

Hans Lundqvist, professor (*hans.lundqvist@bms.uu.se*)

Jörgen Carlsson, professor

Lars Gedda, docent

Vladimir Tolmachev, docent; samtliga biomedicinsk strålningsvetenskap, Rudbecklaboratoriet, Uppsala universitet

Ulrike Garske, med dr

Kalevi Kairemo, professor; båda kliniken för nukleärmedicin och onkologi, Akademiska sjukhuset, Uppsala

Radionuklidterapi – möjlig väg mot bättre behandling av cancer

Hindret är bristen på kommersiellt tillgängliga nuklider i kliniken

II Ungefär en tredjedel av de cirka 45 000 nya fall av cancer som inträffar årligen i Sverige kommer att utveckla svårbehandlad metastaserad sjukdom. Trots stora framsteg i behandlingen av spridd cancer de senaste åren är fortfarande prognosen för långtidsöverlevnad dålig. Kirurgi och strålterapi blir i dessa sammanhang endast palliativa behandlingsmetoder. Behandling med cytostatika bidrar ofta till förlängd överlevnad men är sällan kurativ.

Målsökande terapi – lovande metod

Den senaste tidens tumörbiologiska landvinningar tyder på att cellspecifika behandlingsmetoder, såsom målsökande terapi, är en möjlig väg mot förbättrad diagnostik och behandling av cancer [1]. I denna artikel koncentrerar vi oss på en metod där monoklonala antikroppar eller peptider selektivt binder till vissa ytproteiner på cancercellens yta. Genom att koppla radionuklider till sådana målsökande molekyler kommer tumörcellerna att bestrålas selektivt. Dessutom kan man vid användning av antikroppar eventuellt också få bidragande immunologiska egen effekter som induktion av apoptos, ADCC (antikroppsmedierad cellulär cytotoxicitet), CDC (komplementmedierad cytotoxicitet) och T-cellsmedierade effekter.

Kliniska försök med goda resultat

Kliniska försök med målsökande nuklidterapi har pågått under drygt 15 år. De senaste åren har dessa försök rönt uppmärksamhet genom goda resultat vid behandling av hematologiska maligniteter, främst hos patienter med recidiverande eller cytostatikarefraktära maligna lymfom. Antikroppar riktade mot CD-antigen (»clusters of differentiation») som uttrycks på ytan av B-cellslymfom används idag kliniskt, t ex rituximab (Mabthera) som är riktad mot CD20 [2].

Sedan 1997 har över 100 kliniska prövningar genomförts. Varierande men genomgående höga responsvärden har rapporterats, vilka väsentligt ökas genom att radioaktiva nukli-

Sammanfattat



Radioimmundiagnostik och radioimmunterapi är växande kliniska områden för behandling av spridd cancersjukdom.

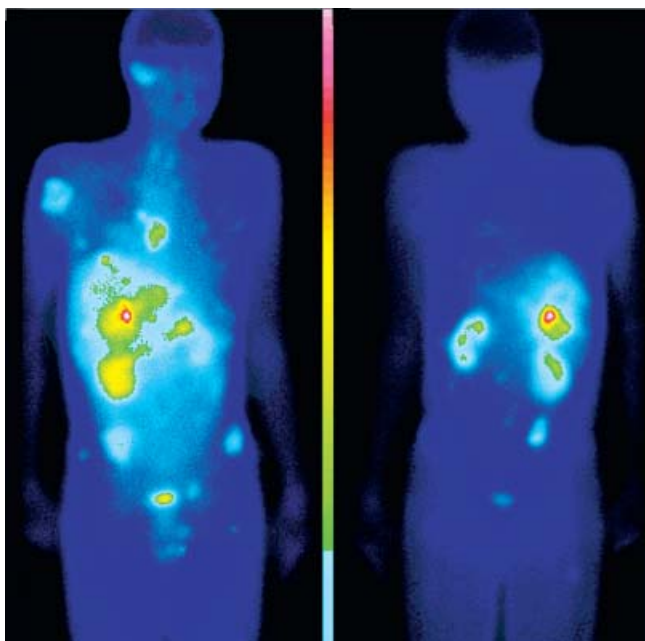
Dagens kliniska prövningar med användning av ¹³¹I- och ⁹⁰Y-märkta peptider och antikroppar för terapi ger lovande resultat men leder endast i få fall till bot.

Användningen av dessa radionuklider beror huvudsakligen på att de finns kommersiellt tillgängliga och är relativt billiga. De avger strålning med en räckvidd i området millimeter till centimeter. Vid behandling av spridd cancersjukdom behöver vi behandla enskilda celler och små förband av cancerceller, mikrometastaser, med en storlek kring 10–100 mikrometer.

Preklinisk forskning inom området har länge arbetat med andra nuklider, t ex ¹⁷⁷Lu och ²¹¹At, som avger strålning som är anpassad till dessa mindre strukturer. För att överföra denna forskning till kliniken behöver tillgången till dessa radionuklider öka.

Vi vill peka på vikten av resurser för denna forskning men vill också väcka intresse hos kommersiella intressenter att satsa på produktion i större skala för att tillhandahålla dessa radionuklider i kliniken.

der kopplas till antikropparna. Lymfom som har blivit resistent vid behandling med Mabthera har således i stor ut-



Figur 1. Patient med endokrin pankreastumör. En helkroppssundersökning med gammakamera (vänster: frontal, höger: dorsal) med ^{111}I -Octreoscan. Bilderna visar generellt spridd cancer med metastaser i lever, lunga och skelett. De synliga metastaserna har en storlek på ett halvt gram och uppåt, men vi vet av erfarenhet att det också finns en mängd mikrometastaser (mikrogram till milligram) och till och med enskilda cancerceller på vandring i kroppen. För kurativ behandling måste vi troligen nå och behandla samtliga cancerceller i kroppen.

sträckning svarat på behandling när den radionuklidmärkta versionen av samma antikropp har använts. Framgångarna vid behandling av B-cellslymfom beror sannolikt på att tumörcellerna är lätt åtkomliga i det hematologiska systemet och relativt strålkänsliga. Vid solida tumörer måste tumörsökande molekyler transporteras från blodkärlen och diffundera genom den interstitiella vätskan för att nå fram till tumörcellerna. Tumörvävnad karakteriseras av störd vävnadsorganisation, och ofta bildas höga interstitiella tryck, vilket motverkar upptaget av terapeutiska läkemedel. Trots detta ökar intresset för målsökande nuklidterapi för dessa typer av tumörer [1, 3].

Den strategi som används för att optimera upptaget av radionuklid i en tumör gentemot friska organ förbättras ständigt tack vare ökad kunskap om transport och fysiologi. Denna kunskap utnyttjas för att rent molekylärtekniskt producera förbättrade målsökande molekyler med lämpliga egenskaper. Små peptider tycks bli allt viktigare, inte bara för diagnostik [4] utan också för terapi, t ex analoger av somatostatiner för behandling av neuroendokrina tumörer [5] (Figur 1).

Den kemiska kopplingen av radionuklider till målsökande molekyler förbättras så att molekylens storlek och laddning skall minimera upptag och uppehållstid i kritiska organ som exempelvis lever och njurar. Upptaget i tumörcellerna maximeras genom att man kopplar radioaktiviteten till de mole-

kylära delar som stannar kvar intracellulärt och som till och med kan binda tumörcellens DNA för extra stor strålverkan [1].

Problemet – dålig tillgång till lämpliga nuklider

Utvecklingen av en optimal behandling av spridd cancersjukdom med målsökande nuklidterapi hindras av en faktor – tillgång på lämpliga radionuklider. Naturen har försett oss med ett brett spektrum av olika radionuklider med olika typer av sönderfall, halveringstider och märkningskemiska egenskaper. Det som i huvudsak bestämmer vilka radionuklider som används kliniskt är dock deras kommersiella tillgänglighet och pris.

Tabell I visar på några av de radionuklider som idag prövas för målsökande terapi. Listan är långt ifrån fullständig utan ger exempel på olika typer av radionuklider med olika sönderfall och emission av strålningspartiklar. De flesta av dagens kliniska prövningar genomförs med betastrålande radionuklider som ^{131}I och ^{90}Y , beroende på att de finns kommersiellt tillgängliga. ^{90}Y sänder ut betapartiklar med en maximal räckvidd på mer än 1 cm (Tabell I), vilket motsvarar radien av en sfär inom vilken all betaenergi absorberas.

Ett bättre mått för att jämföra är kanske den volym som absorberar hälften av sönderfallsenergin, vilket för ^{90}Y blir en sfär med radien 2,5 mm. Oavsett vilket mått man använder finner man att ^{90}Y lämpar sig bäst för behandling av metastaser kring 0,1 g och uppåt, dvs tumörstorlekar som t ex de som är synliga i Figur 1. ^{90}Y är olämplig för att behandla mikrometastaser och enskilda cancerceller, eftersom dessa strukturer absorberar mindre än 1 procent av den avgivna strålningsenergin. Större delen av den avgivna energin bestrålar i stället friska omgivande celler, vilket i sin tur begränsar mängden av radioaktivitet som kan ges och möjligheten till kurativ behandling.

Betastrålaren ^{131}I har lägre betaenergi, och hälften av betastrålningens energi avges inom en radie på 0,3 mm, vilket ger en 600 gånger mindre volym än vad som gäller för ^{90}Y . Ur denna aspekt är ^{131}I mer gynnsam för behandling av mikrometastaser. Tyvärr avger dock ^{131}I mycket av sin sönderfallsenergi i form av gammastrålning, som har en penetration av tiotals centimeter, vilket ger ospecifik bestrålning av hela kroppen. Halogener som ^{131}I har dessutom kortare uppehållstid i tumörcellerna, vilket man dock med lämplig märknings-teknik kan förbättra (se nedan).

Bra radionuklid – men dyr

Från teoretisk synpunkt är ^{177}Lu (Lu = lutetium, en sällsynt jordartsmetall) mer gynnsam än både ^{90}Y och ^{131}I . I pågående kliniska prövningar tycks den också visa goda kliniska resultat [6]. Hälften av betaenergin absorberas inom en radie på 0,2 mm, vilket ger en 2 000 gånger mindre vävnadsvolym än för ^{90}Y . Jämfört med ^{131}I är mängden gammastrålning som avges betydligt mindre och dessutom av lägre energi. Dominerande gammaenergi på 208 keV (11 procent per sönderfall) lämpar sig väl för mätning med gammakamera för kvantitativ bestämning av radionuklidfördelning och absorberad dos. Eftersom ^{177}Lu är en metall uppvisar den även god intracellulär retention. ^{177}Lu produceras genom att ^{176}Lu bestrålas med

Tabell I. Exempel på radionuklider som beaktas för målsökande nuklidterapi.

| Radionuklid | Halveringstid | Strålslag för terapi | Maximal energi (MeV) | Räckvidd (mm) | Tillgänglighet och prisindikation |
|------------------------------------|---------------|----------------------|----------------------|---------------|-----------------------------------|
| Jod-131 (^{131}I) | 8,00 dagar | Beta | 0,61 | 2,4 | Tillgänglig/billig |
| Yttrium-90 (^{90}Y) | 2,70 dagar | Beta | 2,3 | 12 | Tillgänglig/dyr |
| Lutetium-177 (^{177}Lu) | 6,70 dagar | Beta | 0,5 | 1,5 | Liten tillgänglighet/dyr |
| Vismut-213 (^{213}Bi) | 0,77 timmar | Alfa | 8,4 | <0,1 | Liten tillgänglighet/dyr |
| Astat-211 (^{211}At) | 7,20 timmar | Alfa | 7,5 | <0,1 | Liten tillgänglighet/dyr |

termiska neutroner i en reaktor. Men bestrålar man naturligt Lu, som endast innehåller 2,6 procent av ^{176}Lu , blir den specifika radioaktiviteten (radioaktivitet per massa) låg. Genom att anrikat ^{176}Lu bestrålas ökar den specifika radioaktiviteten med en faktor på 30–40. Ingen större kommersiell produktion av ^{176}Lu med hög specifik radioaktivitet finns idag, vilket gör att den är dyr och svåråtkomlig. Ett klart uttalat intresse från kliniskt håll behövs för att kommersiella producenter skall börja göra denna radionuklid tillgänglig för terapi.

Intressanta alfastrålar

Intresset för alfastrålar för målsökande radionuklidterapi är stort. Den totala energin från dessa sönderfall absorberas i en radie på mindre än 0,1 mm. Hälften av alfapartikelarnas energi deponeras i en sfär med en radie av $<50\ \mu\text{m}$, vilket motsvarar endast några få celler. Detta gör dem ytterst intressanta för behandling av mikrometastaser. Den höga energin per alfapartikel och deras förmåga att producera komplexa dubbelsträngsbrott i DNA gör också att man behöver färre sönderfall (100–1 000 gånger färre) för att inaktivera en cancer-cell med alfastrålning än med betastrålning.

Ett flertal kliniska prövningar pågår idag, främst i USA, med alfastrålar ^{213}Bi (vismut). Dess korta halveringstid på 46 minuter gör att den huvudsakligen används för terapi av hematologiska tumörer, speciellt non-Hodgkins lymfom, där de målsökta tumörcellerna är lätt tillgängliga. ^{213}Bi produceras via en generator, $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$. ^{225}Ac har en halveringstid på tio dagar, vilket gör att ^{213}Bi , trots sin korta halveringstid, kan finnas tillgänglig på kliniken. ^{225}Ac framställs från de stora lager av radioaktivt avfall som finns i både USA och Ryssland som rester efter den stora kapprustningen med kärnvapen. Kommersiella krafter håller på att etablera sig för att kunna leverera $^{225}\text{Ac}/^{213}\text{Bi}$ -generatorer till sjukhus.

Vid behandling av solida tumörer skulle förmodligen få ^{213}Bi -atomer nå fram till tumören, utan de flesta skulle falla sönder under transporten dit. En annan alfastrålande nuklid, ^{211}At (astat), med en halveringstid på 7,2 timmar är här av större intresse. Astat är en halogen och påminner ur kemisk och biologisk synvinkel mycket om jod.

I Sverige har vi två forskningsgrupper (Göteborg och Uppsala) som arbetar prekliniskt med ^{211}At och med en klar ambition att snart komma till kliniska prövningar. ^{211}At måste produceras med en accelerator. Detta kan göras centralt på nationell nivå, då halveringstiden tillåter transport till intresserade sjukhus. För närvarande produceras den ^{211}At som används i Sverige vid en accelerator på Rigshospitalet i Köpenhamn och transporteras till Göteborg och Uppsala. Oslo har också möjlighet att producera denna radionuklid i viss omfattning. Dessa två anläggningar är för tillfället de enda som med viss regelbundenhet producerar denna radionuklid i Europa.

Acceleratorer med bättre kapacitet behöver byggas

Produktionen av ^{211}At vid acceleratorerna i Köpenhamn och Oslo är tillräcklig för preklinisk forskning. För kliniska prövningar i större omfattning måste en ändamålsenlig accelerator med bättre kapacitet byggas. Detta sker just nu i Seattle i USA, där en befintlig cyklotron byggs om för klinisk ^{211}At -produktion. Om den forskning som vi i Sverige satsar på inom detta område skall komma svenska patienter till godo måste en motsvarande utveckling ske även här.

Sverige har en mångårig tradition inom detta område. Reaktor-anläggningen i Studsvik producerar sedan 1950-talet radionuklider för medicinskt bruk och är mycket lämpad för produktion av högkvalitativ ^{177}Lu . Man har även plats för en accelerator för ^{211}At -produktion och ett lämpligt geografiskt läge för leveranser till de större sjukhusen i Norden. Acce-

leratoranläggningen i Uppsala (The Svedberg-laboratoriet), som under de närmaste åren förmodligen kommer att ändra sin inriktning från kärn-/partikelfysik mot mer tillämpad acceleratorverksamhet, är ett annat lämpligt ställe för produktion av ^{211}At .

Märkningsmetoder och farmakokinetik

Rätt val av radionuklid är viktigt för bra behandlingsresultat. Lika viktigt är det hur man kopplar radionukliderna till den målsökande molekylen, dvs den radioaktiva märkningen. Vår kunskap om hur olika märkningsmetoder påverkar upptag av radionuklider i tumörceller och i friska organ ökar ständigt. Vi vet t ex att laddade, radioaktiva kataboliter har en längre uppehållstid intracellulärt än oladdade. Positivt laddade molekyler kommer emellertid att tas upp aktivt av njurarna, vilket vid terapi kan ge risk för skador på detta organ. Speciellt viktigt är det att beakta detta vid användning av korta, tumörbindande peptider, då även små kemiska förändringar kan förändra biodistributionen dramatiskt.

Vid direkt märkning sätts den radioaktiva atomen på en lämplig kemisk struktur som ingår naturligt i den målsökande biomolekylen. Typexempel är jodmärkning av proteiner och peptider som innehåller aminosyran tyrosin. Med hjälp av ett oxidationsmedel, kloramin-T, skapas I^+ , som sedan ersätter ett väte i den aromatiska strukturen. Nackdelen är att vid nedbrytning bildas jodmärkt tyrosin, som snabbt transporteras ut ur cellen. I sköldkörteln frikopplas jodet och byggs in i sköldkörtelhormoner, vilket leder till upptag av radioaktivitet i detta organ.

För klinisk användning av radioaktiva proteiner och peptider är det idag vanligare att man använder sig av indirekt märkning. Detta gäller för båda huvudgrupperna av märkningselement, halogener och metalljoner. En mindre molekyl – här kallad pendang – som har en stabil bindning till den radioaktiva atomen kopplas via ett enkelt och mildt kemiskt steg till den biologiskt aktiva molekylen. Denna pendang kan märkas radioaktivt antingen före eller efter koppling till den biologiskt aktiva molekylen.

Små målsökande peptider märkta med radioaktiva isotoper av metaller är ett exempel på hur valet av pendang (för metaller är denna ett kelat) kan påverka den slutliga farmakokinetiken. En pendang som ger en elektriskt laddad molekyl gör att denna aktivt tas upp av njurarna, och den cirkulerande icke-bundna radioaktiviteten i blodet minskar snabbt. Vi får ett bra förhållande mellan tumörbunden radioaktivitet och bakgrundsstrålning, vilket ofta är bra vid diagnostik.

Vill man använda peptiden för terapi spelar även typen av laddning stor roll. En positivt laddad molekyl utsöndras långsamt från njurarna, vilket ger en hög koncentration av radioaktivitet under lång tid i detta organ. Vid terapi sätter absorberad dos och risk för skador på njurarna gränsen för den mängd radioaktivitet som kan ges. Är peptiden negativt laddad utsöndras den snabbt via njurarna, vilket sänker absorberad dos och förhoppningsvis gör denna molekyl mer lämpad för terapi.

Pendanger som ger oladdade molekyler kommer att öka deras fettlöslighet, vilket eventuellt leder till ökad utsöndring via lever och galla. Detta är en relativt långsam process och ger ökad bakgrundsstrålning i bukregionen vid diagnostik samt ökad stråldos till normalvävnad vid terapi.

Antikroppar har hög specificitet till receptorer men långsam kinetik, vilket försvårar den direkta användningen av relativt kortlivade radionuklider som ^{211}At ($T_{1/2} = 7,2$ timmar). Ett sätt att kringgå detta problem är att göra målsökning i två steg, t ex med avidin/biotinsystemet. Man använder då en antikropp som målsöker tumörcellens yta utan att internaliseras. På antikroppen är avidin eller streptavidin – små proteiner

ANNONS

ANNONS

ANNONS

ANNONS

Tabell II. Några målsökande proteiner av olika molekylvikt och transportegenskaper.

| | IgG | F(ab') ₂ | Fab' | Diabodies | scFv |
|--------------------------|-----------|---------------------|----------|-----------|---------|
| Molekylvikt | 150 kDa | 100 kDa | 50 kDa | 40 kDa | 20 kDa |
| HAMA | Ja | Nej | Nej | Nej | Nej |
| Upphållstid i blod T1/2 | 2–3 dagar | 1–2 dagar | 4 timmar | <4 timmar | 1 timme |
| Huvudsakligt organupptag | Lever | Lever | Njure | Njure | Njure |
| Bindningsgrad till tumör | Hög | Hög–medel | Medel | Medel | Låg |
| Bindningstid | Lång | Lång–medel | Medel | Medel | Kort |
| Utsöndringstid | Dagar | Dagar | Timmar | Timmar | Timmar |

med fyra identiska subenheter – kopplat. Konjugatet injiceras och kan under flera dagar fördela sig i kroppen så att höga koncentrationer erhålls i tumören och låga i normal vävnad. Efter lämplig tid injiceras t ex ²¹¹At-märkt biotin. Det är en liten molekyl som snabbt fördelar sig i kroppen och binder sig hårt till avidin. Vi får på detta sätt ett snabbt selektivt upptag av radionuklid i tumören. Metoden är inte enkel att använda och är fortfarande under utveckling. Ett problem är att avidin/streptavidin kan utlösa immunologiskt inducerade reaktioner hos patienten. Modifierade system testas nu för att kringgå dessa problem [7, 8].

Radioaktivt märkta antikroppar som inte binder sig till tumörceller vill man skall utsöndras så snabbt som möjligt från kroppen för att minska absorberad dos till frisk vävnad. Olika sätt att påskynda denna process prövas nu kliniskt. I Lund prövas en metod där blodet får passera via en extrakorporeal slinga, en kolonn som specifikt binder antikroppar. Ett annat system, som utvecklas i Umeå, är att injicera antiantikroppar riktade mot de cirkulerande radioaktivt märkta antikropparna. De antikroppskomplex som bildas elimineras snabbt ur blodbanan och bryts ner i det retikuloendoteliala systemet. Nedbrytningsprodukter som bildas kan sedan, beroende på hur märkningen skett, snabbt utsöndras med urinen.

Strukturer att målsöka mot

För att radionuklidterapi skall bli framgångsrik är det väsentligt att vi kan identifiera specifika receptorer i tumörceller, antigen eller andra strukturer som lämpar sig som måltavlor. Som nämnts ovan används CD-antigen idag för antikroppsbasead radionuklidterapi av lymfom. Behandling av neuroendokrina tumörer med radioaktiva somatostatinanaloger [5] är ett intressant exempel, som visar att även solida tumörer kan målsökas. Vissa tumörer hos barn, framför allt neuroblastom, behandlas också framgångsrikt med radioaktiva katekolaminanaloger. Andra framtida måltavlor i cellmembranen för behandling av solida tumörer är PSMA (prostata-specifikt membranantigen) vid prostatacancer och CEA (karcinoembryonalt antigen) vid tjocktarmscancer. Även intracellulära måltavlor kan vara av intresse när degenerativa processer (nekros eller apoptos) frisätter dessa, och ett exempel är cytokeratin i epiteliala tumörer [1].

Målsättningen är också att behandla redan uppkomna mikrometastaser, som ännu är för små för att synas vid diagnostiska undersökningar, och enskilda spridda tumörceller. Detta gäller exempelvis vid aggressiva former av adenokarcinom (bröst, prostata, tarm och ovarier), urinblåsecancer och olika former av skivepiteltumörer, sarkom och melanom samt lokalt spridda hjärntumörer.

För framtida radionuklidterapi av både solida tumörer och spridda tumörceller och med utgångspunkt i dagens kunskap är det förmodligen lämpligt att välja måltavlor som företrädesvis uttrycks i cancerceller av hög malignitet. En klass av sådana är proteintyrosinkinaser (PTK)-receptorer. Vissa av dem är receptorer för tillväxtfaktorer och klassas som onkogenprodukter. PTK-receptorer från den s k EGFR(HER)-

familjen är väl kartlagda avseende såväl struktur och funktion som överuttryck i tumörer.

Antikroppen trastuzumab (Herceptin) är ett registrerat läkemedel som binder HER2 och som har visat sig ge behandlingseffekt vid bröstcancer, speciellt i kombination med kemoterapi. Antikroppen cetuximab binder HER1 och är under slutfasen av kliniska prövningar vid skivepitelcancer. Dessa antikroppar är avsedda att ge behandlingseffekt utan radioaktivitet, men det är inte troligt att de kommer att ge bot för patienter med spridd tumörsjukdom. I princip kan man tänka sig att dessa antikroppar laddas med radionuklider för att förstärka behandlingseffekten.

Ett komplement till sådan radionuklidterapi är att använda lågmolekylära kinashämmare, dvs inhibitorer till den fosforyleringsprocess som liganden initierar. Ett exempel på sådan hämmare som prövas kliniskt är Gefitinib (»Iressa«), vilken hämmar HER1-inducerad signalering. Forskning avseende sådana hämmares förmåga att modifiera effekt av radionuklidterapi är angelägen. Vi har exempelvis i ett experimentellt system visat att Gefitinib kan öka det cellulära upptaget och retentionen av radioaktivitet [9].

Antalet måltavlor per tumörcell är en viktig parameter. Det behövs 10⁵–10⁶ receptorer eller antigener per cell för att radionuklidterapi med betastrålare av enstaka celler skall vara av intresse. Vid väsentligt lägre antal (10³–10⁴ per cell) krävs säkerligen alfastrålande nuklider för att radionuklidterapi skall bli effektiv. I större förband av cancerceller kommer cellerna att bestråla varandra, s k korseldsbestrålning. Antalet måltavlor per cell kan i detta fall vara minst en tiopotens lägre. En viktig forskningsuppgift, som ett stöd för radionuklidterapi, är att kvantitativt bestämma receptorer och antigeners mängd i tumörceller och normala celler.

Målsökande molekyler

Efter införandet av tekniken att framställa monoklonala antikroppar ökade intresset kraftigt för immunterapi. Men problem med stabilitet, immunreaktioner och dålig specificitet gjorde att monoklonalerna under lång tid fick dåligt rykte, och det har tagit mer än 25 år innan de börjar få klinisk signifikans. Nya tekniker har kommit till rätta med problemen, och man behåller idag den tumörbindande ytan från musantikropparna men byter ut resten mot humana delar (chimära och humaniserade antikroppar). Dessa antikroppar minskar risken för immunsvarsreaktioner hos patienten (HAMA-reaktioner) och möjliggör en mer effektiv terapi, eftersom den kan utövas under längre tid.

Antikroppar är relativt stora molekyler och har transporttider på flera dagar i kroppen. En strävan har varit att skala av antikropparna så mycket som möjligt utan att tappa deras målsökande funktion. Detta har resulterat i ett stort antal olika varianter som F(ab')₂ där de två kedjor som innehåller den variabla zonen kopplas till ett komplex, Fab', där bara en kedja används, samt scFv (single chain antibody variable region fragments), där bara den igenkännande delen av molekylerna används. Allt detta ger molekylerna nya fysiologiska egen-

skaper som schematiskt kan sammanfattas som i Tabell II. Peptider bestående av några få aminosyror är också lovande som målsökare. Deras penetrationsförmåga är god och industriell tillverkning relativt enkel. De har främst funnit sitt användningsområde inom radionuklid diagnostik [4], men ett flertal försök pågår för att använda även dem för radioimmunterapi (RIT) [5, 6].

Bättre behandling till jämförelsevis blygsam kostnad

Ingen använder idag 200 kV-röntgenrör för extern strålterapi, eftersom linjära accelerators ger bättre resultat. I analogi med detta gäller att optimalt resultat med radionuklidterapi nås först när man kliniskt kan använda radionuklider med goda strålningsegenskaper. Jämfört med extern strålterapi är investeringskostnaderna för radionuklidterapi blygsamma men skulle kunna förbättra behandlingen av upp till en tredjedel av alla cancerpatienter. Det är nödvändigt att strategiskt viktiga satsningar görs i tid av forskarsamhället och industrin för att tillgodose tillgänglighet till lämpliga radionuklider för utveckling av målsökande radionuklidterapi.

Hand i hand med denna utveckling finns behov av förbättrad dosplanering i samband med radionuklidterapi [12]. Intern dosimetri är mer komplex än extern, då strålkällan varierar i både tid och rum. Faktorer som t ex cellulär fördelning har också betydelse. Den tekniska utvecklingen och den ökade tillgängligheten till enfotonstomografi/datortomografi (SPECT/DT) och positronemissionstomografi/datortomografi (PET/DT) gynnar dock utvecklingen.

Det finns också ett stort kliniskt intresse för att utveckla nuklearmedicinska diagnostiska metoder. Samma accelerator som producerar nuklider för terapi kan användas för produktion av t ex positronstrålande radionuklider för radioimmun diagnostik [10, 11], vilket ger ett bättre underlag för driften av en kommersiell cyklotronanläggning.

Målsökande radionuklidterapi är en lovande metod för behandling av spridd cancersjukdom. Resultat i pågående kliniska prövningar tyder på att det är en form av behandling som kommer att öka i omfattning. Behandlingen kräver goda kunskaper om farmakokinetik, dosimetri, toxikologi, immunologisk påverkan och interstitiell penetration. Dessa frågeställningar är till stor del av samma karaktär som de som rör utveckling av substanser för immun- och genterapi. Ett gränsöverskridande samarbete mellan dessa verksamhetsgrenar är troligen nödvändigt för att stimulera utvecklingen av makromolekylär medicin. Radionuklid diagnostik med möjligheter till detaljerade farmakokinetiska studier och dosimetri framstår härvid som en viktig metod.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Carlsson J, Forsell-Aronsson E, Hietala SO, Stigbrand T, Tennvall J. Tumour therapy with radionuclides: Assessment of progress and problems. *Radiotherapy and Oncology* 2003; 66:107-17.
- Chinn P, Braslawsky G, White C, Hanna N. Antibody therapy of non-Hodgkin's B-cell lymphoma. *Cancer Immunol Immunother* 2003;52(5):257-80. URL: <http://link.springer.de/link/service/journals/00262/contents/02/00347/>
- Goldenberg DM. Advancing role of radiolabeled antibodies in the therapy of cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2003;52(5):281-96. URL: <http://link.springer.de/link/service/journals/00262/contents/02/00348/>
- Lundqvist H, Tolmachev V. Targeting peptides and positron emission tomography. *Biopolymers* 2002; 66(6):381-92.
- de Jong M, Krenning E. New advances in peptide receptor radionuclide therapy. *J Nucl Med* 2002;43(5):617-20.
- Weiner RE, Thakur ML. Radiolabeled peptides in the diagnosis and therapy of oncological diseases. *Appl Radiat Isot* 2002;57(5):749-63.

- Paganelli G, Chinol M. Radioimmunotherapy: is avidin-biotin pretargeting the preferred choice among pretargeting methods? *For. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(5):773-6. URL: <http://link.springer.de/link/service/journals/00259/contents/02/01090/>
- Goldenberg DM, Chang CH, Sharkey RM, Rossi EA, Karacay H, McBride W, et al. Radioimmunotherapy: Is avidin-biotin pretargeting the preferred choice among pretargeting methods? Against. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(5):777-80. URL: <http://link.springer.de/link/service/journals/00259/contents/02/01089/>
- Sundberg AL, Almqvist Y, Tolmachev V, Carlsson J. Treatment of cultured glioma cells with the EGFR-TKI gefitinib (»Iressa«, ZD1839) increases the uptake of astatinated EGF despite the absence of gefitinib-mediated growth inhibition. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30(5):727-9. URL: <http://springerlink.metapress.com/app/home/content.asp?wasp=1b22amytlk4jvewumma1&referrer=contribution&format=2&page=1>
- Lundqvist H, Lubberink M, Tolmachev V, Lovqvist A, Sundin A, Beshara S, et al. Positron emission tomography and radioimmunotargeting – general aspects. *Acta Oncol* 1999;38(3):335-41.
- Lubberink M, Lundqvist H, Westlin JE, Tolmachev V, Schneider H, Lovqvist A, et al. Positron emission tomography and radioimmunotargeting – aspects of quantification and dosimetry. *Acta Oncol* 1999;38(3):343-9.
- Laitinen JO, Tenhunen M, Kairemo KJ. Absorbed dose estimates for ¹³¹I-labelled monoclonal antibody therapy in patients with intraperitoneal pseudomyxoma. *Nucl Med Commun* 2000;21(4):355-60.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

About one third of all cancer develops into a spread disease that is difficult to treat. Radioimmunotherapy has during the last years proven to be of help when other therapy modalities fail in e.g. lymphomas. The development in this area is fast mainly due to substantial improvements in molecular biology and in our increasing understanding of specific receptor expressions in cancer cells. However, radionuclides used today, ¹³¹I and ⁹⁰Y, are not optimal in that sense that they emit radiation mainly suitable to treat the bulk tumor and not the single cell and micrometastases present in spread disease. The article stresses the importance that radionuclides with more suitable emission of particles like ¹⁷⁷Lu and ²¹¹At are made available for clinical research and routine.

Hans Lundqvist, Jörgen Carlsson, Lars Gedda, Vladimir Tolmachev, Ulrike Garske, Kalevi Kairemo

Läkartidningen 2004;101:1000-6

Correspondence: Hans Lundqvist, Biomedical Radiation Sciences, Rudbecklaboratoriet, SE-751 85 Uppsala, Sweden
(hans.lundqvist@bms.uu.se)