep learning for Dixon MRI-based attenuation correction in PET/MRI of head and neck cancer patients. *EJNMMI Phys* 2022;9:20.

Tabele i ryciny

Tabela 1. Charakterystyka wybranych radiofarmaceutyków (opracowanie własne na podstawie źródeł: [6-12])