
Radionuklidbehandling av cancer – från radiojod till modern teragnostik

KALEVI KAIREMO

Radionuklidbehandlingar ges mest för benigna sjukdomar, och kvantitativt viktigast är radiojodbehandling av överfunktion av sköldkörteln (tyreotoxikos). De viktigaste radionuklidbehandlingarna för cancersjukdomar är radiojodbehandling av tyreoidcancer, peptidreceptorbehandling av neuroendokrina tumörer (PRRT), radioligandbehandling av prostatacancer (PRLT), palliativa radionuklidbehandlingar av skelettet och radioemboliseringsbehandlingar (SIRT). Radiojodbehandling av tyreoidcancer kommer att hålla sin ställning också i framtiden eftersom den till sin natur är målstyrd. Andra målsökande behandlingar tas fram, och peptidreceptorbehandling av neuroendokrina tumörer hör redan till god medicinsk praxis. Lutetium-177-PSMA-behandling lämpar sig för behandling av prostatacancer som har spridits till mjukdelarna. Behandlingen har också gett lovande preliminära resultat för sjukdom med omfattande spridning oberoende av var metastaserna finns. Det är uppenbart att någon PSMA-baserad molekyl kommer att höra till god behandlingspraxis för prostatacancer inom den närmaste framtiden. Cancer med spridning till skelettet har behandlats med betastrålande bensökande ämnen redan i tjugo år, och behandlingen har gett betydande palliation för två tredjedelar av patienterna. Det nyare alfastrålande ämnet radium-223-klorid har gett längre förväntad livslängd för patienter med sjukdom som spridits till skelettet. Dessutom beskrivs i denna översikt de viktigaste och mer ovanliga radionuklidbehandlingarna som har gett betydande behandlingsresultat.

Flest radionuklidbehandlingar ges för benigna sjukdomar, där den vanligaste är radiojodbehandling av överfunktion av sköldkörteln (tyreotoxikos). En annan viktig behandlingsmetod med radionuklider för benigna sjukdomar är radiosynovektomi, det vill säga lokalbehandling av leder med radioisotoper. Metoden används nästan inte alls i Finland. Dessa ämnen faller utanför översiktens temata.

De viktigaste radionuklidbehandlingarna för cancersjukdomar är radiojodbehandling

av tyreoidcancer, peptidreceptorbehandling av neuroendokrina tumörer (PRRT), radioligandbehandling av prostatacancer (PRLT), palliativa radionuklidbehandlingar av skelettet och radioemboliseringsbehandlingar (SIRT) (1, 2). Dessa behandlas här närmare, medan de mer ovanliga radionuklidbehandlingarna bara nämns kort.

1. Maligna sjukdomar: tumörsökande behandlingar

1.1 Radiojodbehandling av tyreoidcancer

Radiojodbehandling är den äldsta och vanligaste teragnostiska radionuklidbehandling. Med teragnostik avses en kombination av terapi och noggrann molekylär bildiagnostik med samma målmolekyler. Också den etymologiskt felaktiga termen teragnostik, theranostics på engelska, används.

Den första radiojodbehandling gavs den 31 mars 1941, som med början 2019 har firats som Världsteragnostikdagen (3). Be-

SKRIBENTEN

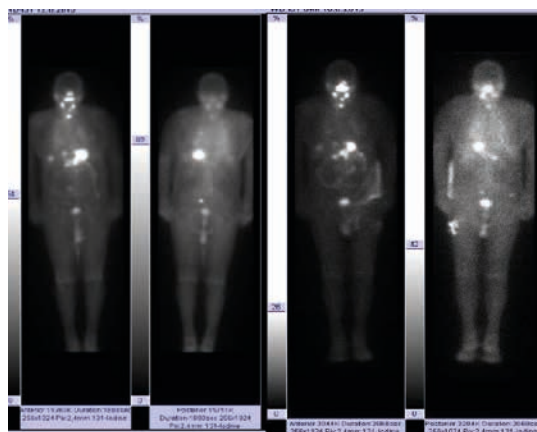
Kalevi Kairemo var senast överläkare för nuklearmedicin och molekylär strålbehandling (teragnostik), Docrates Cancersjukhus (numera pensionerad). Gästprofessor, Department of Nuclear Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA

handlingen är rätt enkel att genomföra och presenteras här som den första behandlingen. Mer än 70 procent av fallen av tyreoidcancer är differentierade, och av dem upptar de follikulära och papillära cancertyperna radiojod med samma mekanism som sköldkörteln. Tyreoidea upptar jodid (I) från blodbanan för syntes av tyroxin (T4) och trijodotyronin (T3). Na⁺/I-transporterprotein effektiviserar transporten av jod för hormonproduktion i tyreoidcellerna (1). Tyreotropin (TSH) från hypofysen stimulerar via TSH-receptorn transportproteinerna på tyreoidcellmembranen och samtidigt stimuleras hormonsyntesen. I normala fall finns 15–45 procent av joddosen inom ett dygn i tyreoida. Målet med behandlingen är att förstöra tyreoidavvävnad. Hur stor strålningsaktivitet som doseras beror på patientens sjukdomssituation. Halveringstiden för det radioaktiva jod som används vid behandlingen är 8,1 dygn (364 keV) (1).

Det follikulära karcinomet sprids vanligen hematogent till skelettet, medan det papillära karcinomet oftast sprids med lymfkärl till halsens lymfkörtlar. Den papillära cancertypen metastaserar vanligen till lungorna, mer sällan till skelettet, levern eller hjärnan. Radiojod ansamlas lätt i metastaser från dessa cancertyper, och ansamlingen kan stimuleras med hypotyreos eller med TSH-stimulering (4).

Av dessa skäl är radiojod (¹³¹I) en väsentlig del av behandlingen vid tyreoidcancer: Med hjälp av radiojod kan man förstöra postoperativt kvarbliven tyreoidavvävnad och utreda och på samma gång behandla spridning utanför tyreoida.

Radiojodbehandling ges efter tyreoidektomi under hypotyreos som genererats med tyroxinpaus, eller vid eutyreos med TSH-stimulering (tyroxinpaus behövs då inte) (5). Vid ablationsbehandling ges radiojod (¹³¹I) vanligen i kapselform. Aktiviteten är oftast 3–4 GBq. Vid lågrisksjukdom har dosen 1 GBq använts, men antalet relaps är då något större. Om man vet att sjukdomen har spridits lokalt är aktivitetsmängden oftast större, 5–6 GBq. Vid metastasering kan aktiviteten vara 7–8 GBq. Patienten avbildas med gammakamera beroende på aktiviteten 2–5 dygn efter behandlingen; det ger information om mängden kvarvarande tyreoidavvävnad och var den finns (figur 1). Av resultatet kan man indirekt sluta sig till behandlingens kvalitet (5). Radiojodbehandling kan upprepas om det finns resterande aktivitet efter den tidigare behandlingen.



Figur 1. Figuren visar en 68 år gammal manlig patient med spridd tyreoidcancer, stadium IV. Avbildningarna är gjorda två dygn (till vänster AP och PA) respektive fem dygn (till höger AP och PA) efter behandlingen. Behandlingsdosen var cirka 5 GBq med TSH-stimulering ett och två dygn innan jodkapseln gavs. Helkroppsbilden visar ett litet tyreoidarecidiv, bilateral lungmetastasering och flera skelettmetastaser i ryggraden och bäckenet. Normalt fysiologiskt upptag ses i spottkörtlarna, magsäcken och urinblåsan. Femdygnsbilden visar dessutom sekretkontamination i kläderna och en radioaktiv näsduk i fickan. Modifierad från Kairemo K. Thyroid doses and skin contaminations of radioiodine, *J Nucl Med Radiat Ther* 2015, 6:5 <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9619.1000244>.

Recidiv kan också bedömas med uppföljning av tumörmarkörer (tyreoglobulin, tyreoidaantikroppar beroende på cancertyp) och med bilddiagnostik med radiojod (antingen ¹²³I eller ¹³¹I). Man vet dock att terapeutiska radiojoddoser ger fler fynd än diagnostiska.

Tyreoidcancer kan under uppföljningen också bli radiojodnegativ. Då kan avbildning göras med FDG-PET. Radiojodnegativ tyreoidcancer kan återställas och bli radiojodpositiv på nytt om den behandlas med tyrosinkinashämmare, såsom dasatinib. Efter det kan recidiverad eller spridd cancer åter behandlas med ¹³¹I.

Radiojodbehandling är väl tolererad. Biverkningar hänför sig till spottkörtlarna; muntorrhet och smärta på halsen kan förekomma. Prognosen för tyreoidcancer är huvudsakligen god. Ofta upprepade radiojodbehandlingar ökar inte heller risken för sekundärcancer (mindre än fyra procent) i någon större omfattning, trots att motsatsen har hävdats också i välrenommerade tidskrifter (6). Vid graviditet efter behandlingarna har det inte konstaterats fler komplikationer än vanligt.

<i>Type of nuclide</i>	<i>Cellular localization</i>	<i>Estimate of the number of nuclides (i.e. atoms) necessary per cell to give the cell survival probability of 10^{-10}</i>
Alpha-emitter (e.g. Bi-212, At-211)	nuclear cytoplasm	$10^1 - 10^3$ $10^2 - 10^4$
High energy beta-emitter (e.g. Y-90, I-131)	nuclear cytoplasm	$10^4 - 10^8$ $10^5 - 10^9$
Auger-emitter (e.g. I-123, I-125, Pt-191)	nuclear cytoplasm	$10^3 - 10^7$ $10^6 - 10^{10}$

Tabell 1. De principiella skillnaderna mellan olika slags strålning med avseende på behandlingseffekt och förutsättningar för lyckad radionuklidbehandling.

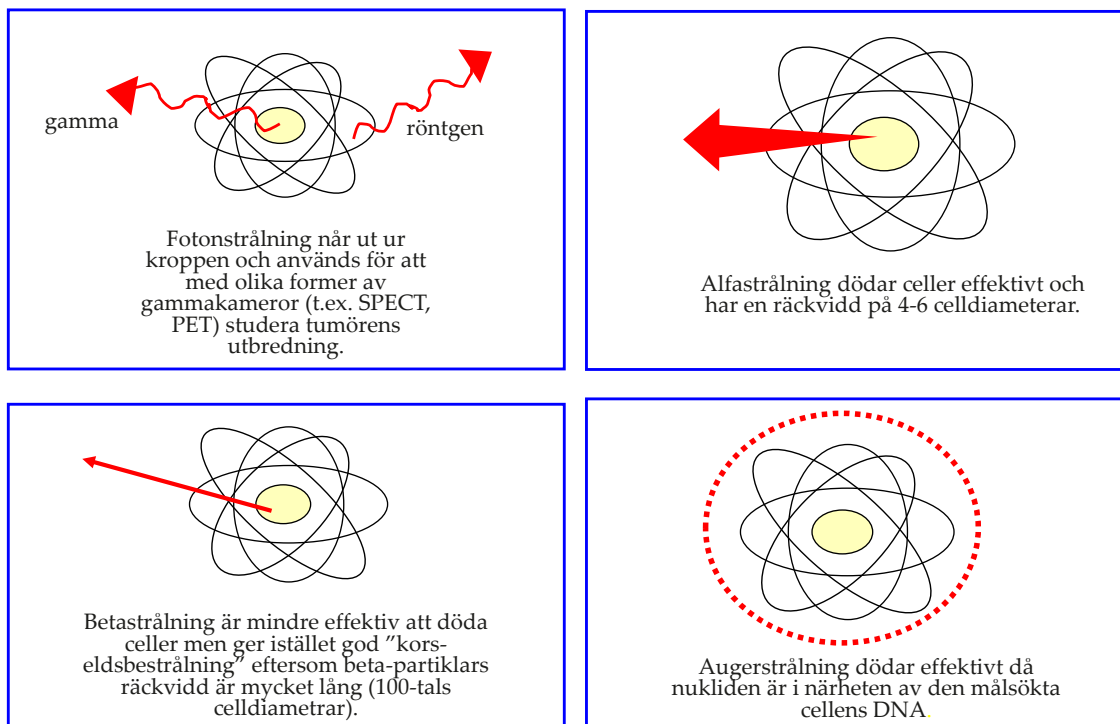
Under pågående radiojodbehandling av tyreoidcancer tillämpas strålisolering. I Finland är gränsen för utskrivning 15 $\mu\text{Sv/h}$ mätt på en meters avstånd. Gränsen underskrids om ett till fyra dygn efter behandlingen, beroende på den tillförda aktiviteten. Med TSH-stimulering är tiden ännu kortare.

Det finns flera noggrannare internationella och också nationella riktlinjer för behandling av tyreoidcancer. De tar upp den aktivitet som används vid olika sjukdomsklassificeringar och de avviker inte från det som presenteras här.

1.2 SSTR-behandlingar (PRRT) av neuroendokrina tumörer och liknande

Utvecklingen av behandlingen av neuroendokrina tumörer med peptidavbildning går tillbaka till slutet av 1980-talet och de egentliga behandlingarna inleddes i Rotterdam på 1990-talet (7). Omfattande studier gjordes först med In-111 och Y-90-märkta oktreotatanaloger, som visade betydande skillnader i behandlingseffekt (figur 2, tabell 1). God praxis för behandling av neuroendokrina tumörer omfattar nu för tiden behandling med ^{177}Lu -oktreotat, och denna peptidreceptorradionuklidterapi (PRRT) ingår i internationella riktlinjer (ENETS/NCCN guidelines). ^{177}Lu -oktreotatbehandlingen grundar sig på somatostatinreceptorer, som förekommer i nästan alla neuroendokrina tumörer inklusive feokromocytom och paragangliom. Oktreotat fungerar som bärare som binds kraftigt till särskilt somatostatinreceptorerna

SSTR 2 och SSTR 5. En förutsättning för behandling är att PET-avbildning av somatostatinreceptorerna med ^{68}Ga -oktreotat (eller gammakameraundersökning med ^{111}In -oktreotid) påvisar härdar med större uttryck av SSTR än den fysiologiska ansamlingen i levern. Enligt nordiska rekommendationer ges behandlingen med aktiviteten 7,4 GBq (motsvarar tidigare använd enhet 200 mCi) vanligen fyra gånger med åtta veckors intervall. I praktiken beror antalet behandlingar på behandlingssvaret och på stråldosen för njurarna och benmärgen, som är kritiska för behandlingen. Med gammakameraundersökningar kan man följa upp ansamlingen av ^{177}Lu -oktreotat i cancerhärdarna. Figur 3 visar ett exempel på en patient som har fått fem behandlingar och där man har följt upp behandlingssvaret via PET-avbildning med ^{68}Ga -oktreotat. ^{177}Lu -oktreotat fick 2017 försäljningstillstånd utgående från randomiserade och kontrollerade prövningar (NETTER-1) (8), och preparatet ger en betydande livslängdsvinst på flera år jämfört med tidigare behandlingspraxis (långverkande somatostatinanalog). Behandlingen kan ge illamående och trötthet, som i huvudsak beror på vätsketillförsel som minskar belastningen på njurarna. Smärta i metastasområdena hänger ofta samman med behandlingssvaret när tumörerna sönderfaller, ibland kraftigt. Kraftig benmärgsdepression förekommer sällan, men blodvärdena bör trots det följas upp. Behandlingen lämpar sig för neuroendokrina tumörer med WHO-klassificeringen 1–2 och



Figur 2. Schematisk bild av de principiella skillnaderna mellan gamma-, röntgen-, beta-, Auger- och alfastrålning.

med proliferationsindex Ki-67 mindre än 20 procent. Behandlingen har konstaterats förbättra livskvaliteten i betydande grad och minska de tumörrelaterade symtomen.

Tidigare har en del av dessa patienter fått MIBG-behandling. ^{131}J od-bensylguanidin (MIBG) är en noradrenalinanalog som används för behandling av katekolaminproducerande tumörer, alltså främst feokromocytom och paragangliom samt mer sällan vid andra neuroendokrina tumörer. Före behandlingen kontrolleras det med gammakamera med liten undersökningsdos att patientens tumör verkligen tar upp MIBG. Behandlingen kan ge kraftiga svängningar i blodtrycket, som alltså måste följas upp. Före behandlingen ges också skyddsmedicinering för tyreoidea med kaliumperklorat och kaliumjodid på grund av det radiojod som eventuellt frigörs från MIBG. Behandlingssvaret har varierat mellan 30 och 60 procent och symtomen har lindrats hos 70–90 procent av patienterna. De undersökta materialen är små och inga randomiserade jämförande studier har gjorts. Det finns således all anledning att koncentrera behandlingen av sällsynta cancerformer till större centra (1).

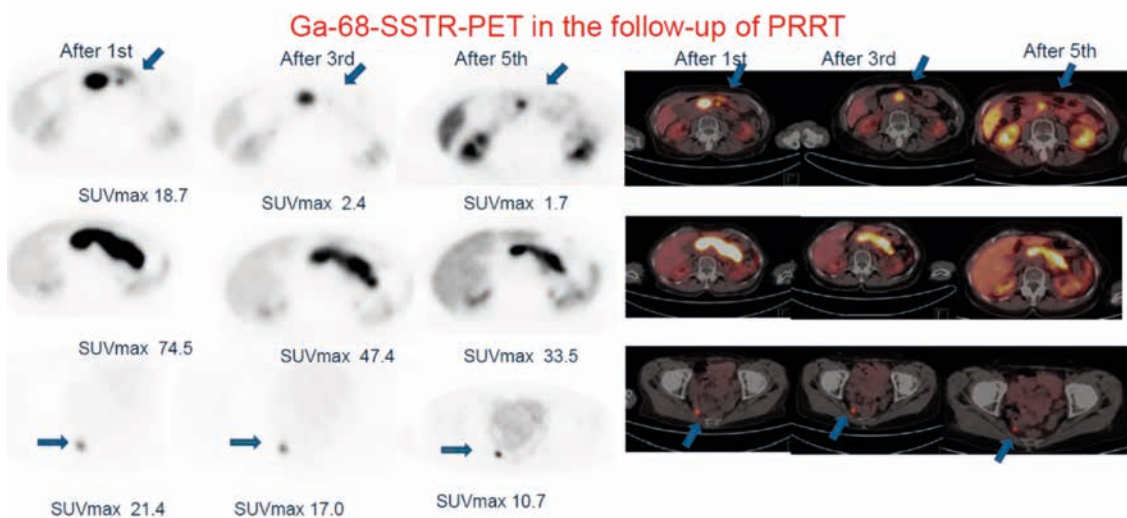
Flera nya substanser för teragnostik är fortfarande under utveckling, trots att det finns

en produkt med försäljningstillstånd som är tillgänglig. I tabell 2 räknas de substanser upp som är i kliniskt bruk eller under utveckling och som har använts dels vid bildiagnostik för patienturval och för uppföljning, dels vid kliniska prövningar.

För SSTR-avbildning har bland annat ^{68}Ga -satoreotridtrioxetan (^{68}Ga -OPS202) använts. Den första terapeutiska substansen som togs i kliniskt bruk var ^{177}Lu -DOTATOC, senare känt under namnet ^{177}Lu -edotreotid. Den är nu i omfattande kliniskt bruk på sjukhus som får använda egna radioaktiva läkemedel. Den kommersiella produkten LutaThera®, [^{177}Lu]-DOTA0-Tyr3-octretoat (DOTATATE), är globalt sett den mest använda, men också nya ^{177}Lu -derivat är under utveckling, exempelvis ^{177}Lu -OPS201. De skiljer sig inte väsentligt från de radioaktiva läkemedel som används i dag. Den mest betydande skillnaden ligger i kelaterna; i stället för DOTA har till exempel NODAGA använts. Man har också sökt nya indikationer för dessa preparat vid sidan av neuroendokrina tumörer, eftersom neuroendokrin differentiering förekommer vid metastatisk bröst-, prostata- och lungcancer (SCLC). Också andra radionuklider, såsom koppar-64/67 och vismut-213, har införts

Radiopharmaceutical	Type of Compound	Cancer Biomarker/Target	Therapy Form	Clinical Phase	Indications:
²²⁵ Ac (Actimab-A CD33)	MAB	CD33	TAT	Phase 2	new AML over age 60
²²⁵ Ac (Actimab-A-CD33)	MAB	CD33	TAT	Phase 1	Relapsed/Refractory AML
²²⁵ Ac (Actimab-M-CD33)	MAB	CD33	TAT	Phase 1	Multiple Myeloma refractory
²²⁵ Ac (Actimab-MDS-CD33)	MAB	CD33	TAT	Phase 2	Myelodysplastic Syndrome (MDS); Ablation prior to BMT
²²⁵ Ac-FPI-1434	MAB	insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R)	TAT	Phase 1	tumors that express IGF-1R
²²⁵ Ac (Iomab-ACT)	MAB	CD45	TAT	Phase 1	myeloablation to facilitate a bone marrow transplant (BMT)
²²⁵ Ac (Iomab-B-CD45)	MAB	CD45	TAT	Phase 3	myeloablation prior to BMT with relapsed or refractory AML
²²⁵ Ac-DOTAGA-SP	Peptide	neurokinin-1 receptor	TAT	Clinical Studies	locoregional treatment of grade II–IV gliomas
²²³ RaCl ₂	Ion		RNT	Approved	prostate cancer, trials in breast cancer, osteosarcoma
²¹³ Bi-DOTATOC	Peptide	somatostatin receptor subtype-2 (SSR2)	TAT	Phase 0/1	metastatic NEN
²¹² Pb-DOTAMTATE	Peptide	Somatostatin receptor (SSTR)	TAT	Phase 1	metastatic NEN
⁶⁴ CuCl ₂	Ion		RNT	Phase 1	prostate cancer
⁶⁴ Cu-BAT-2IT-1A3	MAB	Ephrin B4 receptor	RIT	Phase 1/2	colorectal cancers
[⁶⁴ Cu]-DOTA-trastuzumab	MAB	HER2+ and HER2–	RIT	Clinical Studies	breast cancer (HER2+ and HER2–)
¹³¹ I-lipiodol	Ester of fatty acids		Intra-arterial Therapy	Phase 3	Cholangiocarcinomas and Hepatic Tumors
¹³¹ I-TX101	Small Molecule	L-type amino acid transporter (LAT-1)	RNT	Phase 1	Glioblastoma Multiforme
¹⁷⁷ LuPP-F11N/ ¹¹¹ In-CP04 / ¹⁷⁷ Lu-CP04/ ⁹⁰ Y-CP04	Peptide	CCK 2 receptor	PRRT	Clinical Studies	recurrent or metastatic medullary thyroid cancer
[¹⁷⁷ Lu]-DOTA0-Tyr3-octreotate (DOTATATE) *	Peptide	somatostatin receptor (SSTR)	PRRT	Approved	trials in advanced, progressive, somatostatin-receptor-positive midgut neuroendocrine tumors
¹⁷⁷ Lu-DOTATOC (¹⁷⁷ Lu-edotreotide)	Peptide	Somatostatin receptor (SSTR)	PRRT	Phase 3	patients with inoperable, progressive gastroenteropancreatic NEN
¹⁷⁷ Lu-OPS201	Peptide	Somatostatin receptor (SSTR)	PRRT	Phase 1/2	nonoperable or metastatic neuroendocrine neoplasms that overexpress somatostatin receptors
[¹⁷⁷ Lu]PSMA-617	Small Molecule	Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)	PRLT	Phase 2	patients with advanced prostate cancer and positive uptake in prostate-specific membrane antigen (PSMA) imaging
¹⁷⁷ Lu-TX250	MAB	carbonic anhydrase 9 (CAIX)	RIT	Phase 2a	Clear Cell Renal Carcinomas
[¹⁷⁷ Lu]PSMA-I&T	Small Molecule	Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)	PRLT	Clinical Studies	patients with advanced prostate cancer and positive uptake in prostate-specific membrane antigen (PSMA) imaging
¹⁷⁷ Lu-TX591	MAB	Prostate Specific Membrane Antigen (PSMA)	RIT	Phase 2a	Metastatic Prostate Cancers
¹⁸⁸ Re-SCT® (ONCOBETA®)	Nanocolloid		Epi-dermal Therapy	Clinical Studies	basal and squamous cell carcinomas of the skin
⁹⁰ Y-DOTA-biotin	Monoclonal Antibody	CEA, tenascin and Ep-CAM	RIT	Clinical Studies	glioblastomas, anaplastic gliomas and lymphoma
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan	MAB	monoclonal CD20 B-cell	RIT	Approved	trials in relapsed/refractory follicular non-Hodgkin lymphoma

Tabell 2. Radionuklidbehandlingar i registrerade kliniska försök eller under känd radioläkemedelsutveckling (på engelska). TAT= målsökande alfa-behandling, RIT= radioimmunbehandling, PRRT=peptidreceptorradionuklidterapi, PRLT = radioligandbehandling av prostatacancer.



Figur 3. En 70 år gammal kvinna med neuroendokrin pankreascancer i kaudaldelen, gradus 2. Den invasiva tumören sträckte sig till mjälten, ventrikelväggen och vänstra binjuren. Spridning till lymfkörtlarna förekom i övre buken och bäckenet. Hon hade behandlats med långverkande oktrotid och interferon. Allt som allt fick hon fem Lu-177-peptidreceptorbehandlingar, och efter det kunde den tidigare inoperabla tumören avlägsnas operativt. Bildserierna för att följa upp behandlingssvaret med Ga-68-oktrotat-PET visar att tumören blev betydligt mindre och att markörkoncentrationerna sjönk såsom SUVmax-värdena på bilderna indikerar. Spridningskategorin ändrades också. Värdet för tumörmarkören kromogranin A (CgA) normaliserades under bildserien från 91,6 till 5,7. Det kan ytterligare nämnas att den kumulativa stråldosen för tumören var ytterst hög, 853 Gy. (1).

och de första kliniska prövningarna har redan genomförts (tabell 2).

1.3 Immunstrålbehandling av lymfom (radioimmunterapi)

Lymfom är strålkänsliga tumörer, och dessutom har målsökande strålbehandling kunnat inriktas på de specifika antigener som finns på lymfomcellernas yta. I Finland är behandling med ^{90}Y tritium-ibritumomab (Zevalin®), en form av radioimmunterapi, vanligast. Effekten grundar sig på antigenet CD20 som finns på ytan av lymfomceller från B-cellslinjen. Mot detta antigen har det utvecklats en antikropp (ibritumomab), som med tiuxetankelat har kopplats till isotopen ^{90}Y (9). Eftersom räckvidden för betastrålning i genomsnitt är 3,8 mm, förstör behandlingen förutom målcellerna också närliggande lymfomceller. Behandlingen lämpar sig för recidiverande eller terapieresistent follikulärt non-Hodgkin-lymfom som uttrycker antigenet CD20 (9). Behandlingen har befunnits öka livslängden i betydande utsträckning efter remission. Till och med kurativa resultat har rapporterats; de har vanligen förekommit i samband med stödbehandling vid stamcellstransplantationer. Trots att behandling med Zevalin ingår i de internationella riktlinjerna för behandling

av non-Hodgkin-lymfom (till exempel ASCO/NCCN guidelines) och trots att betydande fördelar har uppnåtts i jämförelse med kontrollgrupper också i stora material, har nya icke-radioisotopbehandlingar begränsat användningen av radionuklider (9). I själva verket har framställningen av det i USA registrerade preparatet ^{131}I -tositumomab (Bexxar®) redan lagts ner, trots att lika utmärkta resultat rapporterades för det som för behandling med ibritumomab (1). Radioisotopbehandling av lymfom har mycket få biverkningar, vanligen bara övergående försämring av blodvärdena 2–4 veckor efter administreringen (9). Radionuklidbehandlingar kräver samarbete mellan nukleärmedicin och onkologi, vilket kan försvåra de praktiska arrangemangen. Nya behandlingar håller dock på att utvecklas.

Den viktigaste målmolekylen för de nya behandlingarna är antigenet CD-22, som är ett transmembranlykoprotein i mogna B-celler och som inte förekommer i stam- eller plasmaceller. Det uttrycks starkt i maligna B-cellslinjer. En antikropp mot antigenet (eprozumab) har utvecklats och radioisotopen ^{90}Y har fästs vid den med tetraxetankelat. I skrivande stund är registreringsprövningar för preparatet på gång. För kliniska radionuklidbehandlingar mot lymfom riktade på

CD-22 har det också införts två alfastrålare, ^{225}Ac och ^{227}Th (tabell 2). Det återstår att se vilken av dem som kommer att bli bestående behandlingspraxis.

1.4 PSMA-behandlingar av prostatacancer

Lutetium-177-”PSMA” (prostataradioligandterapi, PRLT)

De nyaste framstegen i behandlingen av prostatacancer är radioaktiva läkemedel som också söker sig till mjukdelsmetastaser; de äldsta av dem är ”PSMA”-antikropparna 7E11 och J591. De anspråkslösa resultaten i begynnelsekedet i början av 2000-talet förklaras av att antikroppen 7E11 binds till ett intracellulärt mål. Ur behandlingssynpunkt är det bra med ett intracellulärt mål, men för att behandlingen ska fungera optimalt krävs det att antikroppen har goda, aktiva internaliseringsegenskaper och att receptorn dimeriserar.

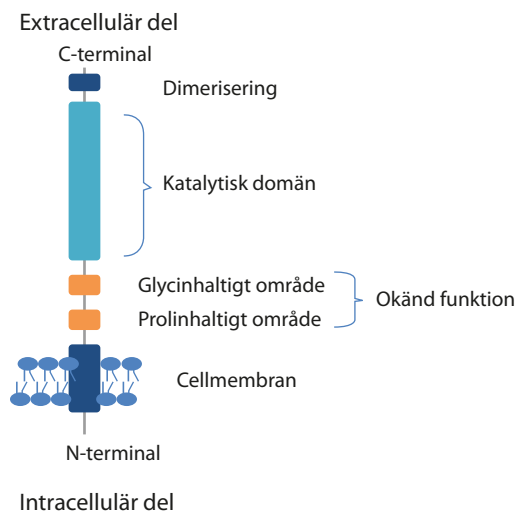
För rutindiagnostik av prostatacancer med PET har vi också i Finland börjat använda PSMA-molekyler (prostata specific membrane antigen). Ga-68-PSMA har varit längst i användning för diagnostik hos oss: Målmolekylen är ett transmembranprotein och Ga-68-PSMA binds till en extracellulär katalytisk domän. PSMA är en liten molekyl som är hämmare av detta enzymatiska membranprotein. Molekylen produceras fortlöpande och kan verka både som folathydrolas och som glutamatkarboxipeptidas-II beroende på var

i kroppen enzymet befinner sig (figur 4). Målmolekylen är alltså ett kroppseget enzym som deltar i metabolismen för både folsyra och för glutaminsyra. Man känner delvis till dess roll för cancersignaleringen, t.ex. i reguleringen av PI3K-rutt, men den centrala biokemiska funktionen i kroppen är fortfarande okänd. Nomenklaturen försvåras av att både målmolekylerna och de målsökande molekylerna kallas PSMA. Till råga på allt har enzymet ingenting väsentligt att göra med prostata.

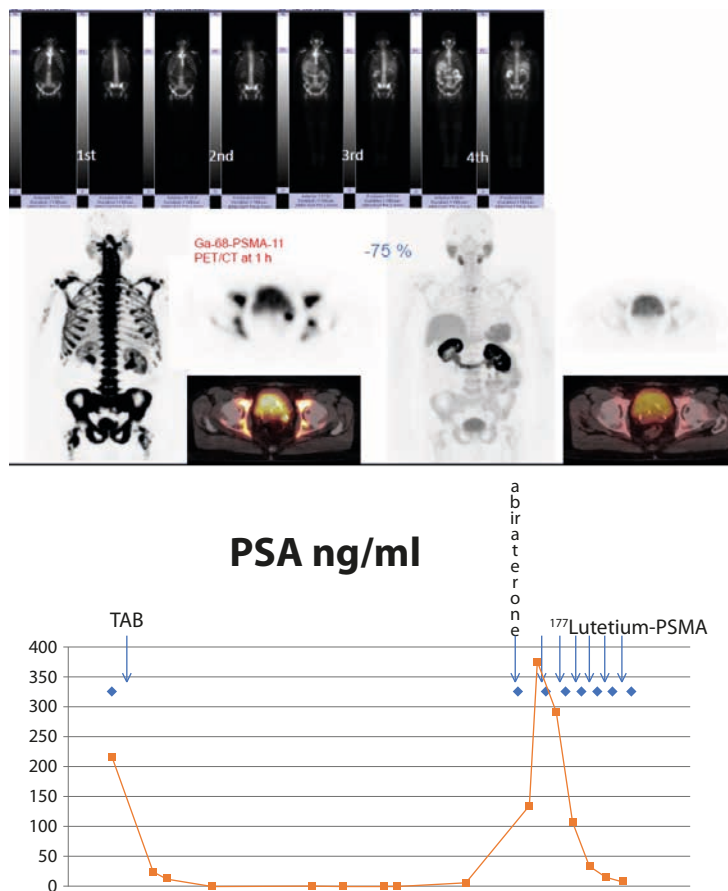
Av dåligt differentierade, metastatiska och kastrationsresistenta prostatacancer (mCRPC) uttrycker fler än 95 procent PSMA (10) och PET/DT med ^{68}Ga -PSMA-11 hittar de flesta cancerhärdar hos mCRPC-patienter (11–12). Härdar som är positiva vid PET/DT-undersökning med ^{68}Ga -PSMA-11 lämpar sig också för radioligandbehandling (RLT) med ^{177}Lu -PSMA (13–14), men hittills har RLT med ^{177}Lu -PSMA i huvudsak använts bara för behandling av långt framskriden mCRPC-sjukdom (15,16). En omfattande översikt om radioligandbehandling med ^{177}Lu -PSMA har visat att både ^{177}Lu -PSMA-617 och ^{177}Lu -PSMA I&T (tabell 2) är bättre och har färre biverkningar än andra tredje linjens behandlingar. Av 669 patienter som fick RLT-behandling med ^{177}Lu -PSMA konstaterades en mer än 50 procent sänkning av PSA-värdet hos 44 procent, medan bara 21 procent av de 1 338 patienter som fick den nyaste konventionella tredje linjens behandling visade motsvarande sänkning av PSA-värdet (medeltal 44 procent mot 22 procent, $p = 0,0002$,

Målmolekylen för PSMA

- Glutamatkarboxipeptidas II (GCP-II)
- Folathydrolas (FOLH1)
- Hydrolyserar γ -peptidbindningar (mellan N-acetylaspartat och glutamat)
- Uttrycket av PSMA ökar progressivt:
 - vid aggressivare tumörer
 - vid metastatisk sjukdom
 - vid kastrationsresistent prostatacancer
 - vid kärlnybildning
- Uttrycket av PSMA är lågt i normala vävnader
- Blev validerad målmolekyl i samband med anti-PSMA-antikroppsläkemedelsutvecklingen (J591)



Figur 4. Schematisk framställning av transmembranproteinet PSMA och dess uppgifter (publicerad tidigare på finska, Kairemo K. Eturauhassyöväen uudet isotooppihoidot. BestPractice Hematologia ja onkologia. 2017; 7:20-24.).



Figur 5. Exempel på gammakamerabilder efter behandlingsdoser med ^{177}Lu -PSMA-617 hos en 70 år gammal man: fyra cykler, översta raden. Patienten hade i utgångsläget ytterst vidsträckt skelettmetastasering och omfattande mjukdelssjukdom i bäckenet. På den mellersta raden jämförs ^{68}Ga -PSMA-11-PET-bilder (MIP-bilder) vid utgångsläget och efter fyra behandlingscykler; man ser att den omfattande skelettsjukdomen nästan helt har försvunnit. Tvärsnittsbilderna (PET- och PET-DT-fusionsbilder) visar också att det radioaktiva läkemedlet i utgångsläget ansamlas utmärkt bra i både skelett- och mjukdelsmetastaser och försvinner helt efter fyra behandlingar; numeriskt var minskningen 75 procent och slutligen efter sex behandlingar 95 procent. Längst nere visas utvecklingen av PSA-värdena, som under behandlingarnas lopp sjönk från 375 till 2,0 ng/ml. Modifierad från Kairemo K. & Joensuu T., Lu- ^{177}Lu -PSMA treatment for metastatic prostate cancer: case examples of major responses, *Clin Transl Imaging* 2018; 6(3): 223-237. <https://doi.org/10.1007/s40336-018-0274-y>.

t-test) (16). Vid RLT med ^{177}Lu -PSMA konstaterades objektiv remission oftare än vid tredje linjens behandling (31 av 109 patienter mot 43 av 275 patienter, $p = 0,004$, χ^2 -test) (16). Biverkningar orsakade avbruten behandling oftare vid tredje linjens behandling än RLT med ^{177}Lu -PSMA (22 av 66 patienter mot 0 av 469 patienter, $p < 0,001$, χ^2 -test) (16).

I behandlingen har man till exempel i Tyskland och Österrike strävat efter minst fyra cykler. Jag har själv praktisk erfarenhet av fler än 400 behandlingar, och cyklerna har varierat mellan två och elva beroende på patientens sjukdom. Patienten i figur 4 har omfattande skelettmetastasering i hela kroppen och vidsträckt mjukdelssjukdom i

bäckenregionen i den stora prostatan och vänstra sädesblåsan I övre raden i figur 4 har patienten avbildats med behandlingsdoser dagen efter infusionen. De första fyra cyklerna visas och det framgår att skelettsjukdomen försvinner stegvis. I mitten av figur 5 jämförs ^{68}Ga -PSMA-11-PET-bilder vid utgångsläget och efter fyra behandlingscykler; man ser att den omfattande skelettsjukdomen nästan helt har försvunnit. Tvärsnittsbilderna visar också att radioläkemedlet i början ansamlas utmärkt bra både i skelettmetastaserna och i mjukdelsmetastaserna och försvinner nästan helt efter fyra behandlingar. Längst nere visas hur PSA-värdena efter sex behandlingar sjunker från 375 till 2. Läkemedlet ansamlas också

bland annat i spott- och tårkörtlarna, som är de kritiska organen vid denna behandling. Ansamlingen minskas med kylpåsar i samband med behandlingen. Den största biverkningen är att salivutsöndringen eventuellt minskar.

I en egen analys av fler än 600 patienter konstaterades en PSA-sänkning på mer än 50 procent hos 52 procent av patienterna, när utgångsnivån för S-PSA i genomsnitt var över 300. PSMA-behandlingen är inte särskilt toxisk: vid antikroppsbehandling med ¹⁷⁷Lu-PSMA J591 utvecklades trombocytopeni (mer än gradus 3) hos 55 procent av patienterna, medan 5 av 200 (mindre än 3 procent) patienter fick trombocytopeni med småmolekylbehandling (¹⁷⁷Lu-PSMA-617).

I en tysk multicenterstudie visade hälften av patienterna med långt framskriden sjukdom ett betydande behandlingssvar, medan endast en fjärdedel av patienterna inte drog nytta av behandlingen. ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 tolereras väl och är ett beaktansvärt nytt verktyg för behandling av avancerad prostatacancer.

Radioligandbehandling av prostatacancer (PRLT) med ¹⁷⁷Lu-PSMA-derivat är fortfarande experimentell behandling, trots att det finns rikligt med patienterfarenhet och utmärkta preliminära resultat. Dödligheten vid prostatacancer hänför sig till långt framskriden metastatisk sjukdom, som kan orsakas av lymfatisk, hematogen eller lokal spridning eller en kombination av dessa. Också målinriktad radionuklidterapi har utvecklats till en ny beaktansvärd möjlighet vid svårbehandlad sjukdom. Enligt en tysk retrospektiv multicenterstudie var förekomsten av visceral metastaser och koncentration av alkalisk fosfat (AFOS) > 200 U/l negativa prognostiska faktorer. Medianöverlevnaden i denna studie som omfattade 145 patienter var 29,4 veckor, vilket är statistiskt signifikant längre än i ett motsvarande historiskt kontrollmaterial (19,7 veckor (HR: 0,44 (95 % CI: 0,20–0,95) P = 0,031) (17).

Det senaste decenniet har sex nya läkemedel fått försäljningstillstånd för behandling av kastrationsresistent metastatisk prostatacancer. De har i registreringsprövningarna konstaterats ge en betydande fördel med avseende på medianöverlevnad; de mest använda av dem är abirateron (10,0 månader), docetaxel (6,5 månader och kabazitaxel (6,5 månader) (16, 18, 19). I en ny egen analys som omfattade över 400 patienter från Europa, Syd-Afrika, Indien samt Australien var medianöverlevnaden 31,4 månader utan skelettmetastaser, 16,7 månader med skelettmetastaser (Kairemo, personlig information).

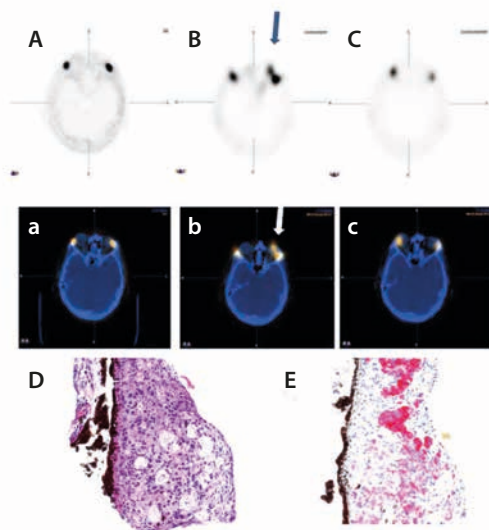
Enligt aktuell litteratur ger behandling med ¹⁷⁷Lu-PSMA RLT inga allvarliga biverkningar. Den vanligaste biverkningen är lindrigt illamående, som förekommer hos färre än 20 procent av patienterna och som delvis kan förebyggas med antiemetika. Trötthet i början av behandlingen förekommer hos färre än 25 procent av patienterna (15–17). Muntorrhet (färre än 20 procent) förekommer också, men den är övergående och tolereras av största delen av patienterna.

Enligt dosimetriska studier är njurarna kritiska organ. Den maximala stråldosen som absorberas i dem är 0,88 Gy/GBq för ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 och 0,93 Gy/GBq för ¹⁷⁷Lu-PSMA-I&T (20, 21). Inga studier har visat skadlig nefrotoxicitet (CTC gradus ≥ 3). Tumördoserna vid en behandlingscykel är i genomsnitt 23 ± 20 Gy (3,3 Gy/GBq).

De genomsnittliga stråldoserna för skelett-, lymfkörtel-, lever- och lungmetastaser var 26 ± 20 Gy (3,4 Gy/GBq), 24 ± 16 Gy (3,2 Gy/GBq), 8,5 ± 4,7 Gy (1,28 Gy/GBq), och 13 ± 7,4 Gy (1,7 Gy/GBq i angiven ordning (21, 22).

Stråldosen minskar vid senare behandlingscykler (18). De genomsnittliga stråldoserna per lesion var 26 ± 21 Gy (3,5 Gy/GBq) vid första, 24 ± 19 Gy (3,3 Gy/GBq) vid andra, 20 ± 18 Gy (2,7 Gy/GBq) vid tredje och 18 ± 17 Gy (2,4 Gy/GBq) vid fjärde behandlingen (21, 22). Allvarlig (gradus 3 och 4) benmärgstoxicitet har konstaterats hos färre än 10 procent av patienterna. En europeisk metaanalys (16) och undersökningar i Australien visar att fler än två tredjedelar av mCRPC-patienterna har nytta av dessa ¹⁷⁷Lu-PSMA-behandlingar (17).

De nyaste PRLT-behandlingsmetoderna använder alfastrålare (Tabell 2), såsom ²²⁵Ac-PSMA-617 (19, 24). Patienterna är fortfarande få, men preliminära resultat tyder på att någon betydande ytterligare fördel inte kan uppnås jämfört med de redan utmärkta resultaten med ¹⁷⁷Lu-PSMA-617. I den mest omfattande publicerade undersökningen måste 5 patienter av 40 avbryta behandlingen på grund av uteblivet behandlingssvar och 4 patienter på grund av muntorrhet. Av 38 patienter uppvisade 24 (63 procent) en mer än 50 procents sänkning av PSA-värdet. Med ²²⁵Ac-PSMA-617 kunde tumörerna hållas under kontroll i genomsnitt i 9,0 månader, hos fem patienter i mer än två år (19). Behandlingssvaret och den preliminära tumörkontrollen var bra vid sjukdom med ytterst dålig prognos, men verkar inte väsentligt skilja sig från resultaten med ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (16, 17, 21). Tvärtom verkar ²²⁵Ac-PSMA-617



Figur 6. Exempel på bildundersökning med gammakamera i samband med ^{177}Lu -PSMA-617-behandling hos en 60 år gammal man med ytterst omfattande skelettmetastaser i nedre ryggraden och bäckenet samt mjukdelssjukdom i lymfkörtlarna i mediastinum och i levern. På tvärsnittsbilder på öngonglobernas nivå (^{18}F -PSMA-1007-PET (A)- och PET-DT-fusionsbilder(a)) visas PET-fynd en timme efter behandlingen. Två veckor senare gavs den första behandlingen, och på SPECT- (5B) och SPECT-DT-fusionsbilder (5b) i samband med den behandlingen ses en ögonmetastas efter 24 timmar, som inte längre syns på motsvarande bilder efter den andra behandlingen fyra veckor senare (5C/5c). Alla tvärsnittsbilder är tagna på samma nivå. Patienten hade också en ögonmetastas av prostatacancer (syns på in vivo-bilderna 5B/5b), som säkerställdes histologiskt efter den första behandlingen och som försvann helt och hållet med en behandling. Patienten hade ögonvärk, som försvann i och med behandlingarna, och metastasen syns inte på bilderna efter den andra behandlingen (5C/5c). I figur 5D en HE-färgning och figur 5E en positiv PSA-färgning, som visar prostataursprunget. Modifierad från Kairemo K., et al. Eye symptoms in a prostate cancer patient, Clin Nucl Med 2020, under tryckning.

ge muntorrhet (och eventuellt ögontorrhet) som bestående biverkning. Muntorrheten har visats bero på direkt inverkan av strålningen och är till sin natur bestående. En studie med 11 patienter visar att det inte går att skydda sig mot muntorrhet ens med sialoskopisk intervention (24). De radioaktiva PSMA-läkemedlen är trots allt mycket selektiva och det är möjligt att rentav behandla ögonmetastaser från prostatacancer (figur 6).

2. Maligna sjukdomar (skelettbehandlingar)

2.1 Bensökande betastrålande ämnen

Samariumbehandling är den mest använda skelettbehandlingen, och den har särskilt använts för att lindra smärta orsakad av skelettmetastaser. Nyttan av behandlingen är störst när den rådande metastaseringen är benupbyggande (osteoblastisk), eftersom ^{153}Sm (lexidronat (metylendifosfonat, EDTMP) söker sig till områden med stegrad fosformetabolism.

Diagnosen är oftast prostatacancer, men behandlingen är inte diagnosbunden. Histomorfometri av benstommen visar att mer än 80 procent av prostatacancers skelettmetastaser är osteoblastiska, medan andelen vid exempelvis bröstcancer är 50 procent. Smärtsamma bröstcancermetastaser i skelettet kan också behandlas med ^{153}Sm -EDTMP.

Av prostatacancerpatienterna har 10–20 procent symtomgivande skelettmetastaser. Vid kastrationsresistent prostatacancer, som alltså inte längre reagerar på hormonbehandling, har de flesta patienter skelettmetastaser. När cancer sprider sig till skelettet kan benstommen bli smärtsam och är mer utsatt för frakturer samtidigt som livskvaliteten försämras också i övrigt. Vid kastrationsresistent prostatacancer är skelettmetastaser också den vanligaste dödsorsaken. Strontium (^{89}Sr)-klorid och renium (^{186}Re)-etidronat är två radioaktiva läkemedel som är äldre än ^{153}Sm -lexidronat och registrerade i Europa. Enligt riktlinjer från europeiska organisationen för nukleärmedicin EANM bör patienter som

övervägs för radionuklidbehandling med $^{89}\text{Sr-Cl}_2$, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ eller $^{186}\text{Re-HEDP}$ ha en sjukdom som framskrider under behandlingen (25). Smärtan måste vara betydande och sådan att den begränsar normala funktioner och kräver fortlöpande smärtmedicinering. Förutsättningarna för behandling måste säkerställas med radioisotopundersökning av skelettet (med gammakamera eller $\text{Na}^{18}\text{F-PET}$) så att det konstateras minst en osteoplastisk smärtsam skeletthård som är väsentlig för behandlingen. Behandlingen med dessa betastrålare, $^{89}\text{Sr-Cl}_2$, $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ eller $^{186}\text{Re-HEDP}$, är palliativ. Av patienterna hade 60–80 procent nytta av behandlingarna, men de hindrade inte den metastatiska sjukdomen från att framskrida. Osteoplastiska hårdar kan med framgång behandlas förutom vid bröst- och prostatacancer också till exempel vid lungcancer. Multipelt myelom är en i huvudsak osteoklastisk sjukdom, så det är vanligen inte värt att behandla den med radioisotopbehandling för skelettmetastaser, utan smärtan kan behandlas hos enskilda patienter. Till och med sjukdom som metastaserat enbart till benmärgen kan lindras med radionuklidbehandling av skelettet eftersom de smärtförmedlande receptorerna till största delen finns i det kortikala benet, där de bensökande ämnena ansamlas. $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ har redan ersatt radioläkemedlet $^{89}\text{strontiumklorit}$ ($^{89}\text{Sr-Cl}_2$), som tidigare användes mycket för behandling av skelettmetastaser. Dess halveringstid är

lång, mer än 50 dygn, medan den för $^{153}\text{samarium}$ är under två dygn. $^{186}\text{Re-HEDP}$ används fortfarande i viss utsträckning (tabell 3, 1).

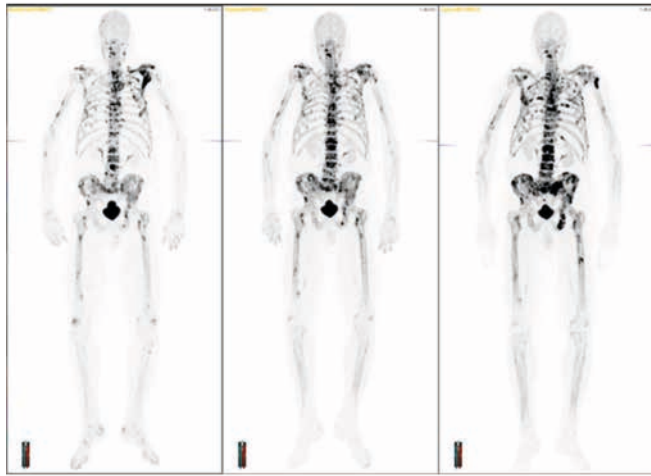
2.2 En osteotropisk alfastrålare: radium-223-klorid

Radium-223-klorid (Xofigo®) är det nyaste bensökande radioaktiva läkemedlet som har fått försäljningstillstånd och det första som konstaterats ge förlängd livslängd, förbättrad livskvalitet och smärtlindring hos prostatacancerpatienter med skelettmetastaser (26). Alfastrålningens inverkan begränsas till några celler och strålningen (2 neutroner + 2 protoner) är högenergetisk (< 6,7 MeV) (figur 2). Radium-223 sönderfaller till den stabila isotopen Pb-207. Sönderfallet orsakar en liten mängd gammastrålning (mindre än 1,1 procent), som vid behov kan användas när man bedömer den absorberade strålningsdosen: verkliga uppmätta dosen i benbildande celler är 1,140 Gy/MBq, hela dosen är 152 Gy/MBq och den nuvarande aktivitetsrekommendationen för patienten är 55 kBq/kg (26).

$^{223}\text{RaCl}_2$ ökade livslängden för patienter med kastrationsresistent prostatacancer med 44 procent i en fas III-studie jämfört med placebo, där studiens resultatmätt var förväntad livslängd. Också antalet nya skeletthändelser minskade jämfört med placebo, och biokemiska markörer för bendestruktion normaliserades klart bättre (33 procent) jämfört med placebo (1 procent). $^{223}\text{RaCl}_2$ förbättrar

Radionuklid	Halveringstid [dygn]	β -energi [MeV]	γ -energi [MeV]	Räckvidd [mm] medeltal
^{32}P	14,3	1,71	-	0,7
^{89}Sr	50,5	1,46	-	1,4
^{90}Y	2,7	2,25	-	3,8
^{131}I	8,1	0,61	0,36	0,8
^{153}Sm	1,95	0,71	0,10	0,8
^{166}Ho	1,13	1,96	0,08	2,2
^{169}Er	9,4	0,35	0,03	0,3
^{177}Lu	6,7	0,50	0,21	0,8
^{186}Re	3,7	1,07	0,14	0,9
^{188}Re	0,71	2,12	0,16	3,7

Tabell 3. Radionuklider som används vid radioisotopbehandling och deras egenskaper. Halveringstiden påverkar bland annat behandlingens längd och vid upprepad behandling också behandlingsintervallen. β -energin och räckvidden påverkar behandlingseffekten och den lokala vävnadsdestruktionen; γ -energin anger hur radionukliden kan användas för bildiagnostik med exempelvis gammakamera. Dessutom påverkas alla dessa fenomen av fördelningen av radionuklidernas energier och deras andelar (1).



Figur 7. Exempel på bildundersökning med Na^{18}F -PET för att bedöma behandlingssvaret i samband med $^{223}\text{RaCl}_2$ -behandling vid ytterst omfattande skelettmetastasering vid utgångsläget samt efter tre respektive sex cykler. Behandlingssvaret varierar kraftigt för olika lesioner och det uppkommer också ny sjukdom. Publiceras med tillstånd av Springer Nature Switzerland AG 2020 från Kairemo K & Macapinlac HA. Sodium fluoride imaging in oncology. in K. Kairemo, H.A. Macapinlac (eds.) Sodium fluoride PET/CT in clinical use, Clinician's guides to radionuclide hybrid imaging, https://doi.org/10.1007/978-3-030-23577-2_3, p. 21.

livskvaliteten och minskar tiden på sjukhus (1, 26, 27). $^{223}\text{RaCl}_2$ kan oftast kombineras med andra behandlingar, och enligt preliminära uppgifter är behandlingsresultaten lovande. Behandlingarna kan ges också på små enheter och de medför inga betydande biverkningar. De största materialerna med Ra-223 på enskilda centra omfattar redan nu hundratals behandlingar (28). Trots att mängden sjukdom som ses vid Na^{18}F -PET/DT-undersökning har prognostisk betydelse, tycks bedömning av behandlingssvaret efter några cykler inte ha någon betydelse för slutresultatet (28). Na^{18}F -PET/DT är dock viktig för att bedöma behandlingssvaret eftersom situationen kan utvärderas kvantitativt för enskilda lesioner (figur 7).

3. Maligna sjukdomar (selektiva behandlingar)

Maligna sjukdomar har behandlats med lokalt applicerade radionuklider. Här beskrivs selektiv behandling av levermetastaser (SIRT) samt nämns kort intratumoral behandlingar.

3.1 SIRT

Radioembolisering av levermetastaser (selective internal radiation therapy, SIRT) är en behandlingsmetod där betastrålar från ^{90}Y fästs vid glas- eller resinpartiklar (29). Det finns två registrerade preparat i världen (SirSpheres®, TheraSphere®) som är i rätt

omfattande användning. Dessutom genomgår några preparat kliniska prövningar. De viktigaste strålkällorna är, vid sidan av ^{90}Y , ^{166}Ho och ^{188}Re . SIRT-behandling har också kombinerats med andra cancersökande behandlingar där patienten också getts alfastrålar.

Behandlingen grundar sig på levermetastaser avvikande blodcirkulation och strålningen administreras via leverartären, eftersom den friska levervävnaden får största delen av sin blodförsörjning via portvenen. Levers blodcirkulation uppvisar ibland stor individuell variation, och då görs katetrisering av en interventionell radiolog. Radiologen för med en kateter de strålemitterande partiklarna selektivt till metastaserna via de artärgrenar som levererar blod till dem. Partiklarna är till sin storlek sådana att de fastnar i arteriolerna och de är ofta på lång sikt biologiskt nedbrytbara. De avvikande blodkärl som leder från levern till systemkretsloppet täpps till med emboliseringsteknik. Före SIRT-behandlingen säkerställs det med bildundersökning med $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MAA (albuminmakroaggregatpartikel) att ^{90}Y -partiklar av samma typ inte kan hamna i lungorna, hjärnan eller området kring levern (1).

För att genomföra behandlingen krävs ett multiprofessionellt team med expertis inom åtminstone interventionell radiologi, nuklearmedicin och onkologi. Därför koncentreras behandlingarna till universitetssjukhusen.

Behandlingarna är inte kurativa men de hindrar klart att sjukdomen framskrider. Utökad livslängd har dock inte uppnåtts ens i stora multicenterstudier. Problemen har ibland gällt forskningsupplägget, eftersom stråldoserna vid SIRT har varit små också i omfattande prövningar och doserna inte har standardiserats. Det finns dock talrika enskilda patienter som har haft betydande nytta av behandlingarna, såsom patienter med kolorektalcancer med omfattande levermetastasering. Nyttan av behandlingen beror på var sjukdomen finns, på mängden angripen vävnad och på den arteriella cirkulationens anatomi. Också annan tidigare eller samtidig behandling inverkar på resultatet. Därför är individuell bedömning i ett multiprofessionellt team en del av lyckad SIRT-behandling.

3.2 Intratumorala och lokoregionala behandlingar

Intratumorala radionuklidbehandlingar har getts vid tiotals olika indikationer. De har använts vid olika slags sällsynta intrakavitära maligniteter. Vid behandlingarna har man använt tumörsökande ämnen och också olika slags kolloidpartiklar för att öka den lokala stråldosen i tumören.

Förutom rariteter har också hundratals hjärntumörer behandlas intratumoralt. De har med goda resultat behandlats med Ommaya-reservoarinjektion eller via någon annan kateeter som har applicerats neurokirurgiskt. Mest har man använt antikroppar eller kolloider stämplade med ^{90}Y eller ^{131}I . Hjärntumörer har också behandlats med intraarteriella antrikropsinjektioner i a. carotis, varvid man har uppnått högre koncentration i tumören än vid systemisk dosering (1).

Målet har varit att också behandla diffus sjukdom lokoregionalt. Som exempel kan här nämnas försök att behandla meningeal karcinomatosis med intratekal ^{131}I -kolloid samt pleural och perikardial effusion med ^{131}I -märkta antikroppar. De bästa resultaten har dock uppnåtts vid behandling av peritoneal karcinomatosis med ^{90}Y - eller ^{131}I -märkta monoklonala antikroppar. Trots att resultaten har varit synnerligen betydelsefulla har litet patientantal och avsaknaden av registrerade radioaktiva läkemedel begränsat den kliniska användningen.

Kalevi Kairemo
kalevi.kairemo@gmail.com

Bindningar:

Inga aktuella (ej arvoden, ej äganden, ej aktier)

Styrelsemedlem i World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy (WARMTH Inc.), San Francisco, CA, USA (non-profit organization)

F.d. Klinisk Chef vid Advanced Accelerator Applications SA (CERN s-o), St Genis Pouilly, Frankrike (medverkade i LutaThera® utvecklingen, det första kommersiella radioläkemedlet för teragnostik)

Tidigare ett flertal olika inbjudna gästföreläsningar stödda av läkemedelsindustrin (t.ex. Bayer, Novartis, MSD, o.s.v.), nationella nukleärmedicinska föreningar (SNM) (t.ex. Canadian SNM, Chinese SNM, Australian & NZ SNM, Singapore SNM, Korean SNM o.s.v.), utländska universitet (t.ex. Russian Acad Sci (Moscow, Obninsk, Novosibirsk), Los Angeles (USC), St. Louis (WUSL), Kanazawa, Quezon City, Pretoria, Lund, o.s.v.) samt internationella organisationer (t.ex. Asia Oceania Soc Nucl Med Biol, IAEA, Indian Cancer Soc, World Federation Nucl Med Biol, Int'l Centers for Precision Oncology, o.s.v.)

Referenser

1. Kairemo K. Kapitel 45: Isotooppihoidot, pp 366-376. I Sovijärvi A, Hartiala J, Knuuti J et al. Kliinisen fysiologian ja isotooppiilääkietien perusteet, Kustannus Oy Duodecim, 1. upplagan, Tallinn 2018, ISBN 978-951-656-784-9.
2. Lundqvist H, Carlsson J, Gedda L, Tolmachev V, Garske U et al. Radionuklidterapi - möjlig väg mot bättre behandling av cancer. Hindret är bristen på kommersiellt tillgängliga nuklider i kliniken. Läkartidningen 2004; 101: 1000-06.
3. Virgolini I, Kairemo K, Tulchinsky M. World Association of Radiopharmaceutical and Molecular Therapy Proclamation -World Theragnostics Day. World J Nucl Med 2019; 18: 222.
4. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M et al. ^{131}I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:28-38.
5. Kairemo K, Kangasmäki A, Bom HS. Comparison of I-131 Biokinetics after Recombinant Human TSH Stimulation and Thyroid Hormone Withdrawal Measured by External Detector in Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Chonnam Med J 2019; 55:20-24.
6. Tulchinsky M, Baum RP, Bennet KG, Freeman LM, Jong I et al. Well-Founded Recommendations for Radioactive Iodine Treatment of Differentiated Thyroid Cancer Require Balanced Study of Benefits and Harms. J Clin Oncol. 2018 Jun 20;36(18):1887-88.
7. Kam BL, Teunissen JJ, Krenning EP, de Herder WW, et al. Lutetium-labelled peptides for therapy of neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012;39 Suppl 1:S103-12.
8. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, et al. Phase 3 Trial of ^{177}Lu -Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017;376:125-135.
9. Tennvall J, Fischer M, Bischof Delaloye A, Bombardieri E et al. EANM procedure guideline for radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with ^{90}Y -radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin). Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007;34:616-622.
10. Kopka K, Benesova M, Barinka C, Haberkorn U et al. Glu-Ureido-based inhibitors of prostate-specific membrane antigen: lessons learned during the development of a novel class of low molecular-weight Theranostic radiotracers. J Nucl Med. 2017; 58:17S-26S.

11. Perera M, Papa N, Christidis D, Wetherell D, Hofman MS et al. Sensitivity, specificity, and predictors of positive 68Ga-prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol.* 2016; 70:926–937.
12. Budäus L, Leyh-Bannurah SR, Salomon G, Michl U et al. Initial experience of (68)Ga-PSMA PET/CT imaging in high-risk prostate cancer patients prior to radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2016; 69: 393-396.
13. von Eyben FE, Kiljunen T, Joensuu T, Kairemo K et al. 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy for a patient with lymph node metastatic prostate cancer. *Oncotarget.* 2017; 8: 66112–116.
14. Ahmadzadehfar H, Wegen S, Yordanova A, Fimmers R et al. Overall survival and response pattern of castration-resistant metastatic prostate cancer to multiple cycles of radioligand therapy using [177Lu]Lu-PSMA-617. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 Aug;44(9):1448-54.
15. Calopedos RJS, Chalasani V, Asher R, Emmett L et al. Lutetium-177-labelled anti-prostate-specific membrane antigen antibody and ligands for the treatment of metastatic castrate-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2017; 20:352–360.
16. von Eyben FE, Roviello G, Kiljunen T, Uprimny C et al. Third-line treatment and 177Lu-PSMA radioligand therapy of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45:496–508.
17. Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, Haberkorn U et al. German multicenter study investigating 177Lu-PSMA-617 radioligand therapy in advanced prostate cancer patients. *J Nucl Med.* 2017;58(1):85-90.
18. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2017;71:630–4213.
19. Kratochwil C, Bruchertseifer F, Rathke H, Hohenfellner M et al. Targeted α -Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer with 225Ac-PSMA-617: Swimmer-Plot Analysis Suggests Efficacy Regarding Duration of Tumor Control. *J Nucl Med.* 2018 May;59(5):795-802.
20. Delker A, Fendler WP, Kratochwil C, Brunegrab A et al. Dosimetry for (177)Lu-DKFZ-PSMA-617: a new radiopharmaceutical for the treatment of metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(1):42-48.
21. Baum RP, Kulkarni HR, Schuchardt C, Singh A et al. 177Lu-Labeled Prostate-Specific Membrane Antigen Radioligand Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Safety and Efficacy *J Nucl Med* 2016; 57:1–816.
22. Okamoto S, Thieme A, Allmann J, D'Alessandria C et al. Radiation dosimetry for 177Lu-PSMA I&T in metastatic castration-resistant prostate cancer: Absorbed dose in normal organs and tumor lesions. *J Nucl Med.* 2017;58(3):445-450.
23. Yordanova A, Becker A, Eppard E, Kürpig S et al. The impact of repeated cycles of radioligand therapy using [177Lu] Lu-PSMA-617 on renal function in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017; 44(9):1473-79.
24. Rathke H, Kratochwil C, Hohenberger R, Giesel FL et al. Initial clinical experience performing sialendoscopy for salivary gland protection in patients undergoing 225Ac-PSMA-617 RLT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Jan;46(1):139-147.
25. Bodei L, Lam M, Chiesa C, Flux G et al. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008; 35:1934-40.
26. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 2013 ;369: 213-223.
27. Poeppel TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, Becherer A et al. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017 (Dec 12, Update).
28. Kairemo K, Milton DR, Etchebehere E, Rohren EM et al. Final Outcome of 223Ra-therapy and the Role of 18F-fluoride-PET in Response Evaluation in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer- A Single Institution Experience. *Curr Radiopharm.* 2018;11(2):147-152.
29. Kennedy AS. The role of radioembolization in colorectal cancer treatment. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16:375-376.

Summary

Radionuclide therapy of cancer – from radioactive iodine to theragnostics A review.

Radioiodine is the most common radiopharmaceutical, used since 1941 for treating hyperfunction and cancer in the thyroid (beta-rays). It also enables imaging of thyroid gland and thyroid cancer metastases (gamma-rays). Radioiodine is an ideal radiotheragnostic agent, because it suits for patient selection, primary diagnosis, follow-up and therapy of thyroid diseases. The most common radionuclide treatments for other malignancies are peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine neoplasms; radioligand treatments of prostate cancer; palliative treatments of skeletal metastases; radioembolization. An up-to-date listing of new treatments is provided, including rare diseases. Radionuclide treatments are effective, well-tolerated in selected patients.