Radioleimatut peptidit syövän kuvantamisessa ja hoidossa

Kandi
Turun yliopisto
Fysiikka
2024
Hamudi Al-Ani
Tarkastajat:
Prof. Jarno Salonen
FT H.H.

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO
Fysiikan laitos

Hamudi Al-Ani Radioleimatut peptidit syövän kuvantamisessa ja hoidossa

Kandi, 29 s., 3 liites.
Fysiikka
Huhtikuu 2025

Radioleimatut peptidit (engl. *radiolabeled peptides*) ovat lyhyitä aminohappoketjuja, joihin on liitetty radioaktiivinen isotooppi, ja jotka kohdentuvat tarkasti kasvaimen pinnan spesifisiin reseptoreihin. Tämä tekee niistä merkittäviä työkaluja sekä syövän kuvantamisessa että hoidossa. Tässä kandidaatintyössä tarkastellaan radioleimattujen peptidien käyttöä neljässä eri syöpätyypissä: eturauhassyövässä, rintasyövässä, keuhkosyövässä ja paksusuolen syövässä. Työ perehtyy diagnostisten ja terapeuttisten radioleimattujen peptidien kohdemolekyyleihin, kuten PSMA, HER2, SSTR ja FAP, ja tarkastelee uusimpia radiolääkkeitä, kuten ^{68}Ga-PSMA-11, ^{177}Lu-PSMA-617, ^{68}Ga-DOTATATE ja ^{177}Lu-FAPI. Tulokset osoittavat, että radioleimatut peptidit voivat tarjota huomattavaa lisäarvoa perinteisiin kuvantamismenetelmiin verrattuna, erityisesti vaikeasti diagnosoitavissa ja hoidettavissa tapauksissa. Ne mahdollistavat myös yksilöllisen hoidon suunnittelun ja hoitovasteen seurannan molekyylitasolla.

Asiasanat: radioleimatut peptidit, molekyylikuvantaminen, radionukliditerapia, PET, SPECT, PSMA, HER2, SSTR, FAP

Sisällys

Johdanto **1**

1 Johdanto **1**

2 Sädehoito **2**

2.1 Yleiset käyttötarkoitukset 2

2.2 Sädehoidon yhdistäminen kemoterapiaan (kemosädehoito) 3

2.3 Ulkoinen ja sisäinen sädehoito (tyköhoito) 4

3 Radioleimaus **6**

4 Radioleimatut peptidit syövän hoidossa **8**

5 Kuvantamismenetelmät **10**

5.1 PET-kuvantaminen 10

5.2 SPECT-kuvantaminen 13

5.3 Kuvantamismenetelmien vertailu ja soveltuvuus 16

6 Radioleimatut peptidit eri syöpätyypeissä **17**

6.1 Eturauhassyöpä 17

6.2 Rintasyöpä 20

6.3 Keuhkosyöpä 21

6.4 Paksusuolen syöpä 23

7 Yhteenveto **25**

1 Johdanto

Syöpä on yksi merkittävimmistä maailmanlaajuisista terveysongelmista, ja sen esiintyvyys kasvaa väestön ikääntyessä. Varhainen diagnosointi ja täsmällinen hoito ovat keskeisiä tekijöitä potilaiden elossaolon ja elämänlaadun parantamisessa. Perinteiset kuvantamismenetelmät, kuten tietokonetomografia (TT) ja magneettikuvaus (MRI), tarjoavat tärkeitä anatomisia tietoja, mutta eivät aina riitä kasvainten molekyylitason ominaisuuksien arviointiin. Tämä on johtanut siihen, että molekyylikuvantamisen merkitys on korostunut syövän diagnostiikassa ja hoidossa.

Radioleimatut peptidit (engl. *radiolabeled peptides*) ovat nousseet merkittäväksi tutkimusalueeksi, sillä ne mahdollistavat sekä diagnostisen kuvantamisen että terapeuttiset sovellukset samalla molekyylillä. Tämä ns. theranostinen (engl. *theranostic*) lähestymistapa tarjoaa mahdollisuuden yksilöllisempään hoitoon, jossa kasvain voidaan ensin kuvantaa ja sen jälkeen hoitaa kohdennetusti samoja reseptoreja hyödyntäen. Radioleimattujen peptidien etuna on niiden kyky sitoutua tarkasti syöpäsolujen pinnalla esiintyviin reseptoreihin, jolloin sekä herkkyys että spesifisyys paranevat verrattuna perinteisiin menetelmiin.

Tässä kandidaatintyössä tarkastellaan radioleimattujen peptidien käyttöä neljässä yleisessä syöpätyypissä: eturauhassyövässä (engl. *prostate cancer*), rintasyövässä (engl. *breast cancer*), keuhkosyövässä (engl. *lung cancer*) ja paksusuolen syövässä (engl. *colorectal cancer*). Näiden osalta käsitellään sekä diagnostisia että terapeuttisia sovelluksia, erityisesti painottaen reseptorikohteita, joita voidaan hyödyntää radioleimauksessa. Lisäksi tarkastellaan käytettyjä kuvantamismenetelmiä ja isotooppeja sekä niiden ominaisuuksia syövän hallinnan näkökulmasta. Tutkielman tekemisessä on hyödynnetty tekoälyä sisällön muotoilun, kielenhuollon ja viitteiden järjestelyn tukena.

2 Sädehoito

2.1 Yleiset käyttötarkoitukset

Sädehoito on keskeinen osa syövän hoitoa, ja sitä annetaan noin puolelle syöpäpotilaista [1, 2]. Hoidon tavoitteet voidaan jakaa kahteen pääryhmään: kuratiiviseen eli parantavaan hoitoon ja palliatiiviseen eli oireita lievittävään hoitoon [2, 3]. Kuratiivisessa hoidossa pyritään tuhoamaan syöpäsolut kokonaan, usein joko yksinään tai yhdessä leikkauksen ja kemoterapian kanssa [2, 4]. Palliatiivisessa hoidossa keskitytään lievittämään syövän aiheuttamia oireita, kuten kipua tai verenvuotoa, kun parantava hoito ei ole mahdollinen [1, 3].

Hoidon teho perustuu säteilyn kykyyn vaurioittaa syöpäsolujen DNA:ta, mikä estää niiden jakautumisen ja johtaa solukuolemaan [2, 5]. Koska myös terveet solut voivat vaurioitua, tarkka kohdentaminen on tärkeää [1, 5]. Sädehoitoa käytetään kasvaimen pienentämiseen ennen leikkausta, jäljelle jääneiden syöpäsolujen tuhoamiseen leikkauksen jälkeen sekä itsenäisenä hoitomuotona esimerkiksi eturauhassyövässä [1, 3]. Lisäksi se on tärkeä työkalu etäpesäkkeiden, kuten luustoon tai aivoihin levinneen syövän, hoidossa [3, 5].

Syövän lisäksi sädehoitoa hyödynnetään muun muassa kilpirauhasen liikatoiminnan ja joidenkin hyvänlaatuisten kasvainten hoidossa. Sitä voidaan käyttää myös ennen elinsiirtoa immuunivasteen vaimentamiseen [6].

Teknologian kehitys on parantanut sädehoidon tarkkuutta ja vähentänyt haittavaikutuksia [3, 5]. Uudet menetelmät, kuten intensiteettimuokattu ja stereotaktinen sädehoito, mahdollistavat suurempien säteilyannosten tarkemman kohdentamisen, mikä lisää hoidon tehoa ja potilasturvallisuutta [5]. Sädehoidon kehittyessä sen merkitys syövän hoidossa kasvaa edelleen [1, 3].

2.2 Sädehoidon yhdistäminen kemoterapiaan (kemosädehoito)

Kemosädehoito on tehokas syövän hoitomenetelmä, jossa yhdistetään sädehoito ja kemoterapia [4, 6, 7]. Tämän yhdistelmähoidon tavoitteena on tehostaa sädehoidon vaikutusta ja parantaa syövän hoitotuloksia hyödyntämällä molempien hoitomuotojen synergistisiä vaikutuksia [4, 7]. Sädehoito kohdistaa korkeaenergistä säteilyä kasvaimeen, vaurioittaen syöpäsolujen DNA:ta ja estäen niiden jakautumisen [3]. Kemoterapia puolestaan vaikuttaa nopeasti jakautuviin soluihin ja voi herkistää syöpäsoluja säteilylle, mikä tehostaa hoidon vaikutusta [4, 7].

Kemosädehoitoa voidaan käyttää monin eri tavoin syövän hoitoprosessissa [6, 7]. Neoadjuvanttina, eli ennen leikkausta annettuna hoitona, sen tavoitteena on pienentää kasvainta ja helpottaa sen kirurgista poistoa [7]. Adjuvanttina, eli leikkauksen jälkeen toteutettuna, kemosädehoidolla pyritään tuhoamaan mahdollisesti jäljelle jääneet syöpäsolut ja vähentämään uusiutumisriskiä [4, 7]. Joissakin tapauksissa kemosädehoito toimii myös ensisijaisena hoitomuotona, jos leikkaus ei ole mahdollinen tai sitä halutaan välttää elinten säästämiseksi [4].

Kemosädehoitoa hyödynnetään laajasti erilaisten syöpien hoidossa, ja se on osoittautunut erityisen tehokkaaksi pään ja kaulan alueen, keuhkojen, peräsuolen, gynekologisten elinten ja aivojen syövissä [4, 6, 7]. Esimerkiksi paikallisesti edenneessä peräsuolisyövässä ennen leikkausta annettava kemosädehoito voi merkittävästi pienentää kasvainta, mikä helpottaa sen poistoa ja vähentää uusiutumisriskiä [4, 7]. On kuitenkin tärkeää huomioida, että kemosädehoito lisää merkittävästi hoidon sivuvaikutuksia verrattuna pelkkään sädehoitoon [4, 6]. Tyypillisiä sivuvaikutuksia ovat väsymys, pahoinvointi, ruokahaluttomuus ja sädetetyn alueen iho-oireet [4]. Lisäksi kemoterapia voi myös aiheuttaa veriarvojen laskua, mikä lisää infektioriskiä ja voi rajoittaa hoidon jatkamista [4].

Kemosädehoito on edelleen keskeinen osa syövän hoitoa, ja sen kehitys jatkuu

aktiivisesti [4]. Uudet lääkeyhdistelmät ja täsmäsädehoitotekniikat voivat parantaa hoitovastetta ja vähentää haittavaikutuksia [4]. Lisäksi immunoterapian yhdistäminen kemosädehoitoon avaa uusia mahdollisuuksia vaikeasti hoidettaville syöville [4].

2.3 Ulkoinen ja sisäinen sädehoito (tyköhoito)

Sädehoito on yksi syövän keskeisistä hoitomuodoista, ja se voidaan toteuttaa kahdella tavalla: ulkoisena sädehoitona ja sisäisenä sädehoitona (brachyterapia) [1, 3, 5]. Ulkoisessa sädehoidossa säteily suunnataan kasvaimeen kehon ulkopuolelta, kun taas sisäisessä sädehoidossa radioaktiivinen aine asetetaan suoraan kasvaimen sisään tai sen läheisyyteen [5, 8]. Molemmat menetelmät hyödyntävät ionisoivaa säteilyä syöpäsolujen tuhoamiseen, mutta niiden toteutustapa ja käyttökohteet eroavat toisistaan [1, 5].

Ulkoinen sädehoito (engl. *External Radiation Therapy*) on yleisin sädehoidon muoto [2, 8]. Siinä säteily kohdistetaan kasvaimeen ulkoisesta lähteestä, tavallisesti lineaarikiihdyttimen avulla, joka suuntaa korkeaenergiat säteet kasvaimen alueelle [8]. Tämä menetelmä on ei-invasiivinen, ja se suoritetaan erityisesti varustetuissa sädehoitohuoneissa [8]. Käytettävät säteilylajit voivat olla röntgensäteitä, gammasäteitä tai hiukkassäteilyä, kuten protonisäteilyä [2, 5]. Erityisesti protonisädehoito on hyödyllinen silloin, kun kasvaimet sijaitsevat herkissä elimissä tai kyseessä on lapsipotilas, sillä sen avulla voidaan minimoida terveiden kudosten altistuminen [3, 5].

Ulkoinen sädehoito suunnitellaan tarkasti potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Kuvantamismenetelmien, kuten tietokonetomografian (TT) tai magneettikuvauksen (MRI), avulla määritetään kasvaimen tarkka sijainti ja koko sekä terveiden kudosten suojausalueet [2, 8]. Modernit tekniikat, kuten intensiteettimuokattu sädehoito (IMRT) ja stereotaktinen sädehoito (SBRT), mahdollistavat säteilyn tarkan kohdentamisen kasvaimeen samalla minimoiden ympäröivien terveiden kudosten altistumisen [5].

Kuva 1. Ulkoinen sädehoito tulee laitteesta, joka kohdistaa säteilyn syöpäkasvaimeen

Ulkoinen sädehoito sopii monenlaisiin syöpätyyppeihin, kuten rintasyöpään, eturauhassyöpään, keuhkosyöpään ja pään ja kaulan alueen syöpiin [1, 8]. Hoitokerta kestää yleensä vain muutamia minuutteja, mutta potilas viettää hoitohuoneessa kokonaisuudessaan noin 15–30 minuuttia valmistelujen vuoksi [2, 3]. Hoitoa annetaan tyypillisesti viitenä päivänä viikossa usean viikon ajan [5, 8]. Potilas ei säteile hoidon jälkeen, joten hän voi jatkaa normaalia elämää ilman rajoitteita [1, 2].

Sisäinen sädehoito eli brachyterapia (engl. *Internal Radiation Therapy* tai *Brachytherapy*) on kehon sisäinen hoitomuoto, jossa radioaktiivinen aine asetetaan suoraan kasvaimeen tai sen läheisyyteen [5, 8]. Tämä menetelmä mahdollistaa erittäin korkean säteilyannoksen kohdistamisen tarkasti rajattuun alueeseen, jolloin ympäröivät terveet kudokset säästyvät paremmin kuin ulkoisessa sädehoidossa [3, 8].

Brachyterapiaa käytetään erityisesti gynekologisten syöpien, kuten kohdunkaulan syövän, sekä eturauhassyövän ja pään ja kaulan alueen syöpien hoidossa [1, 3]. Radioaktiivinen lähde voidaan sijoittaa joko pysyvästi, kuten pienet siemenet eturauhassyövän hoidossa, tai väliaikaisesti, jolloin radioaktiiviset applikaattorit poistetaan hoidon jälkeen [8]. Pysyvät lähteet jäävät kehoon, mutta niiden säteilyteho heikkenee ajan myötä turvalliselle tasolle [8].

Sisäinen sädehoito voi tapahtua joko matala-annosnopeudella (engl. *Low Dose Rate*, LDR) tai suuri-annosnopeudella (engl. *High Dose Rate*, HDR) [8]. LDR-hoito on erityisen yleinen eturauhassyövän hoidossa, kun taas HDR-hoitoa käytetään esimerkiksi kohdunkaulan syövän hoidossa [3]. LDR-hoidossa radioaktiivinen lähde pysyy kehossa pidemmän aikaa, kun taas HDR-hoidossa hoito suoritetaan lyhyissä istunnoissa muutamassa minuutissa [8].

Ulkoinen ja sisäinen sädehoito täydentävät toisiaan eri tilanteissa [1, 8]. Ulkoinen sädehoito soveltuu laajempiin kasvaimiin tai tilanteisiin, joissa syöpä on levinnyt useampaan kohtaan kehoa [1, 3]. Sisäinen sädehoito puolestaan on erityisen tehokas pienissä tai paikallisissa kasvaimissa, joissa tarvitaan korkeaa täsmällisyyttä [5]. Joissain tapauksissa näitä kahta menetelmää voidaan käyttää yhdessä maksimaalisen hoitotuloksen saavuttamiseksi [3].

3 Radioleimaus

Radioleimaus on menetelmä, jossa molekyyliin tai yhdisteeseen liitetään radioaktiivinen isotooppi, jotta sen liikkeitä, reaktioita tai biologisia vaikutuksia voidaan seurata [9, 10]. Tätä menetelmää käytetään laajasti biolääketieteellisessä tutkimuksessa ja kliinisessä diagnostiikassa [4, 9, 10]. Sen avulla voidaan tutkia esimerkiksi lääkeaineiden jakautumista elimistössä, solujen aineenvaihduntaa, proteiinien toimintaa ja syöpäkasvainten aktiivisuutta [9, 10]. Radioaktiivisen isotoopin liittäminen kohdemolekyyliin mahdollistaa sen tarkan seurannan ulkoisten mittalaitteiden, kuten PET- ja gammakameroiden, avulla [10, 11].

Radioleimauksen perusperiaatteena on käyttää radioaktiivista yhdistettä jäljittäjänä, jonka avulla tutkittavan molekyylin käyttäytymistä voidaan seurata [9, 10]. Jäljittäjä ei vaikuta merkittävästi kohdemolekyylin biologisiin ominaisuuksiin, mutta sen säteily voidaan havaita erittäin tarkasti [9]. Radioaktiivisuus mahdollistaa hyvin pienten pitoisuuksien tarkan havaitsemisen, mikä tekee menetelmästä erit-

täin herkän ja tehokkaan [10]. Käytettävät isotoopit valitaan niiden säteilytyypin, puoliintumisajan ja kemiallisen sopivuuden perusteella [10].

Radioleimauksessa käytettävät isotoopit valitaan tutkimuskohteen ja sovelluksen mukaan, ja niiden valintaan vaikuttavat säteilyominaisuudet sekä biologinen soveltuvuus [10]. Yleisimmät radioleimauksessa käytettävät isotoopit ovat tritium (^{3}H), hiili-14 (^{14}C), jodi-125 (^{125}I), teknetium-99m (^{99m}Tc) ja fluori-18 (^{18}F) [10]. Tritium ja hiili-14 ovat β-säteilyä lähettäviä isotooppeja, joiden pitkä puoliintumisaika tekee niistä hyödyllisiä pitkäkestoisissa solubiologisissa tutkimuksissa, kuten DNA:n ja proteiinien leimauksessa [10]. Näiden isotooppien matala säteilyenergia kuitenkin rajoittaa niiden soveltuvuutta kuvantamiseen [10]. Jodi-125 on matalaenerginen gammasäteilijä, jota käytetään erityisesti proteiinien ja hormonien leimaamiseen immunologisissa testeissä [10]. Teknetium-99m on yksi yleisimmin käytetyistä isotoopeista lääketieteellisessä kuvantamisessa sen lyhyen puoliintumisajan (6 tuntia) ja SPECT-kuvantamiseen soveltuvan gammasäteilyn vuoksi [10]. Fluori-18 puolestaan soveltuu erinomaisesti PET-kuvaukseen sen lyhyen puoliintumisajan (110 minuuttia) ja positronisäteilyn vuoksi, mikä mahdollistaa korkean kuvanlaadun ja tarkkuuden [10, 11].

Radioleimausprosessi koostuu useista vaiheista [10]. Ensin valitaan tutkimukseen sopiva isotooppi sen säteilyominaisuuksien ja kemiallisen yhteensopivuuden perusteella [10]. Kohdemolekyyli valitaan sen biologisen roolin mukaan, esimerkiksi glukoosi voidaan leimata fluori-18-isotoopilla syöpäkasvainten aineenvaihdunnan tutkimiseksi [10]. Tämän jälkeen isotooppi liitetään kohdemolekyyliin joko suoraan tai epäsuorasti [9, 10]. Suorassa leimauksessa isotooppi sitoutuu suoraan molekyyliin kemiallisen reaktion avulla, kun taas epäsuorassa leimauksessa käytetään välittäjäyhdisteitä, kuten kelaattoreita, jotka sitovat radioaktiivisen isotoopin kohdemolekyyliin [10].

Radioaktiivisten aineiden käsittelyssä noudatetaan tiukkoja turvallisuusmääräyk-

siä [2, 3, 6, 10]. Altistuksen minimointiin kiinnitetään erityistä huomiota työskentelemällä suojatuissa tiloissa ja käyttämällä lyijysuojia, suojakäsineitä sekä etäkäyttölaitteita [10]. Radioleimatut yhdisteet on puhdistettava ennen käyttöä, jotta vältetään epäspesifisiä signaaleja [10]. Puhdistus tehdään usein nestekromatografialla (HPLC) tai muilla erotusmenetelmillä [10]. Käytön jälkeen radioaktiiviset aineet on hävitettävä turvallisesti säteilyturvallisuusohjeiden mukaisesti [6, 10].

Radioleimausta hyödynnetään laajasti kuvantamisessa ja diagnostiikassa [9–11]. Tutkimuskäytössä sen avulla voidaan seurata solujen aineenvaihduntaa, proteiinien vuorovaikutuksia ja lääkeaineiden kohdentumista kudoksiin [9, 10]. PET-kuvauksessa fluori-18-merkityn fluorodeoksiglukoosin (^{18}F-FDG) avulla voidaan seurata syöpäkasvainten aineenvaihduntaa ja paikantaa syöpäkasvaimia millimetritarkkuudella [10, 11], ja gammakamerakuvauksilla voidaan esimerkiksi seurata sydänlihaksen perfuusiota teknetium-99m-leimatulla yhdisteellä [10].

Radioleimaus on korvaamaton työkalu sekä perustutkimuksessa että kliinisessä diagnostiikassa [4, 9, 10]. Sen avulla voidaan saada tarkkaa tietoa biologisista prosesseista ja sairauksien etenemisestä tavalla, joka ei olisi muuten mahdollista [10].

4 Radioleimatut peptidit syövän hoidossa

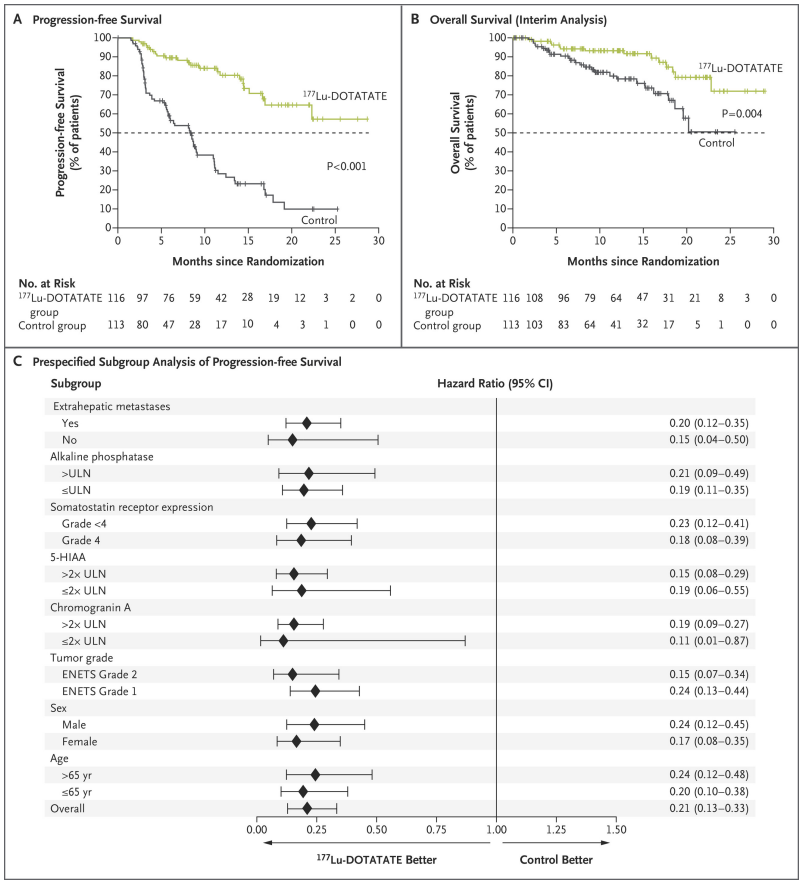
Radioleimatut peptidit ovat nousseet merkittäväksi työkaluksi syövän hoidossa ja kuvantamisessa. Ne yhdistävät peptidien tarkan kohdentumiskyvyn radioaktiivisten isotooppien terapeuttisiin ja diagnostisiin ominaisuuksiin. Radioleimatut peptidit toimivat täsmälääkkeinä, jotka tunnistavat ja kohdentuvat tarkasti syöpäsoluihin, samalla minimoiden vaikutuksen terveisiin kudoksiin, kun taas radioaktiivinen leima mahdollistaa joko syöpäsolujen kuvantamisen tai tuhoamisen riippuen käytetystä isotoopista. [12]

Terapeuttisessa käytössä radioleimatut peptidit kuljettavat säteilyä suoraan syöpäsoluihin. Tämä mahdollistaa korkeamman säteilyannoksen kohdentamisen kasvai-

meen samalla minimoiden ympäröivien terveiden kudosten vauriot. Hoitovaikutus perustuu säteilyn aiheuttamiin DNA-vaurioihin syöpäsoluissa, mikä johtaa niiden apoptoosiin (ohjattu solukuolema) tai nekroosiin (patologinen solukuolema). Yleisimmin käytettyjä terapeuttisia isotooppeja ovat Lutetium-177 (177Lu), joka emittoi beta-säteilyä ja sopii erityisesti neuroendokriinisten kasvainten hoitoon, Yttrium-90 (90Y), joka on voimakas beta-säteilijä ja tehokas suurempien kasvainten hoidossa, sekä Jodium-131 (131I), jota käytetään erityisesti kilpirauhassyövän hoidossa. [13]

Radioleimattujen peptidien käyttö on osoittautunut erityisen tehokkaaksi neuroendokriinisten kasvainten hoidossa. Esimerkiksi ^{177}Lu-DOTATATE-hoito on parantanut merkittävästi potilaiden elinaikaa ja elämänlaatua. Tutkimuksissa on osoitettu, että se pidentää sekä taudin etenemisvapaata aikaa että kokonaiselinaikaa verrattuna aiemmin käytettyihin lääkkeellisiin hoitoihin neuroendokriinisissa kasvaimissa [14]. Kuvassa 2 esitetään ^{177}Lu-DOTATATE-hoidon tulokset neuroendokriinisissä kasvaimissa Kaplan–Meier-käyrät osoittavat pidemmän etenemisvapaan ajan (A) ja kokonaiselossaolon (B) ^{177}Lu-DOTATATE-hoitoryhmässä verrattuna okteotidiin. Lisäksi suurempi osuus potilaista saavutti osittaisen tai täydellisen kasvaimen kutistumisen (C).

Tulevaisuudessa radioleimattujen peptidien käyttö todennäköisesti laajenee uusiin syöpätyyppeihin ja niiden yhdistäminen muihin hoitomuotoihin, kuten immunoterapiaan, voi avata uusia mahdollisuuksia syövän hoidossa. Tämä innovatiivinen lähestymistapa tarjoaa lupaavia näkymiä syövän täsmähoidon kehittämisessä, mahdollistaen entistä tehokkaampia ja vähemmän toksisia hoitovaihtoehtoja syöpäpotilaille.



Kuva 2. ^{177}Lu-DOTATATE-hoidon vaikutus neuroendokriinisissä kasvaimissa. (A) Etenemisvapaa aika parani, (B) kokonaiselossaolo piteni ja (C) kasvaimen kutistuminen oli yleisempää hoitoryhmässä verrattuna kontrolliin [14].

5 Kuvantamismenetelmät

5.1 PET-kuvantaminen

Gallium-68 PET-kuvantaminen eli positroniemissiotomografia (engl. *Positron emission tomography*) on noussut merkittäväksi edistysaskeleeksi ydinkemian alalla, erityisesti onkologiassa ja muissa lääketieteellisissä sovelluksissa. Tämä menetelmä hyödyntää Gallium-68-isotooppia, joka tunnetaan monipuolisuudestaan ja tehokkuudestaan diagnostisissa radiolääkkeissä. Gallium-68:aa voidaan valmistaa generaattoripohjaisilla menetelmillä tai syklotronituotannolla, mikä tekee sen saatavilla sekä pien- että suuritehoisille tuotantolaitoksille.

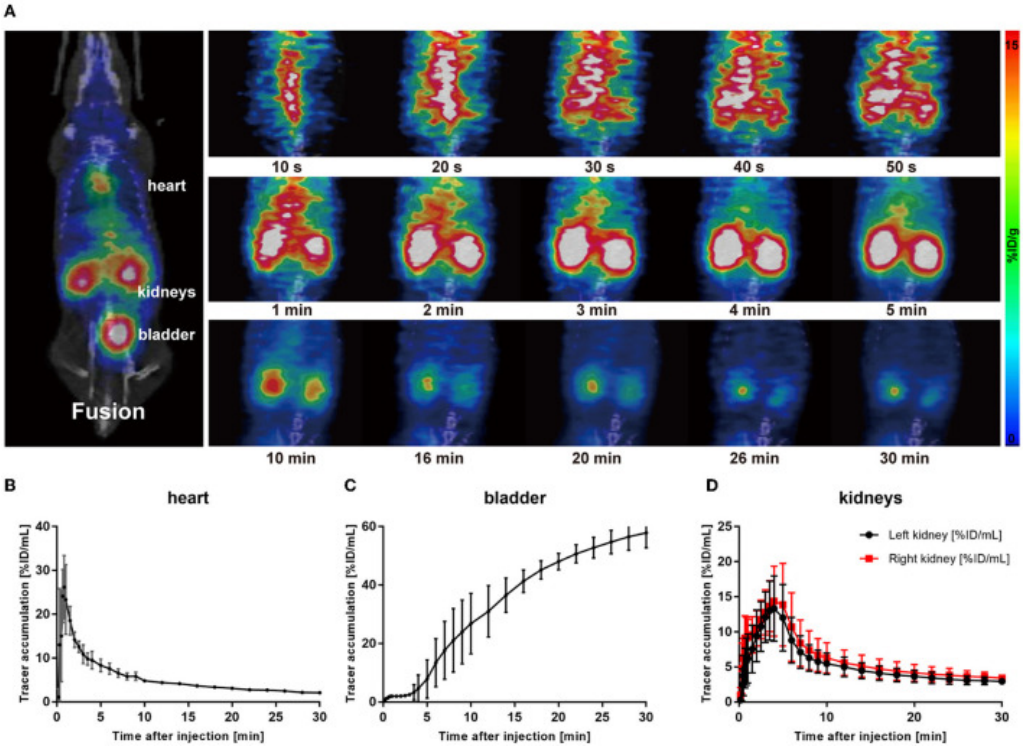
Gallium-^{68} PET-kuvantaminen on mullistanut syövän diagnostiikan ja hoidon

erityisesti neuroendokriinisten kasvainten (NET) tapauksissa. Gallium-^{68}-DOTA-yhdisteillä saavutetaan parempi kuvaresoluutio ja affiniteetti somatostatiinireseptoreita kohtaan verrattuna perinteisiin menetelmiin, kuten indium-^{111}-merkityihin somatostatiinianalogeihin. Esimerkiksi tutkimuksessa, jossa verrattiin ^{68}Ga-DOTATATE PET/CT:tä ja ^{111}In-octreotide SPECT/CT:tä, PET-menetelmä havaitsi 70 % enemmän kasvaimen pesäkkeitä ja johti hoitosuunnitelman muutokseen yli 50 %:ssa tapauksista [15, 16]. Lisäksi Gallium-68-PSMA-11 PET/MR-kuvantaminen on osoittautunut lupaavaksi eturauhassyövän havaitsemisessa, tarjoten arvokasta diagnostista tietoa, joka voi ohjata kirurgisia päätöksiä ja hoitosuunnitelmia. Gallium-68 PET:n käyttö on laajentunut myös muihin syöpätyyppeihin, kuten keuhkosyöpään ja lymfoomiin, joissa Gallium-68-leimatut peptidit, jotka kohdentuvat esimerkiksi CXCR4-reseptoriin, ovat osoittautuneet lupaaviksi diagnostisiksi työkaluiksi.

Onkologian ulkopuolella Gallium-68 PET-kuvantamista tutkitaan myös infektion ja tulehduksen kuvantamisessa. Gallium-68-pohjaisten merkitsijöiden kehitys on saanut uutta vauhtia tarpeesta tunnistaa tulehdukset ja infektiot erikseen, mikä on tärkeää hoitostrategioiden optimoinnissa. PET/CT:n ja PET/MRI:n korkea spatiaalinen resoluutio sekä kvantifiointimahdollisuudet tekevät Gallium-68:sta erinomaisen valinnan näihin sovelluksiin. Tämä korkea spatiaalinen resoluutio tarkoittaa käytännössä, että ne pystyvät erottamaan toisistaan hyvin pienetkin rakenteet – jopa muutaman millimetrin kokoiset syöpäpesäkkeet – ja näyttämään niiden tarkan sijainnin kehossa.

Munuaisten kuvantamisessa Gallium-68 EDTA PET/CT tarjoaa etuja perinteiseen skintigrafiaan verrattuna, kuten 3D-dynaamisen kuvantamisen ja erinomaisen spatiaalisen resoluution. Tämä tekniikka on erityisen hyödyllinen potilailla, joilla on monimutkainen munuaisanatomia, tarjoten tarkan ja absoluuttisen kvantifioinnin munuaisten toiminnasta ilman lisäsäteilyaltistusta. [17]

Gallium-68-leimattuja yhdisteitä kehitetään myös kasvainten solukuoleman ar-



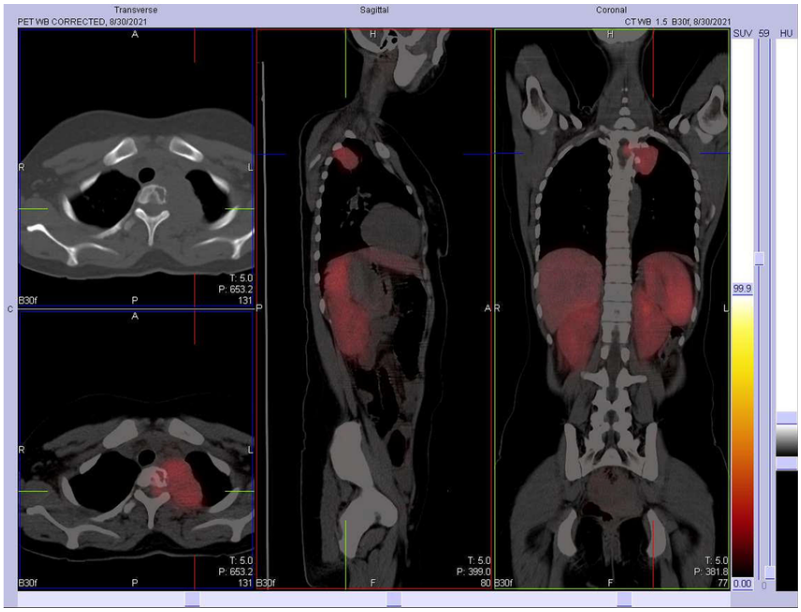
Kuva 3. ^{68}Ga-EDTA PET/CT -dynaaminen kuvantaminen terveillä hiirillä. Kuvassa näkyy merkkiaineen jakautuminen munuaisiin ja virtsarakkoon ajan kuluessa sekä sydämen, virtsarakon ja munuaisten aika-aktiivisuuskäyrät [17]

vioimiseksi hoidon jälkeen. Esimerkiksi Gallium-68-C2Am sitoutuu fosfatidyyliseriiniin, jota kuolevat solut altistavat, mahdollistaen kasvainten solukuoleman kuvantamisen elävässä organismissa. Tämä sovellus voisi tarjota nopean arvion hoitovasteista kliinisessä onkologiassa. Lisäksi Gallium-68-leimattujen affibody-molekyylien, jotka kohdentuvat $PDGFR\beta$:aan, eli verihiutaleperäiseen kasvutekijäreseptori beetaan (engl. *Platelet-derived growth factor receptor beta*). Niillä on osoitettu olevan lupaavia $PDGFR\beta$-reseptori kasvainten diagnostiikassa, laajentaen edelleen Gallium-68 PET-kuvantamisen käyttöaluetta.

Viimeisimmät edistysaskeleet Gallium-68 PET-kuvantamisessa sisältävät positronien kantaman korjaus- ja kohinanpoistotekniikoiden kehittämisen, jotka parantavat kuvien laatua. Näillä menetelmillä vastataan Gallium-68:n korkeasta positronien energiasta johtuvaan kuvanlaadun heikentymiseen. Tekniikat, kuten epäterävyyden

poistaminen ja syväoppiminen, on ehdotettu parantamaan kuvien resoluutiota ja vähentämään kohinaa, jolloin Gallium-68 PET-kuvantaminen on entistä vertailukelpoisempaa Fluori-18 PET-kuvantamiseen verrattuna.[18]

Gallium-68 PET-kuvantaminen on tehokas työkalu nykyaikaisessa lääketieteessä, joka tarjoaa merkittäviä parannuksia erilaisten sairauksien diagnostiikassa ja hoidossa. Sen sovellukset onkologiassa, infektion ja tulehduksen kuvantamisessa sekä munuaisten kuvantamisessa, yhdessä jatkuvien teknisten edistysaskeleiden kanssa, korostavat sen kasvavaa merkitystä kliinisessä käytössä.



Kuva 4. Gallium Ga-68 DOTATATE-kuvaus [19]

5.2 SPECT-kuvantaminen

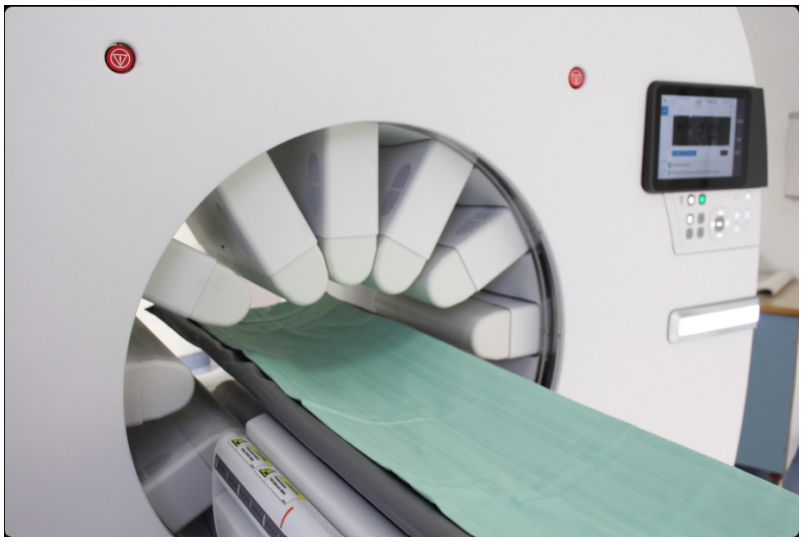
SPECT eli yksifotoniemissiotomografia(engl. *Single-photon emission computed tomography*) on isotooppilääketieteellinen kuvantamismenetelmä, jonka avulla luodaan tarkkoja kolmiulotteisia kuvia kehon sisäisistä rakenteista. Menetelmä perustuu radioaktiivisten merkkiaineiden käyttöön, jotka lähettävät gammasäteilyä. Säteily havaitaan gammakameralla, ja siitä muodostetaan tarkka kolmiulotteinen kuva

tutkittavasta alueesta. SPECT:n avulla voidaan arvioida muun muassa verenkiertoa, elinten toimintaa ja erilaisten sairauksien, kuten syöpien ja neurologisten häiriöiden esiintymistä.

SPECT-kuvantamisessa käytetään gammasäteilyä lähettäviä radioisotooppeja, joista yleisimpiä ovat teknetium-99m, jodium-123 ja indium-111. Näillä isotoopeilla on erilaisia käyttökohteita syöpädiagnostiikassa ja muissa lääketieteellisissä sovelluksissa. Yksi merkittävä SPECT:ssä hyödynnettävä isotooppi on indium-111, jonka sopiva puoliintumisaika ja gammasäteilyn energia tekevät siitä käyttökelpoisen erilaisiin sovelluksiin. Indium-111:tä käytetään erityisesti biomolekyylien, kuten vasta-aineiden ja solujen merkitsemiseen, mikä mahdollistaa tarkemman kohdentamisen kehon tiettyihin rakenteisiin. Indium-111 on myös arvokas syöpädiagnostiikassa, koska sen avulla voidaan tunnistaa tietyntyyppisiä syöpiä ja seurata hoidon vaikutuksia. Erityisesti indium-111:llä merkityt monoklonaaliset vasta-aineet kohdistuvat tarkasti syöpäkasvaimiin, mikä parantaa kuvantamisen ja diagnoosien tarkkuutta. Lisäksi indium-111:tä voidaan sitoa valkosoluihin tulehdusreaktioiden ja infektioiden havaitsemiseksi. Tämä tekee siitä hyödyllisen työkalun esimerkiksi kroonisten tulehdussairauksien ja bakteeri-infektioiden diagnosoinnissa. [20]

Indium-111:n käyttö keskittyy pääasiassa diagnostiikkaan, mutta sitä hyödynnetään myös terapeuttisten hoitojen seurannassa. Erityisesti soluterapian tutkimuksessa indium-111-leimattuja soluja voidaan käyttää seuraamaan solujen jakautumista sekä niiden vaikutuksia elimistössä pitkän ajan kuluessa. Indium-111-leimatut leukosyytit tai granulosyytit ovat hyödyllisiä tulehduspesäkkeiden ja märkäpaiseiden kuvantamisessa sekä tulehduksellisten suolistosairauksien arvioinnissa. Lisäksi indium-111-leimattuja verihiutaleita käytetään määrittämään verihiutaleiden elinikää ja biodistribuutiota erilaisissa sairauksissa. Aivojen kuvantamisessa indium-111 mahdollistaa sairauksien aiheuttamien muutosten arvioinnin sekä lääkkeiden jakautumisen seuraamisen veri-aivoesteen läpi.[20]

Nykyään SPECT yhdistetään usein tietokonetomografiaan (TT) hybridilaitteissa, jotka mahdollistavat sekä fysiologisen että anatomisen tiedon yhdistämisen yhteen kuvantamissessioon. SPECT-TT-hybridikuvaus on erityisen hyödyllinen syöpäkasvainten paikantamisessa, luuston etäpesäkkeiden tunnistamisessa ja sydänlihaksen perfuusion arvioinnissa.



Kuva 5. SPECT-TT laite [21]

Kuvassa 2 uusi rengasmainen SPECT-TT-laite edustaa merkittävää edistysaskelta SPECT-kuvantamisessa. Tämä laite mahdollistaa aiempia 2D SPECT-TT-laitteita paremman herkkyyden ja paikkatarkkuuden SPECT-kuvissa. Rengasmaisessa laitteessa on 12 detektoria, jotka pyörivät ihmiskehon ympäri ja kuvaavat kehoa kolmiulotteisesti, kun taas perinteisessä SPECT-TT-laitteessa on tavallisesti vain kaksi detektoria. Uusi rengasmainen SPECT-TT-laite parantaa tutkimusten tarkkuutta yli 40 prosenttia, jolloin pienemmät syöpäetäpesäkkeet havaitaan herkemmin. Lyhyempi kuvausaika lisää potilasmukavuutta ja tehostaa tutkimuksia. Lisäksi pienempi potilasannos vähentää säteilyaltistusta ja tarkentaa diagnoosia, mikä on erityisen tärkeää TT-kuvauksen säteilymäärän huomioiden.

5.3 Kuvantamismenetelmien vertailu ja soveltuvuus

PET (positroniemissiotomografia) ja SPECT (yksifotoniemissiotomografia) ovat isotooppilääketieteen keskeisiä kuvantamismenetelmiä, joita käytetään monissa kliinisissä sovelluksissa. Vaikka molemmat perustuvat radioaktiivisen merkkiaineen jakautumisen kuvantamiseen elimistössä, niiden välillä on merkittäviä eroja tarkkuudessa, kustannuksissa ja käyttötarkoituksissa.

Tarkkuudeltaan PET tarjoaa yleisesti paremman erotuskyvyn kuin SPECT. Tämä johtuu pääasiassa käytetyistä radioisotoopeista ja detektoritekniikoista. PET:n tarkempi spatiaalinen resoluutio mahdollistaa pienempien muutosten havaitsemisen ja syövän invasiivisuuden arvioinnin. Uusilla SPECT-TT-hybridilaitteilla voidaan kuitenkin parantaa SPECT:n paikkaerotuskykyä huomattavasti yhdistämällä SPECT-kuvat tietokonetomografiaan, mikä vähentää eroa PET:n ja SPECT:n välillä tietyissä sovelluksissa.

Kustannustehokkuuden osalta SPECT on edullisempi vaihtoehto. PET-laitteet ja niiden käyttämät lyhytikäiset radioisotoopit ovat usein kalliimpia, kun taas SPECT-laitteistoa voidaan hyödyntää monipuolisemmin eri kuvantamistutkimuksissa. Tämä on yksi syy siihen, miksi SPECT on edelleen laajasti käytössä monissa sairaaloissa ja kuvantamiskeskuksissa.

Soveltuvuuden kannalta PET on erityisen hyödyllinen syövän diagnostiikassa ja levinneisyyden arvioinnissa, ja se on tärkeä työkalu esimerkiksi keuhkosyövän, pään ja kaulan alueen kasvainten sekä melanooman kuvantamisessa. Lisäksi PET:llä voidaan tunnistaa hermoston aineenvaihdunnan muutoksia, minkä vuoksi sitä käytetään muun muassa Alzheimerin taudin ja otsalohkodementian diagnostiikassa. SPECT puolestaan soveltuu hyvin paksujen elinten ja niiden toiminnan tutkimiseen. Se on laajalti käytössä sydänkuvantamisessa, erityisesti sydänlihaksen perfuusion arvioinnissa, sekä aivojen verenkierron kuvantamisessa muistisairauksien yhteydessä.

Valinta PET:n ja SPECT:n välillä riippuu tutkittavasta kohteesta, kliinisestä

tarpeesta ja käytettävissä olevista resursseista. PET tarjoaa tarkempia kuvia ja soveltuu erityisesti syövän diagnostiikkaan ja hoidon seurantaan, kun taas SPECT on kustannustehokkaampi ja laajemmin saatavilla, mikä tekee siitä hyvän vaihtoehdon sydän- ja luustokuvantamiseen. Uusien hybridikuvausmenetelmien, kuten PET-TT:n, PET-MRI:n ja SPECT-TT:n, kehittyminen on edelleen parantanut näiden tekniikoiden tarkkuutta ja laajentanut niiden sovellusalueita, mikä vahvistaa niiden asemaa osana nykyaikaista lääketieteellistä kuvantamista.

6 Radioleimatut peptidit eri syöpätyypeissä

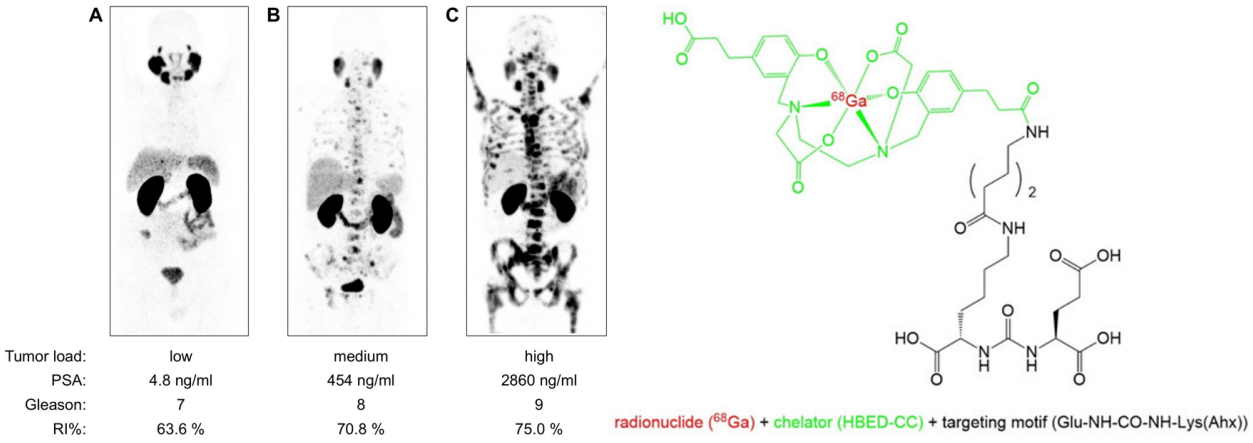
6.1 Eturauhassyöpä

Eturauhassyöpä (engl. *prostate cancer*) on maailmanlaajuisesti yksi yleisimmistä miesten syövistä ja toiseksi yleisin syöpäkuolemien aiheuttaja miehillä [22]. Tauti etenee usein hitaasti, mutta tietyissä tapauksissa se voi muuttua aggressiiviseksi ja levitä muualle elimistöön. Varhainen diagnoosi ja kohdennettu hoito ovat siksi keskeisiä tehokkaan sairauden hallinnan kannalta.

Eturauhassyövän molekyylikohteista erityisesti *prostate-specific membrane antigen* (engl. *PSMA*) on noussut merkittäväksi diagnostiseksi ja terapeuttiseksi kohteeksi [23]. PSMA on tyyppi II transkalproteiinia, jota esiintyy voimakkaasti eturauhassyöpäsolujen pinnalla, erityisesti kastraatioresistentissä ja metastaattisessa muodossa. Sen suuri ilmentymistaso syöpäsoluissa, mutta vähäinen esiintyminen normaalissa kudoksessa, tekee siitä erinomaisen kohteen radioleimatuille peptidiyhdisteille sekä kuvantamiseen että hoitoon [24].

Diagnostisessa käytössä yleisimmin hyödynnetty yhdiste on ^{68}Ga-PSMA-11 (engl. *gallium-68-labelled PSMA-11*), jota käytetään positroniemissiotomografiassa (engl. *positron emission tomography*, PET) [25]. Tämä yhdiste sitoutuu erittäin selektiivisesti PSMA-reseptoreihin ja mahdollistaa syöpäsolujen tarkan paikantamisen jopa

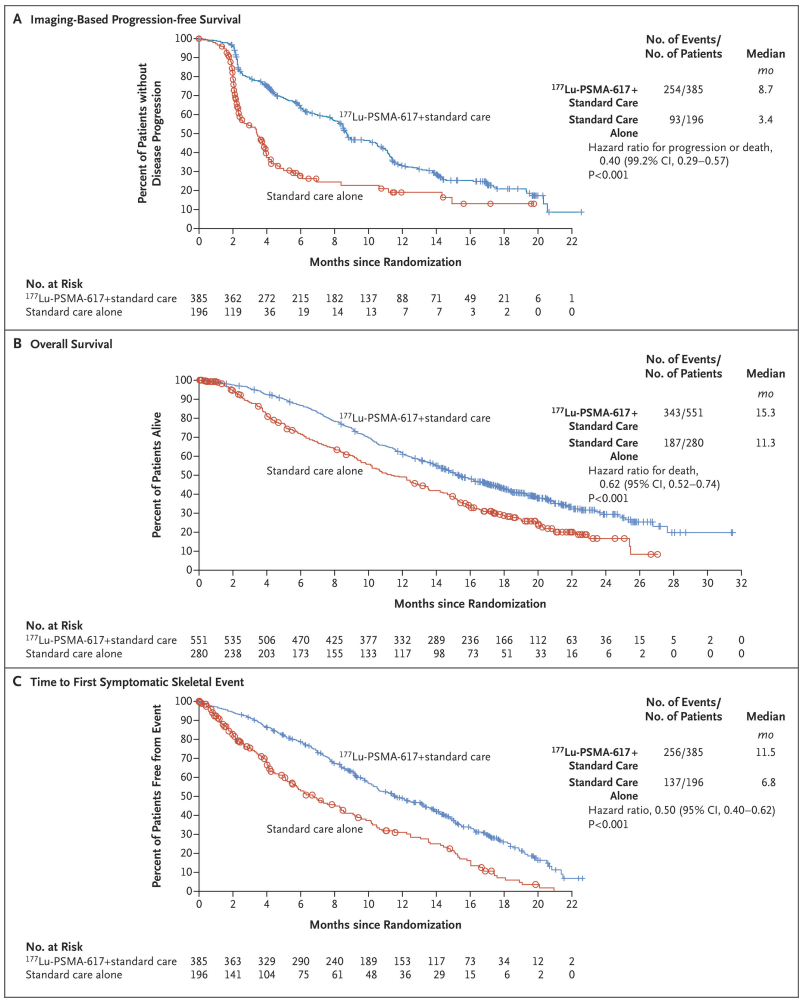
silloin, kun PSA-arvot ovat matalia ja perinteiset kuvantamismenetelmät epäonnistuvat [26]. ^{68}Ga-PSMA-11 on osoittautunut hyödylliseksi erityisesti silloin, kun arvioidaan, onko eturauhassyöpä uusiutunut, etsitään syövän mahdollisia etäpesäkkeitä sekä seurataan, kuinka hyvin potilas reagoi saamaansa hoitoon. Lisäksi kuvantamiseen on kehitetty pidemmän puoliintumisajan omaavia yhdisteitä, kuten ^{18}F-PSMA-1007, joka tarjoaa parempaa kuvantamislaatua ja joustavampaa logistiikkaa [23].



Kuva 6. Oikealla: ^{68}Ga-PSMA-11:n kemiallinen rakenne. Vasemmalla: ^{68}Ga-PSMA-11 PET -kuvat kolmelta eturauhassyöpäpotilaalta, joilla kasvaintaakka on matala (A), keskitasoinen (B) ja korkea (C). Kuvassa on esitetty myös PSA-arvot, Gleason-luokitukset ja RI-prosentit. [27, 28]

Terapeuttisessa käytössä keskeinen yhdiste on ^{177}Lu-PSMA-617 (engl. *lutetium-177-labelled PSMA-617*), joka lähettää beetasäteilyä ja toimii sekä kuvantavana että tuhoavana aineena (ns. theranostiikka) [25]. Yhdiste kuljettaa säteilyn tarkasti PSMA:tä ilmentäviin syöpäsoluihin, säästäen terveet kudokset. Yhdessä VISION-tutkimuksessa ^{177}Lu-PSMA-617-hoito paransi merkittävästi pitkälle edenneen kastraatioresistentin eturauhassyövän ennustetta. Mediaanielinaika piteni 15,3 kuukaudesta 21,6 kuukauteen verrattuna tavanomaista hoitoa saaneisiin potilaisiin. Lisäksi lähes puolet potilaista saavutti vähintään 50 %:n laskun PSA-tasossa (engl. *prostate-specific antigen*), mikä kuvastaa merkittävää hoitovastetta [23]. Hoitojen te-

hoa ja potilaiden vasteita on havainnollistettu kuvassa 7. Näiden tulosten perusteella ^{177}Lu-PSMA-617 on vakiinnuttanut asemansa osana nykyaikaista eturauhassyövän hoitokäytäntöä.



Kuva 7. ^{177}Lu-PSMA-617-hoidon vaikutus pitkälle edenneessä eturauhassyövässä (VISION-tutkimus). (A) Kaplan–Meier -käyrä osoittaa pidemmän kokonaiselossaolon hoitoa saaneilla potilailla. (B) Etenemisvapaa elinaika piteni merkittävästi verrattuna tavanomaiseen hoitoon. (C) PSA-tason lasku oli huomattavasti yleisempää ^{177}Lu-PSMA-617-hoitoa saaneilla potilailla. [23].

Lisäksi on kehitteillä alfasäteilijöitä hyödyntäviä yhdisteitä, kuten ^{225}Ac-PSMA-617, jotka voivat tarjota vielä tehokkaampaa solutuhoa erityisesti säteilyresistentissä kasvaimissa [22]. Alfasäteilyn lyhyempi kantama mahdollistaa tarkemman vaikutuksen kasvaimiin ja vähäisemmät systeemiset sivuoireet. Vaikka hoitoon liittyy haasteita, kuten sylkirauhasten toksisuus, ovat tulokset erityisesti moniresistenttien

tautimuotojen hoidossa lupaavia [24].

6.2 Rintasyöpä

Rintasyöpä (engl. *breast cancer*) on maailmanlaajuisesti naisten yleisin syöpätyyppi, ja se muodostaa merkittävän osan syöpäkuolemista etenkin teollistuneissa maissa [29]. Taudin monimuotoisuus näkyy sen molekyyliprofiilissa, joka perustuu estrogeeni- (ER), progesteroni- (PR) ja HER2-reseptorien ilmentymiseen. Näiden ilmentymistasoihin perustuen rintasyöpä jaetaan kolmeen pääalatyppiin: hormonaalisesti positiivinen (ER+ ja/tai PR+), HER2-positiivinen sekä triple-negatiivinen rintasyöpä (engl. *triple-negative breast cancer*, TNBC) [30].

Radioleimatut peptidit tarjoavat uudenlaisen lähestymistavan rintasyövän kuvantamiseen ja hoitoon, erityisesti aggressiivisten ja vaikeasti hoidettavien alatyyppien kohdalla [31]. Ne mahdollistavat sekä molekyylitason PET- että SPECT-kuvantamisen (engl. *single-photon emission computed tomography*) sekä kohdennetun radionukliditerapian (engl. *targeted radionuclide therapy*) ilman, että terveet kudokset altistuvat merkittävästi säteilylle.

HER2 (engl. *human epidermal growth factor receptor 2*) on tyrosiinikinaasireseptori, jonka yliekspressio esiintyy noin 20–25 % rintasyöpätapauksista [32]. HER2-positiiviset kasvaimet ovat yleensä aggressiivisia, mutta ne soveltuvat hyvin kohdennettuun hoitoon. Diagnostisesti on kehitetty radioleimattuja affibodeja, kuten ^{68}Ga-HER2-affibodit ja ^{64}Cu-HER2-affibodit, jotka sitoutuvat selektiivisesti HER2-reseptoriin ja mahdollistavat PET-kuvantamisen suurilla kontrasteilla ja erinomaisella herkkyydellä [31]. Näiden radioleimattujen yhdisteiden avulla voidaan havaita HER2-positiivisten kasvainten leviäminen (metastaasit) sekä seurata, kuinka hyvin potilas reagoi annettuun hoitoon (hoitovaste). Hoidollisesti ^{177}Lu-merkityt HER2-affibodit ovat osoittaneet lupaavia tuloksia erityisesti prekliinisissä tutkimuksissa [32]. ^{177}Lu-HER2-radiokonjugaatit kuljettavat säteilyn suoraan HER2-reseptoria si-

sältäviin syöpäsoluihin. Koska ne sitoutuvat erityisen tarkasti näihin reseptoreihin, voidaan syöpäsolut tuhota ilman että ympäröivät terveet solut vahingoittuvat merkittävästi. Tämä tarjoaa uuden mahdollisuuden potilaille, jotka eivät vastaa perinteisiin HER2-vasta-ainehoitoihin, kuten trastutsumabiin [30].

Triple-negatiivinen rintasyöpä (TNBC) muodostaa noin 15–20 % rintasyöpätapauksista ja on kliinisesti haastava, koska siinä ei ole ER-, PR- tai HER2-reseptoreita, mikä rajaa hoitovaihtoehtoja [30]. Tässä alatyypissä on havaittu somatostatiinireseptorien (SSTR), erityisesti SSTR2:n, ilmentymistä. Tämän havainnon pohjalta on kehitetty SSTR-antagonisteihin perustuvia radioleimattuja peptidiyhdistelmiä, kuten ^{111}In-DOTA-JR11, joilla voidaan kuvantaa TNBC-tapauksia ja arvioida niiden soveltuvuutta radionukliditerapiaan [31].

6.3 Keuhkosyöpä

Keuhkosyöpä (engl. *lung cancer*) on maailmanlaajuisesti yksi yleisimmistä ja kuolemaan johtavista syöpätaudeista, ja sen varhainen havaitseminen on ratkaisevan tärkeää hoidon onnistumisen kannalta [33]. Histologisesti keuhkosyöpä jaetaan kahteen päätyyppiin: ei-pienisoluiseen keuhkosyöpään (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC), joka muodostaa noin 85 % kaikista tapauksista, ja pienisoluiseen keuhkosyöpään (engl. *small cell lung cancer*, SCLC), joka on aggressiivisempi ja taipuvainen varhaiseen etäpesäkkeiden muodostumiseen [33]. Lisäksi neuroendokriiniset keuhkokasvaimet, kuten keuhkoputkien karsinoidit, muodostavat merkittävän alaryhmän, jossa on todettu somatostatiinireseptorien (SSTR) runsasta ilmentymistä [33].

Perinteiset kuvantamismenetelmät, kuten tietokonetomografia (TT) ja magneettikuvaus (MRI), eivät aina kykene havaitsemaan kasvainten biologista aktiivisuutta tai pieniä etäpesäkkeitä. Tämän vuoksi molekyylikuvantaminen radioleimattujen peptidien avulla on noussut tärkeäksi työkaluksi erityisesti varhaisvaiheen diagnoosissa, hoidon suunnittelussa ja hoitovasteen seurannassa [33].

Neuroendokriinisten kasvainten kuvantamisessa ja hoidossa keskeinen kohdemolekyyli on SSTR2. Kuvantamiseen käytetään laajasti ^{68}Ga-DOTATATE-peptidiä (engl. *gallium-68-labeled DOTATATE*), joka on somatostatiinianalogi ja sitoutuu suurella affiniteetilla SSTR2-reseptoreihin [33]. ^{68}Ga-DOTATATE mahdollistaa positroniemissiotomografian (PET) avulla kasvainten tarkan ja herkän paikantamisen. Tämä menetelmä on erityisen hyödyllinen silloin, kun kasvaimet ovat pieniä tai sijaitsevat anatomisesti vaikeasti havaittavissa kohdissa, kuten keuhkojen hiluksessa tai keskellä verisuonirakenteita [33].

Terapeuttisesti samalle reseptorille kohdistettu radioleimattu peptidi on ^{177}Lu-DOTATATE (engl. *lutetium-177-labeled DOTA-TATE*), jota käytetään peptidireseptoriradionukliditerapiassa (PRRT, engl. *peptide receptor radionuclide therapy*) [33]. Tämä hoito perustuu siihen, että ^{177}Lu säteilee beetasäteilyä suoraan kasvaimen soluihin sitoutumisen jälkeen, aiheuttaen DNA-vaurioita ja solukuolemaa. PRRT on osoittanut pidentävän elinaikaa ja parantavan elämänlaatua erityisesti edenneissä neuroendokriinisissä keuhkokasvaimissa. PRRT:n etuna on sen korkea selektiivisyys ja suhteellisen vähäinen toksisuus terveisiin kudoksiin.

Toinen kiinnostava kohdemolekyyli keuhkosyövän molekyylikuvantamisessa ja -hoidossa on integriini $\alpha v\beta 3$, jota esiintyy runsaasti kasvaimen angiogeneettisissä endoteelisoluissa [33]. Tämä reseptori on olennainen osa kasvaimen verisuonten muodostusta, mikä tekee siitä houkuttelevan kohteen sekä diagnostiikassa että terapiassa. Kuvantamisessa käytetään esimerkiksi ^{68}Ga-RGD-peptidiä (engl. *gallium-68-labeled RGD peptide*), joka sitoutuu $\alpha v\beta 3$-reseptoriin ja mahdollistaa kasvaimen angiogeneesin tarkan arvioinnin PET-kuvantamisessa [33]. Hoidollisesti käytössä on ollut myös ^{90}Y-DOTA-RGD (engl. *yttrium-90-labeled RGD*), joka mahdollistaa selektiivisen säteilyannoksen toimittamisen angiogeenisiin rakenteisiin.

Yhteenvetona radioleimatut peptidit ovat keuhkosyövän kuvantamisessa ja hoidossa erityisen hyödyllisiä silloin, kun perinteiset menetelmät eivät tarjoa riittävää

herkkyyttä tai spesifisyyttä. Ne mahdollistavat sekä kasvainsolujen että niiden tukevien verisuonirakenteiden tarkemman arvioinnin ja kohdennetun sädehoidon toteutuksen.

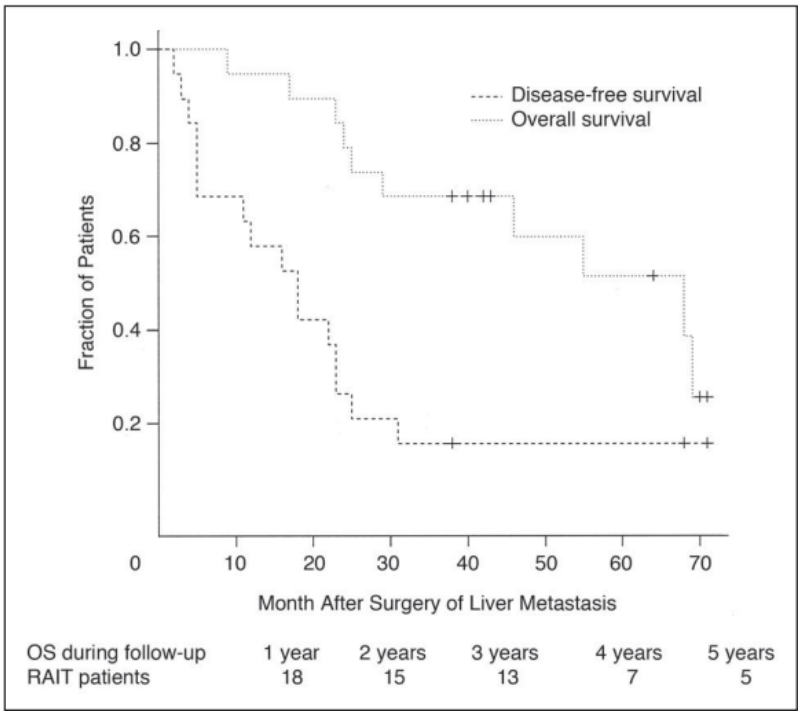
6.4 Paksusuolen syöpä

Paksusuolen syöpä (engl. *colorectal cancer*, CRC) on yksi maailmanlaajuisesti yleisimmistä ruoansulatuskanavan pahanlaatuisista kasvaimista, ja se on merkittävä kuolleisuuden aiheuttaja erityisesti teollisuusmaissa [22]. CRC:n ennuste riippuu ratkaisevasti taudin havaitsemisajankohdasta, mutta myös kasvaimen molekyyliprofiililla on suuri merkitys. Paksusuolen syöpäkasvaimet voivat poiketa toisistaan sekä geenimuutosten (geneettinen heterogeenisuus) että niistä aiheutuvien havaittavien ominaisuuksien (fenotyyppinen heterogeenisuus) osalta. Tämä monimuotoisuus tekee yhden hoitotavan soveltamisesta kaikkiin potilaisiin mahdotonta, mikä on kannustanut kehittämään yksilöllisiä kuvantamis- ja hoitostrategioita. [33]. Radioleimatut peptidit ovat nousseet kiinnostavaksi lähestymistavaksi CRC:n täsmädiagnostiikassa ja -hoidossa, erityisesti tiettyjen pinnallisten antigeenien hyödyntämisen kautta.

Yksi keskeinen kohdemolekyyli CRC:ssä on karsinoembryonaalinen antigeeni (CEA, engl. *carcinoembryonic antigen*), jota esiintyy erityisesti paksusuolen adenokarsinoomassa [33]. CEA on solukalvon pinnalla esiintyvä glykoproteiini, joka toimii kasvainmerkkiaineena veressä ja kudoksissa. Se on laajasti tutkittu kohde radioleimattujen yhdisteiden kehityksessä. Kuvantamiskäytössä on hyödynnetty esimerkiksi ^{64}Cu-DOTA-anti-CEA-yhdistettä, joka mahdollistaa CEA:n ilmentymän tarkan paikantamisen positroniemissiotomografian (engl. *positron emission tomography*, PET) avulla [33]. Tällaiset radiomerkatut vasta-aineet mahdollistavat erityisesti sellaisten leesioiden tunnistamisen, joita ei havaita perinteisillä kuvantamismenetelmillä.

Terapeuttisesti CEA:n kohdentaminen radioleimattujen vasta-aineiden avulla

mahdollistaa myös radionukliditerapian (engl. *radionuclide therapy*) soveltamisen CRC:ssä [33]. Esimerkiksi ^{131}I-labetuzumab on CEA:han sitoutuva monoklonaalinen vasta-aine, joka on leimattu beetasäteilevällä jodilla. Tämä yhdistelmä mahdollistaa radioaktiivisen säteilyn kuljettamisen suoraan kasvainsoluihin ja on osoittanut lupaavia tuloksia kliinisissä kokeissa, erityisesti potilailla, joilla paksusuolen syöpä oli edennyt ja levinnyt maksaan. [22]. Phase II -tutkimuksessa ^{131}I-labetuzumabihoitoa saaneiden potilaiden mediaanielinaika (68 kuukautta) oli yli kaksinkertainen verrattuna kontrolliryhmään (31 kuukautta). Lisäksi etenemisvapaa elinaika piteni 12 kuukaudesta 18 kuukauteen, ja viiden vuoden eloonjäämisprosentti nousi 51,3 %:iin, kun kontrolliryhmässä se oli vain 7,4 %. Kuvassa 8 on esitetty Kaplan–Meier -käyrät, jotka havainnollistavat hoitoa saaneiden potilaiden etenemisvapaata ja kokonaiselinaikaa.



Kuva 8. ^{131}I labetuzumabihoitoa (RAIT) saaneiden potilaiden Kaplan–Meier -käyrät: etenemisvapaa elinaika (katkoviiva) ja kokonaiselinaika (yhtenäinen viiva). [34].

Toinen merkittävä kohde paksusuolen syövän molekyylikuvantamisessa ja -hoidossa

on fibroblastien aktivointiproteiini (FAP, engl. *fibroblast activation protein*) [33]. FAP ilmentyy erityisesti syövän mikroympäristössä, etenkin kasvainstroomassa sijaitsevissa aktiivisissa fibroblasteissa, eikä juuri lainkaan terveessä kudoksessa. Tämä tekee siitä erinomaisen kohteen sekä kuvantamiseen että hoitoon. ^{68}Ga-leimattuja FAPI-yhdisteitä (esim. ^{68}Ga-FAPI-04) on käytetty PET-kuvauksessa, ja ne ovat osoittautuneet erittäin herkäksi ja spesifiseksi menetelmäksi CRC-kasvainten paikantamiseen [33]. FAPI-yhdisteiden hyöty korostuu erityisesti tapauksissa, joissa perinteinen kuvantaminen, kuten FDG-PET, ei tarjoa riittävää resoluutiota tai herkkyyttä.

FAPiin kohdentuvia radioleimattuja yhdisteitä kehitetään myös radionukliditerapiaan [33]. ^{177}Lu-FAPI-yhdiste on yksi lupaavimmista terapeuttisista yhdisteistä, joka mahdollistaa säteilyn kohdennetun kuljetuksen suoraan kasvainstromaan. Tämä täydentää solukohtaisia hoitoja ja voi tarjota erityistä hyötyä potilaille, joiden kasvaimissa solukalvon pinnan kohteet ovat vähäisiä tai puuttuvat kokonaan [22]. FAP-kohdennetun terapian etuna on se, että se ei vaikuta vain itse syöpäsoluihin vaan myös kasvainta ympäröiviin tukisoluihin. Tämä voi hidastaa kasvaimen kasvua ja tehdä siitä vähemmän vastustuskykyisen muille hoitomuodoille [33].

7 Yhteenveto

Radioleimatut peptidit edustavat nopeasti kehittyvää tutkimus- ja sovellusaluetta onkologian alalla. Niiden avulla voidaan yhdistää syövän tarkka molekyylikuvantaminen ja kohdennettu hoito, mikä mahdollistaa ns. täsmälääketieteen toteutumisen käytännössä. Tämän työn tarkastelussa kävi ilmi, että eri syöpätyypit tarjoavat erilaisia kohdemolekyylejä radioleimaukselle: eturauhassyövässä keskeinen on PSMA-reseptori, rintasyövässä HER2 ja somatostatiinireseptorit, keuhkosyövässä somatostatiinireseptorit ja angiogeneesiin liittyvät kohteet sekä paksusuolen syövässä erityisesti CEA ja FAP. Näiden avulla voidaan paitsi parantaa diagnostiikan herkkyyttä

myös kehittää tehokkaita radionukliditerapioita.

Kliinisessä käytössä on jo useita lupaavia radioleimattuja yhdisteitä, kuten ^{68}Ga-PSMA-11 ja ^{177}Lu-PSMA-617 eturauhassyövässä, sekä ^{68}Ga-DOTATATE ja ^{177}Lu-DOTATATE neuroendokriinisissä kasvaimissa. Samanaikaisesti uusia yhdisteitä, kuten FAP-kohdennettuja radiolääkkeitä, tutkitaan aktiivisesti. Haasteita kuitenkin liittyy muun muassa radioisotooppien saatavuuteen, biologiseen turvallisuuteen ja haittavaikutusten hallintaan.

Yhteenvetona voidaan todeta, että radioleimatut peptidit tarjoavat merkittävän potentiaalin syövän diagnostiikan ja hoidon kehittämisessä. Niiden käyttö voi tulevaisuudessa mahdollistaa entistä yksilöllisempää, tarkempaa ja tehokkaampaa syövän hallintaa. Tämä avaa uusia mahdollisuuksia sekä potilaiden ennusteen parantamiseksi että terveydenhuollon resurssien optimoimiseksi.

Viitteet

[1] Suomen Syöpäjärjestöt, Sädehoito, https://kaikkisyovasta.fi, n.d., kaikki syövästä -verkkosivusto.

[2] Cleveland Clinic, Radiation Therapy for Cancer: How Does It Work?, https://my.clevelandclinic.org/health/treatments/17637-radiation-therapy.

[3] Sunnyvale, California, USA ja M. W. Roomi, Journal of Otolaryngology Research & Reports **2**, 1 (2023).

[4] K. S. Rallis, T. H. L. Yau ja M. Sideris, Anticancer Research **41**, 1 (2021).

[5] C. Digital, The Differences Between Internal and External Radiotherapy, https://amethyst-radiotherapy.at/the-differences-between-internal-and-external-radiotherapy/, 2024, amethyst Radiotherapy Austria.

[6] Equicare Health Admin, Exploration of Non-systemic Cancer Treatment Modalities, https://equicarehealth.com/exploration-of-non-systemic-cancer-treatment-modalities/, 2018, equicare Health.

[7] City of Hope, Neoadjuvant vs. Adjuvant Therapy: What's the Difference?, https://www.cancercenter.com/community/blog/2024/01/neoadjuvant-vs-adjuvant, 2023.

[8] National Cancer Institute, External Beam Radiation Therapy for Cancer, https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy/external-beam, 2018.

[9] G. Chandler, Advanced Techniques in Biology & Medicine **11**, 419 (2023).

[10] H.-J. Wester ja M. Schottelius, kirjassa *Radiopharmaceutical Chemistry*, toimittanut P. J. Scott, B. G. Hockley ja M. R. Kilbourn (Springer International PublishingCham, 2017), pp. 109–132, accessed 2025-03-20.

[11] L. Gong, Y. Zhang, C. Liu, M. Zhang ja S. Han, International Journal of Nanomedicine **16**, 1083 (2021).

[12] P. Kręcisz, K. Czarnecka, L. Królicki, E. Mikiciuk-Olasik ja P. Szymański, Bioconjugate Chemistry **32**, 25 (2021).

[13] M. Fani, H. R. Maecke ja S. M. Okarvi, Theranostics **2**, 481 (2012).

[14] J. Strosberg, G. El-Haddad, E. Wolin, A. Hendifar, J. Yao, B. Chasen, E. Mittra, P. L. Kunz, M. H. Kulke, H. Jacene, D. Bushnell, T. M. O'Dorisio, M. Caplin, M. Hope, E. Bergsland, A. B. Benson, D. Mauro, D. Reidy-Lagunes, J. Eads, A. Andalib, D. Pryma, I. Damjanov, J. Cwikla, H. R. Kulkarni, R. P. Baum, S. Singh, K. Öberg, D. J. Kwekkeboom, E. P. Krenning ja A. Hendifar, New England Journal of Medicine **376**, 125 (2017).

[15] K. Herrmann, J. Czernin, E. M. Wolin, P. Gupta, M. Barrio, A. Gutierrez, C. Schiepers, S. Mosessian, M. E. Phelps ja M. S. Allen-Auerbach, Journal of Nuclear Medicine **56**, 70 (2015).

[16] R.-C. Anderson, E. M. Velez, B. Desai ja H. Jadvar, Nuclear Medicine and Molecular Imaging **55**, 31 (2021).

[17] Y. Ding, Y. Liu, L. Zhang, Y. Deng, H. Chen, X. Lan, D. Jiang ja W. Cao, Frontiers in Medicine **10**, 1143473 (2023).

[18] S. Yuzawa, M. R. Kano, T. Einama ja H. Nishihara, Medical Oncology (Northwood, London, England) **29**, 2824 (2012).

[19] ResearchGate, ^{68}Ga DOTATATE PET/CT Gallium Ga-68 DOTATATE scan showing receptor avid uptake in the left posterior mediastinal mass, https://www.researchgate.net/figure/Ga-DOTATATE-PET-CT-Gallium-Ga-68-DOTATATE-scan-showing-receptor-avid-uptak fig2_371406150, 2023, image figure from ResearchGate.

[20] Curium Netherlands B.V., Indium (111In) oxinate, kantaliuos radioaktiivista lääkettä varten – Valmisteyhteenveto, Lääkevalmisteen valmisteyhteenveto, 2021.

[21] Varsinais-Suomen hyvinvointialue / Varha, Suomen ensimmäinen rengasmainen SPECT-TT-laite, https://www.varha.fi/fi/ajankohtaista/suomen-ensimmainen-rengasmainen-spect-tt-laite-tyksissa-ottaa-tarkempia-ku 2023, uutinen julkaistu 19.1.2023.

[22] National Cancer Institute, Advances in Prostate Cancer Research – NCI, https://www.cancer.gov/types/prostate/research, 2019, accessed 2025-06-06.

[23] Y. Yan, H. Zhuo, T. Li, J. Zhang, M. Tan ja Y. Chen, Frontiers in Oncology **14**, (2024).

[24] N. Nomura, S. Pastorino, P. Jiang, G. Lambert, J. R. Crawford, M. Gymnopoulos, D. Piccioni, T. Juarez, S. C. Pingle, M. Makale ja S. Kesari, Cancer Cell International **14**, 26 (2014).

[25] X. Li, H. Cai, X. Wu, L. Li, H. Wu ja R. Tian, Frontiers in Chemistry **8**, 11 (2020).

[26] H. Clarke, Conventional imaging may understage prostate cancer, new data suggest, https://www.urologytimes.com/view/conventional-imaging-may-understage-prostate-cancer-new-data-suggest, 2025, accessed 2025-06-06.

[27] U. Hennrich ja M. Eder, Pharmaceuticals **14**, 713 (2021).

[28] F. C. Gaertner, K. Halabi, H. Ahmadzadehfar, S. Kürpig, E. Eppard, C. Kotsikopoulos, N. Liakos, R. A. Bundschuh, H. Strunk ja M. Essler, Oncotarget **8**, 45665 (2017).

[29] National Cancer Institute, Advances in Breast Cancer Research – NCI, https://www.cancer.gov/types/breast/research, 2019, accessed 2025-06-06.

[30] R. Varshney, R. Mathur, A. K. Mishra, A. Chitkara, A. Kaur, B. Singh, M. Saklani ja A. Tiwari, Novel Approaches in Cancer Study **5**, 483 (2020).

[31] S. M. Okarvi, Pharmaceuticals **16**, 1550 (2023).

[32] Hunter Medical Research Institute, HER2 Positive Treatment Resistant Breast Cancer Breakthrough, https://hmri.org.au/news-and-stories/her2-positive-resistant-breast-cancer-treatment-breakthrough/, accessed 2025-06-06.

[33] M. Ekinci, T. M. Magne, L. M. R. Alencar, P. B. A. Fechine, R. Santos-Oliveira ja D. Ilem-Özdemir, Pharmaceutics **16**, 404 (2024).

[34] T. Liersch, J. Meller, B. Kulle, T. M. Behr, P. Markus, C. Langer, B. M. Ghadimi, W. A. Wegener, J. Kovacs, I. D. Horak, H. Becker ja D. M. Goldenberg, Journal of Clinical Oncology **23**, 6763 (2005).