

# Hengitysmekaniikan tutkiminen

Pekka Malmberg, Päivi Piirilä

## Kehopletysmografia 48 Oskillometria 50

Hengityselimistö suorittaa paljemaista työtä siirtäessään ilmaa kehon ulkopuolelta keuhkorakku-loihin ja takaisin; tätä työtä ja siihen vaikuttavia tekijöitä tutkitaan mallintamalla hengityselimistön toimintaa mekaniikan lakien mukaisesti. Hengitystyöhön vaikuttavien tekijöiden (esim. resistanssi ja elastanssi) tutkiminen on kliinisesti tärkeämpää kuin itse työn määrän mittaaminen.

Hengityselimistön kokonaisresistanssi (Rrs) koostuu seuraavista tekijöistä:

$R_{rs} = R_{AW} + R_{lt} + R_w$ , jossa  $R_{AW}$  = hengitysteiden virtausvastus,  $R_{lt}$  = keuhkokudosvastus ja  $R_w$  = rintakehän seinämän vastus.

Hengityselimistön elastanssin ( $E_{rs}$ ) käänteisluku on komplianssi eli venyvyys ( $C_{rs}$ ), ja se koostuu seuraavista komponenteista:

$$C_{rs} = \frac{1}{\frac{1}{CL} + \frac{1}{C_w}}$$
 jossa  $CL$  = keuhkojen komplianssi ja  $C_w$  = rintakehän komplianssi.

Terveen ihmisen lepo hengityksessä elastisten voimien voittamiseen kuluu 60–70 % työstä, virtausvastuksen voittamiseen 20–30 % ja loput 5–10 % kudosvastuksen voittamiseen. Hengitystiheyden kasvaessa viskoelastisen työn osuus vähenee, ja vastuksen aiheuttama työ kasvaa. Useimpiin keuhkosairauksiin liittyy hengitystyön lisääntymistä, ja riippuen keuhkosairauden luonteesta, lisääntyminen voi johtua joko elastisiteetin tai vastuksen muuttumisesta, tai molemmista.

## Kehopletysmografia

### Mittausperiaate

Hengitysteiden virtausvastus  $R_{AW}$  määritellään kehon ulkopuolisen ja alveolaaritalan välisen paine-eron ja virtausnopeuden suhteeksi.

$$R_{AW} = (P_{alv} - P_{ao}) / \dot{V}$$

jossa  $P_{alv}$  = alveolitilan paine,  $P_{ao}$  = paine suuaukossa ja  $\dot{V}$  = virtaus.

Virtausvastuksen ollessa suuri tarvitaan suurempi paine-ero tuottamaan määrätty ilmavirtaus, ja päinvastoin. Kun virtaus on laminaarista,  $R_{AW}$  on suoraan verrannollinen keuhkoputken pituuteen ja kääntäen säteen neljänteen potenssiin. Keuhkoputkien virtausvastus johtuu keuhkoputkien aiheuttamasta vastuksesta, joka liittyy putkien kokoon, haarautumiseen ja virtauksen jakautumiseen. Se myös vaihtelee hengityssyklin aikana, mm. keuhkojen ja keuhkoputkien koon vaihdeltaessa sisään- ja uloshengityksen aikana. Terveillä aikuisilla suurin osa hengitysteiden virtausvastuksesta johtuu suurista keuhkoputkista, koska pienten hengitysteiden (halkaisijaltaan <2 mm) määrä ja yhteenlaskettu poikkileikkauspinta-ala kasvaa ääreisosiin mentäessä.

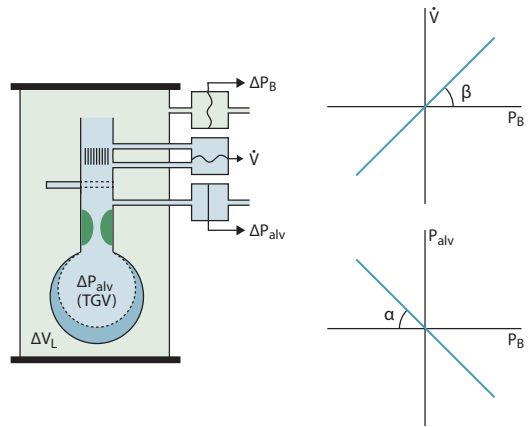
Vakiotilavuus-kehopletysmografiassa mitataan hengitysteiden virtausvastus, spesifinen konduktanssi sekä staattiset keuhkotilavuudet suljetun mittajärjestelmän avulla. Mittausmenetelmä perustuu Boylen lakiin, jonka mukaan kaasun tilavuuden ja paineen tulo on vakio, mikäli lämpötila pysyy muuttumattomana. Tutkittava istuu suljetussa kammiossa, jonka tilavuus on noin 600–800 l, hengittäen pneumotakografiin lepo hengitystä hengitystiheydellä noin 30/min, ja rekisteröidään virtaus, suun paine ja kammiopaine. Alveolaaritalan paineen muutos mitataan kahdessa vaiheessa käyttäen hyväksi kammiopaineen muutoksia. Hengityksen aikana keuhkoissa alveolipaineen muutos  $\Delta P_{alv}$  aiheuttaa rintaontelossa olevan kaasun kokoonpuristumista (positiivinen paine uloshengityksessä) ja laajenemista (negatiivinen paine sisäänhengityksessä): nämä tilavuusmuutokset heijastuvat suljetussa systeemissä kammiopaineen muutoksina  $\Delta P_B$ . Näin ollen  $R_{AW}$  on verrannollinen kammiopaineen muutoksen ja virtauksen väliseen suhteeseen:

$$R_{AW} \sim \Delta P_B / \dot{V}$$

Kun uloshengityksen loppuvaiheessa ilmanvirtaus estetään hetkeksi läpällä, josta huolimatta tutkittava jatkaa hengitysliikkeitä, saadaan määritettyä suun paineen muutoksen suhde kammiopaineen muutokseen ( $\Delta P_{ao} / \Delta P_B$ ). Koska virtausta ei ole, suun paineen muutoksen voidaan olettaa vastaaavan alveolipaineen muutosta, ja tuolloin  $R_{AW}$  voidaan määrittää kahden mitattavan suhteen ( $\Delta P_B / \dot{V}$  eli  $\tan \beta$  ja  $\Delta P_{ao} / \Delta P_B$  eli  $\tan \alpha$ ) perusteella (kuva 3.1). Lopullinen  $R_{AW}$ :n laskeminen edellyttää myös korjauskertoimia, jossa  $k_2$  on vakio ja  $R_0$  on laitteiston ominaisvastus:

$$R_{AW} = \frac{\tan \alpha}{\tan \beta} \times k_2 - R_0$$

Hengitysteiden virtausvastuksen käännteisluku on konduktanssi ( $Gaw$ ), ja se pienenee hengitysteiden ahtautumisesta. Koska keuhkoputkien läpimitta vaihtelee keuhkotilavuuden mukaan,  $R_{AW}$  ja  $Gaw$  suhteutetaan siihen kaasutilavuuteen  $TGV$ , jossa mittaaminen on tapahtunut (yleensä toiminnallinen



**Kuva 3.1.** Kaavakuva vakiotilavuus-kehopletysmografialla mitattavista suureista ja käyristä hengitysteiden virtausvastusta ( $R_{AW}$ ) mitattaessa.  $P_B$ =kammiopaine,  $P_{alv}$ =paine sulkuläppää vasten. Tarkempi selvitys tekstissä.

jäännöskapasiteetti eli FRC), jolloin saadaan suureiksi spesifinen resistanssi ( $sR_{AW}$ ) ja spesifinen konduktanssi ( $sGaw$ ).  $sGaw$ :n yhtälössä  $k_3$  on vakio.

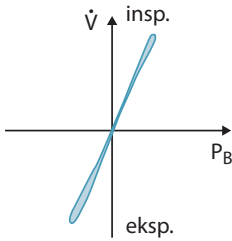
$$sGaw = \frac{Gaw}{TGV} = \tan \beta \times k_3$$

### Kliininen käyttö

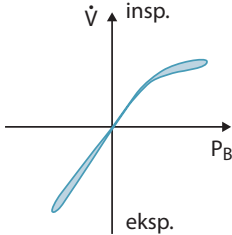
Tulosten tulkinnessa voidaan käyttää suomalaisia viitearvoja (Viljanen 1982), mutta niiden viiteväli on laaja. Obstruktiivisissa keuhkosairauksissa  $R_{AW}$  suurenee ja  $sGaw$  pienenee.  $sGaw$  on hyvin käyttökelpoinen suure keuhkoputkien ahtautumisen arvioinnissa, koska se on suureksi osaksi keuhkojen tilavuudesta riippumaton. Numeeristen tulosten lisäksi kiinnitetään huomiota virtaus-paineikäyrän muotoon, josta voidaan tehdä päätelmiä obstruktion sijainnista (kuva 3.2). Kehopletysmografian käyttöä keuhkotilavuuksien mittaamisessa on käsitelty toisaalla (ks. Ventilatiokyvyn ja tilavuuksien mittaaminen).

Koska kehopletysmografialla mitattu hengitysteiden virtausvastus muuttuu herkästi sentraalisten ahtaumien seurauksena, menetelmä on hyödyllinen näiden vaikeusasteen ja hoitotulosten

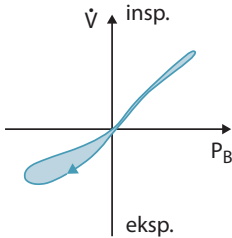
**A. Laminaarinen virtaus (normaali)**



**B. Inspiratorinen turbulenssi (sentraalinen obstruktio)**



**C. Ekspiratorinen avautuminen (perifeerinen obstruktio)**



**Kuva 3.2.** Kaavamainen esitys paine/virtauskäyrien muuttumisesta hengitystieobstruktiossa. Normaalisti virtaus on laminaarista ja paineen ja virtauksen välinen suhde on lineaarinen (A). Sentraalisessa obstruktiossa voidaan nähdä turbulenssin aiheuttama inspiratorinen kaareutuminen (B). Perifeerisessä hengitystieahtautumisessa ekspiratorinen osa on avautunut (C).

arvioinnissa. Kehopletysmografiaa voidaan käyttää myös astmaan liittyvän palautuvan hengitystieahtautuman toteamiseen, kun se liitetään bronkodilataatio- ja altistuskokeisiin, mutta menetelmä on epäherkkä toteamaan lieviä muutoksia pienissä hengitysteissä. Jos spirometriamittauksen yhteydessä epäillään aggravaatiota, tai tutkittavan kyky dynaamisiin maksimaalisiin puhalluksiin iän tai muun syyn vuoksi on heikentynyt, kehopletysmografialla voidaan saada luotettavampaa tietoa obstruktiotilanteesta ja keuhkotilavuuksista. Kehopletysmografia vaatii kuitenkin myös hyvää

yhteistyökykyä ja ohjeiden noudattamista suljetussa tilassa.

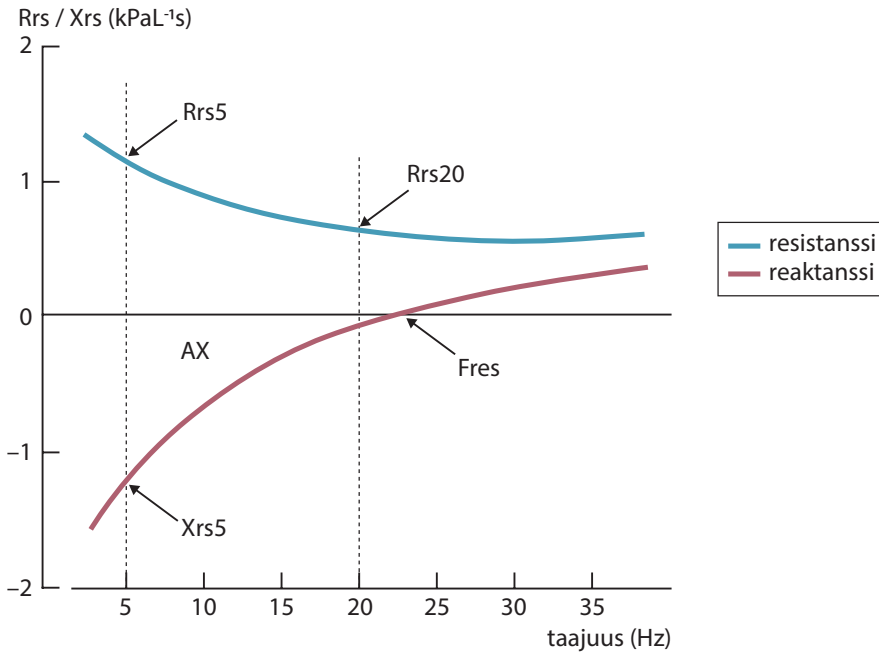
Imeväisen kehopletysmografia on erikoistutkimus, jolla voidaan tutkia alle 2-vuotiaan keuhkojen toimintaa. Mittaus tapahtuu sedaatiossa makuuasennossa, mutta mittausperiaate on muutoin sama kuin aikuisilla. Tutkimuksen indikaatioina ovat pitkäkestoiset tai toistuvat hengitysoireet, jotka eivät täytä astman kliinisiä tunnusmerkkejä tai reagoi hoitoon.

## Oskillometria

### Oskillometrinen mittausmenetelmä

Oskillometrisellä menetelmällä tutkitaan keuhkojen mekaanisia ominaisuuksia mittaamalla lepo hengityksen aikana hengityselimistöön ulkoa syötetyn paineaaltosignaalin (oskillaation) vaikutusta hengitysvirtaukseen. Menetelmässä sovelletaan samankaltaisia hengitysmekaniikan periaatteita kuin kehopletysmografiassa. Impulsi-oskillometriassa paineaallot ovat muodoltaan lyhyitä impulssin omia pyrähdyksiä ja sisältävät taajuuksia 5–35 Hz. Tuloksena määritetään hengityselimistön impedanssi  $Z_{rs}$ , joka kuvaa kaikkia paineaallon etenemistä vastustavia voimia, ja koostuu reaaliaikaisesti virtaukseen vaikuttavasta komponentista eli resistanssista ( $R_{rs}$ ) ja reaktanssista ( $X_{rs}$ ), joihin vaikuttavat hengityselimistön kapasitiiviset (elastiset) ja kiihtyvyysominaisuudet.

Sekä  $R_{rs}$  että  $X_{rs}$  määritetään hengityselimistöön lähetetyn oskillaation taajuuden funktiona.  $R_{rs}$  kohooa keuhkoputkien ahtautuessa. Astmaan liittyvässä perifeerisessä obstruktiossa, jolloin keuhkoissa esiintyy mekaanista alueellista epätasaisuutta, matalilla taajuuksilla (5 Hz) mitatut arvot muuttuvat herkimmin, ja resistanssin taajuusriippuvuus lisääntyy (arvojen  $R_{rs5}$  ja  $R_{rs20}$  erotus lisääntyy).  $X_{rs}$  saa matalilla taajuuksilla negatiivisia arvoja ja pienenee keuhkokudoksen jäykistyessä (komplianssi eli venyvyys pienenee), sekä hyvin perifeerisessä obstruktiossa, jolloin keuhkoissa esiintyy alueellisesti epätasaisista ilma-



**Kuva 3.3.** Tärkeimmät oskillometrian suuret ja kaavamainen esitys tuloskäyrästä. Rrs5 = Hengityselimistön resistanssi oskillaatiotaajuudella 5 Hz; R20 = Hengityselimistön resistanssi oskillaatiotaajuudella 20 Hz; Xrs5 = Hengityselimistön reaktanssi oskillaatiotaajuudella 5 Hz; Fres = resonansitaajuus; AX = Reaktanssin pinta-ala (Xrs5 ja Fres välissä reaktanssikäyrän ja x-akselin rajoittama alue)

salpausta ja keuhkojen kyky vastata nopeisiin tilavuuden muutoksiin on hidastunut. Inertia on tärkein Xrs-arvoihin vaikuttava ominaisuus korkeilla oskillaatiotaajuuksilla, jolloin Xrs saa positiivisia arvoja. Tärkeimmät oskillometriset suuret on esitetty kaavamaisesti kuvassa 3.3.

Mittaus tapahtuu lepo hengityksen aikana tutkittavan istuessa, ja sen aikana kiinnitetään huomiota hyvään asentoon ja käytetään nenä suljinta sekä tuetaan poskia, jotta paineaallot eivät pääse purkautumaan niiden kautta. Mittaus tehdään 20–30 sekunnin hengitysjaksosta, jossa hengitys on tasaista ja rauhallista eikä esiinny esimerkiksi liikkumisesta, puhumisesta, vuodosta tai nielemisestä johtuvia häiriöitä. Mittaus toistetaan useita kertoja, ja pyritään vähintään kolmeen toistettavaan mittaukseen, joista lopputulokseksi lasketaan tulosten keskiarvo. Menetelmä on virhealtis, ja mittauksen tulokinnassa täytyy aina kiinnittää erityistä huomiota mittaustekniisiin seikkoihin kuten häiriöiden määrään ja mittauksen toistettavuuteen. Oskillometria tutkimukseen liitetään yleensä bron-

kodilataatiokoe keuhkoputkien ahtautumisen palautuvuuden arvioimiseksi. Oskillometriä voidaan käyttää myös erilaisissa rasitus- ja altistuskokeissa osoittamaan keuhkoputkien supistumista.

### Oskillometrian käyttö lapsilla

Oskillometrisen mittausmenetelmän etuna spirometriaan verrattuna on sen vähäisempi kooperaation tarve. Mittaus tapahtuu tavallisen lepo hengityksen aikana, ja onnistuu kokeneen henkilön tekemänä useimmille lapsille 2.–3. ikävuodesta lähtien. Tärkein oskillometria mittauksen aihe on leikki-ikäisen astmaepäily. Suomalaiset viitearvot 2–7-vuotiaille ovat käytettävissä tulkintaa varten. Tulosta viitearvoon verrattaessa poikkeama ilmoitetaan ns. z-arvona, eli viitearvopopulaation standardideviaation kerrannaisena. Obstruktion vaikeusaste voidaan luokitella resistanssin Rrs5 poikkeaman perusteella seuraavasti: lievä ( $z = +1,65 - +2,99$ ), keskivaikea ( $z = +3,00 - +4,99$ ) ja vaikea ( $z \geq +5,00$ ). Kun oskillometria mittauksessa

havaitaan perifeeriseen obstruktion sopiva löydös (Rrs5 z-arvo >1,65), ja sen merkittävä korjautuminen bronkodilataatiokokeessa (Rrs5 pienenee vähintään 40 %), tulos tukee astman taudinmääritystä. 35–39 %:n muutos on viitteellinen.

Astmaa leikki-ikäisellä epäiltäessä oskillometriamittaukset voidaan myös liittää ulkojuoksu-kokeeseen. Varsinkin heti juoksun jälkeisissä mittauksissa voi esiintyä hengästymisestä johtuvaa mittaushäiriötä, jonka vuoksi tulosta on tarkasteltava kriittisesti. Resistanssin (Rrs5) nousua vähintään 40 % lähtötilanteeseen verrattuna voi pitää osoituksena merkittävästä keuhkoputkien supistumisesta, ja 35–39 % muutos on viitteellinen. Reaktion vaikeusaste voidaan luokitella muutoksen perusteella joko lieväksi (40–59 %), kohtalaisen voimakkaaksi (60–99 %) tai voimakkaaksi (100 % tai enemmän).

Paitsi astman taudinmäärityksen tukena, oskillometriatutkimuksia tehdään myös astman hoidon ja aktiivisuuden seuraamiseksi. Peruskeuhkofunktiota pitkällä aikavälillä seurattaessa, tuloksen muutos Rrs5-arvossa, joka on z-arvona suurempi kuin +/-1, voi pitää merkittävänä. Oskillometriamittauksia käytetään myös muiden kroonisten keuhkosairauksien, kuten keskosen kroonisen keuhkosairauden, arvioinnissa. Keskosen kroonisessa keuhkosairaudessa esiintyy keuhkojen fibroosimuutosten vuoksi voimakkaasti poikkeavia reaktanssiarvoja, sekä astmasta poiketen vain vähäistä palautuvuutta bronkodilataatiokokeessa.

## Oskillometrian muut käyttöaiheet

Johtuen spirometriaa vähäisemmästä ko-opeeraation tarpeesta, oskillometriamittauksia käytetään myös keuhkojen toiminnan arvioimiseksi muissa tilanteissa kun spirometria ei teknisesti onnistu luotettavasti, esimerkiksi neurologisissa sairauksissa ja tutkittaessa kehitysvammaisia ja vanhuk-sia. Oskillometriamittauksilla pystytään myös toteamaan varsin herkästi keskeisten hengitysteiden ahtaumia, ja arvioimaan niiden vaikeusastetta sekä hoitotoimenpiteiden vaikutuksia.

Oskillometriamittauksia käytetään myös pienten hengitysteiden toiminnan arvioimiseksi. Kun esimerkiksi astmaan liittyy pienten hengitysteiden ahtautumista, tyypillisiä löydöksiä ovat resistans-

sin taajuusriippuvuuden (R5–20) lisääntyminen sekä reaktanssiarvojen pieneneminen ja reaktanssin pinta-alan (AX) suureneminen. Muutokset johtuvat pienten hengitysteiden obstruktion aiheuttamasta mekaanisesta epätasaisuudesta ja ilmasalpauksesta keuhkoissa. Astmaa sairastavilla potilailla tällaisten muutosten on havaittu olevan spirometriatuloksia paremmin yhteydessä vaikeampaan taudinkuvaan.

## Kirjallisuutta

- Beydon N, Davis SD, Lombardi E, ym. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: pulmonary function testing in preschool children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1304–45.
- Criece CP, Soricther S, Smith HJ, ym. Body plethysmography – Its principles and clinical use. *Respiratory Medicine* 2011;105:959–71.
- Goldman MD, Smith HJ, Ulmer WT. Whole-body plethysmography. *Eur Respir Mon* 2005;31:15–43.
- Komarow HD, Myles IA, Uzzaman A, Metcalfe DD. Impulse oscillometry in the evaluation of diseases of the airways in children. *Ann Allergy Clin Immunol* 2011;106:191–9.
- Malmberg LP, Pelkonen A, Poussa T, ym. Determinants of respiratory system input impedance and bronchodilator response in healthy Finnish preschool children. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002;22:64–71.
- Malmberg LP, Mäkelä MJ, Mattila PS, ym. Exercise-induced changes in respiratory impedance in young wheezy children and nonatopic controls. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:538–44.
- Smith HJ, Reinhold P, Goldman MD. Forced oscillation technique and impulse oscillometry. *Eur Respir Mon* 2005;31:72–105.

# Isotooppihoidot

*Kalevi Kairemo*

Benignit sairaudet **366** Pahanlaatuiset sairaudet (tuumorihakuiset eli onkotrooppiset hoidot) **368** Pahanlaatuiset sairaudet (osteotrooppiset eli luustohoidot) **372** Pahanlaatuiset sairaudet (selektiiviset hoidot) **374** Isotooppihoitojen käytöstä yleisesti **375**

Lukumääräisesti eniten radioisotooppihoitoja annetaan hyvänlaatuisiin sairauksiin, joista määrällisesti tärkein on kilpirauhasen liikatoiminnan (tyreotoksikoosin) radiojodihoito. Toinen tärkeä hyvänlaatuisten sairauksien radionuklidihoidomodaliteetti on radiosynovektomia eli nivelten paikallinen isotooppihoito, joita Suomessa ei juurikaan anneta.

Syöpäsairauksien isotooppihoidoista tärkeimmät ovat kilpirauhassyövän radiojodihoito, neuroendokriinisten tuumoreiden peptidireseptorihoito (PRRT), eturauhassyövän radioligandihoido (PRLT), palliatiiviset luuston isotooppihoidot sekä radioembolisatiohoidot (SIRT). Näitä käsitellään tässä luvussa hieman tarkemmin, muut harvinaisemmat isotooppihoidot käsitellään luetelonomaisesti luvun lopussa. Isotooppihoidoissa käytettävät tavallisimmat radionuklidit on esitelty taulukossa 45.1.

## Benignit sairaudet

### Kilpirauhasen liikatoiminnan (tyreotoksikoosin) radiojodihoito

Kilpirauhasen liikatoimintaa hoidetaan estolääkkein (tyreostaatein), leikkaushoidolla ja radiojodihoidolla. Hoidon valintaan vaikuttaa

kilpirauhasen koko, kyhmyt, silmäoireet, komorbiditeetti, ikä sekä edeltävät muut hoidot. Raskaus ja imetys ovat vasta-aiheita, kuten pääsääntöisesti kaikissa isotooppihoidossa. Radiojodihoito, joka on tavallisin hoitomuoto ja verraten yksinkertainen toteuttaa, esitellään tässä. Kilpirauhanen kerää verenkierrosta jodidia ( $I^-$ ) tyroksiinin ( $T_4$ ) ja trijodotyroniinin synteesiin ( $T_3$ ). Kilpirauhasessa  $Na^+/I^-$  symportteriproteiini tehostaa jodidin kuljetusta kilpirauhasolujen hormonituotantoon. Aivolisäkkeen tyreotropiini (TSH) puolestaan stimuloi TSH-reseptorin avulla symportteria kilpirauhasolukalvoilla ja samalla hormonisynteesiä. Normaalitylanteessa 15–45 % annetusta jodista on vuorokauden kuluttua kilpirauhasessa. Liikatoiminnan yhteydessä kilpirauhasen kertyvä määrä on tätäkin suurempi. Hoidon tarkoituksena on kilpirauhas kudoksen määrän pienentäminen. Hoidossa käytettävän radioaktiivisen jodin puoliintumisaika on 8,1 vuorokautta (364 keV).

Annosteltavan aktiivisuuden määrästä ei ole olemassa täydellistä konsensusta, mutta on olemassa kansainvälisiä suosituksia. Pääsääntöisesti käytetään standardiaktiivisuutta, joka voidaan tarvittaessa uusia. Tavallisimmin pyritään lääkehoidolla eutyreosiin, jonka jälkeen annetaan 400–600 MBq radiojodia (vaihtelua jopa 200–800 MBq). Tällöin ei tarvita edeltäviä kuvantamisia tai erillisiä testaamisia.

**Taulukko 45.1.** Isotooppihoidoissa käytettäviä radionuklideja ja niiden ominaisuuksia. Puoliintumisaika vaikuttaa mm. hoidon kestoon ja toistetuissa hoidoissa annosteluväliin.  $\beta$ -energia ja kantama vaikuttavat hoidon tehoon ja paikalliseen kudostuhoon.  $\gamma$ -energia kertoo siitä, miten hoitavaa radionuklidia voi kuvata esim. gammakameralla. Lisäksi kaikkiin em. ilmiöihin vaikuttavat radionuklidien energioiden jakaumat ja niiden osuudet.

Radionuklidi	Puoliintumisaika [vrk]	$\beta$ -energia [MeV]	$\gamma$ -energia [MeV]	Kantama [mm] keskimäärin
<sup>32</sup> P	14,3	1,71	-	0,7
<sup>89</sup> Sr	50,5	1,46	-	1,4
<sup>90</sup> Y	2,7	2,25	-	3,8
<sup>131</sup> I	8,1	0,61	0,36	0,8
<sup>153</sup> Sm	1,95	0,71	0,10	0,8
<sup>166</sup> Ho	1,13	1,96	0,08	2,2
<sup>169</sup> Er	9,4	0,35	0,03	0,3
<sup>177</sup> Lu	6,7	0,50	0,21	0,8
<sup>186</sup> Re	3,7	1,07	0,14	0,9
<sup>188</sup> Re	0,71	2,12	0,16	3,7

## Nivelten isotooppihoidot (radiosynovektomia)

Nivelten isotooppihoitoja annetaan vähän Suomessa. Kansainvälisesti merkittävimmät indikaatiot ovat nivelreuman tai muun samantyyppisen artropatian inflammatorisen synoviumin tuhoaminen nivelensisäisellä paikallisella isotooppihoidolla. Käytössä olevia radiolääkkeitä on runsaasti ja lääkkeen valintaan vaikuttaa hoidettavan nivelen koko ja haluttu vaikutuksen kesto. Isompia niveliä, kuten polvea, hoidetaan suuremman kantaman radionuklideilla, kuten <sup>90</sup>Y:llä, <sup>166</sup>Ho:lla ja <sup>188</sup>Re:lla, joiden beetasäteilyn keskimääräinen kantama vaihtelee 2,2–3,8 millimetriin ja maksimikantama on 11 mm. Toinen radiolääkkeen valintaan vaikuttava tekijä on sen pysyvyys nivelen sisällä, tästä syystä radiolääkevalmisteissa radionuklidi on sidottu hiukkaskolloidiin ja potilashoidoissa niiden hiukkaskoko on vaihdellut 100 nm–100  $\mu$ m. Keskisuuria niveliä, kuten kynärniveltä, on hoidettu eniten <sup>186</sup>Re:lla, jonka beetasäteilyn maksimikantama on 3 mm ja keskimääräinen kantama 0,9 mm. Pienten nivelten, kuten sorminivelten, hoitoon on eniten käytetty <sup>169</sup>Er:ia, jonka beetasäteilyn maksimikantama on 1 mm ja keskimääräinen kantama 0,3 mm.

Muitakin isotooppeja on käytetty kliinisissä tutkimuksissa, mutta saatavissa olevat radiolääkkeet perustuvat em. radionuklideihin. Suomessa radiosynovektomiaa on käytetty vain yksittäisten potilaiden hoitoon ja tutkimussarjoissa. Vaikka menetelmä yksinkertainen, sen käyttö vaatii harjaantumista ja erityisolosuhteita, koska kyseessä on steriilisti leikkaussaliolosuhteissa annettava intra-artikulaarinen radioisotoopin injektio.

Menetelmä voi korvata helpostikin kirurgisen toimenpiteen. Tavallisin indikaatio on hoitoresistentti yhden nivelen synoviitti. Tavallisimmin se liittyy nivelreumaan. Psoriaasiin ja kollagenoosiin liittyvää artropatiaa ja arthroosiakin on paljon hoidettu. Yksittäinen erillinen indikaatio on myös pigmentoitunut villonodulaarinen synoviitti, josta on raportoitu hyviä vasteita. Hemofiliaan liittyvää hemartroosia on hoidettu runsaasti jopa lapsipotilailla. Kirjallisuudessa on raportoitu vaihtelevia tuloksia hoitovasteesta, 25 %–95 %. Menetelmistä ei kuitenkaan ole raportoitu satunnaistettuja vertailututkimuksia. Silti yksittäisten hoitolaitosten, joihin hoitoja on keskitetty, tulokset ovat erittäin hyviä ja ne ovat käypä hoito monessakin em. indikaatiossa. Suomessa ei ole yhtään tällaista laitosta.

## Muut hyvänlaatuiset sairaudet

Muihin hyvänlaatuisiin sairauksiin liittyvistä isotooppihoidoista käytetyin on radiofosforihoito.  $^{32}\text{P}$ :ia on käytetty venesektion asemesta essentiaalisen trombosytämian ja polysytämia veran oireiden hoitoon. Radiofosforin beetasäteilyn puoliintumisaika 14,3 vrk, jolloin hoitovaikutus on pitkäaikainen (2-3 kk) yhdellä injektioilla. Tätä hoitoa käytetään yksittäisillä potilailla, joille venesektiot eivät jostain syystä käy.  $^{32}\text{P}$  hakeutuu kudoksiin, joissa fosforin aineenvaihdunta on vilkastunut, kuten luuytimeen ja pernaan. Vaste tulee yleensä hitaasti, 2–5 kuukauden kuluttua.

## Pahanlaatuiset sairaudet (tuumorihakuiset eli onkotrooppiset hoidot)

### Kilpirauhassyövän radiojodihoito

Kilpirauhassyövistä yli 70 % on erilaistuneita, joista follikulaarinen ja papillaarinen syöpätyyppi kerää radiojodia samalla mekanismilla kuin kilpirauhanen. Follikulaarinen karsinooma leviää tavallisimmin hematogeenisesti luustoon, kun taas papillaarinen leviää tavallisimmin lymfateitse kaulan imusolmukkeisiin. Papillaarisen syöpäsyypin etälevinneisyys suuntautuu tavallisimmin keuhkoihin, harvemmin luustoon, maksaan tai aivoihin. Radiojodi kertyy näiden kilpirauhassyöpien etäpesäkkeisiin herkästi ja kertymistä voi kiihdyttää hypotyreoosilla tai tyreotropiinistimulaatiolla (TSH-stimulaatiolla).

Näistä syistä radiojodi ( $^{131}\text{I}$ ) on oleellinen osa kilpirauhassyövän hoitoa eli radiojodin avulla voidaan hävittää leikkauksessa jäljelle jäänyt kilpirauhaskudos sekä selvittää ja samalla hoitaa kilpirauhasen ulkopuolinen levinneisyys.

Radiojodihoito toteutetaan kilpirauhasen poistoleikkauksen (ablaation) jälkeen tyroksiinitaulla aiheutetussa hypotyreoosissa tai eutyreoosissa TSH-stimulaatiolla (jolloin tyroksiinitaukoa ei tarvita). Ablaatiohoidossa radiojodi ( $^{131}\text{I}$ ) annetaan

tavallisimmin kapselina. Aktiivisuus on tavallisesti 3–4 GBq. Matalamman riskin taudissa on 1 GBq:n annosta käytetty, mutta näissä tulee hieman enemmän relapseja. Jos tautiin liittyy tunnettua paikallislevinneisyyttä, aktiivisuusmäärä on yleensä suurempi 5–6 GBq. Jos kyseessä on etälevinneisyys, aktiivisuus voi olla 7–8 GBq. Hoitoannoksella potilas kuvataan gammakameralla aktiivisuudesta riippuen yleensä 2–5 vuorokautta annostelusta; kuvauksesta selviää jäljellä olevan kilpirauhaskudoksen määrä ja sijainti (kuva 45.1). Tuloksesta voi epäsuorasti päätellä hoitotuloksen laatua. Kilpirauhassyövän radiojodihoito voidaan uusaa, jos aiemmista hoidoista jää jäännösaktiiviteettia.

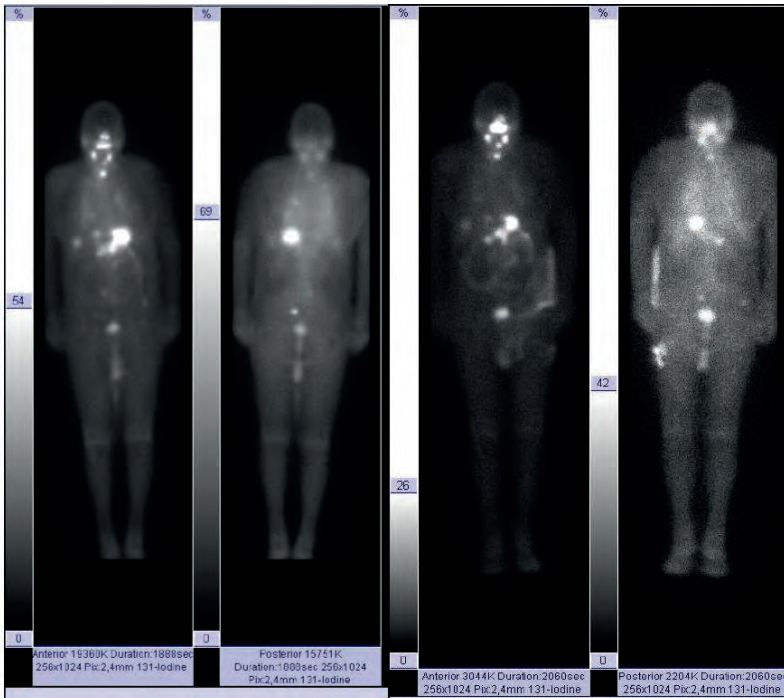
Uusiutumaa voi myös arvioida tuumorimarkkeriseurannan (tyreoglobuliini, kilpirauhasvastaaineet syöpätyypistä riippuen) lisäksi diagnostisin radiojodikuvauksin (joko  $^{123}\text{I}$ :lla tai  $^{131}\text{I}$ :lla). Tiedetään kuitenkin, että terapeutisella radiojodiannoksella nähdään enemmän löydöksiä kuin diagnostisella.

Kilpirauhassyöpä voi seurannassa muuntua myös radiojodinegatiiviseksi. Tällöin kuvantamisdiagnostiikka voidaan tehdä FDG-PET:llä. Radiojodinegatiivinen kilpirauhassyöpä voidaan palauttaa radiojodipositiiviseksi tyrosiinikinaasi-inhibiittorihoitolla, kuten selumetinibillä. Sen jälkeen uusiutunutta tai levinnyttä syöpää voi jälleen hoitaa  $^{131}\text{I}$ :lla.

Radiojodihoito on hyvin siedetty. Radiojodihoidon merkittävät sivuvaikutukset liittyvät sylkirauhasiin, suun kuivumista ja kaulakipua voi esiintyä. Kilpirauhassyövän ennuste on myös pääsääntöisesti hyvä. Useastikin toistetut radiojodihoidot eivät myöskään merkittävästi lisää sekundaarisyöpiä (alle 4 %) pitkien seurantojen aikana. Hoitojen jälkeisissä raskauksissa ei ole todettu komplikaatiota tavanomaista enempää.

Kilpirauhasen radiojodihoidon aikana hoitoon liittyy säde-eristys. Suomessa kotiutusraja on 15  $\mu\text{Sv/h}$  metrin etäisyydeltä mitattuna. Tämä raja alittuu 1–4 vrk:n kuluttua hoidosta annetun aktiivisuuden mukaan ja TSH-stimulaatiolla aika on tätäkin lyhyempi.

Kilpirauhassyövän hoidosta on useita tarkempia kansainvälisiä ja kansallisiakin hoito-ohjeita, jotka liittyvät annettavaan aktiivisuuteen eri tautiluokitustilanteessa eivätkä poikkeaa edellä esitetystä.

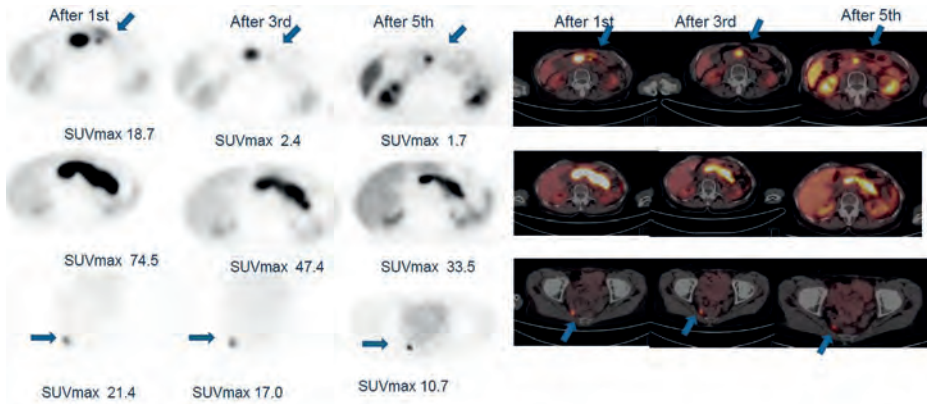


**Kuva 45.1.** Kuva 68-vuotiaasta miespotilaasta, jolla on levinnyt kilpirauhassyöpä, stage IV. Kuvaukset on tehty 2 vrk (vasemmalla AP ja PA) ja 5 vrk (oikealla AP ja PA) ja hoitoannoksen annostelusta. Hoitoannos oli noin 5 GBq TSH-stimulaatiolla 1 ja 2 vrk ennen jodikapselin antoa. Kokokehokuvissa nähdään pieni kilpirauhasresiidiivi, bilateraalinen keuhkometastasointi sekä useita luustometastaaseja rangassa ja lantiossa. Normaali fysiologinen kertymä nähdään sylkirauhasssa, ventrikelissä ja virtsarakossa. 5 vrk:n kuvassa nähdään lisäksi eritekontaminaatiota vaatteissa ja radioaktiivinen nenäliina taskussa.

## Neuroendokriinisten kasvainten SSTR-hoidot (PRRT)

Neuroendokriinisten kasvainten käypään hoitoon kuuluu nykyisin lutetium-177-oktreotaattihoito ja tämä peptidireseptoriradionukliditerapia (PRRT) on osa kansainvälisiä hoitosuosituksia (ENETS/ NCCN guidelines). Lutetium-177-oktreotaattihoito perustuu somatostatiinireseptoreihin, joita esiintyy lähes kaikissa neuroendokriinisissa kasvaimissa mukaan lukien feokromosytooma ja paragangliooma. Kantajana toimii oktreotaatti, joka sitoutuu voimakkaasti varsinkin somatostatiinireseptoreihin SSTR 2 ja SSTR 5. Hoidon edellytyksenä on, että somatostatiinireseptorien  $^{68}\text{Ga}$ -oktreotaatti-PET-kuvauksessa (tai  $^{111}\text{In}$ -oktreotidigammakuvauksessa) löydetään pesäkkeitä, joissa todetaan maksan fysiologista kertymää suurempi SSTR-ilmentymä.

Pohjoismaisen hoitosuosituksen mukaan hoitoa annetaan 7,4 GBq:n aktiivisuutena tavallisesti kahdeksan viikon välein neljä kertaa. Käytännössä hoitokertojen lukumäärä riippuu vasteesta sekä hoidon kannalta kriittisten munuaisten ja luuytimen saamasta sädeannoksesta. Gammakuvauksilla voidaan seurata  $^{177}\text{Lu}$ -oktreotaatin kertymistä syöpäpesäkkeisiin. Kuvassa 45.2 on esimerkki potilaasta, joka saanut 5 hoitoa ja jonka hoitovastetta on seurattu  $^{68}\text{Ga}$ -oktreotaatti-PET kuvauksin.  $^{177}\text{Lu}$ -oktreotaatti sai vuonna 2017 myyntiluvan satunnaistetun ja kontrolloidun tutkimuksen perusteella ja sillä on usean vuoden merkittävä elinaikaettu verrattuna aiempaan käypään hoitoon, tarkka vuosimäärä ei vielä tiedossa. Hoitoon voi liittyä pahoinvointia ja väsymystä, jotka johtuvat pääasiallisesti munuaisten kuormitusta vähentävästä nesteytyksestä. Etäpesäkealueiden kipuilu liittyy usein hoitovasteeseen eli tuumorilyysiin.



**Kuva 45.2.** Kuva 70-vuotiaasta naispotilaasta, jolla on neuroendokriininen haimasyöpä haiman hännässä, gradus 2. Invasiivinen kasvain ulottui pernaan, ventrikkelin seinämään ja vasempaan lisämunuaiseen. Imusolmukelevinneyttä oli ylävatsalla ja lantiossa. Häntä oli hoidettu pitkävaikutteisella oktreotidilla ja interferonilla. Hän sai kaikkiaan viisi  $^{177}\text{Lu}$ -peptidireseptorihoitoa, jonka jälkeen inoperaabeli tuumori voitiin poistaa leikkauksella. Kuvasarjoissa näkyy tuumorin merkittävä pieneneminen ja merkkiainekonsentraatioiden aleneminen vastearviokuvauksissa  $^{68}\text{Ga}$ -oktreotaatti-PET:llä ja levinneyssuokluun muuttuminen. Tuumorimarkkeriarvo kromograniniini A (CgA) normalisoitui kuvausten aikana 91,6:sta 5, 7:än. Todettakoon lisäksi, että suurin tuumorin saama kumulatiivinen sädeannos oli 853 Gy.

Voimakasta luuydinlammaa esiintyy harvoin, mutta veriarvoja tulee silti seurata. Hoito soveltuu neuroendokriinisille kasvaimille, joiden WHO-luokka on 1–2 ja proliferaatioindeksi Ki-67 on alle 20 %. Hoidon on todettu parantavan merkittävästi elämäntilaa ja vähentävän kasvaimen liittyviä oireita.

Aiemmin joillain näillä potilailla on käytetty MIBG-hoitoa.  $^{131}\text{I}$ Jodi-bentsyyliguanidiini (MIBG) on noradrenaliinianalogi, jota käytetään katekolamiineja tuottavien kasvainten hoitoon eli ensisijaisesti feokromosytooman ja paragangliooman sekä harvemmin muiden neuroendokriinisten kasvainten hoitoon. Ennen hoitoa tarkistetaan gammakuvauksessa pienellä tutkimusannoksella, että potilaan kasvain todellakin kerää MIBG:tä. Hoitoon voi liittyä verenpaineen voimakkaita vaihteluita, joten verenpainetta tulee seurata. Hoitoa edeltää myös kilpirauhasen suojäläkitys kaliumperkloraatilla ja kaliumjodidilla MIBG:stä mahdollisesti vapautuvan radiojodin takia. Vasteet ovat vaihdelleet 30–60 %:lla potilaista ja oireet ovat lievittyneet 70–90 %:lla potilaista. Tutkitut aineistot ovat olleet pieniä eikä satunnaistettuja vertailututkimukseen ole tehty. Harvinaisten syöpien hoidot kannattaa keskittää suurempiin keskuksiin.

### Lymfooman immunosädehoito (radioimmunoterapia)

Lymfoomat ovat sädeherkkiä tuumoreita ja toisaalta lymfoomasolujen pinnalta löytyy spesifisiä antigeenejä, joihin on voitu kohdistaa täsmäsädehoitoa. Suomessa eniten käytetty Yttrium-90-ibritumomabihoito (Zevalin<sup>®</sup>) on radioimmunoterapia eli immunosädehoitoa. Teho perustuu B-solulinjaisten lymfoomasolujen pinnassa olevaan CD20-antigeeniin. Tätä antigeeniä kohtaan on kehitetty vasta-aine (ibritumomabi), johon on liitetty tiuksetaanikelaatilla  $^{90}\text{Y}$ -isotooppi. Koska beetasädehoidon keskimääräinen kantama on 3,8 mm, hoito tuhoaa kohdesolujen ohella muita lähellä olevia lymfoomasoluja. Hoito soveltuu uusiutuvaan tai hoitoresistenttiin follikulaariseen CD20-antigeeniä ilmentävään non-Hodgkin-lymfoomaan. Hoidon on havaittu pidentävän elinaikaa merkittävästi remission jälkeen. Jopa kuratiivisia tuloksia on raportoitu. Nämä ovat useimmiten liittyneet kantasolusiiirtein tapahtuvaan tukihoidon. Vaikka Zevalin-hoito on osa non-Hodgkin-lymfooman kansainvälisiä hoitosuosituksia (esim. ASCO/NCCN guidelines) ja vaikka isoissakin aineistoissa on saavutettu

merkittäviä etuja vertailuryhmiin nähden, uudet tehokkaat ei-isotooppihoidot ovat rajoittaneet radionuklidien käyttöä. Itse asiassa Yhdysvalloissa rekisteröidyn <sup>131</sup>I-tositumomabin (Bexxar®) valmistus on jo lopetettu, vaikka sillä raportoitiiin yhtä erinomaisia tuloksia kuin ibritumomabihoidolla. Lymfooman isotooppihoitoihin liittyy hyvin vähän haittavaikutuksia, tavallisimmin vain veriarvot heikkenevät ohimenevästi 2–4 viikon kohdalla annostelusta. Isotooppihoitojen käyttö vaatii isotooppilääketieteen ja onkologian yhteistyötä, mikä voi hankaloittaa käytännön järjestelyitä. Uusia hoitoja on silti tulossa.

Uusien hoitojen tärkein lymfooman kohde-molekyylä on CD 22 -antigeeni, joka on kypsien B-solujen transmembraaniglykoproteiini eikä sitä löydy kanta- eikä plasmamuodista. Se on vahvasti ilmentynyt maligneissa B-solulinjoissa. Tästä on kehitetty vasta-aine (epratsumabi), johon on kiinnitetty <sup>90</sup>Y-isotooppi tetraksetaanikelaatilla. Kyseisellä aineella on tätä kirjoitettaessa rekisteröintitukimukset menossa. Lymfooman kliinisiin CD 22-kohdennettuihin isotooppihoitoihin on jo otettu mukaan myös kaksi alfa-säteilijää, aktinium-225 (<sup>225</sup>Ac) ja torium-227 (<sup>227</sup>Th). Nähtäväksi jää, mikä näistä tulee pysyvästi hoitokäytäntöön.

## **Eturauhassyövän PSMA-hoidot**

### **Lutetium-177-”PSMA” (PRLT)**

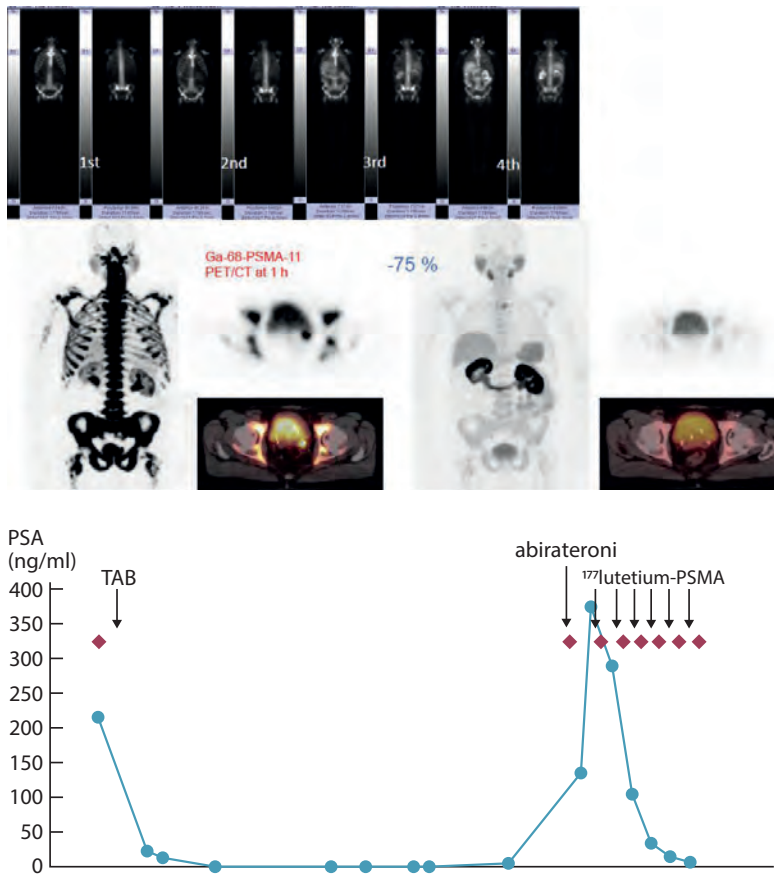
Eturauhassyövän hoidossa on otettu käyttöön myös pehmytösmetastaaseihin hakeutuvat radiolääkkeet, näistä vanhin on vasta-aine 7E11 ja uudempi J591. Alkuvaiheen vaatimattomat tulokset selittyivät sillä, että vasta-aine 7E11 sitoutuu intrasellulaariseen kohteeseen. Hoidon kannalta intrasellulaarinen kohde on hyvä, mutta tällöin täydellinen toimivuus edellyttää vasta-aineelta hyviä, aktiivisia internalisaatio-ominaisuuksia ja reseptorin dimerisaatiota.

Olen käsitellyt luvussa 36 eturauhassyövän PET-diagnostiikkaa ja samassa yhteydessä PSMA-molekyylejä. Ga-PSMA-11:a on käytetty Suomessa eniten diagnostiikassa: kohdemolekyylä on transmembraaniproteiini ja Ga-68-PSMA sitoutuu ekstrasellulaariseen katalyyttiseen domeeniin. PSMA on pienmolekyylä, joka on tämän jatkuvasti

tuotettavan entsyymattisen membraaniproteiinin inhibiittori ja tämä entsyymi toimii sekä folaattihydrolaasina että glutamaattikarboksipeptidaasi-II:na.

Käytännön <sup>177</sup>Lu-PSMA hoidoissa esimerkiksi Saksassa ja Itävallassa on pyritty vähintään neljään sykliin. Oma hoitokokemukseni on jo yli 250 hoitoa, ja annettujen syklien määrä on vaihdellut 2–7 potilaan taudin mukaisesti. Kuvan 45.3 potilaalla on laaja kokokehon luustometastasoitu ja lantion alueella pehmytösmetastaasia laajalti kookkaassa prostatassa ja vasemmalla seminaalivesikkelissä. Kuvassa 45.3 ylärivissä potilasta on kuvattu hoitoannoksilla infuusion jälkeisenä päivänä; neljä ensimmäistä sykliä, jotka näkyvät kuvasarjassa, osoittavat, että luustotauti häviää asteittain. Kuvassa 45.3 keskellä on lähtötilanteen ja neljän hoitosyklin jälkeisiä <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-kuvia verrattu keskenään ja niistä ilmenee visuaalisesti laajan luustotaudin lähes täydellinen häviäminen. Poikkileikekuvista nähdään myös, että radiolääke kertyy lähtötilanteessa erinomaisesti sekä luustotauti pehmytösmetastaaseihin ja häviää täydellisesti neljännen hoitokerran jälkeen. Alimpana nähdään seerumin PSA-arvojen pieneneminen kuudella hoidolla 375:stä kahteen. Lääke kertyy myös mm. sylki- ja kyynelrauhasiin, jotka ovat tämän hoidon kriittiset elimet. Kertymää alennetaan kylmäpakkauksilla hoidon yhteydessä. Hoidon suurin haittavaikutus on syljen erityksen mahdollinen väheneminen. Omassa analyysissäni yli 600 potilaalla yli 50 %:n PSA-arvon pieneneminen todettiin 52 %:lla potilaista ja näillä potilailla lähtötilanteen S-PSA-arvo oli keskimäärin yli 300. PSMA-hoito ei ole kovinkaan toksinen: vasta-ainehoidoissa <sup>177</sup>Lu-PSMA J591:lla trombosytopenia (> gradus 3) kehittyi 55 %:lle potilaista, kun taas pienmolekyylähoidoilla (<sup>177</sup>Lu-PSMA-617) trombosytopeniaa todettiin viidellä 200:sta potilaasta (< 3 %).

Kuvassa 45.4 on esitetty toisen potilaan alustavat vastearviokuvaukset. Potilaat valitaan <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-hoitoon <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-TT-tutkimuksen perusteella. Kuvassa 45.4 on lähtötilanteen ja kahden hoitosyklin jälkeisiä PET-kuvia verrattu keskenään ja todetaan usean imusolmuke- ja luustometastaasin täydellinen häviäminen.



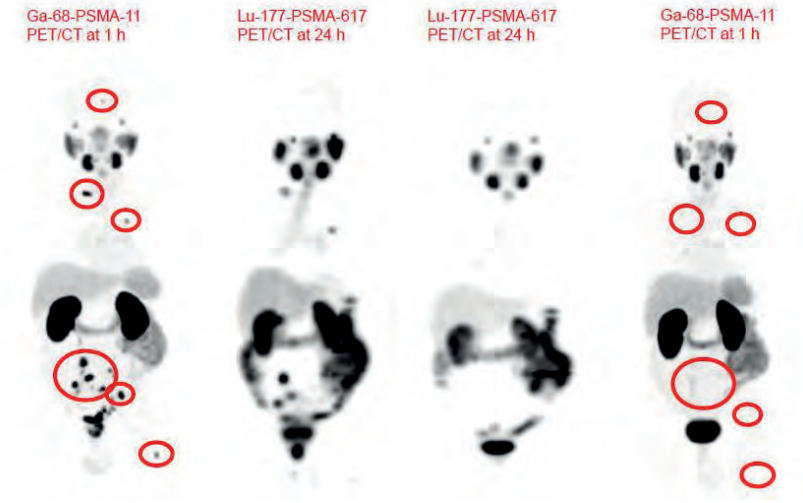
**Kuva 45.3.** Esimerkki <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-hoitoannoskuvauksista gammakameralla 70-vuotiaalla miehellä: näytetty neljä sykliä, ylin rivi. Tällä potilaalla oli lähtötilanteessa erittäin laaja luustometastasoitu ja lantiossa laajalti pehmytosautia. Kuvassa keskimmaisessä rivissä on lähtötilanteen ja neljän hoitosyklin jälkeisiä <sup>68</sup>Ga-PSMA-11-PET-kuvia (MIP-kuvat) verrattu keskenään ja niistä ilmenee visuaalisesti laajan luustotaudin lähes täydellinen häviäminen. Poikkileikekuvista (PET- ja PET-TT-fuusiokuvista) nähdään myös, että radiolääke kertyy lähtötilanteessa erinomaisesti sekä luusto- että pehmytosametastaaseihin ja häviää täydellisesti neljän hoitokerran jälkeen; numeerisesti väheneminen oli 75 % ja lopullisesti kuuden hoidon jälkeen 95 %. Alimpana kuvassa on esitetty PSA-arvojen kehitys eli hoitojen aikana S-PSA muuttui 375 µg/l ->2.0 µg/l.

Eloonjäämisaikatuloksia ei <sup>177</sup>Lu-PSMA-617-hoidolle juurikaan ole, kahdessa tutkimuksessa noin 180 potilaalla mediaania ei ollut saavutettu seuranta-aikana. Saksalaisessa monikeskustutkimuksessa vain neljännes potilaista ei reagoinut hoitoon pitkälle edenneessä taudissa, merkittävä vaste tuli puolelle potilaista. <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 on hyvin siedetty, varteenotettava uusi työkalu edenneen eturauhassyövän hoitoon.

## Pahanlaatuiset sairaudet (osteotrooppiset eli luustohoidot)

### Osteotrooppiset beetasäteilevät aineet

Samariumhoito on käytetty luustohoito ja sitä on erityisesti annettu lievittämään luustoetäpesäkkeiden aiheuttamaa kipua. Siitä saatava hyöty on suurin silloin, kun luuta muodostava



**Kuva 45.4.** Esimerkki  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617-hoitoannosvasteen kuvantamisesta PET-kameralla.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-CT-tutkimus tehtiin ennen hoitoja: MIP-kuva (1. vasemmalta) ja sama tutkimus tehtiin kuukausi 2. hoidon jälkeen MIP-kuva (4. vasemmalta).  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-617-SPET-kuvat ovat näiden välissä aikajärjestyksessä: 1. hoitoannoskuvaus (2. vasemmalta) ja 2. hoitoannoskuvaus (3. vasemmalta). Ennen hoitoja tällä 59-vuotiaalla potilaalla oli verraten laaja imusolmuketastasoitus lantiossa, retroperitoneumissa ja mediastinumissa sekä luustometastasoitus kallossa, kylkiluissa, nikamissa, lantiossa ja reisiluussa. Kuvista nähdään, että kaikki kallon, thoraxin, retroperitoneaalialueen, lantion ja reisiluun alueen kertymät (punaiset ympyrät) ovat hävinneet hoidon ansiosta. Hoitojen aikana S-PSA muuttui  $40 \mu\text{g/l} \rightarrow 0.1 \mu\text{g/l}$ .

eli osteoblastinen metastasoitus on vallitsevana, koska hoidossa käytetty samariumin-153 ( $^{153}\text{Sm}$ ) leksidronaatti eli metyleenidifosfonaatti (EDTMP) hakeutuu kiihtynyttä fosforiaineenvaihduntaa edustaville alueille.

Tavallisimmin diagnoosina on eturauhassyöpä, mutta hoito ei ole diagnoosiin sidottu. Luun histomorfometrian perusteella eturauhassyövän luustometastaaseista yli 80 % on osteoblastisia, kun määrä esimerkiksi rintasyövässä on 50 %. Rintasyövän kivuliaita luustometastaaseja voidaan hoitaa myös  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP:lla. Eturauhassyöpäpotilaista 10–20 %:lla on oireita aiheuttavia luustoetäpesäkkeitä. Kastratioresistentissä eturauhassyövässä, joka ei siis enää reagoi hormonihoitoon, useimmilla potilaista on luustometastaaseja. Kun syöpä leviää luuhun, siihen voi liittyä kipua ja se on alttiimpi murtumille ja heikentää muutenkin elämänlaatua. Kastratioresistentissä eturauhassyövässä myös tavallisin kuolinsyy on luustoetäpesäkkeet. Samarium ( $\text{Sm-153}$ )-leksidronaattia vanhemmat rekisteröidyt radiolääkkeet Euroopassa ovat strontium ( $\text{Sr-89}$ )-kloridi ja renium ( $\text{Re-186}$ )-etidronaatti. Euroopan isotooppilääke-

tieteen järjestön EANM:n ohjeistuksen mukaan potilaiden, joille harkitaan radioisotooppihoitoa joko  $^{89}\text{Sr-Cl}_2$ :lla,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$ :lla tai  $^{186}\text{Re-HEDP}$ :lla, taudin tulee edetä hoidon aikana. Kivun tulee olla merkittävää ja normaaleja toimintoja rajoittavaa ja vaatia säännöllistä kipulääkehoitoa. Hoidon edellytykset tulee varmistaa luuston isotooppitutkimuksella (luuston gammakuvauksella tai  $\text{Na}^{18}\text{F-PET}$ -tutkimuksella) siten, että todetaan vähintään yksi luustohakuiselle hoidolle olennainen, kipua aiheuttava osteoblastinen luupesäke. Näillä beetasäteilijöillä,  $^{89}\text{Sr-Cl}_2$ ,  $^{153}\text{Sm-EDTMP}$  tai  $^{186}\text{Re-HEDP}$ , hoidot olivat palliatiivisia, ja 60–80 % potilaista hyötyi hoidoista, mutta ne eivät varsinaisesti parantaneet metastaatista tautia. Osteoblastisia pesäkkeitä voi hoitaa menestyksellisesti rinta- ja eturauhassyövän ohella myös esim. keuhkassyövässä. Multipplel myelooma on pääsääntöisesti osteoklastinen tauti, joten sitä ei yleensä kannata hoitaa luustometastaasien isotooppihoidolla, vain kipuja voi hoitaa muulla tavoin yksittäisillä potilailla. Jopa pelkästään luuytimeen metastasoineeseen tautiin liittyvää kipua voi hoitaa luuston isotooppihoidoilla; tämä johtuu siitä, että kipuja

välittävät reseptorit sijaisevat enimmäkseen kortikaalisessa luussa, johon luustohakuiset aineet kertyvät.  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP on jo syrjäyttänyt aiemmin paljonkin luustoetäpesäkkeiden hoidossa käytetyn radioisotoopin eli strontium-89-kloridin  $^{89}\text{Sr-Cl}_2$ . Sen puoliintumisaika on pitkä, yli 50 vuorokautta, kun se samarium 153:lla on alle 2 vuorokautta.  $^{186}\text{Re}$ -HEDP on vielä jonkin verran käytössä.

### Osteotrooppinen alfasäteilijä: radium-223-kloridi

Radium-223-kloridi (Xofigo<sup>®</sup>) on uusin myyntiluvan saanut luustohakuinen radiolääke ja ensimmäinen lääke, jolla todettiin parantunut elinaikaennuste, elämänlaadun paraneminen ja kivun lievitys eturauhassyöpöpotilailla, joilla on luustometastaaseja. Alfasäteilyn vaikutus kohteessa välittyy muutaman solun alueelle, ja säteily (2 neutronia + 2 protonia) on suurienergiaista (< 6,7 MeV). Radium-223 hajoaa pysyväksi  $^{207}\text{Pb}$ -isotoopiksi. Hajoaminen tuottaa pienen määrän gammasäteilyä (alle 1,1 %), jota voidaan tarvittaessa käyttää hyväksi absorboituneen säteilymäärän annosarviossa. Todellinen mitattu annos luuta muodostavissa soluissa on ollut (1,140 Gy/MBq), kokonaisannos on 152 Gy/MBq ja nykyinen aktiivisuussuositus potilaalle on 55 kBq/kg.  $^{223}\text{RaCl}_2$  paransi kastroatioresistenttiä eturauhassyöpää sairastavien potilaiden elinaikaa 44 %:lla III vaiheen tutkimuksessa lumeeseen verrattuna, kun elinaikaennuste oli tutkimuksen päätapahtuma. Myös uusien luustotapahtumien määrä väheni suhteessa lumeeseen, ja luun biokemialliset destruktio-merkit normalisoituvat selkeästi (33 %) paremmin plaseboon verrattuna (1 %).  $^{223}\text{RaCl}_2$  parantaa elämänlaatua ja vähentää sairaalassa-oloaikaa.  $^{223}\text{RaCl}_2$  voidaan yhdistää lähes kaikkiin uusiin tehokkaisiin hoitoihin, ja alustavan tiedon mukaan hoitotulokset ovat lupaavia. Hoitoja voidaan toteuttaa pienissäkin yksiköissä, eikä siihen liity merkittäviä haittavaikutuksia. Suurimmat yksittäisten instituuttien aineistot  $^{223}\text{Ra}$ :lla ovat jo satoja hoitoja. Vaikka  $\text{Na}^{18}\text{F}$ -PET/CT ja  $\text{Na}^{18}\text{F}$ -taudin määrä on ennusteellinen hoidon suhteen, muutaman syklin jälkeen tehdyllä vastearviolla ei kuitenkaan tunnu olevan merkitystä lopputulokseen.

## Pahanlaatuiset sairaudet (selektiiviset hoidot)

Pahanlaatuisia sairauksia on hoidettu radionuklideilla, joita on annosteltu paikallisesti. Tässä kuvataan selektiivinen maksametastaasien hoito (SIRT) sekä luettelonomaisesti intratumoraalisia hoitoja.

### SIRT

Maksaetäpesäkkeiden radioembolisatio eli SIRT (selective internal radiation therapy) on hoitomuoto, jossa lasi- tai resiniipartikkeleiden pinnalle on kiinnitetty beetasäteilijä yttrium-90 ( $^{90}\text{Y}$ ). Maailmalla on kaksi rekisteröityä valmistetta (SirSpheres<sup>®</sup>, TheraSphere<sup>®</sup>), jotka ovat verraten laajalti käytössä. Lisäksi muutama muu valmiste on kliinisissä tutkimuksissa, joissa tärkeimmät käytetyt säteilijät  $^{90}\text{Y}$ :n ohella ovat holmium-166 ( $^{166}\text{Ho}$ ) ja renium-188 ( $^{188}\text{Re}$ ). SIRT-hoitoa on myös kombinoitu muihin onkotrooppisiin hoitoihin, jolloin alfasäteilijöitäkin on annettu.

Hoito perustuu maksaetäpesäkkeiden poikkeavaan verenkiertoon ja annostelu tapahtuu maksavaltimon kautta; terve maksakudos saa suuren osan verenkierrastaan porttilaskimon kautta. Maksan verenkiertoon liittyy toisinaan paljonkin yksilöllistä variaatiota, jolloin katetrisaation tekee toimenpideradiologi. Hän vie katettrin avulla säteilevät partikkelit selektiivisesti etäpesäkkeisiin niihin valtimohaaroihin, joka vastaavat etäpesäkealueen verenkierrasta. Partikkelit jäävät kiinni arterioleihin kokonsa perusteella ja ovat usein biohajoavia pitkällä aikavälillä. Maksasta systeemikiertoon johtavat poikkeavat verisuonet tukitaan embolisatiotekniikalla. Ennen SIRT-hoitoa teknetium-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ )-MAA- (albumiinimakroaggregaattipartikkeli) kuvauksella varmistetaan, että samantyyppisiä  $^{90}\text{Y}$ -partikkeleita ei pääse keuhkoihin, aivoihin tai maksan ympäristöön.

Hoidon toteuttamiseen tarvitaan moniammatillinen tiimi, jossa keskeistä on minimissään toimepideradiologian, isotooppilääketieteen ja onkologian erityisasiantuntemus. Tästä syystä hoidot on keskitetty yliopistosairaaloihin.

Hoidot eivät ole kuratiivisia, mutta niillä on selvästi voitu estää taudin etenemistä. Elinaikaetua

ei ole saavutettu laajoissakaan monikeskustutkimuksissa. Ongelmat ovat joskus liittyneet tutkimusasetelmiin, koska laajojen tutkimustenkin SIRT-sädeannokset ovat jääneet pieniksi ja niitä ei ole standardoitu SIRT:n mukaan. Silti on lukuisia yksittäisiä potilaita, jotka ovat merkittävästi hyöttyneet hoidoista, kuten laajastikin maksaan metastasoitua kolorektaalisyöpää sairastavat. Hoidon hyödyllisyys määräytyy kuitenkin tautilokalisäation, tautimassan ja valtimoverenkiertoanatomian mukaan. Myös muu annettu tai samanaikainen hoito vaikuttaa tulokseen. Tästä syystä yksilöllinen arviointi moniammatillisessa tiimissä on osannistunutta SIRT-hoitoa.

### Intratumoraaliset ja logoregionaaliset hoidot

Intratumoraalisia radionuklidihoidoja on annettu kymmenillä eri indikaatioilla. Niitä on käytetty erityyppisten harvinaisten intrakavitaaristen maligniteettien hoitoon. Hoidoissa on käytetty tuumorihakuisia aineita sekä myös erityyppisiä kolloidipartikkeleita tuumorin paikallisen sädehoitoannoksen lisäämiseksi.

Intratumoraalisesti on rareiteettien lisäksi hoidettu myös satoja aivokasvaimia. Kystisiä aivotuumoreita on hoidettu hyvin tuloksin Ommaya-reservuaari-injektion tai muun neurokirurgisesti asennetun katetrin kautta. Näissä on käytetty eniten <sup>90</sup>Y- tai <sup>131</sup>I-leimattuja vasta-aineita tai kolloideja. Aivotuumoreita on myös hoidettu intra-arteriaalisin (a. carotis) vasta-aineinjektion, jolloin tuumorianson on saatu suuremmaksi kuin systeemisesti annosteltuna.

Myös diffuusioita tautia on pyritty hoitamaan logoregionaalisesti. Näistä esimerkkeinä voidaan mainita meningeaalisen karsinomatoosin hoitoyritykset intratekaalisella <sup>131</sup>I-kolloidilla sekä pleuraalisen ja perikardiaalisen effuusion hoitoyritykset <sup>131</sup>I-leimatuilla vasta-aineilla. Parhaat tulokset on kuitenkin saavutettu peritoneaalisen karsinomatoosin hoidossa <sup>90</sup>Y- tai <sup>131</sup>I-leimatuilla

monoklonalisilla vasta-aineilla. Vaikka tulokset ovat olleet erittäinkin merkittäviä, pienet potilasmäärät ja puuttuvat rekisteröidyt radiolääkkeet ovat rajoittaneet kliinistä käyttöä.

## Isotooppihoitojen käytöstä yleisesti

Isotooppihoitoja annetaan eniten hyvänlaatuisiin sairauksiin, joista määrällisesti tärkein on kilpirauhasen liikatoiminnan (tyreotoksikoosin) radiojodihoito.

Syöpäsairauksien isotooppihoidoista tärkeimmät ovat kilpirauhassyövän radiojodihoito, neuroendokriinisten tuumoreiden peptidireseptorihoido (PRRT), eturauhassyövän radioligandihoido (PRLT), palliatiiviset luuston isotooppihoidot sekä radioembolisatiohoidot (SIRT). Kilpirauhassyövän radiojodihoito täsmähoitoluonteensa takia säilyttää paikkansa jatkossakin ja on merkittävä osa käypää hoitoa. Muut täsmähoidot kehittyvät ja neuroendokriinisten tuumoreiden peptidireseptorihoido on jo osa käypää hoitoa. Lutetium-177-PSMA-hoido soveltuu myös pehmytosiin levinneen eturauhassyövän hoitoon ja sillä on alustavat lupaavat tulokset laajaltikin levinneen taudin hoidossa metastaasipaikoista riippumatta. On ilmeistä, että joku PSMA-pohjainen molekyyli on osa eturauhassyövän käypää hoitoa lähitulevaisuudessa.

Luustoon levinnyttä syöpää on hoidettu beetasäteilevillä osteotrooppisilla aineilla jo 20 vuoden ajan siten, että merkittävä palliaatio on saatu noin 2/3:lle potilaista. Uudempi alfasäteilevä radium-223-kloridi on tuonut myös parantuneen elinaikannusteen luustoon levinnyttä tautia sairastaville potilaille. Lisäksi tässä luvussa on kuvattu tärkeimpiä harvinaisempia isotooppihoitoja, joilla on saavutettu merkittäviä hoitotuloksia.

*Kirjallisuutta*

- Bodei L, Lam M, Chiesa C, ym. EANM procedure guideline for treatment of refractory metastatic bone pain. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35:1934 nykyisin 40.
- Gross MD, Shapiro B, Sisson JC. Radioiodine therapy of thyrotoxicosis. *Rays* 1999;24:334–47.
- Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, ym. <sup>131</sup>I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: A systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:28–38.
- Kennedy AS. The role of radioembolization in colorectal cancer treatment. *Expert Rev Anticancer Ther* 2016;16:375–6.
- Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994;121: 281–8.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, ym. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2013;369:213–23.
- Poeppl TD, Handkiewicz-Junak D, Andreeff M, ym. EANM guideline for radionuclide therapy with radium-223 of metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:824–45.
- Rahbar K, Ahmadzadehfar H, Kratochwil C, ym. German Multicenter Study Investigating <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Advanced Prostate Cancer Patients. *J Nucl Med* 2017;58: 85–90.
- Schneider P, Farahati J, Reiners C. Radiosynovectomy in rheumatology, orthopedics, and hemophilia. *J Nucl Med* 2005;46:48S–54S.
- Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, ym. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376:125–135.
- Tennvall J, Fischer M, Bischof Delaloye A, ym. EANM procedure guideline for radio-immunotherapy for B-cell lymphoma with <sup>90</sup>Y-radiolabelled ibritumomab tiuxetan (Zevalin). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:616–22.