

# NUKLEARNA MEDICINA: TERANOSTIKA KOT URESNIČENA VIZIJA

Doc. dr. Luka Ležaić, dr. med.

Klinika za nuklearno medicino, UKC Ljubljana

---

## **Povzetek**

Pred desetimi leti je bila teranostika v onkologiji predvsem obetaven koncept. Uporaba enake biološke tarče za diagnostične in terapevtske namene je bila uveljavljena pri diferenciranem karcinomu ščitnice in pri nekaterih nevroendokrinih neoplazmah (NEN), medtem ko je bila širša uporaba v rutinski klinični praksi še omejena. V zadnjem desetletju pa se je razvoj nuklearne medicine odvijal hitreje, kot je bilo pričakovati. Peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT) pri NEN in z ligandi za prostato specifičnega membranskega antigena (PSMA) usmerjeno radiologandno terapijo (PRLT) pri karcinomu prostate sta postali standardni obliki zdravljenja. Molekularno slikanje ni več le diagnostična metoda, temveč vse bolj služi kot biološki označevalec za izbiro zdravljenja, napoved odziva, oceno prognoze in spremljanje heterogenosti bolezni.

Nekatere napovedi izpred desetih let so se tako v celoti uresničile. Druge – predvsem na področju radiomike, umetne inteligence in individualizirane dozimetrije – so se razvijale počasneje. Hkrati so se odprla nova vprašanja, ki jih leta 2016 še nismo dovolj jasno prepoznali: pomen intra- in intertumske heterogenosti, potreba po »multitracer« pristopu in omejitve standardiziranih odmerkov ter terapevtskih shem pri sistemski radioligandni terapiji (RLT).

V prihodnjem desetletju bo razvoj teranostike verjetno usmerjen v nova beta- in alfa-sevalce, individualizirano dozimetrijo, kombinacije RLT z drugimi onkološkimi zdravljenji ter uporabo umetne inteligence in radiomike za izbiro in sledenje bolnikov. Teranostika je danes uresničena vizija, vendar hkrati šele začetek resnično individualizirane onkologije.

## **Uvod**

Leta 2016 je bilo mogoče v nuklearni medicini prepoznati več razvojnih smeri, ki so nakazovale pomembno spremembo v obravnavi onkoloških bolnikov. V ospredju so bili novi radiofarmaki za pozitronsko emisijsko tomografijo (PET), razvoj molekularnih slikovnih bioloških označevalcev, vse večji pomen heterogenosti onkološke bolezni ter

koncept teranostike, pri katerem ista biološka tarča omogoča diagnostiko in zdravljenje.

Takrat je bila večina teh pristopov še omejena na akademske ustanove in zgodnje klinične raziskave; danes je položaj bistveno drugačen. Nuklearna medicina je postala pomemben del bolniku prilagojene, precizne onkologije, saj omogoča ne le prikaz razširjenosti bolezni, temveč tudi opredelitev njene biologije in-vivo, izbiro ustreznega zdravljenja in spremljanje odgovora nanj.

### **Katere napovedi so se uresničile?**

Teranostika kot standard zdravljenja

Najpomembnejša sprememba v zadnjem desetletju je gotovo prehod teranostike iz raziskovalnega koncepta v rutinsko klinično prakso. Peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT) z [<sup>177</sup>Lu]Lu-DOTATATE je po objavi raziskave NETTER-1 postala standard zdravljenja pri dobro diferenciranih (gradus 1 do 2) metastatskih neuroendokrinih neoplazmah (NEN) s primerno izraženostjo somatostatskih receptorjev (SSTR). Uveljavila se je v drugi liniji zdravljenja po odpovedi »hladnih« analogov somatostatina. Raziskava NETTER-2 je potrdila učinkovitost PRRT tudi v prvi liniji zdravljenja pri bolnikih s slabše diferencirano metastatsko NEN (gradus 2 in 3). Podobno je zdravljenje z [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 (PSMA-usmerjena radioligandna terapija, PRLT) pri metastatskem kastracijsko odpornem raku prostate (mKORP) po raziskavah VISION in TheraP postalo del mednarodnih priporočil kot zdravljenje tretjega reda, po odpovedi hormonskega zdravljenja in kemoterapije s taksani. Rezultati raziskave PSMAfore nakazujejo učinkovitost PRLT pri mKORP tudi pred zdravljenjem s taksani, namesto menjave novejših antiandrogenov. Novejše raziskave pa kažejo na širitev indikacij v metastatsko hormonsko občutljivo bolezen.

Teranostika v sklopu radioligandnega zdravljenja (RLT) je tako postala ena prvih oblik resnično tarčnega systemskega zdravljenja v onkologiji. Izbira bolnikov temelji na izraženosti tarče pri molekularnem slikanju, zdravljenje pa je usmerjeno prav v tista tumorska tkiva, ki tarčo izražajo.

Molekularno slikanje kot biološki označevalec

Leta 2016 je bilo pričakovati, da bodo PET radiofarmaki postopoma presegli zgolj diagnostično vlogo in postali biološki označevalci. Ta napoved se je v veliki meri uresničila. Danes PET in SPECT (enofotonska emisijska tomografija, ki jo opravimo po prejetem odmerku RLT, saj emisija radionuklida lutecija-177 [<sup>177</sup>Lu] vključuje okoli 10 % fotonov z energijo, primerno za nuklearnomedicinsko slikanje) ne služita več samo postavitvi diagnoze ali zamejitvi bolezni, temveč tudi oceni prognoze, napovedi odziva na zdravljenje in izbiri terapije.

Pri NEN je prisotnost presnovne aktivnosti in s tem slabše diferenciranosti (ter višje agresivnosti) bolezn, ki jo prikažemo s pozitivnim izvidom PET s fluorodeoksiglukoza ( $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ , FDG PET), povezana s slabšo prognozo in slabšim odgovorom na PRRT. Primerljivo pri raku prostate prisotnost FDG pozitivnih in PSMA negativnih lezij napoveduje slabši izid zdravljenja z ligandi PSMA. Tudi pri drugih malignomih, kot so rak dojk, limfomi ali gliomi, postaja uporaba specializiranih radiofarmakov vse pomembnejša pri oceni bioloških značilnosti bolezn.

**Večsledilni pristop in heterogenost bolezn**

Ena ključnih idej izpred desetih let je bila uporaba različnih radiofarmakov za prikaz različnih bioloških lastnosti tumorja. V zadnjem desetletju se je jasno izkazalo, da ena sama preiskava pogosto ne zadostuje. Številni tumorji so biološko heterogeni in vsebujejo lezije z različno stopnjo diferenciacije, proliferacije ali izraženosti receptorjev.

Najboljši primer so NEN, pri katerih kombinacija SSTR PET in FDG PET omogoča bistveno natančnejšo napoved prognoze kot katera koli posamezna preiskava. Podobno velja pri raku prostate, kjer kombinacija PSMA PET in FDG PET vse pogosteje pomaga pri izbiri bolnikov za zdravljenje in pri veliki večini akademskih ustanov predstavlja standardni pristop.

**Katere napovedi se niso uresničile v pričakovanem obsegu?**

Individualizirana dozimetrija in RLT

Pred desetimi leti se je zdelo verjetno, da bo individualizirano odmerjanje na osnovi dozimetrije postalo pomemben del RLT. Kljub velikemu napredku na področju kvantitativnega slikanja in programske opreme večina ustanov še vedno uporablja standardizirane odmerke in terapevtske sheme, modifikacija slednjih pa je večinoma posledica toksičnosti med RLT.

Razlogov za to je več. Dozimetrija je časovno zahtevna, potrebuje dodatno slikanje in še vedno nima enotno opredeljenih mejnih vrednosti za kritične organe in tumorska tkiva; slednje še vedno temeljijo na izkušnjah iz radioterapije. Tako aplicirane aktivnosti, število odmerkov in mejne vrednosti absorbiranih doz za kritične organe ne ustrezajo radiobiologiji RLT. V prihodnje bo prav področje individualizirane dozimetrije – najverjetneje kot orodje za opredelitev toksičnosti RLT – eno ključnih področij razvoja resnično individualizirane, radiobiologiji prilagojene RLT.

## Radiomika in umetna inteligenca

Velika pričakovanja so bila povezana tudi z radiomiko, torej analizo slikovnih podatkov za pridobivanje parametrov heterogenosti, ki bi lahko napovedovali biologijo tumorja in odgovor na zdravljenje. Čeprav je bilo na tem področju objavljenih veliko raziskav, se radiomika še ni uveljavila kot rutinsko klinično orodje.

Podobno velja za umetno inteligenco. Avtomatska segmentacija, kvantifikacija tumorske obremenitve in modeli za napoved odgovora na zdravljenje se hitro razvijajo, vendar so za zdaj še večinoma omejeni na raziskovalno okolje.

### **Katere poti razvoja so bile leta 2016 spregledane?**

Pomembna spregledana tema je bila intra- ter intertumorska heterogenost. V zadnjem desetletju se je pokazalo, da lahko različne lezije pri istem bolniku tarčo (ponekod celo več njih) izražajo različno in se različno odzivajo na zdravljenje. Prav ta heterogenost verjetno pojasnjuje, zakaj nekateri bolniki kljub navidezno ustrezni izraženosti tarče ne dosežejo pričakovanega odziva.

Drugo pomembno področje je kombiniranje RLT z drugimi oblikami zdravljenja. Potekajo raziskave v kombinaciji RLT in imunoterapije, kemoterapije, zaviralcev PARP in radiosenzitizerji. Možno je, da bo prihodnost teranostike v njenem vključevanju v širše onkološke strategije.

### **Pogled v prihodnost**

Naslednje desetletje bo verjetno zaznamovalo več vzporednih razvojnih smeri. Ena od njih je uporaba novih beta-sevalcev, katerih emisija vsebuje tudi Augerjeve elektrone (kot terbij-161,  $^{161}\text{Tb}$ ) ter alfa-sevalcev, kot sta aktinij-225 ( $^{225}\text{Ac}$ ) in bizmut-213 ( $^{213}\text{Bi}$ ); obe možnosti omogočata bistveno (do 1000-krat) višjo gostoto ionizacije (in s tem povzročene biološke škode) na bistveno bolj omejenem prostoru. Na ta način bi lahko presegli nekatere omejitve beta-sevalcev, vendar pa omejen doseg obenem pomeni zahteven postopek izbire ustreznih tarč.

Pomemben razvoj bo potekal tudi na področju prilagajanja zdravljenja posameznemu bolniku. Namesto standardiziranih odmerkov in terapevtskih shem bomo verjetno vse bolj uporabljali prilagojene aktivnosti, ustrezno število ciklov, odločitve pa sprejemali na podlagi bioloških značilnosti posameznih lezij.

Vse večji pomen bodo imeli »multi-tracer« pristopi. Pri številnih boleznih bo verjetno standardna kombinacija dveh ali več radiofarmakov, ki bodo skupaj omogočili boljšo oceno (»in-vivo« fenotipizacijo) biologije bolezni in ustreznjšo izbiro zdravljenja.

Končno lahko pričakujemo, da bodo umetna inteligenca, radiomika in avtomatizirana analiza molekularne slikovne diagnostike postale pomemben del rutinske obravnave. Njihova vloga bo predvsem v kvantifikaciji tumorskega bremena, prepoznavanju heterogenosti in napovedovanju odziva na zdravljenje.

## Zaključek

Razvoj nuklearne medicine v zadnjem desetletju je v veliki meri potrdil napovedi iz leta 2016. Teranostika se je iz obetavne ideje razvila v eno ključnih področij sodobne onkologije. Molekularno slikanje danes ne predstavlja več le diagnostične metode, temveč pomembno orodje za izbiro zdravljenja in sledenje zdravljenja.

Hkrati pa ostajajo številna odprta vprašanja; največji izziv ni več dokazati, da teranostika deluje, temveč razumeti, kako jo optimalno uporabiti. Prava prihodnost nuklearne medicine zato ni le v novih radiofarmakih, temveč predvsem v resnično individualizirani obravnavi bolnika.

## Viri in literatura

1. Ballal S, Yadav MP, Bal C, et al. Broadening horizons with 225Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to 177Lu-DOTATATE PRRT: first clinical experience on the efficacy and safety. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47(4):934-946.
2. Demirci RA, Ghodsi A, Gulati R, et al. PET-Based TheraP Eligibility and Outcomes of VISION-Eligible Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Who Received (177)Lu-PSMA-617: Importance of (18)F-FDG-Avid Discordant Findings. *J Nucl Med* 2025;66(1):47-53.
3. Grkovski M, Krebs SS, O'Donoghue JA, et al. Lesion Absorbed Dose-Response Relationship in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Undergoing [177Lu]Lu-PSMA-617 Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 2025;66(10):1622-1630.
4. Herrmann K, Schöder H, Lewis JS, et al. Radiotheranostics: a roadmap for future development. *Lancet Oncol* 2024; 25: e321-33.
5. Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabelled somatostatin analogues. *Neuroendocrinology* 2017; 105: 295-309.
6. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer

- (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021; 397: 797-804.
7. Kratochwil C, Fendler WP, Eiber M, et al. Joint EANM/SNMMI procedure guideline for the use of (177)Lu-labeled PSMA-targeted radioligand-therapy ((177)Lu-PSMA-RLT). *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50(9):2830-2845.
  8. Morris MJ, Castellano D, Herrmann K, et al.; PSMAfore Investigators. (177)Lu-PSMA-617 versus a change of androgen receptor pathway inhibitor therapy for taxane-naïve patients with progressive metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore): a phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2024;404(10459):1227-1239.
  9. Sartor O, de Bono J, Chi KN, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021; 385: 1091-103.
  10. Sathekge M, Bruchertseifer F, Vorster M, et al. 225Ac-PSMA-617 radioligand therapy of de novo metastatic hormone-sensitive prostate carcinoma (mHSPC): preliminary clinical findings. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023;50(7):2210-2218.
  11. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, et al.; all the NETTER-2 Trial Investigators. [(177)Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2-3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2024;403(10446):2807-2817.
  12. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of 177Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017; 376: 125-35.
  13. Warfvinge CF, Gustafsson J, Roth D, et al. Relationship Between Absorbed Dose and Response in Neuroendocrine Tumors Treated with [177Lu]Lu-DOTATATE. *J Nucl Med* 2024;65(7):1070-1075.
  14. Zhang J, Liu Q, Singh A, et al. Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT in a Large Cohort of Patients with Advanced Metastatic Neuroendocrine Neoplasms Treated with Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2020;61(11):1560-1569.