Leila Vaalavirta ja Heikki Joensuu

Boorineutronisädehoito saapuu sairaalaan

Meilahden kampukselle asennetaan parhaillaan aivan uudenlaista laitteistoa neutronien tuottamiseksi syöpähoitoja varten. Laitteisto on laatuaan ensimmäinen maailmassa, ja potilaiden toivotaan pääsevän hoitoon jo tänä vuonna. Mistä on kyse, miten tähän on päädytty, ja mitä tämä tarkoittaa syöpään sairastuneille?

Boorineutronisädehoito on biologisesti kohdennettavaa sädehoitoa. Potilaalle annetaan ensin perifeeriseen laskimoon infuusiona booria (^{10}B), joka on liitetty kantajaan (esimerkiksi aminohappoon) ja jota kulkeutuu verenkierrosta runsaasti syöpäkasvaimeen. Tämän jälkeen kasvainta säteilytetään neutroneilla. Jos neutronien energia on sopivan pieni, kasvaimeen kulkeutunut booriatomi kaappaa eli ”imaisee” neutronin, mikä johtaa booriytimen halkeamiseen (fissioon). Tästä tulee menetelmän englanninkielinen nimi, boron neutron capture therapy (BNCT).

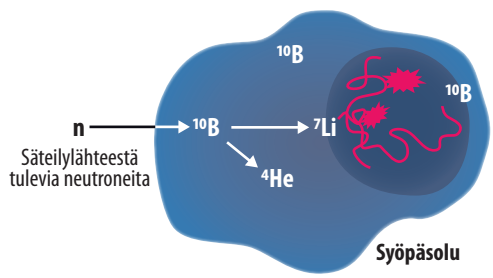
Boorineutronisädehoito palaa HUS:iin seitsemän vuoden tauon jälkeen

Neutronikaappauksen seurauksena hajoavasta boorista syntyy litiumydin (^{7}Li) ja alfahiukkanen (^{4}He) (**KUVA**). Syntyneillä litiumytimellä ja alfahiukkasella on huomattavan suuri soluja vaurioittava vaikutus. Niiden kantama kudoksessa on kuitenkin hyvin lyhyt, vain muutamia mikrometrejä, joten niiden vaikutus jää tarkoin paikalliseksi. Jos boorin kantaja-ainetta kertyy syöpäkudokseen selvästi enemmän kuin terveisiin kudoksiin, saadaan menetelmällä kohdistettua syöpäkasvaimeen suuri, jopa kasvaimen hävittävä sädeannos joskus jo yhdellä sädehoitokerralla ilman, että terveet kudokset vaurioituvat merkittävästi.

Ideana boorineutronisädehoito on vanha. Sitä kokeiltiin ensi kerran potilaille jo yli 60 vuotta sitten Yhdysvalloissa glioomien hoitoon. Hoidot epäonnistuivat silloisin tekniikoin ja aiheuttivat vaikeitakin kudosvaurioita. Menetelmän kehittelyä kuitenkin jatkettiin Japanissa ja myöhemmin muutamissa muissa maissa. Suomessa boorineutronisädehoidot käynnistettiin 1990-luvun lopulla käyttämällä neutronilähteenä Otaniemessä sijainnutta ydinreaktoria ja boorin kantajana boorifenyylialaniinia (1).

Boorineutronisädehoidolla hoidettiin Suomessa vuosina 1999–2012 yhteensä 249 potilasta, joista 139:llä oli tavanomaisen hoidon jälkeen paikallisesti uusiutunut tai tavanomaiseen hoitoon sopimaton pään ja kaulan alueen syöpä. Tämän potilasryhmän hoidossa boorineutronisädehoito oli varsin tehokas. Tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa 29:stä hoidetusta potilaasta 22 potilaan (76 %) syöpä joko hävisi tai pieneni, kuuden kasvu pysähtyi vähintään viiden kuukauden ajaksi, ja vain yksi syövistä kasvoi hoidosta huolimatta. Haittavaikutukset muistuttivat tavanomaisen sädehoidon haittoja. Näistä tavallisimpia olivat sädehoidon aiheuttamat, yleensä ohimenevät suun limakalvojen tulehdus ja suun kipeytyminen (2).

Yksi menetelmän eduista on sen nopeus. Sädehoidon suunnittelu vie muutamia päiviä, mutta itse boorineutronisädehoito annetaan vain yhdessä päivässä. Hoito voidaan toistaa noin kuukauden kuluttua suun limakalvojen sädereaktion parannuttua.



KUVA. Boorineutronisädehoidon periaate.

Duodecim 2019;135:619–20

Riippuvuus ydinreaktoreista neutronilähteenä on ollut boorineutronisädehoidon tutkimusta ja kliinistä käyttöä rajoittava tekijä. Suomessa hoidot päättyivät vuonna 2012, kun Otaniemen tutkimusreaktori päätettiin sulkea. Sopivan hitaiden neutronien tuottaminen hallitusti boorineutronisädehoidon tarpeisiin jollakin muulla tavalla kuin ydinreaktorilla on ollut vaikeasti ratkaistava ongelma. Yhdysvaltalainen Neutron Therapeutics -yritys on nyt kehittänyt uudenlaisen menetelmän, jonka ennakoidaan toimivan hyvin. Menetelmä perustuu laadukkaaseen protonikiihdyttimeen, jonka tuottama protonisuihku törmäytetään litiumkohtioon. Protonien iskiessä kohtiossa litiumatomeihin muodostuu neutroneita, jotka muokataan laitteistossa boorineutronisädehoitoon soveltuviksi.

HYKS valittiin ensimmäisen laitteen sijoituspaikaksi aiemmin tehdyn boorineutronisädehoitotutkimuksen ja kertyneen osaamisen takia. Helsingin ja Uudenmaan sairaanhoitopiiri (HUS) ja Neutron Therapeutics solmivat sopimuksen laitteen sijoittamisesta HUS:iin vuonna 2016.

Koska neutronien tuottamistapa on uusi, ensimmäiset potilaat on tarkoitus hoitaa kliinisissä hoitotutkimuksissa menetelmän turvallisuuden ja tehon selvittämiseksi. Tavoitteena on saada käsitys siitä, vastaavatko protonikiihdyttimeen perustuvalla hoidolla saatavat tulokset ydinreaktorin neutronivuolla saatuja. Ensimmäisenä aloitettavaksi suunnitellun kliinisen tutkimuksen kohderyhmänä ovat pään ja kaulan alueen syöpää sairastavat potilaat, joiden syöpä on uusiutunut paikallisesti leikkauksen ja sädehoidon jälkeen. Jos tulokset vastaavat odotuksia, tutkimushoidot on tarkoitus laajentaa muihin hoitoon soveltuviin kasvainryhmiin kuten glioblastoomiin. Hoitoja annetaan kliinisten tutkimusten ulkopuolella vasta sitten, kun ne on ensin arvioitu tutkimuksissa riittävän turvallisiksi. Tarvittavan boorinkantajan ja erikoislaitteiston takia boorineutronisädehoito on tavanomaista sädehoitoa kalliimpaa, mutta kustannukset jäänevät monia syöpälääkehoitoja pienemmiksi.

Kiihdytinpohjainen boorineutronisädehoito luo paljon uusia mahdollisuuksia tutkimukselle. Uudet boorinkantajat ovat ilmeinen kehityskohde, ja niitä onkin jo kehitteillä. Potilaan saaman säteilyannoksen laskentamenetelmät kaipaavat vielä tarkentamista, missä voitaneen käyttää hyväksi kaappausreaktiossa vapautuvaa gammasäteilyä. Yhdistelmäkäyttö tavanomaisen sädehoidon ja syöpälääkkeiden kanssa on erityisen mielenkiintoinen tutkimusalue. Boorineutronisädehoito aiheuttaa runsaasti DNA-rihmojen vaurioita ja katkoksia, mikä saattaisi johtaa immuunijärjestelmälle uusien antigeenien syntyyn ja siten uusien syövän immuunihoitojen tehon paranemiseen. Hoidon turvallisuuden ja tehon ensin varmistuttua voitaisiin sitä ehkä tutkia jopa osana joidenkin syöpien ensihoitoa. Nämä monet mahdollisuudet ovat herättäneet useiden ulkomaistenkin tutkijoiden mielenkiinnon.

Boorineutronisädehoito koskee aluksi siis vain pieniä potilasmääriä rajatuissa kliinisissä tutkimuksissa. Menetelmä on kuitenkin huomattavan mielenkiintoinen sekä tutkimuksen että kliinisen potilashoidon näkökulmista tarkastellen, ja saattaa johtaa uusiin tapoihin hoitaa syöpää. ■

KIRJALLISUUTTA

1. Joensuu H, Kankaanranta L, Tenhunen M, ym. Boorineutronisädehoitoa (BNCT) syöpään. Duodecim 2011;127:1697–703.
2. Kankaanranta L, Seppälä T, Koivunoro H, ym. Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer: final analysis of a phase I/II trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:67–75.



LEILA VAALAVIRTA, LT, dosentti, osastonylilääkäri
Hus Syöpäkeskus
Sädehoito-osasto



HEIKKI JOENSUU, LKT
Vice president, R&D, Therapy area oncology, Orion Pharma
Professori, tutkimuskonsultti,
Hus Syöpäkeskus

SIDONNAISUUDET

Leila Vaalavirta: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (MSD, Roche, AstraZeneca), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Pierre Fabre, BMS)

Heikki Joensuu: Muut sidonnaisuudet (Sartar Therapeutics, Neutron therapeutics)