

Jukka Kempainen, Veera Ahtiainen, Aki Kangasmäki ja Timo Joensuu

Teranostiikka – syövän kohdennettua terapiaa ja diagnostiikkaa

Teranostiikka on syövän diagnostiikkaan ja hoitoon liittyvä termi, jossa yhdistyvät sananmukaisesti terapia ja diagnostiikka. Sillä tarkoitetaan syöpäsolujen pintarakenteiden tai reseptoreiden molekyylikuvantamista isotooppikuvantamisella (gammakuvaus) tai positroniemissiotomografialla (PET) ja samaan kuvantamisen kohdemolekyyliin kohdistettua onkotrooppista eli syöpäsoluihin kohdistuvaa radioisotooppihoitoa. Teranostiikassa molekyylikuvantamisella arvioidaan, soveltuuko potilas tietyn syövän radioisotooppihoitoon. Hoidon tehoa arvioidaan vastaavasti saman kohdemolekyylin kuvantamisella uudelleen hoitojen jälkeen. Isotooppihoito on kehon sisäistä sädehoitoa, jossa beeta- tai alfasäteilevä isotooppi saadaan sitoutumaan syöpäsoluihin, mikä vähentää terveelle kudokselle kohdistuvia säteilyhaittoja verrattuna ulkoiseen sädehoitoon, jossa säteily joutuu läpäisemään terveitä kudoksia ulottuakseen kohteeseen.

Teranostisten radioisotooppien suurienergiainen ionisoiva säteily aiheuttaa suorien ja epäsuorien mekanismien kautta syöpäsolujen DNA-kierteiden vaurioita, mikä estää solujen kykyä jakautua ja kasvaa. Suorat vauriot aiheutuvat säteilyn energian tai suurienergiasten säteilyhiukkasten törmäyksestä syöpäsolujen DNA-molekyyleihin. Epäsuorissa mekanismeissa säteilyn energian vaikutuksesta soluissa muodostuu reaktiivisia happimolekyylejä ja vapaita radikaaleja, jotka aiheuttavat myös vaurioita DNA:han (1,2). Kohdennettu säteily voi aiheuttaa niin laajoja vaurioita DNA:ssa, ettei solu kykene niitä korjaamaan. Tämä johtaa syö-

päsolun tuhoutumiseen tai apoptoosiin eli ohjelmituneeseen solukuolemaan (1). Isotooppihoidossa säteilyn haittavaikutukset kohdistuvat niihin elimiin, joissa on muita kudoksia runsaampaa fysiologista kertymäaktiivisuutta. **TAULUKOSSA 1** on kuvattu Suomessa käytössä olevia teranostisia isotooppihoitoja ja hoitokuvauksissa käytettyjä merkkiaineita.

Säteilylajit

Beetasäteily liittyy elektronin tai protonin vapautumiseen isotoopin ytimeistä ja etenee kohdekudoksessa muutamia millimetrejä. Näin

TAULUKKO 1. Suomessa käytössä olevia isotooppihoitoja, hoitokuvauksessa käytettävät merkkiaineet sekä hoidon käyttöaiheet.

Suomessa käytössä olevat teranostiset isotooppihoidot	Kuvantamiseen käytetty merkkiaine (levinneys ja hoitovaste)	Kohde
¹³¹ I	¹³¹ I, ¹²³ I	Kilpirauhassyöpä
¹⁷⁷ Lu-PSMA-I&T, ¹⁷⁷ Lu-PSMA-617	¹⁸ F-PSMA-1007, ¹⁸ F-DCFpYl, ⁶⁸ Ga-PSMA-11	Eturauhassyöpä
²²⁵ Ac-PSMA-I&T	¹⁸ F-PSMA-1007, ¹⁸ F-DCFpYl, ⁶⁸ Ga-PSMA-11	Eturauhassyöpä
¹⁷⁷ Lu-DOTATATE ¹⁷⁷ Lu-DOTATOC	⁶⁸ Ga-Dotanoc	NET-kasvaimet sekä muut somatostatiineja ilmentävät kasvaimet
²²³ Ra-cl ₂	¹⁸ F-NaF, ^{99m} Tc-HDP	Luustometastasointi (eturauhassyöpä)

PSMA = prostata spesifinen membraaniantigeeni, DCFPY L= PSMA:han sitoutuva molekyyli, I&T = imaging & therapy, dotanoc, dotatate ja dototac = somatostatiinoreseptoreihin sitoutuvia molekyyylejä, I = jodi, F =fluori, Ga = gallium, Lu = luteetium, Ac = aktinium, Ra = radium, Tc = teknetium, NaF = natriumfluoridi, HDP = hydroksifosfonaatti

TAULUKKO 2. Tyypillisimpien isotooppihoidossa käytettävien radionuklidien fysikaaliset ominaisuudet. Matka kudoksessa määrittää hoidon vaikutuksen sitoutumiskohteesta. LET (linear energy transfer) kuvaa ionisoivan partikkelin välittämän energian kohdekudokseen ja RBE (relative biological effectiveness) kuvaa ionisoivan säteilylajin tehoa kudoksessa.

Hoidossa käytetty isotooppi	Pääasiallinen säteilylaji	Puoliintumisaika (pv)	Matka kudoksessa	LET (keV/μm)	RBE
¹³¹ I	β- ja γ	8,0	0,5–2 mm	0,2–0,3	1–1,3
¹⁷⁷ Lu	β- ja γ	6,7	1–3 mm	0,2–0,3	1–1,5
⁹⁰ Y	β-	2,7	2,5–11 mm	0,5–2	1–1,7
²²⁵ Ac	α	9,9	47–85 μm	61–230	5–10
²²³ Ra	α	11,4	46–70 μm	71–230	5–10

I = jodi, Lu = lutetium, Y = yttrium, Ac = aktinium ja Ra = radium

beetasäteily voi olla alfasäteilyä soveltuvampi kookkaiden etäpesäkkeiden hoitoon, koska sen kyky tunkeutua syvemmälle kudokseen mahdollistaa laajempien kasvainalueiden hoidon.

Alfasäteily puolestaan liittyy heliumatomin vapautumiseen isotoopin ytimestä. Alfasäteilyn kantama on hyvin lyhyt mutta suurienergiainen. Tämän vuoksi käytetyllä hoitoannoksella alfasäteilyn todennäköisyys aiheuttaa syöpäsolum DNA:n kaksoiskierteiden rikkoutuminen on kymmenkertainen beetasäteilyyn verrattuna. Tämä tekee alfasäteilystä erityisen tehokkaan mikroetäpesäkkeiden hoidossa, jossa tarvitaan tarkkaa ja voimakasta säteilyannosta hyvin pienellä alueella. Lisäksi alfasäteily on tehokasta myös kasvaimissa, joissa on matalat happitasot.

Syövän hoitoon voi olla mielekästä yhdistää alfa- ja beetasäteilyä niiden erilaisen energian ja kantaman vuoksi. Yhdistelmä mahdollistaa tehokkaan vaikutuksen sekä pieniin että suuriin kasvaimiin. Lisäksi alfasäteilyä hyödyntävät hoidot voivat olla tehokkaita myös silloin, kun syöpä on kehittänyt vastustuskyvyn beetasäteilyä vastaan. **TAULUKOSSA 2** on listattu tyypillisimpiä teranostiikassa käytettyjä isotooppeja, niiden ominaisuuksia sekä hoidon kohteista.

Radiojodihoito

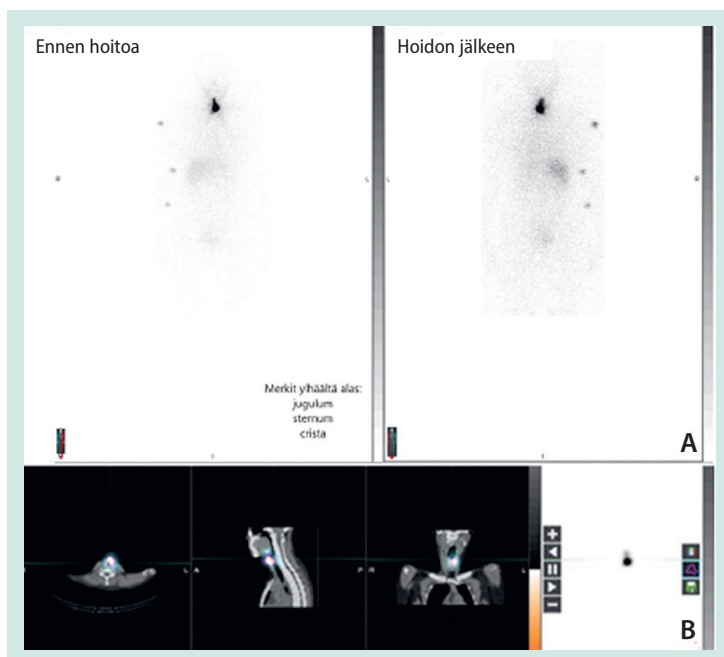
Vanhin, 80 vuotta maailmalla käytetty esimerkki teranostiikasta on kilpirauhassyövän isotooppihoito. Hoidon tavoitteena voi olla terveen kilpirauhaskudoksen ablaatio biokemiallisen seurannan mahdollistamiseksi, mikroskooppisen syövän hävittäminen adjuvanttihoitona tai

tunnetun jäännöskasvaimen tai uusiutuman hoito. Aiheesta on julkaistu hiljattain katsaus Aikakauskirjassa (3).

Radiojodihoitoon hyödynnetään hyvin erilaistuneen papillaarisen tai follikulaarisen syövän ja sen etäpesäkkeiden kykyä siirtää jodia tai jodin eri isotooppeja verenkierrosta soluihin natriumjodidi symporterin avulla normaalin kilpirauhaskudoksen tavoin (4). Radiojodin kulkeutumista kilpirauhassyövän solukkoon testetään vähäjoisella ruokavaliolla sekä TSH (tyreotropiini) -stimulaatiolla, joka voidaan toteuttaa rhTSH-lääkeinjektioilla tai tyroksiini-
tauolla (5).

Radiojodihoito toteutetaan ¹³¹I isotoopilla, jonka puoliintumisaika on kahdeksan vuorokautta. Isotooppi tuottaa hajotessaan beetasäteilyä (90 %), johon kehonsisäinen kilpirauhassyöpäsolumien sädehoito perustuu sekä vähemmän gammasäteilyä (10 %), mikä mahdollistaa isotooppikuvantamisen hoidon jälkeen (5). Beetasäteilyn kantama kudoksessa on millimetrejä. Gammasäteily on sen sijaan läpätunkevaa, mikä on huomioitava säteilysuojelussa. Radiojodin hoitoannoskuvaus tehdään 4–7 vuorokautta hoitoannoksesta kilpirauhassyövän mahdollisen levinneisyyden selvittämiseksi. Fuusiokuvantaminen parantaa menetelmän diagnostista tarkkuutta, **KUVA 1**.

Radiojodihoito on indisoitu kilpirauhasen leikkauksen jälkeen potilaille, joilla on keski-suuri tai suuri riski syövän uusiutumiselle (6). Uusiutuneen ja etäpesäkkeisen taudin hoitoon kuuluu radioisotooppihoito yksinään tai yhdistettynä leikkaushoitoon, mikäli radiojodi kertyy pesäkkeisiin. Hoito on hyvin siedetty, ja hoitoja



KUVA 1. Kilpirauhanen poistettiin kaulakrymyn vuoksi. Löydöksenä oli kooltaan 48 mm:n follikulaarinen kilpirauhaskarsinoma, jossa oli invaasio kilpirauhaskapselin läpi ja verisuoniin, MIB-1 oli 8 %, ja kasvain oli p53 villi tyyppi ja BRAF-negatiivinen. Potilas sai 3,7 GBq:n radiojodiablaatiohoidon. **A.** Tavallisessa radiojodihoidon jälkeisessä kehon gammakuvauksessa (ns. hoitoannoskuvaus) todetaan radiojodin kertyvän kaulalla anteriorisesti, erityisesti jäljellä olevan kilpirauhasen tai kilpirauhassyövän jäännöskudokseen. **B.** SPECT-TT-kuvauksessa radiojodikertymä paikallistuu leikkausalueelle kilpiruston etupinnalle ja sen alapuolella paratrakeaalisesti pehmytkudokseen.

voidaan tarvittaessa antaa kuuden kuukauden välein kahden vuoden ajan ja sen jälkeen harvemmin (6). Tyypillisimmät oireet hoidoista ovat pahoinvointi ja sylkirauhasten ärsytys, mihin voi liittyä myös makuaiistin häiriöitä.

Radiojodilla voidaan tehdä myös diagnostisia tutkimusannoskuvauksia pienellä 185 MBq annoksella (^{123}I :lla tai ^{131}I :lla), jos leikkauksen ja radiojodihoidon jälkeen epäillään tautia olevan jäljellä syövän koon, aggressiivisuuden, metastasoinnin tai suurentuneiden tyreoglobuliiniarvojen perusteella (5). Hoidoissa käytetty iso säteilyannos parantaa kuvantamisherkkyttä, kuten keuhkojen mikrometastaasien paikantamiskykyä. Kilpirauhassyövän levinneisyyttä ja hoidon vastetta voidaan arvioida ^{123}I isotoopilla, jonka puoliintumisaika on 13 tuntia. Puhtaana gammasäteilijänä se tuottaa parempilaatuisia yksifotoniemissiotomografiakuvia (SPECT tai SPECT/TT) ja aiheuttaa potilaalle pienemmän säderasituksen (5,6).

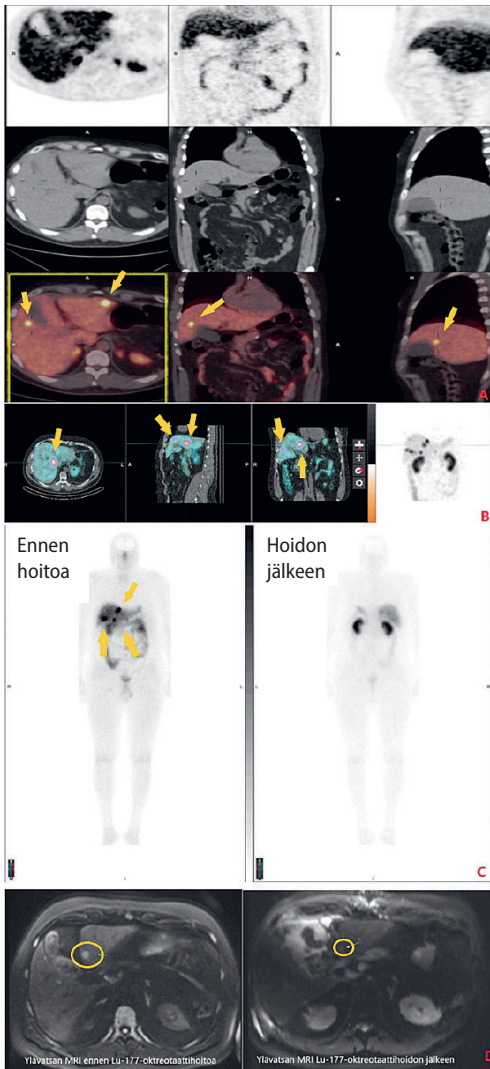
Neuroendokriinisten kasvainten (NET) somatostatiinireseptori (SSTR)-kohdistetut hoidot

Neuroendokriiniset kasvaimet ilmentävät voimakkaasti somatostatiinireseptoreita. Näitä

kasvaimia esiintyy pääasiassa ruuansulatuskanavassa (72 %), keuhkoputkissa (25 %) ja harvemmin muualla elimistössä (7).

NET-kasvainten diagnostiikka ja hoidon suunnittelu vaativat yleensä anatomisen kuvantamisen lisäksi toiminnallista kuvantamista. PET-kuvaus ^{68}Ga -leimatuuilla merkkiaineilla (^{68}Ga -DOTANOC, -DOTATOC tai -DOTATATE) on korvannut aiemman ^{111}In -pentetreotidi (OctreoScan) SPECT-kuvauksen merkittävästi paremman herkkyyden ja tarkkuuden vuoksi (8,9). PET-kuvantamisen keskeinen rooli NET-kasvainten levinneisyyden selvittämisessä, leikkauksen tarkkuuden arvioinnissa ja hoidon seurannassa on huomioitu myös kansainvälisissä hoitosuosituksissa (ESMO, ENETS ja NCCN).

Metastasoituneiden NET-kasvainten etenemistä hidastetaan somatostatiinianalogeilla, kuten oktreetidilla tai lantreetidilla (10,11). Teranostista, NET-kasvainten ilmentämiin somatostatiinireseptoreihin kohdistuvaa, peptidireseptoriradionuklidihoidoa (PRRT) suositellaan potilaille, joilla on hyvin tai kohtalaisesti erilaistunut (WHO-luokka 1 tai 2), SSTR2-positiivinen, metastasoitunut NET ja jotka ovat joko leikkauksen soveltumattomia tai joilla on todettu taudin eteneminen somatostatiiniana-



KUVA 2. Haiman NET-kasvaimessa (pT3N1, Gr2) MIB-1 oli 5 % ja kromograniniini, synaptofysiini ja SSTR2 (somatostatiinireseptorit) olivat positiiviset. Tauti oli primaaristi metastasoitunut imusolmukkeisiin ja maksaan. Haimakasvaimen leikkauksen jälkeen annettiin ensimmäisen linjan hoitona somatostatiini-injektiot. Taudin etenemisen vuoksi annettiin Lu-177-oktreetaattihoito neljä kertaa hyvällä hoitovasteella. **A.** Postoperatiivisen jäännöstaudin arvioon ja radiolääkehoidon soveltuvuuden arvioon tehdyssä somatostatiini-PET-TT:ssä maksaetäpesäkkeet keräsivät merkkiainetta (oranssit nuolet fuusiokuvassa). **B.** Lu-177-oktreetaattihoiton jälkeisessä SPECT-TT:ssä maksametastasointi keräsi radiolääkettä. Hoitoannoskuvauksen perusteella voidaan määrittää dosimetrinen menetelmän kasvaimen ja terveiden kudosten saamaa sädeannosta. **C.** Kehon gammakuvauksessa ei tullut esille laajemmin radiolääkekertymiä. Maksaetäpesäkkeet merkitty nuolin. **D.** Ylävatsan magneettikuvauksessa näkynyt etäpesäke (vasen kuva) näkyi enää hennosti (oikea kuva) Lu-177-oktreetaattihoiton jälkeen. Metastasointi näkyi huonosti vartalon TT:ssä.

logihoidon aikana (12). Myös WHO-luokan 3 kasvaimia (Ki-67-indeksi/MIB-1 20–50 %) sairastavilla potilailla on havaittu lupaavia tuloksia, jos SSTR:n ilmentyminen on riittävä (8,9). Hoitoa on ensisijaisesti annettu maha-suolikanavan, haiman ja keuhkoista lähtöisiin oleviin NET-kasvaimiin, mutta hoitoa voidaan hyödyntää myös feokromosytooman, paragangliooman, neuroblastooman tai medullaarisen kilpirauhaskarsinooman hoidossa (13–15).

NET-kasvainten PRRT-hoidossa on käytetty ^{90}Y tai ^{177}Lu -leimattuja somatostatiinianalogeja, jotka toimivat välittäjinä SST2-reseptoreita ilmentäviin kasvaimiin ja tuottavat suuria syöpäkudosta tuhoavia annoksia (KUVA 2). Näillä hoidoilla on saavutettu osittainen tai täydellinen hoitovaste jopa 30 %:lla potilaista (12). Suotuisimmat tulokset on havaittu maha-suolikanavan ja haiman NET-kasvaimissa, joissa osittaisten hoitovasteiden osuus on 9–29 % ja täydellisen remissioiden osuus 2–6 % (12). NETTER-1-tutkimuksessa ^{177}Lu -DOTATATE yhdistettynä pieniannoksiseen oktreotidiini osoitti liki 2,5 vuoden taudin etenemättömän ajan ja vajaan yhdeksän kuukauden hyötyä pelkkään suureen oktreotidiinannokseen verrattuna (16). Eloönjäämisanalyysit ovat osoittaneet, että kasvaimen suuri SSTR:n ilmentyminen on yhteydessä suotuisampiin hoitovasteisiin ja pidempään kokonaiselinaikaan ^{177}Lu -DOTATATEa tai ^{90}Y -DOTATOC-hoidon aikana. Hoitojen vaikutuksesta kokonaiselinaikaan kaivataan kuitenkin lisää tutkimusnäyttöä.

Hoidot ovat varsin hyvin siedettyjä, mutta niihin liittyy tyypillisiä haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, päänsärkyä ja harvemmin oksentelua, joka voi liittyä munuaisten suojaamiseksi annetun aminohappoinfuusion aiheuttamasta ketoasidoosista. Hoitoja annetaan yleensä 2–5 kertaa 6–12 viikon välein, ja hoitosarja voidaan tarvittaessa toistaa taudin aktivoituttua aiemmin hyvän hoitovasteen saaneella potilaalla, mikäli kriittisille elimille (luuydin ja munuaiset) kohdistunut säderasitus ei ylitä raja-arvoja. ^{90}Y -DOTATOC-hoitoon on yhdistetty enemmän munuaistoksisuutta kuin ^{177}Lu -DOTATATE-hoitoon (12). Toisaalta ^{90}Y -DOTATOC-hoito voi olla säteilyprofililtaan tehokkaampi suurten kasvainten hoitoon

(**TAULUKKO 2**). Näiden isotooppihoitojen yhdistelmistä on myös saatu lupaavia alustavia hoitotuloksia.

Meningeomien kuvantaminen ja isotooppihoito

SSTR-kuvantamisesta on hyötyä myös meningeomien kuvantamisessa, sillä lähes kaikki meningeomat ilmentävät somatostatiinireseptoreita voimakkaasti (17,18). Herkkä SSTR-kuvantaminen mahdollistaa myös magneettikuvauksessa näkymättömien, pienien meningeomamuutosten paikallistamisen alueilla, jotka ovat vaativia magneettikuvaukselle. Tällaisia ovat kallonpohjan ja näköhermon meningeomat. Meningeomien PET-kuvantamisesta on hyötyä muutosten erotusdiagnostiikassa, meningeomien laajuuden ja mahdollisen luustoinvaasion määrittelemisessä, hoidon suunnittelussa, hoitovasteen arvioinnissa sekä taudin uusiutuman osoittamisessa. SSTR-kohdistetuilla isotooppihoidoilla on saatu alustavia lupaavia hoitotuloksia muulle hoidolle huonosti reagoivissa meningeoimissa (18). Positiivisia tuloksia on havaittu myös muiden SSTR-positiivisten kasvainten, kuten medulloblastoomien ja astrozytoomien osalta (19). Satunnaistettuja kliinisiä tutkimuksia hoidon tehosta em. kasvainten hoidosta ei ole vielä saatavilla.

Eturauhassyövän PSMA-hoidot

Uusin kliininen teranostinen menetelmä keskittyy eturauhassyövän hoitoon, jossa hyödynnetään prostataspesifisen membraaniantigeenin (PSMA) PET-kuvantamista ja siihen kohdistettua ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoitoa. PSMA on rakenne, jossa on entsyymaattisia ominaisuuksia ja joka esiintyy eturauhassyöpäsolujen pinnalla (20). PSMA:n ilmentyminen eturauhassyövässä korreloi taudin aggressiivisuuteen, kun taas huonosti erilaistuneet kasvaimet menettävät tämän ominaisuuden (20).

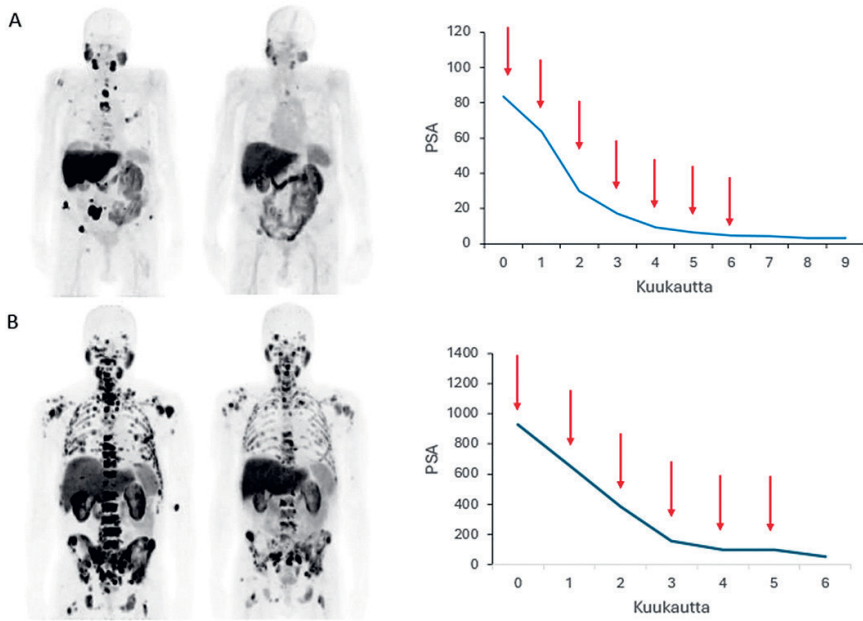
Metastasoituneen taudin hoidon kulmakivenä on niin sanottu kemiallinen kastraatio eli antiandrogenihoidot, jotka menettävät tehonsa ajan mittaan. Tällöin puhutaan kastraatioresistentistä taudista (metastatic castration resistant

prostate cancer, mCRPC). PSMA-kohdennettu teranostiikka ¹⁷⁷Lu-PSMA:lla on osoittautunut tehokkaaksi mCRPC-potilaiden hoidossa. Tutkimuksissa ¹⁷⁷Lu-PSMA:n on osoitettu olevan taksaanihoitoa tehokkaampi. Etenevässä yli 800 potilaan tutkimuksessa ¹⁷⁷Lu-PSMA standardihoitoon yhdistettynä lisäsi elinajanodotetta neljä kuukautta pelkkään standardihoitoon verrattuna (21,22). Merkittävänä hoitovasteena pidetään yli 50 %:n PSA:n pienenemistä, joka saavutetaan 45–66 %:lla potilaista (21,22). ¹⁷⁷Lu-PSMA hoito kohdistuu sekä luusto- että pehmytkudosmetastaaseihin, joissa PSMA-ilmentyminen on riittävän voimakasta. Hoito on mahdollista mCRPC-potilaille, joiden odotettu elossaoloaika on yli kuusi kuukautta ja PSMA-PET-kuvantamisessa on havaittavissa riittävän voimakas PSMA-ilmentyminen verrattuna fysiologiseen merkkiainekertymiseen. Heikoksi jäävä ilmentyminen PET-kuvauksessa ei tuo enää lisäetua taksaanihoitoon verrattuna (23).

KUVASSA 3 on esitetty kaksi esimerkkipotilasta, joista molemmat ovat saaneet hyvän biokemiallisen hoitovasteen ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoidolle mutta erilaisen vasteen kuvantamisessa.

Lupaavien hoitotulosten myötä ¹⁷⁷Lu-PSMA hoidon asema hoitoalgoritmissa on vielä tarkentumatta. Merkittävänä vasteen ja elinajanodotteen parantamiseksi hoito on suositeltavaa antaa varhaisessa vaiheessa, ennen taudin laajaa leviämistä (**KUVA 3**). Potilailla, joilla on pitkä aika taudin diagnoosista, ei aiempia solunsalpaajia hoitohistoriassa, normaali verenkuva ilman luusto- ja maksametastaaseja, ennuste on yleensä parempi. Näiden ennustetekijöiden pohjalta on tehty nomogrammi, jota voidaan käyttää potilaan ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoitoennusteen arvioon (24).

Haasteena ovat ne 20 % potilaista, jotka eivät reagoi hoitoon. Tällä hetkellä ei ole tunnettua biomarkkeria, joka ennustaisi merkittävän hoitovasteen saavat potilaat. Tyypillisimmät tekijät hoitoresistenssin taustalla ovat syövän synnynäinen tai hoitojen myötä kehittynyt DNA-vaurioita korjaavien mekanismien yli-ilmentyminen sekä hypoksia (1). Parhailaan tutkitaan ¹⁷⁷Lu-PSMA hoidon mahdollista käyttöä eturauhassyövän varhaisemmissa vaiheissa, kuten kastraatioresistentisille potilaille, neoadjuvant-



KUVA 3. PSMA PET/TT ennen ja jälkeen Lu-PSMA hoitoja metastasoituneessa eturauhassyövässä. **A.** Potilaalla oli useita luustoetäpesäkkeitä, jotka olivat lähes kaikki sammuneet hoitojen myötä. Hoitokertoja annettiin seitsemän. Plasman PSA oli lähtötilanteessa yli 80 µg/l ja hoitojen jälkeen 3,2 µg/l. PSAn suurenematon aika oli 24 kuukautta ja kokonaiselossaoloaika 2,4 vuotta. Punaiset nuolet kuvastavat Lu-PSMA-hoitojen antohetkeä suhteessa hoidon aikaisiin PSA-tasoihin. **B.** Potilaalla oli laaja luustometastasointi ja pienivolyyminen imusolmukemetastasointi. Kuvantaa nähdään osittainen hoitovaste luustometastaaseissa ja täydellinen imusolmukemetastaaseissa. PSA oli hoitoa edeltävästi yli 900 µg/l ja seitsemän hoitosyklin jälkeen 54 µg/l. PSAn suurenematon-aika oli 4,8 kuukautta ja kokonaiselossaoloaika yksi vuosi.

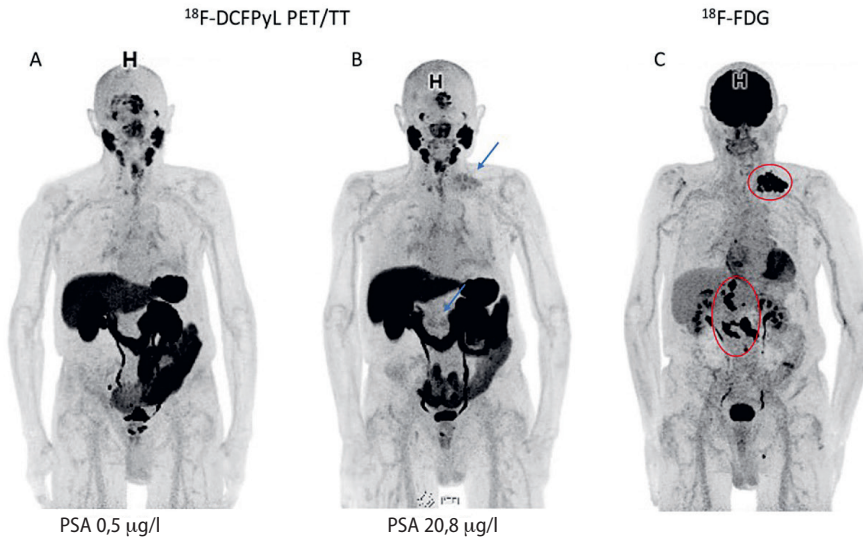
tihoidon yhteydessä tai yhdistettynä PARP:n estäjääkkeeseen, joka vaimentaa syöpäsolujen DNA-korjausmekanismeja (25–27).

Kokeellisesta ²²⁵Ac-PSMA-hoidosta on lupaavia tuloksia sekä kastaatioresistiivisillä että mCRPC-potilailla, joilla ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoito on ollut riittämätön. Potilaista, jotka eivät reagoineet riittävästi ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoitoon, 89 %:lla havaittiin jonkinlainen ja 65 %:lla plasman PSA:n merkittävä pieneneminen. Tämä viittaa siihen, että solutasolla potentiaalisempi alfasäteily tehoaa syövässä, joka on resistentti beetasäteilyä kohtaan. Hoidon tehokkuus näyttäisi olevan suurempi potilailla, jotka eivät ole aiemmin saaneet ¹⁷⁷Lu-PSMA-hoitoa. Lisäksi niin sanotun tandemterapian, jossa ¹⁷⁷Lu- ja ²²⁵Ac-PSMA:ta annetaan samanaikaisesti, on havaittu antavan lupaavia tuloksia (28). Hoito on hyvin siedetty, ja sen tavallisia haittavaikutuksia ovat väsymys ja suun kuivuminen. Hematologinen toksisuus on vähäisempää kuin ¹⁷⁷Lu-PSMA:lla, mikä tekee ²²⁵Ac-PSMA suo-

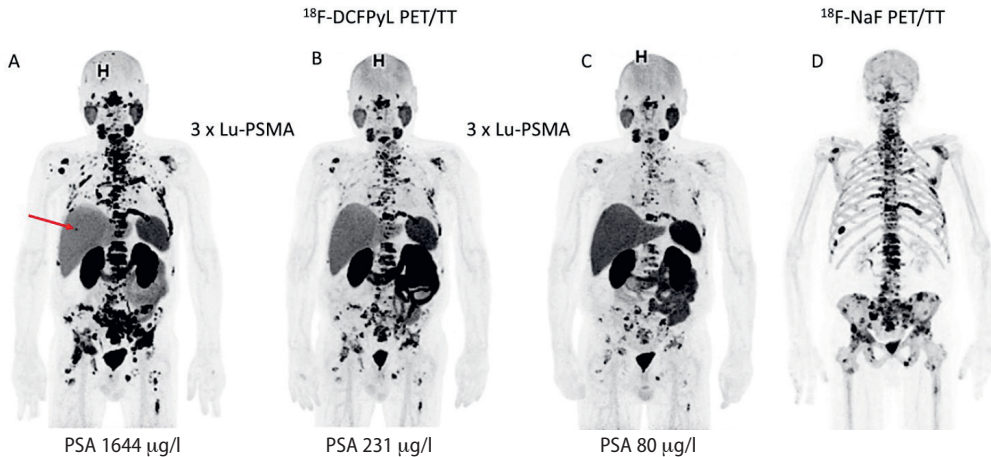
siteltavamman vaihtoehdon potilaille, joilla on laaja luustometastasointi (29). Käynnissä olevat tutkimukset tuovat lähitulevaisuudessa lisätietoa ²²⁵Ac-PSMA hoidon tehosta ja turvallisuudesta.

Luustometastaasien radiumhoito

Luustometastaasien hoito alfasäteilevällä ²²³Ra-dikloridilla (Xofigo) ei ole tavanomainen terapeuttinen menetelmä. Radiumisotooppi kertyy selektiivisesti alueille, joissa luun metabolia on voimistunut, erityisesti luun ja metastaa-sien rajapinnoille, niin että muodostuu komplekseja luun matriksin kanssa (30). Hoito on indisoitu mCRPC-potilailla, joilla on luusto-etäpesäkkeitä mutta ei havaittuja viskeraalisia etäpesäkkeitä. Hoidolla on osoitettu olevan kolmen kuukauden elinaikahyöty lumeeseen verrattuna (31). Hoito voidaan yhdistää myös ¹⁷⁷Lu-PSMA hoitoihin potilailla, joilla ei saatuteta riittävä vastetta luustometastaaseissa.



KUVA 4. Kastratioiresistenttiä eturauhassyöpää sairastava potilas. **A.** PSMA-kuvauksessa ^{18}F -DCFPyL merkkiaineella Lu-PSMA hoitojen jälkeen aktiivinen tautivolyymi ja plasman PSA olivat pienet. **B.** Kallossa nähdään fontalisesti meningeomaan liittyvää aktiivisuutta. Taudin etenemisen vuoksi tehdyssä PSMA -kuvauksessa kuusi kuukautta myöhemmin todettiin metastasointiin viittaavia, PSMA-negatiivisia suurentuneita imusolmukkeita oli palleatason molemmin puolin (siniset nuolet). **C.** FDG-kuvauksessa näkyvät syöpäprosessiin sopivat patologiset kertymät (rengastetut alueet). Löydökset sopivat potilaan aiemmin PSMA-positiivisen taudin konvertoitumiseen PSMA-negatiiviseksi mutta sopivat voimakkaasti FDG-positiiviseen aggressiiviseen eturauhaskarsinoomaan.



KUVA 5. Metastasoitunutta eturauhassyöpää sairastava potilas. **A.** Potilaan PSMA-kuvauksessa ^{18}F -DCFPyL merkkiaineella ennen Lu-PSMA hoitoja. Maksassa näkyi etäpesäke (punainen nuoli). **B.** Etäpesäke ei näkynyt enää kolmen hoitokerran jälkeen. **C.** Pienivolyyminen imusolmukemetastasoituminen hävisi lähes kokonaan, mutta laajoissa luustometastaaseissa nähdään vielä selvästi aktiivisia pesäkkeitä (SUVmax yli 30 aktiivisimmissä pesäkkeissä) kuuden Lu-PSMA hoidon jälkeen. **D.** Luuston ^{18}F -NaF-kuvantamisessa näkyi vielä voimakkaasti aktiivisia etäpesäkkeitä. Oikeanpuolisissa kylkiluissa nähtiin kolme patologiseen murtumaan liittyvää kertymää sarjassa, jotka eivät näkyneet aktiivisena PSMA-kuvantamisessa. Potilaalle harkittiin joko luuston Xofigo-hoitoa tai kokeellista ^{225}Ac -hoitoa hoidon tehostamiseksi luustometastasoitumisen todetun riittämättömän vasteen vuoksi.

Tulevissa tutkimuksissa saataneen lisää tietoa tämän yhdistelmähoidon tehokkuudesta (32). Radiumdikloridihoidon vastetta luustossa voidaan arvioida luuston gammakuvauksella tai NaF-PET/TT-tutkimuksella. Sekä luustoon

että viskeraalisiin metastaaseihin kohdistuva ^{225}Ac -PSMA hoito vähentää mahdollisesti pelkästään luustometastaaseihin kohdistuvan ^{223}Ra -dikloridihoidon käyttöä. Yhdistelmähoidot ovat lisääntymässä tulevaisuudessa.

Ydinasiat

- ▶ Kuvantamisen ja kehonsisäisen sädehoidon kohteena hyödynnetään syöpäsolujen spesifisiä molekyylejä tai reseptoreita.
- ▶ Diagnostiikka ja hoito sulautuvat yhteen, mikä parantaa hoidon tehokkuutta ja seuranta.
- ▶ Kuvantamisessa käytetään lyhytikäisiä isotooppeja (gamma tai positronisäteily) ja hoidossa hitaammin puoliintuvia isotooppeja, joiden hajoamisessa vapautuu beeta- tai alfasäteilyä syöpäsoluja tuhoten.
- ▶ Mahdollistaa yksilöllisen hoidon suunnittelun biologisen profiilin perusteella.

FDG-PET-tutkimuksen merkitys teranostiikassa

Glukoosianalogi, fluoroedeoksiglukoosi (FDG) -PET-tutkimuksella on rooli myös teranostiikan aikakaudella. Syöpäsolujen glukoosinkulutus korreloi aggressiivisuuden kanssa, ja huonosti erilaistuneissa karsinooissa glukoosimetabolia voimistuu (33). Radiojodin SPECT-kuvantamisessa, SSTR- tai PSMA-PET-kuvantamisessa tällaiset karsinomat eivät erotu enää aktiivisina mutta näkyvät FDG-kuvauksessa selvästi positiivisina.

FDG-PET-TT tutkimus on tärkeä kilpirauhassyöpien kuvantamisessa ja ennusteen arvioinnissa. Positiiviset FDG-löydökset liittyvät huonompaan ennusteeseen (6). Sitä voidaan käyttää myös hoitovasteen arvioinnissa ja täydentävä tutkimuksena jodinegatiivisten muutosten epäilyssä. FDG-PET-kuvauksen avulla voidaan arvioida mCRPC-potilaiden soveltuvuutta ¹⁷⁷Lu-PSMA hoitoon (22). Kuitenkin vain noin 5 %:lla potilaista havaittiin kuvantamisessa merkittäviä eroja, jotka vaikuttaisivat hoidon valintaan. Tutkimuksen perusteella rutiinimaista FDG-kuvausta ennen ¹⁷⁷Lu-PSMA hoidon aloitusta ei tarvita (34). Sen sijaan FDG-kuvaus kannattaa, mikäli ¹⁷⁷Lu-PSMA hoidon aikana ilmenee epäilyttäviä muutoksia taudin etenemisen suhteen (KUVA 4). Samoin

NET-kasvainten ja ¹⁷⁷Lu-oktreotaattihoitojen seurannassa FDG-kuvaus on aiheellinen, mikäli epäillään anatomista etenemistä ja muutokset erottuvat heikosti SSTR-PET-kuvantamisessa.

FAP-kuvantaminen

Fibroplastiaktivaattoriproteiini (FAP) ja sen estäjä (FAPI) ovat uusia lupaavia syövän PET-kuvantamisen ja teranostisten hoitojen kohteita. FAP:n ilmentyminen on lisääntynyt lukuisissa epiteliaalisten syöpien tukikudoksessa eli stroomassa (35). Merkkiaineella on mahdollista kuvantaa syövän mikroympäristöä. Alustavat tulokset ovat osoittaneet, että FAPI-kuvantaminen on FDG-kuvantamista tarkempi lukuisissa syövyissä kuten sarkoomassa, ruokatorven ja maha-suolikanavan syövyissä, rinta-, keuhko-, haima-, maksa-, sappirakko-, virtsarakko- ja munasarjasyövyissä (35). FAPI-kuvantaminen vaikuttaa erittäin lupaavalta teranostiikan ajan merkkiaineelta, joka vaikuttaa sopivan samanaikaisesti sekä monien syöpien kuvantamiseen että kohteeksi isotooppihoidoille, toisin kuin FDG.

Lopuksi

Kokeellisen alfaterapian yhdistämisestä NET-kasvainten ja metastasoituneen eturauhassyövän hoitoon on alustavia lupaavia löydöksiä. Levinneiden syöpien hoidossa yhdistetään lähitulevaisuudessa beeta- ja alfasäteileviä isotooppeja potilailla, joilla on huono tai riittämätön vaste pelkälle beetasäteilylle (KUVA 5). Säteilylajien yhdistelmällä saadaan lisättyä säteilyn ristiintulitusta syöpäsolujen DNA-vaurioiden maksimoimiseksi. Yhdistelmähoidoille soveltuvat laajan tautilevinneisyyden potilaat sekä potilaat, joille beetasäteilyyn perustuvat isotooppihoidot ovat yksinään osoittautuneet riittämättömäksi. Lisäksi erilaiset lääkeyhdistelmät teranostisten hoitojen kanssa ovat todennäköisiä, kun yhdistelmien turvallisuudesta ja tehokkuudesta saadaan lisää tietoa. Myös teranostiset yhdistelmät ovat mahdollisia, esimerkiksi eturauhassyövässä hoidon kohteena voi olla PSMA:n lisäksi FAP ja gastriinia vapauttavat peptidireseptorit (GRP-reseptorit) (36–38). ■

KIRJALLISUUTTA

1. Baskar R, Dai J, Wenlong N, ym. Biological response of cancer cells to radiation treatment. *Front Mol Biosci* 2014;1:24.
2. Mitä säteily on? Vantaa: STUK 2024. <https://stuk.fi/mita-sateily-on>.
3. Ahtiainen V, Reijonen V, Kiviluoto K, ym. Radiojodin käyttö erilaistuneen kilpirauhassyövän hoidossa. *Duodecim* 2023;139:1007–15.
4. De la Vieja A, Riesco-Eizaguirre G. Radioiodide treatment: from molecular aspects to the clinical view. *Cancers (Basel)* 2021;13:1–21.
5. Luster M, Clarke SM, Dietlein M, ym. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;35:1941–59.
6. Filetti S, Durante C, Hartl D, ym. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30:1856–83.
7. Kauhaneen S, Seppänen M, Nuutila P. Endokriinisten sairauksien PET-kuvantaminen. *Duodecim* 2020;136:1086–94.
8. Marin JFG, Nunes RF, Coutinho AM, ym. Theranostics in nuclear medicine: emerging and re-emerging integrated imaging and therapies in the era of precision oncology. *Radiographics* 2020;40:1715–40.
9. Singh S, Poon R, Wong R, ym. 68Ga PET imaging in patients with neuroendocrine tumors: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2018;43:801–10.
10. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, ym. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656–63.
11. Caplin ME, Pavel M, Ćwikla JB, ym. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224–33.
12. Zaknun JJ, Bodei L, Mueller-Brand J, ym. The joint IAEA, EANM, and SNMMI practical guidance on peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:800–16.
13. Carrasquillo JA, Chen CC, Jha A, ym. Systemic radiopharmaceutical therapy of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Nucl Med* 2021;62:1192–9.
14. Feng L, Li S, Wang C, ym. Current status and future perspective on molecular imaging and treatment of neuroblastoma. *Semin Nucl Med* 2023;53:517–29.
15. Richter S, Steenblock C, Fischer A, ym. Improving susceptibility of neuroendocrine tumors to radionuclide therapies: personalized approaches towards complementary treatments. *Theranostics* 2024;14:17–32.
16. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, ym. Phase 3 trial of 177 Lu-dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–35.
17. Laudicella R, Albano D, Annunziata S, ym. Theragnostic use of radiolabelled dota-peptides in meningioma: from clinical demand to future applications. *Cancers (Basel)* 2019;11:1412.
18. Fodi CK, Schittenhelm J, Honegger J, ym. The current role of peptide receptor radionuclide therapy in meningiomas. *J Clin Med* 2022;11:2364.
19. Cimini A, Ricci M, Russo F, ym. Peptide receptor radionuclide therapy and primary brain tumors: an overview. *Pharmaceuticals* 2021;14:872.
20. Hyvääkkä A, Virtanen V, Kempainen J, ym. Cancers more than meets the eye: scientific rationale behind molecular imaging and therapeutic targeting of prostate-specific membrane antigen (PSMA) in metastatic prostate cancer and beyond. *Cancers (Basel)* 2021;13:2244.
21. Sartor O, de Bono J, Chi KN, ym. Lutetium-177-PSMA-617 for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091–103.
22. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, ym. [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.
23. Buteau JP, Martin AJ, Emmett L, ym. PSMA and FDG-PET as predictive and prognostic biomarkers in patients given [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a biomarker analysis from a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:1389–97.
24. Gafta A, Calais J, Grogan TR, ym. Nomograms to predict outcomes after 177Lu-PSMA therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Oncol* 2021;22:1115–25.
25. Dhiantravan N, Violet J, Eapen R, ym. Clinical trial protocol for LuTectomy: a single-arm study of the dosimetry, safety, and potential benefit of 177Lu-PSMA-617 prior to prostatectomy. *Eur Urol Focus* 2021;7:234–7.
26. Privé BM, Janssen MJR, van Oort IM, ym. Update to a randomized controlled trial of lutetium-177-PSMA in oligo-metastatic hormone-sensitive prostate cancer: the BULLSEYE trial. *Trials* 2021;22:768.
27. Yanagisawa T, Kawada T, Rajwa P, ym. Emerging systemic treatment for metastatic castration-resistant prostate cancer: a review of recent randomized controlled trials. *Curr Opin Urol* 2023;33:219–29.
28. Sathegke MM, Bruchertseifer F, Vorster M, ym. Global experience with PSMA-based alpha therapy in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2021;49:30–46.
29. Lawal IO, Morgenstern A, Vorster M, ym. Hematologic toxicity profile and efficacy of [225Ac]Ac-PSMA-617 α -radioligand therapy of patients with extensive skeletal metastases of castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2022;49:3581–92.
30. Poeppel T.D, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, ym. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:824–45.
31. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, ym. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213–23.
32. Kostos L, Buteau JP, Yeung T, ym. Alpha-Bet: combination of radium-223 and [177Lu]Lu-PSMA-617 in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (clinical trial protocol. *Front Med* 2022; 9:1059122.
33. Munkley J, Elliott DJ. Hallmarks of glycosylation in cancer. *Oncotarget* 2016; 7:35478–9.
34. Seifert R, Tellli T, Hadaschik B, ym. Is 18F-FDG PET needed to assess 177Lu-PSMA therapy eligibility? A VISION-like, single-center analysis. *J Nucl Med* 2023;64:731–7.
35. Mori Y, Dendl K, Cardinale J, ym. FAPI PET: fibroblast activation protein inhibitor use in oncologic and nononcologic disease. *Radiology* 2023;306:e220749.
36. Laudicella R, Spataro A, Crocè L, ym. Preliminary findings of the role of FAPI in prostate cancer theranostics. *Diagnostics* 2023;13:1175.
37. Fassbender TF, Schiller F, Zamboglou C, ym. Voxel-based comparison of [68Ga]Ga-RM2-PET/CT and [68Ga]Ga-PSMA-11-PET/CT with histopathology for diagnosis of primary prostate cancer. *EJNMMI Res* 2020;10:62.
38. Kurth J, Krause BJ, Schwarzenböck SM, ym. First-in-human dosimetry of gastrin-releasing peptide receptor antagonist [177Lu]Lu-RM2: a radiopharmaceutical for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2020;47:123–35.

JUKKA KEMPPAINEN, professori

Turun yliopisto, TYKS, Kliininen Fysiologia ja isotooppilääketiede
Docrates Syöpäsairaala, Helsinki

VEERA AHTIAINEN, Onkologian erikoislääkäri

HUS Syöpäkeskus, Syöpätaudit ja Helsingin yliopisto

AKI KANGASMÄKI, dosentti, ylifysikko

Docrates Syöpäsairaala, Helsinki

TIMO JOENSUU, professori

Docrates Syöpäsairaala, Helsinki

TEEMAN TOIMITTAJAT

Pauliina Kitti, Annika Pasanen ja Riikka Nevala

SIDONNAISUUDET

Jukka Kemppainen: Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoiminta (iRad Molecular Imaging Oy), kongressi tai seminaari (Docrates Syöpäsairaala iRad molecular Imaging Oy)

Veera Ahtiainen: Apuraha (Suomen Onkologiayhdistys ry, Suomen lääketieteellinen radioisotoppiyhdistys), muut sidonnaisuudet (Bayer Oy: kliininen lääketutkimus, MSD: kliininen lääketutkimus)

Aki Kangasmäki: Ei sidonnaisuuksia

Timo Joensuu: Koulutus-, konsultointi- ja asiantuntijatoiminta (Tilt Biotherapeutics; DSMB), kongressi tai seminaari (Tilt Biotherapeutics; DSMB)