

## Syövän radionuklidihoidot – mitä uutta?

Radionuklidihoidot ovat sädehoitoa, jonka vaikutus perustuu sädeaurioon syöpäsoluissa. Radioaktiivisen isotoopin eli radionuklidin lisäksi tarvitaan yhdiste, joka vie säteilijän kohteeseensa. Tavallisin syövän radionuklidihoidot on kilpirauhassyövän radiojodihoidot. Suomessa on hiljakkoin aloitettu kaksi uutta hoitomuotoa: <sup>177</sup>lutetium-oktreotaattihoidot neuroendokriinisiin kasvaimiin, feokromosytoomaan ja paraganglioomaan sekä radioembolisatiohoito (selective internal radiation therapy, SIRT) <sup>90</sup>yttriumilla päällystetyillä resiinirakeilla maksaetäpesäkkeisiin. <sup>223</sup>Radiumkloridi on vielä tutkimuskäytössä oleva elinaikaa pidentävä lääke luustoon metastasoineeseen eturauhassyöpään. Se myös vähentää merkittävästi luustotapahtumia, kuten murtumia. Hoidot edellyttävät erityisosaamista ja monen yksikön yhteistyötä. Potilasvalinta vaatii kokemusta ja hoidettavan syövän luonteen ymmärrystä. Eri kasvainlajeihin erikoistuneista tuumoriryhmistä on suurta hyötyä.

**Radioaktiiviset isotoopit** eli radionuklidit ovat jo pitkään kuuluneet syövän hoitoon. Radiofosforia (<sup>32</sup>P) käytettiin myeloproliferatiivisten sairauksien hoidossa jo 1930-luvun lopulla. Suomessa ensimmäinen radiojodihoidot annettiin vuonna 1954 (Lars Holsti, henkilökohtainen tiedonanto).

Radioaktiivisen atomin ytimessä on ylimääräisiä neutroneita tai protonia, ja se on siten epävakaa tilassa. Ylimääräisen neutronin muuttuessa protoniksi vapautuu negatiivista beetasäteilyä eli elektroneita ja usein lisäksi vaihteleva määrä gammasäteilyä. Kyseessä on sädehoidon muoto, jossa lyhyen kantaman beetasäteily viedään säteilytettävään kudokseen spesifisen kantajamolekyylin avulla.

Potilaalle annettavan aktiivisuuden yksikkö on becquerel (Bq), mikä kertoo radioaktiivisten hajoamisten määrän sekunnissa. Esimerkiksi kilpirauhassyövän radiojodihoidossa tavallinen potilaalle annettava aktiivisuus on 3,7 GBq. Kudokseen absorboitunut sädeannos ilmaistaan gray-yksikköinä (Gy). Gray kertoo absorboituneen energian määrästä kilogrammassa kudosta (J/kg). Esimerkiksi <sup>177</sup>lutetium-oktreotaattihoidoissa munuaisten saama sädeannos ei tavallisesti saa ylittää 23 Gy:n annosta. Kolmas radionuklidihoidoihin liittyvä yksikkö on sievert, jota käytetään säteilysuojelussa esimerkiksi potilaan ulkopuolelleen säteilemän annoksen kuvaamiseen. Säteilyeristykseen tarpeesta päätetään tämän perusteella.

### Radionuklidihoidojen periaate

Syöpäsolun tunnistava yhdiste on radionuklidihoidon kulmakiviä ja myös suurimpia pulmia (TAULUKKO). Jotta hoito olisi tehokasta, on lääkkeen kulkeuduttava mahdollisimman moneen syöpäsoluun. Tällöin kantajana tulee olla yhdiste, jota syöpäsolu tarvitsee, tai kantajan pitää ainakin läheisesti muistuttaa sellaista. Esimerkkinä ovat jodi, jota kilpirauhasperäinen solu tarvitsee tyroksiinisynteesiin, ja oktreotaatti, joka muistuttaa neuroendokriinisten kasvainten somatostatiinihormonia.

Radioisotooppien hoitovaikutus perustuu useimmiten lyhyen kantaman beetasäteilyyn. Vaikutus ulottuu vain muutamien millimetrien päähän emittoituvien elektronien energian mukaan. Sen sijaan hoidon jälkeinen kuvantaminen perustuu läpätunkevaan gammasäteilyyn. Jotkut isotooppihoidot edellyttävät gammasäteilyn vuoksi säteilyeristystä.

**TAULUKKO.** Käytössä olevia radionuklidihoidoja sekä niiden käyttöaiheita ja ominaisuuksia.

Aiheet	Nimi	Radionuklidi	Lyhenne	Puoliintumis-aika, vrk	Gamma-kuva hoidon jälkeen	Säteilyeristys	Kantaja
Papillaarinen ja follikulaarinen kilpirauhassyöpä	Radiojodihoito	<sup>131</sup> Jodi	<sup>131</sup> I	8,1	Kyllä	2–5 vrk, ≥ 800 MBq	<sup>131</sup> I
Uusiutuva follikulaarinen lymfooma	Radioimmunoterapia (Zevalin)	<sup>90</sup> Yttrium	<sup>90</sup> Y	2,7	Ei mahdollista	Ei tarvetta	CD20-antigeenin vasta-aine ibritumomabi
Feokromosytoma, paraganglioma	MIBG-hoito	<sup>131</sup> Jodi	<sup>131</sup> I	8,1	Kyllä	2–5 vrk, ≥ 800 MBq	MIBG <sup>1</sup>
Neuroendokriiniset kasvaimet, medullaarinen kilpirauhassyöpä	<sup>177</sup> Lutetium-oktreotaattihoito	<sup>177</sup> Lutetium	<sup>177</sup> Lu	6,7	Kyllä	n. 24 h	Oktreotaatti
Luustoon metastasoituneet eturauhassyöpä	Samariumhoito	<sup>153</sup> Samarium	<sup>153</sup> Sm	2,0	Kyllä	Ei tarvetta	EDTMP <sup>2</sup>
Maksäetäpesäkkeet	Radioembolisaatio (SIRT)	<sup>90</sup> Yttrium	<sup>90</sup> Y	2,7	Ei mahdollista	Ei tarvetta	Resiinirakeet
Lymfoproliferatiivinen sairaus	Radiofosforihoito	<sup>32</sup> Fosfori	<sup>32</sup> P	14,3	Ei mahdollista	Ei tarvetta	<sup>32</sup> P

<sup>1</sup>Metajodobentsyyliguaniniini

<sup>2</sup>Etyleenidiamiinitetrametyleenifosforihappo

Absorboitunut annos aiheuttaa sädeaurion, joka parhaimmillaan johtaa ohjelmoituneeseen solukuolemaan eli apoptoosiin. Hitaampi vaikutus ilmenee solun jakautumisen häiriintymisenä. Hitaasti jakautuvissa kasvaimissa hoidon teho saattaa näkyä vasta kuukausien, jopa vuoden kuluttua (Kwekkeboom ym. 2008).

Radioaktiivinen lääke syntyy radionuklidista, biologisesti aktiivisesta kantajasta ja näiden sidoksesta. Toisinaan riittää pelkkä radionuklidi (esim. <sup>131</sup>jodidi). Radionuklidihoidon tavoite voi olla syövän paraneminen, kuten kilpirauhassyövässä, taudin kulun hidastaminen, kuten <sup>177</sup>lutetium-oktreotaattihoidossa, tai oireiden lievittäminen, kuten samariumhoidossa.

## Hoitavat radionuklidit

Tavallisimmin käytettävät isotoopit ovat **2210** <sup>131</sup>jodi (<sup>131</sup>I), <sup>90</sup>yttrium (<sup>90</sup>Y), <sup>177</sup>lutetium

(<sup>177</sup>Lu) sekä <sup>153</sup>samarium (<sup>153</sup>Sm). Ne eroavat toisistaan puoliintumisajan, hajoamisenergian ja gammasäteilyn osuuden suhteen (**TAULUKKO**). Gammasäteilyllä voidaan jälkikäteen kuvata hoidon osuminen kohteisiinsa. Tavallisesti otetaan ainakin kaksiulotteiset tasokuvat (gammakuvat), mutta kertymät on mahdollista paikantaa tarkemmin niin sanotulla yksifotoniemissiotomografialla (single-photon emission computed tomography, SPECT-IT). Tällöin saadaan kolmiulotteisesti käsitys kasvainpesäkkeiden sijainnista. Gammasäteilyn suuri määrä merkitsee potilaalle myös säteilyeristystä. Syövän radiojodihoidossa säteilyeristys on pisin, mutta käytettäessä radiojodidia pienempänä aktiivisuutena kilpirauhasen liikatoiminnan hoitoon, eristystä ei tarvita.

Hoidon teho riippuu radionuklidin sitoutumisesta syöpäsoluun kantajansa avulla (trapping) ja sitoutumisen kestosta (retention). Hoidon tekee monimutkaiseksi se, että nuklidi

noudattaa säteilyfysiikan ja -biologian lakeja, kantaja farmakologian ja biologian lakeja ja näiden yhdistäjä farmakodynamiikan lakeja. Absorboituneen sädeannoksen laskennassa käytetään monimutkaisia matemaattisia malleja, joissa huomioidaan nuklidin fysikaalisen puoliintumisajan lisäksi biologisen poistuman nopeus. Tämä edellyttää useita hoidon jälkeen tehtäviä säteilymittauksia. Annoslaskenta on jatkuvan kehitystyön kohteena.

Mikäli radioaktiivinen lääke kiinnittyy terveisiin kudoksiin, voi ilmetä haittavaikutuksia. Esimerkiksi radiojodi kertyy vähäisessä määrin sylkirauhasiin ja saattaa kuukausien kuluttua aiheuttaa sylkirauhasen turvotusta, joka muistuttaa sylkikiven aiheuttamia oireita. Toiseksi haittavaikutukset määräytyvät lääkkeen ja sen kantajan aineenvaihdunnan mukaan. Useimmiten kyse on munuaisten kyvystä poistaa radionuklidia ja sen kantajaa. Kolmanneksi verenkierron mukana levinnyt säteilijä määrää luuytimen saaman säteilyannoksen ja siten verenkuvassa mahdollisesti havaittavat muutokset.

## Kantajat

Kantaja on yhdiste, jolla on syöpäsolussa tietty tehtävä. Syöpäsolun pitää tunnistaa kantaja ja kiinnittää se itseensä (TAULUKKO). Esimerkiksi <sup>177</sup>Tlutetium-oktreotaattihoidossa oktreotaatti on somatostatiinihormonin analogina kantaja. Radiojodihoidossa erillistä kantajaa ei tarvita, koska jodilla on biologinen tehtävä kilpirauhassa: sitä tarvitaan tyroksiinisynteesiin.

## Erilaisia radionuklidihoitoja

**Radiojodia (<sup>131</sup>I)** käytetään papillaarisen ja follikulaarisen kilpirauhassyövän hoidossa, sillä pesäkkeet keräävät itseensä jodia. Hoito edellyttää TSH-stimulaatiota, koska tällöin elimistö yrittää valmistaa tyroksiinia ja jodi kerääntyy tämän vuoksi kilpirauhasperäisiin soluihin. TSH-stimulaatio saadaan aikaan joko neljän viikon tyroksiinitauolla tai rhTSH-pistoksilla.

Säteilyllä tuhoetaan leikkauksessa jäljelle jäänyttä syöpää uusiutumisen ehkäisemiseksi ja myös tervettä kilpirauhas kudosta seurannan helpottamiseksi. Samalla saadaan levinneisyystutkimuksena toimiva gammakuvaus, joka näyttää jodin kertymäpaikat. Kuvauksen tarkkuutta voidaan lisätä liittämällä gammakuvaukseen SPECT-TT, jolloin kertymien tarkka paikantaminen on mahdollista (KUVA 1). Joskus kertymän kohdalta löytyy myös TT:ssä näkyvä pesäke, jonka kirurgi voi poistaa. Jodikertymä SPECT:ssä voi paljastaa myös mikrokooppisen leviämisen, vaikka se jäisikin alle TT:n erotuskyvyn.

Radiojodihoidon hyödyistä on olemassa vain takautuvia tutkimuksia. Niiden perusteella suuren riskin papillaarisessa tai follikulaarisessa syövässä (läpimitta yli 4 cm, kasvua ympäröiviin rakenteisiin, paikallisia imusolmuke-etäpesäkkeitä tai veriteitse levinneitä etäpesäkkeitä) hoito pidentää elinaikaa ja tauditonta elinaikaa (Sacks ym. 2010). Satunnaistetulle etenevälle tutkimukselle on suuri tarve, sillä muissa potilasryhmissä tulokset ovat olleet



**KUVA 1.** Radiojodihoidon jälkeen otetussa SPECT-TT:ssä näkyy poikkeavia kertymiä sekä kilpirauhasen seudulla että imusolmukealueella, mikä viittaa leikkauksessa jäljelle jääneeseen syöpäkudokseen.

ristiriitaisia. Tutkimuksen tekeminen tosin voi viedä uusiutumisten hitaan ilmenemisen vuoksi jopa vuosikymmeniä. Suomessa radiojodihoito annetaan, jos syöpäpesäke on yli senttimetrin kokoinen, jos imusolmukkeesta löytyy etäpesäke tai jos pesäke kasvaa kilpirauhasen ulkopuolelle (Mäenpää ym. 2007). Hoitoa harkitaan, mikäli pesäkkeitä on useita ja yksikin niistä on suurempi kuin 5 mm.

Pienempi radiojodin aktiivisuus (1,1 GBq, 30 mCi) on nykytiedon mukaan leikkauksen jälkeisessä ablaatiohoidossa yhtä hyvä kuin suurempi aktiivisuus (3,7 GBq, 100 mCi) (Mäenpää ym. 2008, Catargi ym. 2010, Mallick ym. 2010).

<sup>90</sup>Yttrium-ibritumomabihoito (Zevalin) on radioimmunihoitoa eli immunosädehoitoa. Teho perustuu b-solualkuisten lymfoomasolujen pinnassa olevaan CD20-antigeeniin. Tätä antigeenia kohtaan on kehitetty vasta-aine (ibritumomabi), johon on liitetty isotooppi (<sup>90</sup>Y). Koska sädehoidon kantama on beeta-säteilyksi pitkä, 4 mm, hoito tuhoaa paitsi kohdesoluja, myös ristitulen lailla muita lähellä olevia lymfoomasoluja, joissa tätä antigeenia ei ole. Hoitoa on käytetty uusiutuvassa tai hoitoresistentissä follikulaarisessa CD20-positiivisessa non-Hodgkin-lymfoomassa, kun tauti uusiutuu tai ei vastaa tavanomaiseen hoitoon (Witzig ym. 2003). Hoidon on todettu pidentävän etenemätöntä elinaikaa merkittävästi varmistavana hoitona remission saavuttamisen jälkeen verrattuna pelkkään seurantaan (Morschhauser ym. 2008). Satunnaistetussa yli 400 potilaan tutkimuksessa neljän vuoden kuluttua taudittomien elossaolo-osuus oli 52 % isotooppihoitoa saaneiden ryhmästä ja 31 % vertailuryhmästä. Tavallisin haittavaikutus on veriarvojen heikkeneminen tilapäisesti 2–4 viikkoa hoidon antamisesta. <sup>131</sup>I-tositumomabin (Bexxar) käyttöalue ja vaikutustapa on samanlainen kuin <sup>90</sup>yttrium-ibritumomabin, mutta se ei ole Euroopassa käytössä.

**Samariumhoito** käytetään lievittämään luustoetäpesäkkeiden aiheuttamaa kipua. Siitä saatava hyöty on suurin silloin, kun luuta muodostava eli osteoblastinen metastasointi on vallitsevana, koska hoidossa käytetty <sup>153</sup>samariumin kantaja eli metyleenidifosfonaatti

(EDTMP) hakeutuu tällaisiin kohtiin. Tavallisin diagnoosina on eturauhassyöpä, mutta hoito ei ole diagnoosikohtainen. Viidenkymmenen potilaan takautuvassa tutkimuksessa täydellisen kivunlievityksen sai 40 % potilaista ja osittaisen toiset 40 % (Baczyk ym. 2007). Mikäli metastasointi oli osteoblastista, oli hyötyjien osuus 83 %. Sekatyypisessä metastasoinnissa heitä oli vähemmän, 63 %.

Samariumhoidossa oikea ajoitus on erityisen tärkeitä. Mikäli luuydin on kuormittunut aikaisemmista hoidoista tai luuydinmetastasointi on laajaa, ei potilas enää kestä radionuklidihoidon aiheuttamaa luuytimen toiminnan heikkenemistä. Myös munuaisten toiminnan pitää olla melko hyvää. Samariumhoito on hyvä vaihtoehto silloin, kun potilas tarvitsisi laajaan metastasointiin lukuisia ulkoisia sädekeitteitä tai kun iäkäs potilas sairastaa eturauhassyöpää mutta sietää huonosti solunsalpaajia.

Samariumhoidosta yhdessä solunsalpaajan, esimerkiksi dosetakselin, kanssa on meneillään useita vaiheen III tutkimuksia, mutta varmuutta sen tehosta levinneen eturauhassyövän ensilinjan hoitona ei vielä ole. <sup>153</sup>Samarium on syrjäyttänyt aiemmin luustoetäpesäkkeiden hoidossa käytetyn radioisotoopin eli <sup>89</sup>strontiumkloridin. Sen puoliintumisaika on pitkä, 50,5 vuorokautta, kun aika <sup>153</sup>samariumilla on vain 1,9 vuorokautta.

<sup>131</sup>Jodi-bentsyyliguanidiini (MIBG) on noradrenaliinianalogi, jota käytetään katekolamiineja tuottavien kasvainten feokromosytooman ja paragangliooman sekä harvemmin muiden neuroendokriinisten kasvainten hoitoon. Ennen hoitoa tarkistetaan pienellä tutkimusannoksella, että potilaan kasvain kerää MIBG:tä. Kertymät näkyvät gammakuvauksessa. Hoitoa edeltää kilpirauhasen suojaus kaliumperklooraattilla ja kaliumjodidilla MIBG:stä irtoavan radiojodin takia. Hoitoon voi liittyä verenpaineen voimakkaita vaihte-luita, joten jatkuva syketaajuuden ja verenpaineen seuranta hoidon aikana on välttämätöntä.

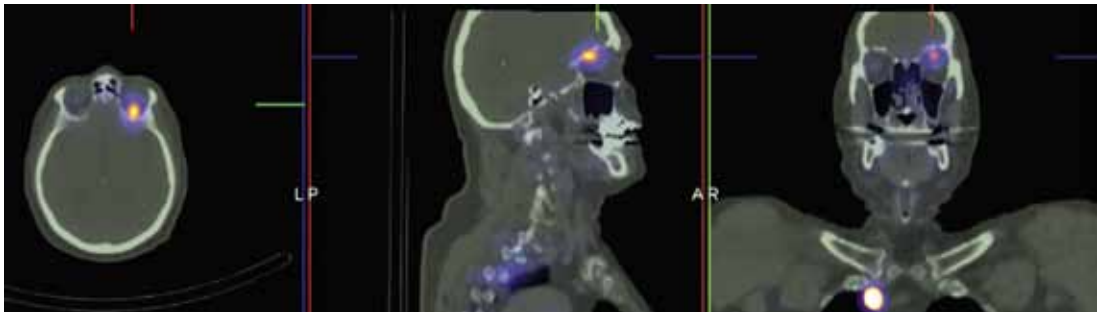
Eri tutkimuksissa radiologisia vasteita on todettu 30–47 %:lla potilaista (Gedik ym. 2008, Grunwald ym. 2010). Oireet lievittyvät 75–90 %:lla potilaista. Hoito voidaan toistaa

useita kertoja. Koska kyse on hyvin harvinaisesta sairaudesta, ei satunnaistettuun tutkimukseen ole päästy. MIBG – kuten muutkin radionuklidihoidot – on lääkehoidon vaihtoehto, mutta hyväkuntoisille potilaille voidaan antaa sekä radionuklidi- että solunsalpaajahoidoja vasteita seuraten. Harvinaisten syöpien hoidossa niihin erikoistuneet tuumoriryhmät ovat hyödyllisiä.

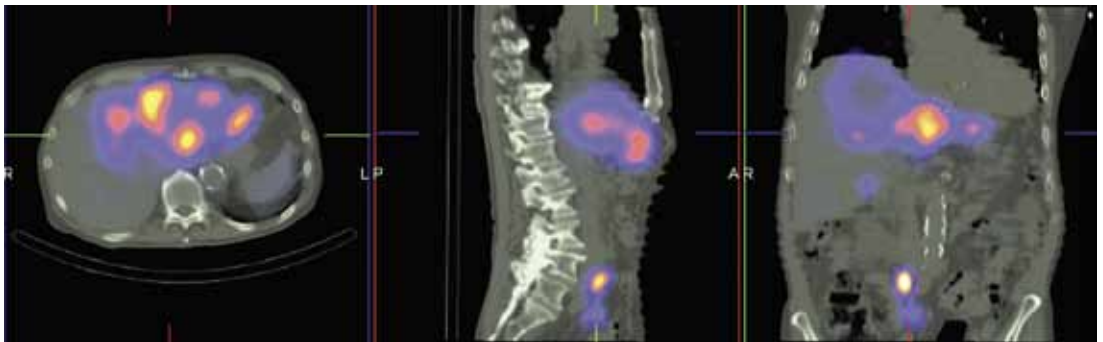
<sup>177</sup>Lutetium-oktreotaattihoito perustuu somatostatiinireseptoreihin, joita esiintyy monissa neuroendokriinisissa kasvaimissa mukaan lukien feokromosytooma ja paragangliooma. Kantajana toimii oktreotaatti, joka sitoutuu voimakkaasti varsinkin reseptoreihin 2 ja 5. Hoidon edellytyksenä on, että somatostatiinireseptorien <sup>111</sup>In-oktreotidigammakuvauksessa (Octreoscan) havaitaan kertymiä, jotka ovat vahvempia kuin tavanomainen maksan kertymä. Hoitoa annetaan 7,4 GBq:n aktiivisuutena tavallisesti kahdeksan viikon välein neljä kertaa. Hoitokertojen lukumäärä

riippuu hoitotuloksesta, munuaisten saamasta sädeannoksesta ja luuytimen kuormittumisesta. SPECT-TT:ssä nähdään <sup>177</sup>lutetium-oktreotaatin kertyminen pesäkkeisiin (KUVAT 2 ja 3). Tätä käytetään munuaisten saaman sädeannoksen laskennassa.

Hyöty on suurin, mikäli kyseessä on rauhallisesti käyttäytyvä neuroendokriininen kasvain (WHO-luokituksessa 1–2, Ki67-proliferaatioindeksi alle 20 %). Suoliston, mahalaukun ja haiman neuroendokriinistä kasvainta sairastavista potilaista (n = 310) koostuvassa aineistossa kolme kuukautta hoidon päättymisestä osittaisen hoitovasteen oli saanut 29 % potilaista ja vähäisen hoitovasteen 16 %. Eteneminen pysähtyi 35 %:lla potilaista ja tauti eteni ilman vastetta 20 %:lla (Kwekkeboom ym. 2010). Hyvää hoitotulosta ennakoivat kertymien voimakkuus ennen hoitoa. On arvioitu, että tämä hoitomuoto antaa lisää elinaikaa aikaisempiin hoitoihin nähden 3,5–6 vuotta (Kwekkeboom ym. 2009, ENETS Guidelines



**KUVA 2.** <sup>177</sup>Lutetium-oktreotaattihoiton jälkeen otetussa SPECT-TT:ssä näkyy neuroendokriinisen kasvaimen etäpesäkkeet silmälihaksessa sekä ylämediastinumissa.



**KUVA 3.** Maksan etäpesäkkeitä sekä imusolmukepesäkkeitä neuroendokriinisen kasvaimen <sup>177</sup>lutetium-oktreotaattihoiton jälkeen otetussa SPECT-TT:ssä.

2010). Satunnaistettuja tutkimuksia ei ole tehty. Hoitoon voi liittyä pahoinvointia, väsymystä ja etäpesäkealueiden kipuilua. Trombosytopenia on mahdollinen, mutta voimakasta luuydinlammaa esiintyy harvoin (Kwekkeboom ym. 2008).

Hoidon on todettu parantavan merkitsevästi elämänlaatua ja vähentävän kasvaimeen liittyviä oireita, kuten ripulia, kipuja, hengenhdistusta ja uupumusta (Khan ym. 2011).

Lutetiumhoidon vaihtoehto WHO-luokan 1–2 kasvaimissa ovat solunsalpaajat, mutta hyväkuntoiset potilaat saavat yleensä useita eri hoitomuotoja. Hoidon valinnassa endokriinisiin syöpiin perehtynyt asiantuntijaryhmä on suureksi hyödyksi. Tällainen kokoontuu HYKS:n syöpätautien klinikassa kuukausittain.

<sup>177</sup>Lutetium-oktreotaattihoitoja annetaan nykyään yliopistosairaaloista HYKS:ssä ja TAYS:ssä. Aikaisemmin potilaita on lähetetty Uppsalaan yliopistosairaalaan (Välämäki ja Arola 2011).

**Maksaetäpesäkkeiden radioembolisointi** eli SIRT (selective internal radiation therapy) on hoitomuoto, jossa resiinirakeiden pinnalle on kiinnitetty beetasäteilijä (<sup>90</sup>yttrium). Hoito perustuu maksaetäpesäkkeiden poikkeavaan verenkiertoon maksavaltimon kautta; terve maksakudos saa suuren osan verenkierrostaan porttilaskimon kautta.

Toimenpideradiologi katetroi selektiivisesti etäpesäkkeitä ruokkivat valtimot säteilevien rakeiden viemiseksi kasvaimiin. Ennen hoitoa maksasta systeemikiertoon johtavat poikkeavat verisuonet tukitaan embolisoidulla. Tulos tarkistetaan <sup>99m</sup>teknetium-MAA- (albumiini-makroaggregaatti) kuvauksella, joka muistuttaa hoitotilannetta. Näin varmistetaan, että <sup>90</sup>Y-rakeita ei pääse keuhkoihin, suolistoon, haimaan tai mahalaukuun. Mikäli tällaista vuotoa ei pääse tapahtumaan, hoito on hyvin siedetty. Hoitopäivät voivat kuitenkin olla potilaille raskaita. Kyseessä on voimakas lyhyen kantaman säteily etäpesäkkeisiin.

Hoitoa on käytetty potilailla, joilla ongelmana ovat hitaasti etenevät pahanlaatuiset maksapesäkkeet. Tavallisimmat diagnoosit ovat kolorektaalinen tai heptatosellulaarinen

silmän melanooma. Satunnaistetussa vaiheen III tutkimuksessa verrattiin radioembolisointia ja 5-fluorourasiilihoitoa pelkkään 5-fluorourasiiliin 44:n uusiutunutta kolorektaalisyöpää sairastavan joukossa (Hendлиз ym. 2010). Yhdistelmähoito pidensi merkitsevästi taudin etenemätöntä aikaa, mutta elinaikaan sillä ei ollut vaikutusta. Radioembolisoinnista on meillä useita satunnaistettuja tutkimuksia, muun muassa tutkimus, jossa verrataan sora-fenibia radioembolisointiin heptatosellulaarissa karsinoomassa.

Hoidon tavoite on hidastaa taudinkulkua. Joskus hoito pienentää pesäkkeitä niin, että leikkaus tulee mahdolliseksi. Hoito ei luonnollisestikaan estä muiden elinten etäpesäkkeiden tai uusien maksan etäpesäkkeiden muodostumista.

Maksaetäpesäkkeiden radioembolisoinnissa tarvitaan onkologin, toimenpideradiologin, fyysikon ja radionuklidihoitoihin perehtyneiden hoitajien erityisosaamista. Hoitopäätös tehdään yhdessä radiologin ja kirurgin kanssa. Hoitoa on nykyisin saatavilla HYKS:ssä, TYKS:ssä ja OYS:ssä. Koska kokemuksen kertyminen parantaa hoitotuloksia ja hoitojärjestelyt ovat monimutkaisia, potilaat hyötyvät hoidon keskittämisestä.

Yhdysvalloissa on käytössä hoitomuoto, jossa resiinirakeiden sijasta käytetään pieniä lasipalloja, jotka nekin on päällystetty <sup>90</sup>yttriumilla. Kahta eri kantajaa ei ole verrattu keskenään satunnaistetussa tutkimuksessa.

**Radiofosforia (<sup>32</sup>P)** käytetään edelleen jonkin verran kroonisten lymfoproliferatiivisten sairauksien, kuten polycythaemia veran, hoidossa varsinkin iäkkäämmillä potilailla. Laskimoon annettuna aine hakeutuu kudoksiin, joissa fosforin aineenvaihdunta on nopeata. Tällaisia ovat esimerkiksi luuydin ja perna. Vaste ilmenee hitaasti, 3–4 kuukauden kuluttua. Hoitovasteen kesto on yksilöllinen, ja hoito voidaan toistaa.

## Potilasvalinta

Useimmat hoidot edellyttävät hyvää hoitomyöntyvyyttä. Säteilerystyksessä potilaan pitää selviytyä omatoimisena yhden hengen

huoneessa. Radiojodihoidossa niukkajodisen ruokavalion noudattaminen on tärkeää, koska muutoin radiojodin otto kilpirauhasperäiseen kudokseen on heikentynyt.

Radionuklidihoidot edellyttävät hyvää munuaistoimintaa, sillä suurin osa sitoutumattomista radionuklideista kantajineen poistuu munuaisten kautta seuraavan vuorokauden aikana. Potilaan tilanne onkin arvioitava kokonaisuutena, sillä esimerkiksi korkea ikä, diabetes, verenpainetauti ja aikaisemmat solunsalpaajahoidot vaikuttavat munuaisten toimintaan. Luuydin ei saa olla liian kuormittunut luuydinmetastasoinnin tai aikaisempien solunsalpaajahoidojen vuoksi. Hoitojen oikea ajoitus on erityisen tärkeää. Radionuklidihoidot eivät kuulu heikkokuntoisten potilaiden viimeisen vaiheen hoitoon. Hoidot edellyttävät kokemusta. Siitä on hyötyä erityisesti silloin, kun niitä toistetaan.

## Tulevia hoitomuotoja

<sup>223</sup>Radiumkloridi on uusi vaihtoehto luustoetäpesäkkeisiin. <sup>223</sup>Radium hakeutuu kalsiumin tavoin luun rakennuskohtiin ja siten osteoblastisiin etäpesäkkeisiin. Eturauhassyövässä luustometastaasit ovat usein osteoblastisia. ECCO/ESMO-kokouksessa esitettiin satunnaistettu tutkimus, jossa 809 eturauhassyöpäpotilaan joukossa radiumkloridi vähensi luustotapahtumia, kuten patologisia murtumia, ja pidensi elinaikaa lumeryhmään verrattuna (Parker ym. 2011).

Muista edellä esitetyistä radionuklideista poiketen <sup>223</sup>radium on alfasäteilijä, jonka kantama on vain 2–10 solun läpimitta eli 100 µm. Säteily on kohteessaan voimakasta mutta hyvin paikallista, siten että esimerkiksi jo paperiarikki riittää pysäyttämään sen. Aine annetaan suonensisäisenä ruiskeena kerran kuussa, tavallisesti kuusi kertaa. Radiolääkkeellä ei ole vielä myyntilupaa, mutta Suomeen sitä pyritään saamaan uuden tutkimuksen puitteissa. Radionuklidihoidot ollaan liittämässä muihin syövän hoitomuotoihin. Tutkimus on meneillään muun muassa <sup>177</sup>lutetium-oktreotaatista, <sup>153</sup>samarium-EDTMP:stä ja radioembolisatiosta yhdistettynä solunsalpaajiin.

## YDINASIAT

- ▶ Radionuklidihoidot perustuvat sädevaurioon syöpäsoluissa.
- ▶ Kilpirauhassyövän radiojodihoito on tavallisin syövän radionuklidihoido.
- ▶ Suomessa aloitetut uudet hoidot ovat <sup>177</sup>lutetium-oktreotaattihoito neuroendokriinisiin kasvaimiin ja radioembolisatio (SIRT) maksaetäpesäkkeisiin.
- ▶ <sup>223</sup>Radiumkloridi on vielä tutkimuskäytössä oleva tehokas lääke luustoon metastasoineeseen eturauhassyöpään.

Radioimmunohoito on teoriassa kiehtova hoitomuoto, jossa syövän tunnistava vasta-aine vie radionuklidin perille. Tulokset ovat toistaiseksi Zevalinia lukuun ottamatta olleet pettymyksiä. Tutkimustyö tällä rintamalla on kuitenkin aktiivista.

## Lopuksi

Radionuklidihoidot edellyttävät monen eri ammattiryhmän erityisosaamista ja hyvää yhteistyötä. Kokemukset kertyvät vasta riittävän suurella potilasmäärällä. Kuvantamisessa tarvittavan laitteiston on oltava ajan tasalla. Gammakuvaukseen liitetty SPECT-TT on tärkeä menetelmä arvioitaessa hoidon onnistumista ja syövän levinneisyyttä. Sitä tarvitaan niin ikään absorboituneen sädeannoksen laskennassa. Hoitoon sopivat potilaat tulee valita huolellisesti. Vastearvioinnin on syytä olla etukäteen suunniteltua ja kurinalaista. Tämän vuoksi radionuklidihoidot olisi hyvä keskittää yliopistosairaaloihin ja osa hoidoista vain joihinkin niistä. Radionuklidihoidot tulee huomioida erikoistumiskoulutuksessa, varsinkin onkologeilla. Hyvä yhteistyö yliopistosairaalan ja lähettävän sairaalan kanssa yhdenmukaistaa hoitolinjoja ja lisää potilasturvallisuutta. ■ 2215

**KIRJALLISUUTTA**

- Baczyk M, Czepczynski R, Milecki P, ym. 89Sr versus 153Sm. EDTMP: Comparison of treatment efficacy of painful bone metastases in prostate and breast cancer. *Nucl Med Communications* 2007;28:245–50.
- Catargi B, Borget I, Deandreis D, ym. Comparison of four strategies of radioiodine ablation in patients with thyroid cancer with low-risk of recurrence: the randomised, prospective ESTIMBAL study on 753 patients. 14th International Thyroid Congress 2010, Pariisi. Abstrakti OC-067.
- Gedik GK, Hoefnagel CA, Bais E, Olmos RA. 131I-MIBG therapy in metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2008;35:725–33.
- Grunwald F, Ezziddin S. 131I-metaiodobenzylguanidine therapy of neuroblastoma and other neuroendocrine tumors. *Sem Nucl Med* 2010;40:153–63.
- Hendlisz A, van den Eynde M, Peeters M, ym. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010;28:3687–94.
- Khan S, Krenning PE, van Essen M, ym. Quality of life in 265 patients with gastroenteropancreatic or bronchial neuroendocrine tumors treated with [177Lu-DOTA,Tyr3]Octreotate. *J Nucl Med* 2011; 52:1361–8.
- Kwekkeboom DJ, Kam BL, van Essen M, ym. Somatostatin-receptor-based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:R53–73.
- Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, ym. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology* 2009;90: 220–6.
- Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, ym. Treatment with radiolabeled somatostatin analog [177LuDOTA0,Tyr3] octreotate; toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol* 2008;26:2124–30.
- Mallick U, Harmer C, Clarke S, ym. Multicenter randomised phase III clinical trial of high vs. low dose radioiodine, with or without recombinant human thyroid stimulating hormone, for remnant ablation for differentiated thyroid cancer. 14th International Thyroid Congress 2010, Pariisi. Abstrakti OC-068.
- Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, ym. Phase III trial of consolidation therapy with yttrium-90-ibritumomab tiuxetan compared with no additional therapy after first remission in advanced follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2008;26:5156–64.
- Mäenpää HO, Arola J, Välimäki MJ. Kilpirauhasen syöpä. Kirjassa: Joensuu H, Roberts PJ, Teppo L, Tenhunen M, toim. Syöpätaudit. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007, s. 510–9.
- Mäenpää HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PLoS ONE* 2008;3:e1885.
- Parker CC, Pascoe S, Chodacki A, ym. A randomized, double-blind, dose-finding, multicenter, phase 2 study of radium chloride (Ra 223) in patients with bone metastases and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*, julkaistu verkossa 13.9.2012. pii: S0302-2838(12)01031-7. doi: 10.1016/j.eururo.2012.09.008.
- Sacks W, Fung C, Chang J, ym. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: A systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966-2008. *Thyroid* 2010;11:1235–45.
- Witzig TE, White CA, Gordon LI, ym. Safety of yttrium-90 ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy for relapsed low-grade, follicular, or transformed non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003; 20:2453–63.
- Välimäki MJ, Arola J. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. *Duodecim* 2011;127:1549–59.

**HANNA MÄENPÄÄ, syöpätautien dosentti, syöpätautien erikoislääkäri, osastonylilääkäri**

**MIKKO TENHUNEN, säteilyfysiikan dosentti, ylifysikko**

HUS, medisiininen tulosyksikkö, syöpätautien klinikka

**SIDONNAISUDET**

**Hanna Mäenpää:** Luentopalkkio (Bayer, Pfizer), koulutus/kongressikuluja yrityksen tuella (Bayer, Ipsen)

**Mikko Tenhunen:** Ei sidonnaisuuksia

**Summary****Radionuclide therapy for cancer – what's new?**

Radionuclide therapy is radiation therapy, the effect of which is based on radiation damage in cancer cells. The most common radionuclide therapy for cancer is radioiodine therapy for thyroid cancer. Two new forms of treatment have recently been initiated in Finland: <sup>177</sup>lutetium octreotate therapy for neuroendocrine tumors, pheochromocytoma and paraganglioma as well as radioembolization (selective internal radiation therapy, SIRT) with <sup>90</sup>yttrium-coated resin beads against liver metastases. Still in experimental use, <sup>223</sup>radium chloride is a drug prolonging survival in prostate cancer that has metastasized to bone. The treatments require special knowledge and collaboration between several units.