

Theranostic trong y học hạt nhân: Hiện tại và triển vọng

Theranostic in nuclear medicine: Current status and perspectives

Lê Ngọc Hà và cộng sự

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Theranostic là sử dụng các cặp đánh dấu ấn sinh học trong chẩn đoán và điều trị nhằm cùng đích đặc hiệu của tế bào hoặc tổ chức bệnh lý. Theranostic trong y học hạt nhân sử dụng các chất đánh dấu phóng xạ để ghi hình các quá trình sinh học với đích đặc hiệu trên từng bệnh như thụ thể bề mặt tế bào hoặc chất vận chuyển màng gắn với các thuốc đưa bức xạ ion hóa đến các mô đích đặc hiệu này. Theranostic trong y học hạt nhân đang phát triển nhanh chóng cùng với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh phân tử và y học cá thể hoá góp phần trong chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư. Theranostic góp phần lựa chọn bệnh nhân, dự đoán đáp ứng điều trị và xác định tiên lượng bệnh ở từng bệnh nhân cụ thể. Bài viết này tổng quan về theranostic trong y học hạt nhân, bao gồm khái niệm cơ bản, các tính năng chuyên biệt của theranostic, ứng dụng trong y học hạt nhân và sự hướng phát triển trong tương lai.

Từ khoá: Theranostic, y học hạt nhân, điều trị đích bằng phóng xạ, y học cá thể hoá.

Summary

The theranostic approach couples diagnostic imaging and therapy using the same molecular or at least very similar molecules. The imaging for detection of potential targets enable to not only diagnosis but predict if a patient will benefit from particular treatment. Theranostics in nuclear medicine refers to the use of radioactive compounds to image biologic phenomena radioactive compounds to image biologic phenomena by means of expression of specific disease targets and then to use specifically designed agents to deliver ionizing radiation to the tissues that express these targets. The nuclear theranostic approach has been increasing interest and gained importance in parallel to the growth in molecular imaging and personalized medicine, improving patient treatment selection, prediction of response and toxicity... in various malignant diseases. The paper provide an overview of theranostic approaches in nuclear medicine, starting with a review of the main concepts and the progress of theranostic agents since early applications and discuss the developments and future directions of theranostic.

Keywords: Theranostics, nuclear medicine, targeted radionuclide therapy, personalized medicine.

Ngày nhận bài: 25/8/2023, ngày chấp nhận đăng: 11/9/2023

Người phản hồi: Lê Ngọc Hà, Email: lengocha108@yahoo.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

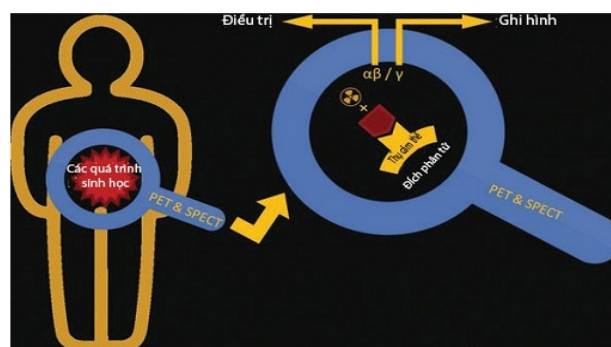
1. Đặt vấn đề

Ngay từ năm 1900, Paul Ehrlich là tác giả đoạt giải Nobel đã đưa ra khái niệm về loại thuốc lí tưởng được ví như "*viên đạn ma thuật*" với các đặc tính hoá học và sinh học cho phép đồng thời phát hiện và tiêu diệt chính xác các tổn thương bệnh lý mà không gây hại cho mô lành. Hơn 130 năm kể từ khi khái niệm trên ra đời, ý tưởng này được phát triển hướng tới các phương pháp điều trị đặc hiệu và hiệu quả dựa trên các đích phân tử, đặc biệt là trong các bệnh ung thư. Gần đây, các khái niệm "*cá thể hóa điều trị*", "*điều trị nhắm trúng đích*" và "*y học chính xác*" đã được hình thành và ngày càng được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng.

Các biện pháp chẩn đoán hình ảnh không chỉ có giá trị chẩn đoán bệnh mà còn có nhiều ý nghĩa trong quản lí, định hướng điều trị và theo dõi bệnh do xác định được các đặc điểm của bệnh trên từng cá thể, lựa chọn phương thức điều trị hợp lý, dự đoán đáp ứng điều trị, đánh giá độc tính mô và xác định tiên lượng của bệnh nhân... Các phương pháp chẩn đoán y học hạt nhân hiện đại ngày càng tích hợp các thông tin chẩn đoán, định hướng điều trị và tham gia trực tiếp điều trị nhiều hơn so với trước đây. Đây chính là nội hàm của thuật ngữ theranostic. *Theranostic (s)* là một thuật ngữ kết hợp giữa 2 từ là điều trị (therapy) và chẩn đoán (diagnostic). Khái niệm này được đề xuất lần đầu vào vào năm 2002. Theranostics là sự kết hợp chẩn đoán và điều trị liên quan đến cùng một đích phân tử đặc hiệu cho phép lựa chọn bệnh nhân điều trị chính xác hơn, dự đoán đáp ứng điều trị, đánh giá độc tính thuốc, đánh giá đáp ứng và cải thiện kết quả lâm sàng ... Về bản chất, theranostic là sự kết hợp chẩn đoán và điều trị trên cùng bệnh nhân. Ví dụ, nhuộm hóa mô miễn dịch xác định thụ thể yếu tố phát triển biểu bì người (HER2) trong ung thư vú để lựa chọn bệnh nhân thích hợp với điều trị đặc hiệu bằng kháng thể kháng thụ thể HER2 (ví dụ như trastuzumab) cũng có thể coi là theranostic. Tuy nhiên, trong y văn, thuật ngữ *theranostic* thường gắn liền với một số ứng dụng y học hạt nhân trên cơ thể sống (in vivo) trong một số ung thư.

2. Theranostic trong y học hạt nhân

Hình ảnh y học hạt nhân chẩn đoán chủ yếu dựa trên nguyên tắc sử dụng các đồng vị phóng xạ gắn với các phân tử đặc hiệu (dược chất phóng xạ hoặc chất đánh dấu phóng xạ) để đánh giá các đặc điểm chính của quá trình sinh lý bệnh học của một bệnh lý cụ thể. Điều trị y học hạt nhân cũng vận hành theo nguyên tắc tương tự. Dược chất phóng xạ được đưa đến mô tổn thương đích gây chiếu xạ ở mức tế bào thông qua ái lực đặc hiệu về hóa học và/hoặc sinh học. Khả năng ghi hình hoặc điều trị phụ thuộc vào loại bức xạ được phát ra là bức xạ điện từ (tia γ) sử dụng trong ghi hình bằng hệ thống SPECT, PET và bức xạ hạt có đặc tính gây độc tế bào sử dụng trong điều trị (Hình 1).

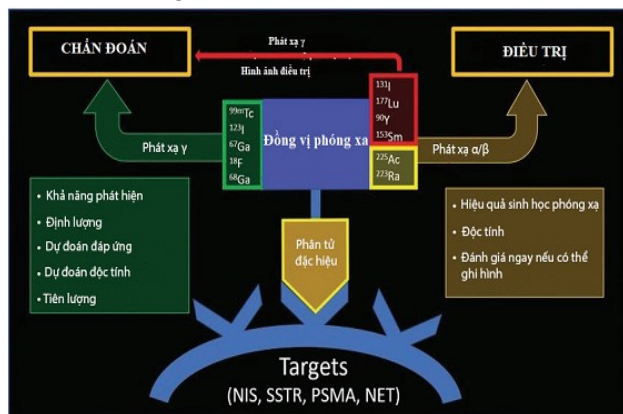


Hình 1. Sơ đồ giới thiệu tổng quan theranostic trong y học hạt nhân.

Các dược chất đặc hiệu có thể gắn đồng vị phát gamma thích hợp với chụp xạ hình PET hoặc SPECT và gắn đồng vị phát α - hoặc β (nhằm mục đích điều trị).

Hai dạng bức xạ hạt chính sử dụng trong điều trị là α và β (dạng electron), có cùng đặc điểm là truyền năng lượng cao đến tổ chức gây tổn thương DNA của tế bào. Hạt α có năng lượng và khối lượng cao hơn. Một số đồng vị (ví dụ như Lutetium 177 (^{177}Lu)) có thể phát cả bức xạ sóng điện từ và bức xạ hạt nên vừa có thể điều trị và chụp hình cùng lúc. Do đó, cơ chế của theranostic trong y học hạt nhân là kết hợp các đặc điểm phát xạ của các đồng vị khác nhau nhằm đích phân tử đặc hiệu của những quá trình bệnh lý cụ thể (Hình 2). Các dược chất phóng xạ chẩn đoán và điều trị tiếp cận đến cùng mục tiêu của cấu trúc tế bào và quá trình sinh học được gọi là các cặp theranostics (Bảng 1 và Hình 3). Điều cần lưu ý là mặc dù hầu hết các cặp theranostic (theranostic

pair) hiện nay đang được sử dụng trong y học hạt nhân là các dược chất phóng xạ, tuy nhiên, vẫn có các cặp "lai ghép" gồm một dược chất phóng xạ và một phức hợp chẩn đoán hay điều trị thông qua các biện pháp khác như nhuộm hóa mô miễn dịch hay thuốc điều trị đích như kháng thể hay thuốc ức chế tyrosine kinase. Do đó, các nhóm chất khác nhau của "mục tiêu" có thể sử dụng trong cả ghi hình chẩn đoán và điều trị tại cùng đích phân tử được dự định.



Hình 2. Sơ đồ tóm tắt về theranostics trong y học hạt nhân gồm dược chất trong chẩn đoán - điều trị và các đồng vị phóng xạ tương ứng. Các ví dụ về đích điều trị thường dùng. ^{225}Ac = actinium 225, ^{18}F = fluorine 18, ^{67}Ga = gallium 67, ^{68}Ga = gallium 68, ^{123}I = iodine 123, ^{131}I = iodine 131, NET = norepinephrine transporter, NIS = sodium iodide transporter, PSMA = prostate-specific membrane antigen, ^{223}Ra = radium 223, ^{153}Sm = samarium 153, SSTR = somatostatin receptor, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ = technetium 99m, ^{90}Y = yttrium 90.

Theranostic đã được sử dụng trong y học hạt nhân từ hơn 8 thập kỷ qua. Chẩn đoán, đánh giá và điều trị bằng iốt phóng xạ ở bệnh ung thư tuyến giáp biệt hóa là quy trình theranostic đầu tiên và là một ví dụ điển hình về theranostic kinh điển vẫn đang được sử dụng trong y học hiện đại. Với sự phát triển mạnh mẽ của sinh học phân tử, hóa dược phóng xạ và công nghệ chẩn đoán hình ảnh trong 2 thập kỷ qua, đặc biệt sự ra đời của SPECT/CT, PET/CT và PET/MRI đã giúp theranostic trong y học hạt nhân có những tiến bộ vượt bậc và sự cải thiện chất lượng các phương pháp chẩn đoán và điều trị kinh điển.

2. Các dược chất phóng xạ theranostic kinh điển

Dược chất phóng xạ sử dụng trong theranostic được sử dụng đầu tiên trong y học hạt nhân là iốt phóng xạ. Năm 1941, Arthur Roberts đã bắt đầu điều trị bệnh nhân cường giáp bằng ^{131}I tại bệnh viện đa khoa Massachusetts. Iốt phóng xạ được sử dụng trong các bệnh cảnh khác nhau của bệnh lý tuyến giáp và ngày càng có ý nghĩa quan trọng trong thực hành lâm sàng. Vì vậy, sự ra đời của theranostic cũng là bước khởi đầu cho y học hạt nhân với tư cách là một chuyên khoa lâm sàng độc lập. Kể từ đó, các đồng vị phóng xạ khác dần được ứng dụng trong thực hành lâm sàng.

Bảng 1. Các cặp theranostic thông thường đã được sử dụng trong y học hạt nhân

Chẩn đoán	Điều trị	Đích điều trị	Bệnh lý
^{123}I (Nal)	^{131}I (Nal)	NIS	Ung thư tuyến giáp, cường giáp
^{131}I -MIBG	^{131}I -MIBG	NET	U nguyên bào thần kinh, u tuỷ thượng thận, u tế bào cận hạch thần kinh, ung thư tuyến giáp thể tuỷ
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -medronate, ^{18}F -sodium fluoride	^{223}Ra hydroxyapatite ở xương	Ung thư tuyến tiền liệt	
^{68}Ga -DOTA-based	^{177}Lu -octreotate, ^{90}Y -octreotate	SSTR	U thần kinh nội tiết
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -octreo			
tate, ^{111}In -octreotate			

Chẩn đoán	Điều trị	Đích điều trị	Bệnh lý
^{68}Ga -PSMA, ^{18}F -PSMA	^{177}Lu -PSMA, ^{225}Ac -PSMA	PSMA	Ung thư tuyến tiền liệt
$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA	Hạt vi cầu gắn ^{90}Y	Vi tuần hoàn gan	Ung thư tế bào biểu mô gan, ung thư biểu mô đường mật, di căn gan
Anti-CD20 IHC	^{131}I -anti-CD20, ^{90}Y -anti-CD20	CD20	U lympho ác tính không Hodgkin

2.1. Iốt phóng xạ trong ung thư tuyến giáp biệt hóa

Trong các đồng vị của iốt dưới dạng natri iodua, ^{131}I là dược chất phóng xạ kinh điển sử dụng trong chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến giáp biệt hóa. Iốt là thành phần thiết yếu trong sản xuất hormone tuyến giáp. ^{131}I được tế bào nang giáp cũng như tế bào ung thư biệt hoá bắt giữ thông qua chất vận chuyển Nal qua màng tế bào (Nal symporter: NIS). Vì vậy, ^{131}I trở thành thuốc điều trị đích đầu tiên trong ung thư tuyến giáp biệt hóa. Đích phân tử này có thể gồm các đồng vị của iốt phóng xạ khác (như ^{123}I , ^{124}I) và các dược chất phóng xạ chẩn đoán khác ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pertechnetate) để tạo "cặp" với ^{131}I trong theranostics:

^{131}I là đồng vị phóng xạ kép phát β và γ , giá thành thấp và thời gian bán hủy dài (~ 8 ngày) nên được sử dụng trong xạ hình toàn thân chẩn đoán mô giáp còn lại, di căn ung thư tuyến giáp biệt hoá và trong điều trị. Tuy nhiên, ^{131}I không phải là dược chất phóng xạ chẩn đoán lý tưởng do đặc điểm phát γ năng lượng cao và thời gian bán hủy dài nên chất lượng hình ảnh kém và liều chiếu với bệnh nhân tương đối cao.

^{123}I là đồng vị phát γ thuần túy và có đặc điểm vật lý tối ưu hơn ^{131}I để chẩn đoán với chất lượng hình ảnh tốt hơn và giảm liều chiếu. Vì vậy, đồng vị này phù hợp các phương pháp chụp cắt lớp SPECT và SPECT/CT. Do đó, dù chi phí cao hơn so với ^{131}I , ^{123}I vẫn là đồng vị được sử dụng phổ biến trong xạ hình chẩn đoán tại các nước phát triển.

^{124}I là đồng vị phát positron, sử dụng trong chẩn đoán PET đầy hứa hẹn. ^{124}I còn ít được sử dụng trên lâm sàng do giá thành cao, sản xuất từ cyclotron và không sẵn có trong thực hành lâm sàng.

Trong các ứng dụng về điều trị, ^{131}I vẫn là một trong những biện pháp được lựa chọn ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật. Hiện tại, có nhiều qui trình điều trị ^{131}I khác nhau theo mục đích điều trị, dựa trên nguy cơ tái phát gồm mức độ bệnh, đặc điểm phẫu thuật, phân typ mô bệnh học, các dấu hiệu của xạ hình chẩn đoán và sự thay đổi xét nghiệm sinh hóa. ^{131}I có thể được sử dụng với cùng nhiều mục đích khác nhau như xóa mô giáp còn lại, điều trị bổ trợ và điều trị di căn trên cùng bệnh nhân. Xạ hình sau điều trị với liều cao nên có độ nhạy cao hơn để đánh giá giai đoạn bệnh và tổn thương di căn, đặc biệt là những trường hợp vi di căn ở phổi.

2.2. ^{131}I -MIBG đối với u có nguồn gốc mào thần kinh

^{131}I gắn MIBG - một chất tương tự norepinephrine là một dược chất theranostic kinh điển thích hợp cho việc ghi hình trên hệ thống gamma camera và chụp SPECT. Dược chất này lần đầu tiên được sử dụng trong lâm sàng vào năm 1981. ^{131}I -MIBG xâm nhập vào các tế bào thần kinh - nội tiết của hệ thần kinh giao cảm thông qua quá trình nhập bào hoặc khuếch tán và được lưu trữ trong các túi chế tiết thần kinh. Phương pháp này có độ nhạy > 90% và độ đặc hiệu cao > 95% trong phát hiện các khối u nguồn gốc từ mào thần kinh (u ngoại bì thần kinh) và tổn thương di căn (đặc biệt là trong u nguyên bào thần kinh, u tủy thượng thận và u tế bào cận hạch thần kinh). Kết hợp với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thông thường, xạ hình ^{131}I -MIBG còn xác định những tổn thương u có khả năng đáp ứng khi điều trị bằng dược chất phóng xạ.

Hình ảnh xạ hình ^{123}I -MIBG có chất lượng tốt và phù hợp cho chụp cắt lớp SPECT và SPECT/CT nhưng

chi phí cao hơn. Những tiến bộ của kỹ thuật chụp SPECT/CT với ^{123}I và chụp PET/CT với ^{124}I -MIBG đã cho phép xạ hình MIBG có độ chính xác và độ phân giải cao hơn. Chính vì vậy, ^{123}I -MIBG và ^{124}I -MIBG là dược chất phóng xạ được sử dụng trong chẩn đoán và theo dõi bệnh trong khi ^{131}I -MIBG chủ yếu sử dụng trong điều trị.

^{123}I -MIBG chủ yếu được sử dụng ở bệnh nhi vì liều chiếu thấp, giảm nguy cơ tổn thương mô giáp do phát xạ β so với chụp hình bằng ^{131}I -MIBG. Đối với bệnh nhân sử dụng ^{131}I -MIBG, cần phải hạn chế tuyến giáp hấp thụ ^{131}I tự do bằng cách sử dụng trước đó dung dịch iốt bão hòa (không chứa iốt phóng xạ) như kaliiodine.

Các chỉ định điều trị theranostic nhằm đích MIBG gồm u nguyên bào thần kinh nguy cơ cao và tái phát hoặc kháng trị, u tủy thượng thận đã di căn hoặc không thể phẫu thuật, u tế bào cận hạch thần kinh, các khối u carcinoid và ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy tái phát hoặc di căn. Các dữ liệu nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị u nguyên bào thần kinh bằng MIBG sớm cũng như kết hợp với ^{177}Lu -DOTATATE mang lại kết quả rất hứa hẹn.

2.2.1. U nguyên bào thần kinh

U nguyên bào thần kinh có nguồn gốc từ mào thần kinh với các biểu hiện khác nhau về mặt lâm sàng và tiến triển bệnh. Cho đến nay, chưa có sự thống nhất về phân tầng nguy cơ theo tuổi (tiền lượng xấu nhất ở trẻ em trên 18 tháng), giai đoạn u, hoặc phân type mô bệnh học và phân tử. Hầu hết bệnh nhân có nguy cơ cao (giai đoạn IV) tại thời điểm điều trị với tỷ lệ sống không bệnh sau 5 năm thấp (< 50%). Điều trị chủ yếu dựa vào phẫu thuật kết hợp với xạ trị u nguyên phát (gần như không thể áp dụng ở giai đoạn bệnh tiến triển) và hóa trị, ghép tế bào gốc tự thân và retinoic acid. Tuy nhiên, các bệnh nhân nguy cơ cao thường kém đáp ứng hóa trị. MIBG tập trung đáng kể trong 90% các trường hợp u nguyên bào thần kinh (Hình 4). Trước kia, điều trị ^{131}I -MIBG chỉ giới hạn ở các bệnh nhân kháng trị nhưng các nghiên cứu gần đây cho thấy phương pháp này cũng thích hợp để điều trị cho bệnh nhân nguy cơ cao. Theo số liệu của các nghiên cứu ban đầu, tỷ lệ đáp ứng khối u khoảng 68% với những trường hợp u tái phát hoặc trợ với điều trị hoá chất.

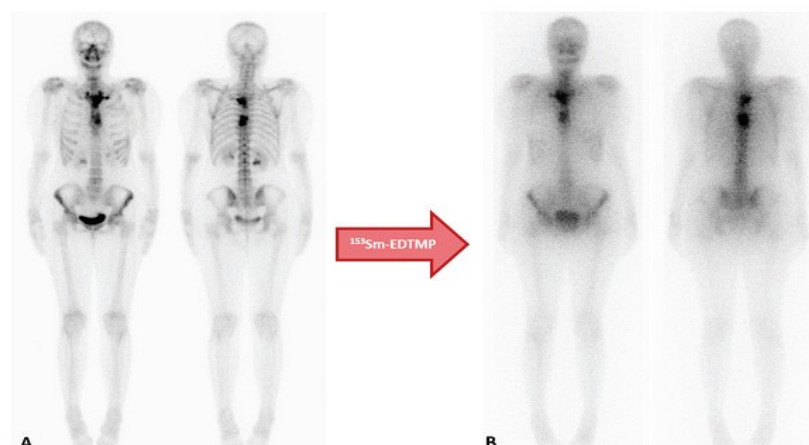
2.2.2. U tủy thượng thận và u tế bào cận hạch thần kinh

Nhiều nghiên cứu hồi cứu và một số nghiên cứu tiến cứu đánh giá hiệu quả điều trị ^{131}I -MIBG trong u tủy thượng thận và u tế bào cận hạch thần kinh có kết quả tương đối khả quan. ^{131}I -MIBG được sử dụng điều trị bổ trợ sau phẫu thuật, hóa trị và điều trị thuốc ức chế tyrosine kinase ở bệnh nhân di căn. Thông thường, điều trị giảm nhẹ triệu chứng do làm giảm nồng độ catecholamine lưu hành. Tỷ lệ đáp ứng điều trị hoàn toàn hoặc đáp ứng một phần thay đổi từ khoảng 7% đến 62% trong các nghiên cứu (trung bình từ 25-30%) và bệnh ổn định ở khoảng 8%. Liều điều trị cũng khác nhau đáng kể và dao động từ 100 đến hơn 2000 mCi.

Nhìn chung, chưa có thử nghiệm lâm sàng đối chứng, so sánh ngẫu nhiên hiệu quả điều trị ^{131}I -MIBG với các phương pháp điều trị khác và những nghiên cứu so sánh các phác đồ điều trị ^{131}I -MIBG hay kết hợp ^{123}I -MIBG với các biện pháp điều trị khác. Hầu hết các kết quả nghiên cứu điều trị ^{131}I -MIBG hiện nay là nghiên cứu hồi cứu và chỉ có vài nghiên cứu không ngẫu nhiên với các kết quả trái ngược nhau do sai số lựa chọn bệnh nhân. Ngoài ra, các đặc điểm bệnh nhân, tiêu chí chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị còn nhiều hạn chế và chưa thống nhất.

2.3. Dược chất phóng xạ trong điều trị di căn xương

Các dược chất điều trị giảm đau do di căn xương gồm các phosphonat gắn phóng xạ như rhenium 186- hay rhenium 188-hydroxyethylidene diphosphonic acid (HEDP) và ^{153}Sm -ethylenediaminetetramethylene phosphonic acid (EDTMP). Các dược chất này liên kết với tổn thương di căn xương bằng cơ chế hấp thụ gián tiếp vào tinh thể hydroxyapatite tương tự canxi như strontium chloride 89. Tất cả các dược chất này đều phát β . Chất nền xương gắn với các dược chất này do tổn thương di căn làm tăng chu chuyển xương và tăng tân tạo xương. Sau khi gắn với chất nền của xương quanh tổn thương di căn, các đồng vị phát β tiêu diệt các tế bào ở tổn thương ác tính. Ghi hình theranostic thường sử dụng xạ hình xương $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -phosphonat trước điều trị ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP hoặc HEDP) để xác định di căn và đánh giá mức độ bắt giữ phóng xạ để dự đoán khả năng đáp ứng điều trị.



Hình 3. Điều trị bằng dược chất theranostic trong ung thư vú di căn xương.

A, Xạ hình chẩn đoán trước (trái) và sau (phải) sử dụng ^{99m}Tc -medronate (^{99m}Tc -MDP) phát hiện tổn thương ở cột sống và xương chậu. B, Xạ hình trước (trái) và sau (phải) chụp ngay sau điều trị ^{153}Sm -EDTMP, phát hiện vị trí tăng hoạt tính phóng xạ khu trú tương ứng với tổn thương di căn xương trên Hình A.

Các dược chất này sử dụng trong điều trị giảm đau xương, cải thiện chất lượng cuộc sống nhưng không cải thiện thời gian sống hoặc tiến triển bệnh. Do đó, hiện nay ^{223}Ra -dichloride đang dần được sử dụng để thay thế. Đây là đồng vị tương tự canxi phát α với đâm xuyên ngắn đã chứng minh khả năng cải thiện thời gian sống và giảm độc tính huyết học ở bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến di căn xương.

3. Sự phát triển các dược chất phóng xạ theranostic

Các dược chất theranostic được phát triển gần đây nhằm đích tổn thương di căn xương, ung thư tuyến tiền liệt và u thần kinh nội tiết. Các dược chất này sử dụng công nghệ ghi hình y học hạt nhân hiện đại như SPECT/CT, PET/CT, PET/MRI và dựa trên sự phát triển của sinh học phân tử với các bằng chứng khoa học kết hợp chẩn đoán và điều trị đa mô thức.

3.1. Các dược chất phóng xạ tương tự somatostatin

Somatostatin (SST) là hormon oligopeptide ở vùng dưới đồi, hệ thần kinh, tuyến tụy và đường tiêu hóa. Các thụ cảm thể somatostatin (somatostatin receptor: SSTR) có ở nhiều tế bào nguồn gốc thần kinh - nội tiết bao gồm các tế bào u và somatostatin ức chế phát triển tế bào u. Một số loại ung thư biểu hiện quá mức SSTR được phát hiện từ những năm 1980 và sau này người ta đã sử dụng các tiểu phân

tương tự somatostatin gắn phóng xạ (radiolabeled somatostatin analog radioligand) để chẩn đoán và điều trị bệnh trong theranostic.

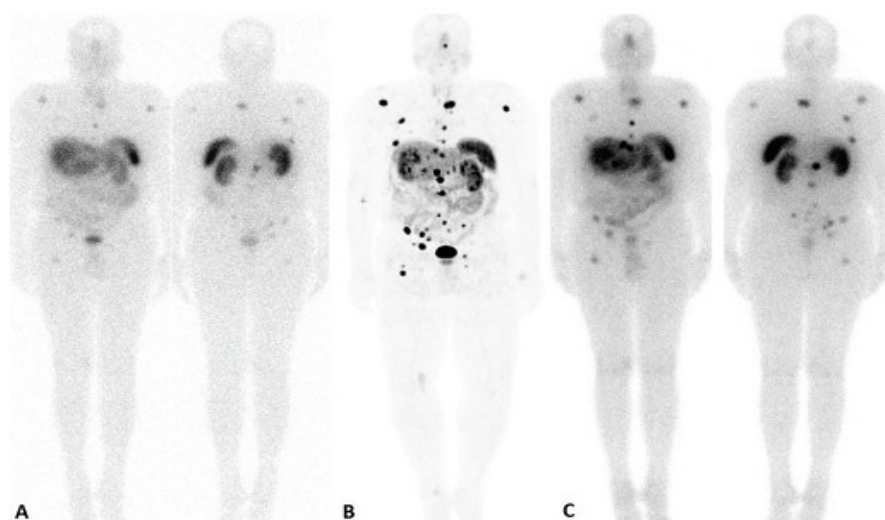
Sự phát triển theranostic trong u thần kinh nội tiết trong chẩn đoán và điều trị vào năm 1993 khi Rotterdam công bố nghiên cứu trên hơn 1000 bệnh nhân ghi xạ hình Octreoscan với dược chất phóng xạ ^{111}In -diethylenetriaminepentaacetic acid octreotide (^{111}In -pentetreotide). Đây là một peptit được đánh dấu phóng xạ cho phép đánh giá các đặc điểm và giai đoạn của u thần kinh - nội tiết. Vào năm 1994, OctreoScan đã được FDA phê duyệt trong chụp xạ hình do có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thông thường để đánh giá u thần kinh - nội tiết dạ dày - tụy. Phương pháp điều trị phóng xạ gắn thụ thể peptid (peptide receptor radionuclide therapy: PRRT) được tiến hành lần đầu tiên vào năm 1992 với liều cao ^{111}In -pentetreotide để tạo bức xạ hạt dựa trên Auger và điện tử chuyển đổi của ^{111}In . Vào năm 1997, các DOTA-chelated peptide được nghiên cứu để điều trị bằng ^{90}Y gắn DOTA (^{90}Y -DOTATOC) và cho thấy khả năng tiêu diệt khối u thần kinh - nội tiết ở tụy trên chuột thực nghiệm. Peptide là phân tử khá đơn giản, dễ sản xuất, có khả năng thanh thải nhanh, thâm nhập mô nhanh và tính kháng nguyên thấp. Với những ưu điểm này, peptid đánh dấu phóng xạ được ứng dụng trong chẩn đoán và điều

trị ung thư. Đặc biệt, sự ra đời của nhiều chất gắn somatostatin cho phép phát triển các dược chất phóng xạ theranostic nhắm đích PRRT.

Sự phát triển của các chất đồng phân ^{68}Ga gắn SSTR (^{68}Ga -DOTATOC, ^{68}Ga -DOTATATE và ^{68}Ga -DOTANOC) lần đầu được sử dụng trong ghi hình PET vào năm 2000 đã cải thiện đáng kể vai trò của các biện pháp chẩn đoán hình ảnh trong phát hiện, đánh giá giai đoạn và theo dõi u thần kinh - nội tiết. Các chất tương tự SSTR gắn ^{68}Ga có nhiều ưu điểm như cải thiện chất lượng hình ảnh, độ phân giải, tăng độ nhạy và độ đặc hiệu so với các biện pháp chẩn đoán hình ảnh thông thường. Các yếu tố này giúp các bác sĩ lâm sàng có thêm tự tin để đưa ra quyết định điều trị, giảm giá thành, giảm thời gian chụp hình và giảm liều chiếu cho bệnh nhân. Số liệu của nhiều nghiên cứu thực nghiệm và lâm sàng đã cho thấy các ưu điểm của xạ hình sử dụng các chất tương tự SSTR có thể làm tăng giá trị chẩn đoán của SSTR PET, thu hút được sự quan tâm của bác sĩ lâm sàng nên các ứng dụng PET ngày càng gia tăng.

Ứng dụng theranostic trong u thần kinh nội tiết đòi hỏi dược chất phóng xạ chẩn đoán và điều trị phải có cùng đích SSTR đặc hiệu. Sử dụng hình ảnh

phân tử trong chẩn đoán và xác định mức độ bệnh cho phép lập kế hoạch và thiết kế phương pháp điều trị hiệu quả bằng cách sử dụng cùng một đích phân tử tương tự. Những nghiên cứu gần đây ủng hộ sử dụng phối tử SSTR gắn phóng xạ để điều trị do không có thuốc điều trị hiệu quả với u thần kinh - nội tiết di căn và các triệu chứng chỉ có thể giảm khi sử dụng các chất tương tự somatostatin và interferon. Việc thiết kế, lựa chọn bệnh nhân và thực hiện điều trị bằng dược chất phóng xạ gắn peptide (peptide receptor radionuclide therapy: PRRT) phải phù hợp với chỉ định lâm sàng được hội đồng ung thư hội chẩn thông qua. Những bệnh nhân phù hợp với điều trị theo phương pháp SSTR theranostic là các bệnh nhân có u thần kinh nội tiết biệt hóa cao hoặc biệt hóa có thụ thể somatostatine dương tính (SSTR+) được phân độ 1 hoặc 2 theo phân loại WHO. Một số tác giả đề xuất bệnh nhân có u thần kinh nội tiết độ 3 nhưng chỉ số Ki-67 trong khoảng 20%-50% là có biểu lộ SSTR đủ mạnh để tiến hành PRRT. Hiện nay, PRRT được chỉ định cho bệnh nhân u thần kinh - nội tiết di căn hoặc không thể phẫu thuật, đặc biệt là những trường hợp bệnh tiến triển mặc dù đã điều trị bằng các thuốc đối kháng SSTR như lanreotide.



Hình 4. Xạ hình toàn thân trước và sau điều trị sử dụng cặp theranostic trong y học hạt nhân trên cùng bệnh nhân. A, Hình ảnh trước (bên trái) và hình mặt sau (bên phải) của xạ hình ^{111}In -octreotate. B, Hình mặt trước hình ảnh MPI (maximum intensity projection) của xạ hình PET với ^{68}Ga -DOTATATE trước điều trị. C, Hình mặt trước (bên trái) và mặt sau (bên phải) của xạ hình planar ^{177}Lu -octreotate ngay sau điều trị. Cần lưu ý rằng chất lượng hình ảnh và khả năng phát hiện tổn thương của xạ hình ^{68}Ga -DOTATATE PET trước điều trị tốt hơn so với ^{111}In -octreotate.

Một số thử nghiệm lâm sàng cho thấy PRRT cho phép cải thiện triệu chứng, kiểm soát tiến triển ở bệnh nhân u tủy thượng thận và u tế bào cận hạch thần kinh, đặc biệt là u tế bào cận hạch thần kinh vùng đầu cổ và u có đột biến gen *SDHx*. Hiệu quả điều trị cũng có thể gặp ở bệnh nhân u tủy thượng thận tiết hormon. Bên cạnh đó, PRRT cũng có hiệu quả ở các bệnh nhân u nguyên bào thần kinh di căn, ung thư biểu mô tuyến giáp thể tủy và thậm chí là u màng não tái phát nếu đáp ứng các tiêu chí tập trung được chất phóng xạ tại tổn thương ung thư trên xạ hình chẩn đoán.

Các dược chất tương tự SSTR trong điều trị PRRT đã mang lại hy vọng mới cho bệnh nhân u thần kinh - nội tiết di căn. Các kết quả điều trị PRRT khả quan trong những năm qua giúp liệu pháp ngày càng được sử dụng ngày càng rộng rãi hơn với hàng nghìn bệnh nhân điều trị và ngày càng có nhiều nghiên cứu được công bố, ngay cả trước khi các cơ quan quản lý phê duyệt việc sử dụng PRRT. Nghiên cứu NETTER-1 là một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng giai đoạn 3 tại 41 trung tâm trên thế giới. Nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân u thần kinh - nội tiết biệt hóa cao ở ruột non có tiến triển di căn với biểu hiện SSTR ở tất cả tổn thương đích. Bệnh nhân được chỉ định điều trị ^{177}Lu -DOTATATE ngẫu nhiên kết hợp với điều trị 30mg octreotide lặp lại hoặc liều gấp đôi duy nhất octreotide (60mg). PRRT sử dụng ^{177}Lu -DOTATATE làm giảm đáng kể (79%) nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong so với điều trị octreotide liều gấp đôi. Bệnh nhân điều trị ^{177}Lu -DOTATATE có thời gian duy trì toàn trạng với chất lượng sống tốt hơn và thời gian xuất hiện triệu chứng tiến triển xấu lâu hơn. Kết quả của thử nghiệm NETTER-1 đã cung cấp bằng chứng rõ ràng về hiệu quả tác dụng của PRRT trong điều trị u thần kinh - nội tiết dẫn tới việc FDA phê duyệt phương pháp điều trị này.

3.2. PSMA gắn đồng vị phóng xạ trong ung thư tuyến tiền liệt

Ung thư tuyến tiền liệt là bệnh ác tính thường gặp ở nam giới và là nguyên nhân gây tử vong thứ ba ở nam giới tại các nước phương Tây. Mặc dù

trong giai đoạn đầu ung thư tiền liệt tuyến thường có tiên lượng tốt nhưng khi đã di căn thì tiên lượng xấu với tỷ lệ sống thêm sau 5 năm vào khoảng 29%. Tùy thuộc giai đoạn bệnh, có tới 65% bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến sẽ bị tái phát dựa trên xét nghiệm sinh hóa và nhiều bệnh nhân nguy cơ cao tiến triển di căn kháng với điều trị cắt tinh hoàn (castration-resistant metastatic prostate cancer: mCRPC). PET sử dụng các dược chất phóng xạ gắn với kháng nguyên màng đặc hiệu ung thư tiền liệt tuyến (prostate specific membrane antigen: PSMA) đã tạo ra một cuộc cách mạng trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt. Biểu lộ mạnh PSMA là một glycoprotein trong tế bào ung thư tuyến tiền liệt tạo nên đích phân tử thích hợp cho phương pháp ghi hình PSMA PET. PSMA PET có khả năng phát hiện các tổn thương nhỏ (mà trước đây không thể đánh giá được bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thông thường) đã làm thay đổi chiến lược quản lý bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến. Các bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến có di căn kháng với liệu pháp ức chế androgen và/hoặc phẫu thuật cắt tinh hoàn chiếm khoảng 20% số bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt và tiên lượng xấu với thời gian sống trung bình 19 tháng. Trong bối cảnh này, các kết quả nghiên cứu ban đầu đầy hứa hẹn đã thúc đẩy sự phát triển dược chất theranostic gắn với PSMA trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân ung thư tiền liệt tuyến, đặc biệt là mCRPC.

Các phối tử khác nhau có khả năng liên kết với PSMA được sử dụng trong điều trị bằng đồng vị phóng xạ nhắm đích PSMA (PSMA-targeted radioligand therapy: PRLT) ở bệnh nhân mCRPC. Những phân tử này gồm có 2 thành phần. Thành phần thứ nhất là một peptit nhỏ thuộc các đồng phân glutamineurelysine, có khả năng liên kết với phần ngoại bào của protein màng PSMA và sau đó thâm nhập vào nội bào. Thành phần thứ hai (thường là ^{177}Lu và ^{225}Ac) sẽ phát bức xạ đến nhân tế bào u, gây tổn thương DNA sau khi thâm nhập vào tế bào.

Hiệu quả của PRLT sử dụng ^{177}Lu -PSMA đã được đánh giá trong một số nghiên cứu cho thấy phương pháp có tỷ lệ đáp ứng cao và độc tính thấp. PRLT làm giảm nồng độ PSA ở hầu hết bệnh nhân, cải

thiện đáng kể chất lượng cuộc sống ở các bệnh nhân mCRPC tiến triển mặc dù đã được điều trị theo các phương pháp thông thường. Bệnh nhân mCRPC đã giảm đau rõ rệt và cải thiện các thông số chất lượng sống. Tỷ lệ sống toàn bộ cao hơn đáng kể ở bệnh nhân đáp ứng sau những chu kỳ đầu (68 tuần) so với nhóm bệnh nhân không đáp ứng (33 tuần). Ngoài ra, kết quả đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 cho thấy phần lớn bệnh nhân đáp ứng một phần và bệnh ổn định sau PRLT và thời gian sống thêm tăng lên (29,4 tuần) ở bệnh nhân điều trị PRLT so với số liệu của các nghiên cứu hồi cứu điều trị chăm sóc tích cực (19,7 tuần). Tuy nhiên, cần thêm nhiều nghiên cứu tiến cứu trên các quần thể lớn hơn để xác định hiệu quả thực sự của PRLT đặc biệt ở bệnh nhân mCRPC tiên lượng kém và kháng với điều trị thông thường.

3.3. Sự phát triển trở lại của các dược chất phóng xạ điều trị di căn xương

Điều trị di căn xương bằng đồng vị phóng xạ đã được phát triển trở lại sau khi kết quả một số nghiên cứu điều trị ^{223}Ra -dichloride (^{223}Ra) cho thấy phương pháp này giúp cải thiện triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm. ^{223}Ra phát α được sử dụng trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt di căn xương. Dược chất này có cấu trúc tương tự canxi, thời gian bán hủy là 11,4 ngày nên rất thích hợp sử dụng trong điều trị.

Cơ chế hấp thụ ^{223}Ra tương tự như ^{186}Re -HEDP, ^{188}Re -HEDP và ^{153}Sm -EDTMP cơ bản là giống ^{89}Sr (strontium chloride). ^{223}Ra và ^{89}Sr là các chất tương tự canxi được lắng đọng ở khu vực hình thành nhiều chất nền của xương, đặc biệt là ở các tổn thương tái tạo xương (osteoblastic lesions). Tuy nhiên, ^{223}Ra phát α có quãng chạy ngắn và năng lượng cao hơn nên hiệu quả cao trong điều trị. Độc tính với tủy xương của ^{223}Ra ít hơn và kéo dài thời gian sống thêm ở bệnh nhân mCRPC đồng thời có thể khắc phục được các hạn chế của các dược chất phóng xạ như ^{186}Re -HEDP, ^{188}Re -HEDP, các dược chất gắn ^{89}Sr và ^{153}Sm .

Điều trị bằng ^{223}Ra ra đời trong giai đoạn phát triển của y học thực chứng nên có khá nhiều dữ liệu của các nghiên cứu tiến cứu ủng hộ sử dụng phương

pháp này trong điều trị bệnh nhân di căn xương. Kết quả thử nghiệm ngẫu nhiên giai đoạn 3 trên 921 bệnh nhân mCRPC điều trị bằng ^{223}Ra cho thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ cao hơn (tăng thời gian sống thêm trung bình 3,6 tháng) ở bệnh nhân không di căn các cơ quan nội tạng. Ngoài ra, phương pháp này có tỷ lệ xuất hiện tác dụng không mong muốn thấp, giảm tỷ lệ bệnh nhân phải tiến hành xạ trị giảm đau tại chỗ, giảm gãy xương bệnh lý và tỷ lệ phẫu thuật chỉnh hình thấp hơn so với nhóm điều trị giả dược. Tuy nhiên, ^{223}Ra không phát xạ đủ γ để chụp hình sau điều trị nên vẫn phải tiến hành xạ hình xương thông thường ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ gắn bisphosphonat hoặc ^{18}F -NaF PET/CT) để dự đoán sự hấp thu đồng vị phóng xạ của các tổn thương di căn xương.

3.4. Tắc mạch phóng xạ điều trị ung thư gan

Điều trị tắc mạch phóng xạ ung thư gan nguyên phát hoặc thứ phát là thủ thuật theranostic đa ngành với nhiều bước thực hiện bao gồm ghi xạ hình planar, SPECT/CT, chụp CT, MRI, PET/CT và chụp động mạch cũng như đánh giá lâm sàng.



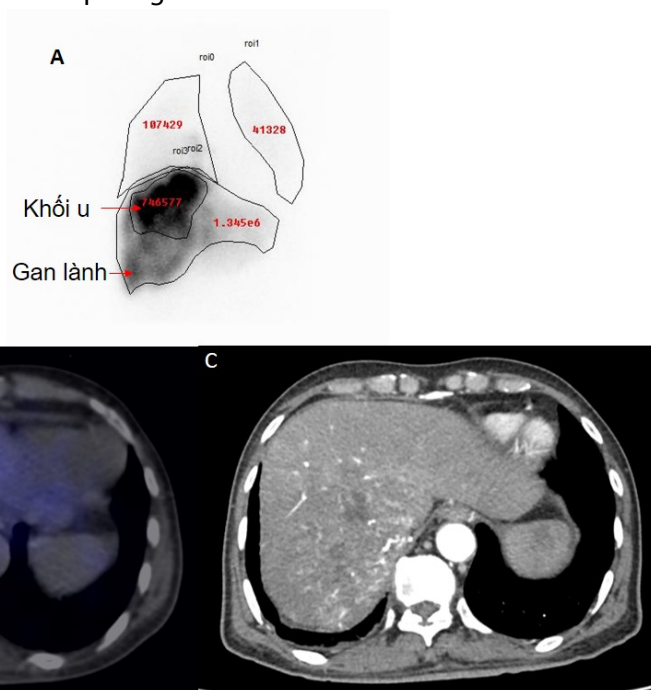
Hình 5. Nguyên lý điều trị của hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y . Hạt vi cầu (màu trắng) được đưa vào giường mao mạch khối u, phát beta gây hoại tử khối u.

Cơ sở lý luận của tắc mạch xạ trị là đưa các đồng vị phóng xạ điều trị (ở dạng vi cầu) tới các khối u thông qua hệ vi mạch tăng sinh. Vì tăng sinh động mạch cung cấp máu cho khối u gan hơn là nhu mô gan lành (do tĩnh mạch cửa cấp máu là chủ yếu) nên có thể tiếp cận các tổn thương ác tính một cách chọn lọc qua đường động mạch gan. Hầu hết vi cầu gắn phóng xạ sẵn có hiện nay dưới dạng thủy tinh hoặc resin gắn ^{90}Y (đồng vị phát β năng lượng cao và γ) có thể gây tổn thương tổ chức xung quanh.

đó, điều quan trọng là phải đưa các hạt vi cầu chính xác vào khối u, giúp phân phối liều bức xạ cao tới khối u, hạn chế liều bức xạ ở nhu mô gan lành và tránh gây tắc mạch và/hoặc chiếu xạ gây tổn thương các cơ quan khác trong ổ bụng. Điều quan trọng hơn nữa cần lưu ý là phải đưa vi cầu phóng xạ tới tổn thương đích một cách chính xác và để phòng chất phóng xạ đi vào hệ thống tuần hoàn tĩnh mạch gây tắc vi mạch phổi.

Do đích điều trị trong tắc mạch xạ trị không phải phân tử đặc hiệu mà qua con đường cơ học nên bắt buộc phải thực hiện chụp hình mô phỏng

phân bố vi cầu phóng xạ. Xạ hình ^{99m}Tc -MAA cho phép mô phỏng vì MAA có các đặc điểm vật lý tương tự như các hạt vi cầu (kích thước ở mức μm). Kỹ thuật xạ hình ^{99m}Tc -MAA planar hoặc SPECT/CT có thể dự đoán nguy cơ thuyên tắc phổi do luồng thông (shunt) động - tĩnh mạch và rò rỉ hay tắc mạch các tạng trong ổ bụng do biến thể giải phẫu động mạch cấp máu và tương quan liều chiếu xạ ở tổn thương và gan lành đảm bảo an toàn điều trị. Ngoài ra, kỹ thuật này giúp ước tính liều chiếu tại u và tối ưu hóa liều điều trị ở từng bệnh nhân.



Hình 6. Lập kế hoạch điều trị hạt vi cầu resin gắn ^{90}Y cho một khối UBTG có hai nhánh nuôi trên ^{99m}Tc -MAA SPECT/CT

Chụp xạ hình kết hợp chụp mạch là bước cần thiết không chỉ với ^{99m}Tc -MAA mà còn để đánh giá về giải phẫu mạch máu trong gan và dự kiến các vấn đề có thể xảy ra khi điều trị. Hơn nữa, ^{90}Y phát γ và positron nên có thể chụp hình ngay một vài giờ sau can thiệp bằng chụp SPECT hoặc PET để kiểm tra vị trí hạt vi cầu trong gan, phát hiện sớm các vị trí tăng hoạt tính phóng xạ ngoài gan và đánh giá liều bức xạ hiệu quả tại u. Tương tự các quy trình theranostic hiện đại khác, ngày càng có nhiều bằng chứng khoa học ủng hộ điều trị tắc mạch xạ trị gan với một số

chỉ định chọn lọc như ung thư biểu mô tế bào gan, di căn gan do ung thư đại trực tràng và các khối u thần kinh nội tiết di căn gan.

4. Triển vọng phát triển của theranostic

Những sự hiểu biết và tiến bộ kỹ thuật và công nghệ đã góp phần đáng kể vào sự phát triển của theranostics trong những năm gần đây. Tuy nhiên, tương lai phát triển của theranostics phụ thuộc vào sự phát triển các cặp dược chất phóng xạ mới, giải quyết những hạn chế và trả lời một số vấn đề trong thực hành lâm sàng.

4.1. Phương pháp chẩn đoán hình ảnh đánh giá đáp ứng điều trị theranostic

Nhiều ý kiến khác nhau về việc liệu nên sử dụng các biện pháp chẩn đoán hình ảnh giải phẫu hay chức năng (PET hay CT hoặc MRI) để xác định bệnh tiến triển và nên sử dụng tiêu chí đánh giá của WHO, RECIST, PERCIST hay hệ thống tiêu chí mới nào khác đáng tin cậy hơn vẫn chưa có sự thống nhất. Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh đánh giá về giải phẫu, cấu trúc đã được sử dụng rộng rãi để đánh giá đáp ứng điều trị ung thư trong nhiều thập kỷ qua gắn liền với các tiêu chuẩn của WHO, RECIST và RECIST 1.1. Tuy nhiên, những phương pháp này thường có hạn chế về giá trị tiên lượng so với các phương pháp chẩn đoán hình ảnh lai ghép (hybrid imaging), hình ảnh phân tử (molecular imaging) và kỹ thuật hiện đại khác. Chính vì vậy, đánh giá chuyển hóa trên PET giúp phân tích định tính và định lượng đáp ứng điều trị tốt hơn.

Gần đây, phát triển nhanh chóng kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh hiện đại giúp đánh giá thông số về tính không đồng nhất, phân type và định lượng toàn bộ gánh nặng u. Các chỉ số như thể tích chuyển hóa ^{18}F -FDG (metabolic tumor volume), thể tích hình ảnh phân tử của u (molecular imaging tumor volume) và với các dược chất phóng xạ khác ngoài ^{18}F -FDG đã phát triển và tạo điều kiện đánh giá đáp ứng điều trị và tiên lượng chính xác hơn. Sự phát triển công nghệ hiện đại trong những năm gần đây cho phép hy vọng PET có thể trở thành công cụ hữu ích trong ghi hình nhiều “dấu ấn sinh học” trong tiên lượng trong nhiều bệnh lý khác nhau.

Một vấn đề khác là sử dụng ^{18}F -FDG PET để xác định mức độ biệt hóa của u. Chưa có nhiều nghiên cứu và đồng thuận sử dụng ^{18}F -FDG PET thường qui cho u thần kinh nội tiết, ung thư tuyến tiền liệt mà chỉ dựa vào từng trường hợp lâm sàng cụ thể. Chụp xạ hình bằng đồng vị kép thường được khuyến cáo khi tổn thương không bắt xạ trên SSTR PET và u không biệt hóa với Ki-67 > 10%, tuy nhiên, người ta chưa biết được liệu tất cả bệnh nhân di căn đều có thể được hưởng lợi khi chụp ^{18}F -FDG PET hay không ?. Trong ung thư tuyến tiền liệt, một số trường hợp không thể xác định đáp ứng điều trị một

cách chính xác do chưa thống nhất về các thông số định lượng gánh nặng u trên xạ hình toàn thân với ^{18}F -FDG và PSMA PET.

4.2. Kết hợp theranostics với các phương pháp điều trị khác

Như đã đề cập ở trên, các quy trình theranostic đều được tiếp cận đa ngành và tích hợp với các biện pháp chẩn đoán, điều trị khác như xét nghiệm di truyền và sinh thiết chất lỏng, thậm chí kết hợp với hóa trị, xạ trị và điều trị miễn dịch. Sự kết hợp đa ngành trong theranostic là điều tự nhiên nhưng cần thêm nhiều thời gian để trở thành hiện thực. Nhiều thử nghiệm về theranostic cần tiếp tục thiết kế, tiến hành và công bố trong tương lai.

4.3. Nghiên cứu phát triển dược chất phóng xạ mới

Sự kết hợp theranostic vào thực hành lâm sàng cho phép phát triển các dược chất phóng xạ mới đã mang lại một số kết quả đầy hứa hẹn. Các phân tử như phối tử CXCR4, các peptit giống glucagon và phối tử protein hoạt hóa nguyên bào sợi có thể tiếp cận các con đường tín hiệu trong nhiều bệnh ung thư như đa u tủy, insulinoma và ung thư tuyến tụy....

5. Kết luận

Các tiến bộ trong y học và công nghệ cho thấy lợi ích mà y học cá thể mang lại và theranostic đóng góp một phần vào kỷ nguyên mới trong đó sinh học phân tử, miễn dịch, điều trị miễn dịch, di truyền, dược động học, hóa phóng xạ, trí tuệ nhân tạo và các lĩnh vực khác đang ngày càng hoàn thiện và phát triển. Theranostic giúp tích hợp các biện pháp chẩn đoán hình ảnh vào điều trị cùng với sự tham gia của các bác sĩ y học hạt nhân và chẩn đoán hình ảnh vào thực hành lâm sàng.

Tài liệu tham khảo

1. Solnes LB, Werner RA, Jones KM, Sadaghiani MS, Bailey CR, Lapa C, Pomper MG, Rowe SP (2020) *Theranostics: Leveraging molecular imaging and therapy to impact patient management and secure the future of nuclear medicine*. Journal of Nuclear Medicine, 10, 2020 as doi:10.2967/jnumed.118.220665

2. Gomes Marin JF, Nunes RF, Coutinho AM, Zaniboni EC, Costa LB, Barbosa FG, Queiroz MA, Cerri GG, Buchpiguel CA (2020) *Theranostics in Nuclear Medicine: Emerging and re-emerging integrated imaging and therapies in the era of precision oncology*. RadioGraphics 40: 1715-1740.
3. Tan HY, Yeong CH, Wong YH, McKenzie M, Kasbollah A, Md Shah MN, Perkins AC (2020) *Neutron-activated theranostic radionuclides for nuclear medicine*. Nuclear Medicine and Biology 90-91: 55-68.
4. Weber WA, Czernin J, Anderson CJ, Badawi RD, Barthel H, Bengel F, Bodei L, Buvat I, DiCarli M, Graham MM, Grimm J, Herrmann K, Kostakoglu L, Lewis JS, Mankoff DA, Peterson TE, Schelbert H, Schöder H, Siegel BA, Strauss HW (2020) *The future of nuclear medicine, molecular imaging, and theranostics*. The Journal of Nuclear Medicine 61; No. 12 (2): December 2020.
5. Heidegger I, Kesch C, Kretschmer A, Tsaour I, Ceci F, Valerio M, et al (2022) *Biomarkers to personalize treatment with ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer - a state of the art review*. 14: 17588359221081922.
6. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, Iravani A, Joshua AM, Goh JC et al (2021) *[(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): A randomised, open-label, phase 2 trial*. Lancet (London, England) 397(10276): 797-804.
7. Ferraro DA, Garcia Schüler HI, Muehlematter UJ, Eberli D, Müller J, Müller A et al (2020) *Impact of (68)Ga-PSMA-11 PET staging on clinical decision-making in patients with intermediate or high-risk prostate cancer*. European journal of nuclear medicine and molecular imaging 47(3): 652-664.
8. Jadvar H, Calais J, Fanti S, Feng F, Greene KL, Gulley JL et al (2022) *Appropriate Use Criteria for Prostate-Specific Membrane Antigen PET Imaging*. Journal of nuclear medicine: Official publication, Society of Nuclear Medicine 63(1): 59-68.
9. Rohith G (2021) *VISION trial: (177)Lu-PSMA-617 for progressive metastatic castration-resistant prostate cancer*. Indian journal of urology: IJU: Journal of the Urological Society of India 37(4): 372-373.