

••• nuklearmedicinska undersökningar

Professor Rimma Axelsson och sjukhusfysiker Maria Holstensson vill utveckla precisionen i diagnostiken av olika typer av cancer. Ett anslag från Lundbergs Forskningsstiftelse går nu till avancerad teknik som kan bidra till banbrytande framsteg inom precisionsmedicin.

Inom nuklearmedicin visualiseras en fysiologisk process i kroppen som man vill undersöka. De två huvudkomponenterna som gör detta möjligt är ett radiofarmakon och en nuklearmedicinsk kamera. Ett radiofarmakon består av radionuklidmärkta bärarmolekyler som injiceras i patienten. Radionukliden sönderfaller, och i den processen bildas annihilationsfotoner eller gammastrålning som kan detekteras med en Positron-Emissions-Tomografi-kamera (PET) eller gammakamera. Den bild vi får ut återspeglar den fysiologiska eller patofysiologiska process som radiofarmakonets undergått vid tiden för bildtagningen.

Här beskriver sjukhusfysiker **Maria Holstensson**, professor **Rimma Axelsson** och **Per Grybäck**, specialistläkare i radiologi och nukleärmedicin, senaste nytt inom detta högtintressanta fält.

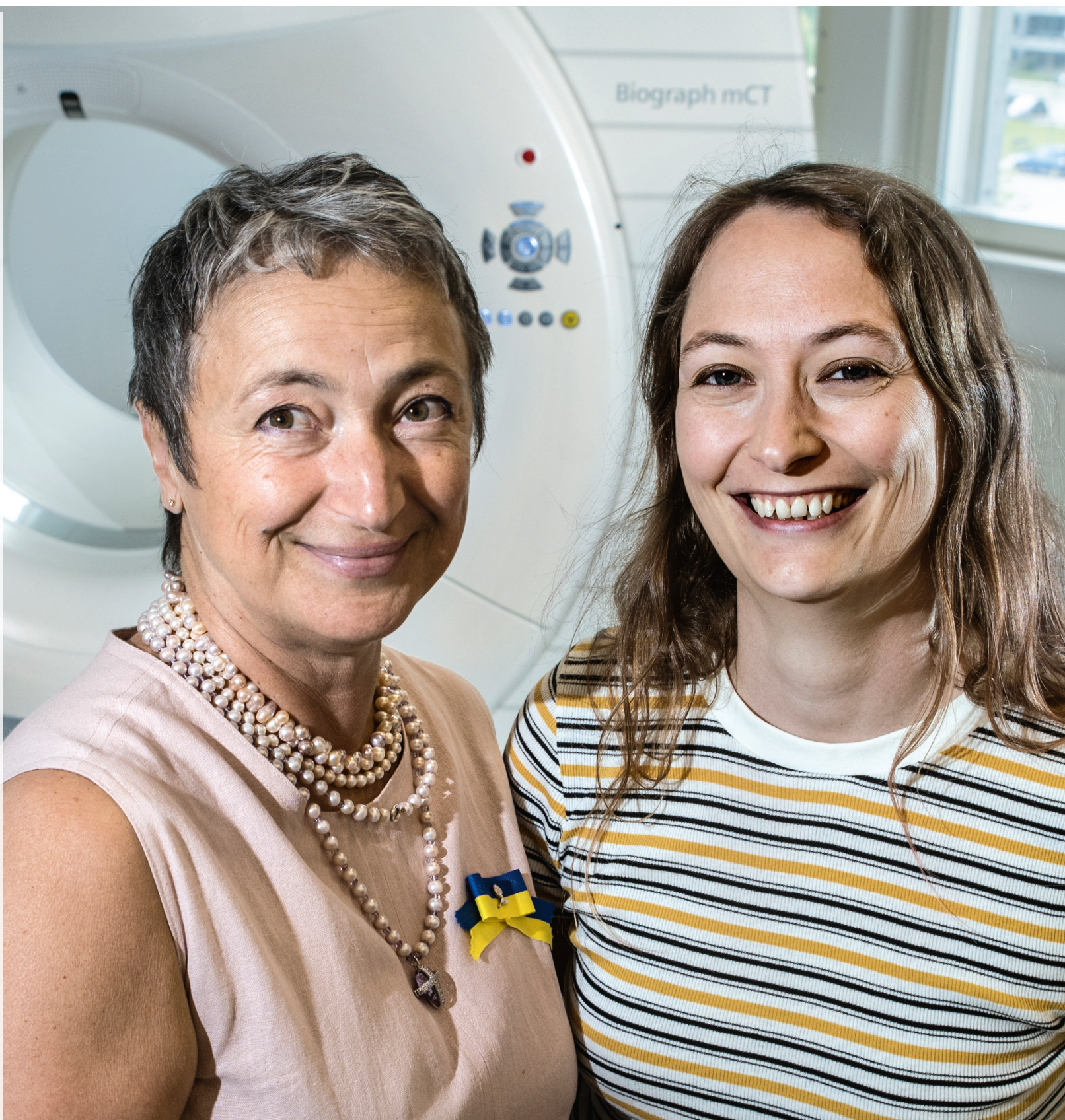
Nuklearmedicin – visualiserad

Redan idag diagnostiseras cancer med hjälp av radiofarmaka som söker sig till tumörer. Ett av de vanligaste radiofarmaka som används är ^{18}F -FDG (*fluorodeoxyglucose* märkt med radionukliden ^{18}F) som har samma upptagsmekanism som glukos. ^{18}F -FDG av-

speglar glukosmetabolismen i kroppen och kan med hög precision detektera flertalet energihungriga tumörtyper, men är också användbart för att detektera inflammatoriska tillstånd.

För tumörtyper där ^{18}F -FDG inte är känsligt används andra PET-radiofarma-

ka. Neuroendokrina tumörer är exempel på tumörer med högt somatostatinreceptoruttryck och för att diagnostisera dessa används radiofarmakonets ^{68}Ga -DOTA-TOC som söker sig till somatostatinreceptorer på cellytan. Prostataspecifikt membranantigen (PSMA) är ett trans-



precisionsmedicin

membranprotein som uttrycks starkt hos en stor andel av patienter med prostatacancer. Prostatancerdiagnostik med ^{18}F - eller ^{68}Ga -märkt PSMA ingår numera i det Nationella vårdprogrammet och erbjuds för både primärdiagnostik och recidiverande prostatacancer.

Parallellt med den diagnostik inom nuklearmedicin som drivs som klinisk rutin pågår också forskningsstudier med nya målriktade radiofarmaka. På Karolinska Universitetssjukhuset pågår för tillfället studier med nya radiofarmaka vars mål är tumörstroma, HER2-recep-

torer eller GRPR-uttryck (*Gastrin-Releasing Peptide Receptor*).

TUMÖRER RIKA PÅ STROMA

Tumörer i bukspottskörtel, magsäck och ovarier är rika på stroma. Cellerna i detta stroma blir cancerassocierade fibro-

... nuklearmedicinska undersökningar



I dagsläget är det vanligaste att man injicerar radiofarmaka i patientens blod, låter patienten vila en tid och sedan tar en bild i en PET-kamera som visar hur substansen under det tidsspännat har tagits upp i kroppen. Ett alternativ till detta är att låta patienten ligga i kameran redan vid injektionen, och samla in data kontinuerligt under en tid, det vill säga ta dynamiska bilder.

blaster (CAF) i processen för tumörutveckling och är inblandade i tillväxt, migration och progression av cancer i dessa organ. CAF uttrycker bland annat markören FAP (*Fibroblast-Aktiverande Protein*), och FAP-hämmare (FAPI) anrikas selektivt i vävnader där dess målprotein uttrycks. Tumörer som är större än ungefär 1–2 millimeter behöver stödande stroma för att kunna växa sig ännu större. Av den anledningen finns det potential för att kunna visualisera tumörer så små som omkring 3–5 millimeter med FAP-hämmarbaserade radiofarmaka, till exempel ^{68}Ga -FAPI. Eftersom det finns ett mycket lågt uttryck av FAP i andra organ, och tillfört FAPI snabbt renas från blodcirkulationen via njurarna, erhålls en hög kontrast av FAPI-upptag i tumörer vid bildtagning i PET. I tre parallella studier på Karolinska Universitetssjukhuset ska diagnostisk prestanda och kliniskt värde för ^{68}Ga -FAPI att detektera cancer i bukspottkörtel, magsäck och ovarier bestämmas.

Det finns receptorer på cancercellernas yta som ansvarar för tillväxt och

spridning av cancerceller. En av dessa är HER2 som är en del av familjen *Epidermal Growth Factor Receptors*. Överuttryck av HER2-protein i magsäckscancer, med hjälp av immunhistokemi, beskrevs först på 1980-talet. Idag analyseras HER2-överuttryck med samma teknik på prover som kräver biopsi eller kirurgiska prover. Det finns växande evidens för att HER2 är en viktig biomarkör och drivkraft för tumörgenes i bröst- och esofagscancer. Även om det finns motstridiga publikationer har vissa studier antytt att en HER2-positiv cancer är förknippad med dålig prognos och aggressiv sjukdom.

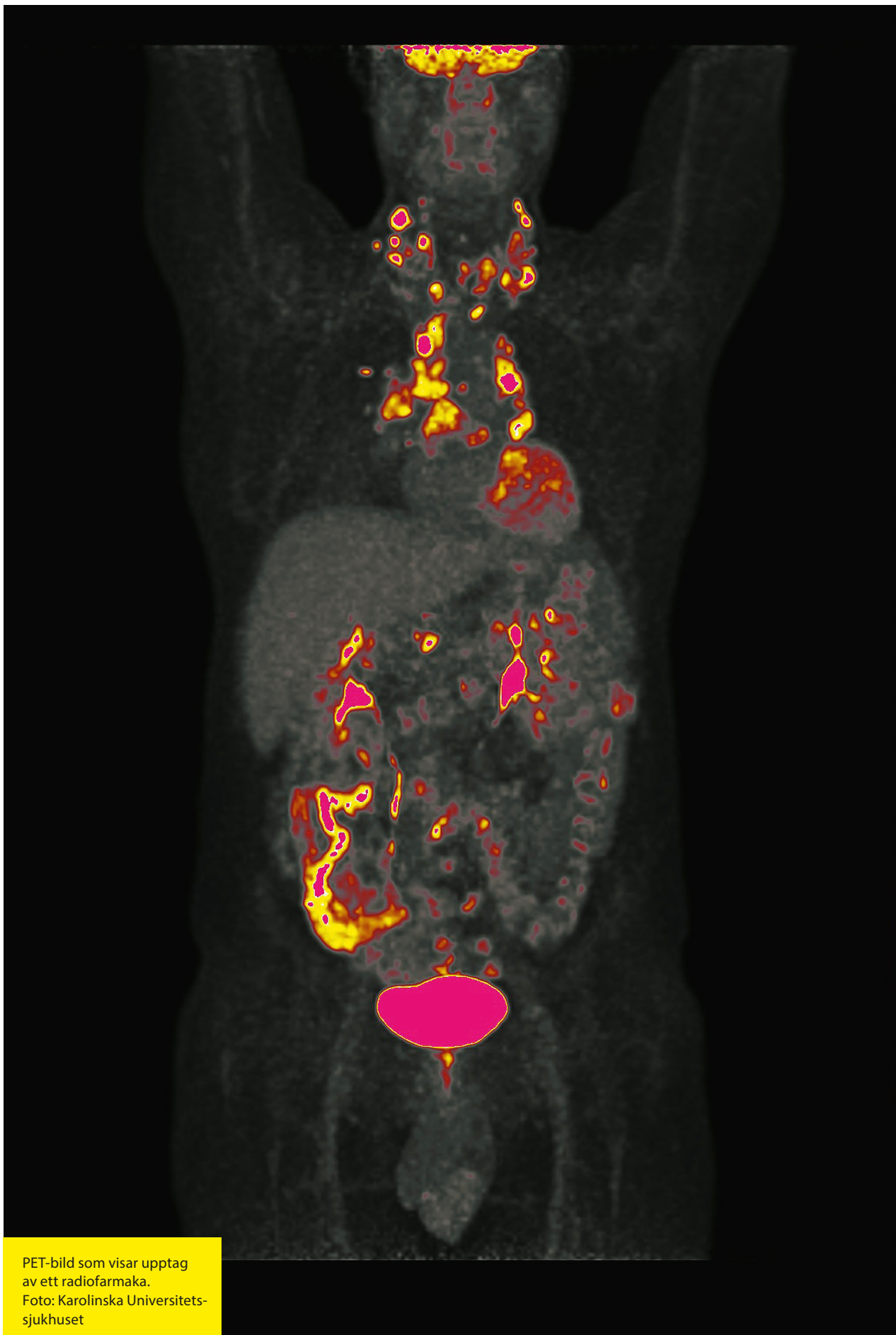
Sedan tio år tillbaka finns det mediciner som hämmar dessa receptorer och används vid behandling av flera cancerformer. De har visat sig vara väldigt effektiva, dock inte hos alla patienter. För att välja ut patienter för denna anti-HER2-behandling tas vävnadsprover vilka sedan genomgår komplicerade analyser. Det finns i dagsläget inget sätt att diagnostisera en HER2-positiv tumör utan biopsi. Vid spridd sjukdom kan

HER2-uttrycket variera mellan tumörkloner vilket är svårt att visualisera med enstaka biopsier.

På Karolinska Universitetssjukhuset påbörjades nyligen två sekventiella studier för att bedöma förekomst av HER2-uttryck med hjälp av nuklearmedicinska metoder. Affibody AB har utvecklat ABY-025, den HER2-specifika Affibody-molekylen som söker sig till HER2-uttryckande celler. Märkt med radionukliden ^{68}Ga , ska det nya radiofarmakonet ^{68}Ga -ABY-025, studeras för att utforska känsligheten och specificiteten i att bestämma HER2-status för bröst- och esofagscancer.

VIKTIGT KLINISKT VERKTYG

^{68}Ga -ABY-025-PET har potential att bli ett enastående viktigt kliniskt verktyg inom precisionsmedicin inför beslut om behandling med anti-HER2-antikroppar och vid uppföljning respektive utvärdering av denna typ av behandling. På detta sätt kan patienter slippa genomgå verkningslös behandling med onödiga biverkningar och försämrad livskvalitet.



PET-bild som visar upptag
av ett radiofarmaka.
Foto: Karolinska Universitets-
sjukhuset

Nuklearmedicin

På Karolinska Universitetssjukhuset pågår forskningsstudier med nya målriktade radiofarmaka. De bedrivs parallellt med den diagnostik inom nuklearmedicin som drivs i klinisk rutin.

Selektion av rätt patient för rätt behandling kommer att bespara sjukvården stora kostnader för icke-effektiva behandlingar med målsökande läkemedel som till exempel Trastuzumab.

Bombesin är en liten peptid som visat sig spela en viktig roll i cancer. Till bombesinreceptorfamiljen hör GRPR av vilket det finns ett överuttryck hos patienter med vissa cancertyper, däribland prostata- och bröstcancer som är de vanligaste cancerdiagnoserna bland män respektive kvinnor i Sverige. Bombesin binder med hög affinitet till GRPR. Radiofarmakonet ⁶⁸Ga-RM26 är en GRPR-antagonist under utveckling. På Karolinska Universitetssjukhuset görs nu den första dosimetri- och biodistributionsstudien av ⁶⁸Ga-RM26 hos människor, med målet att se radiofarmakonets fördelning i kroppens organ samt se deras

upptag i tumörer som härstammar från prostata- och bröstcancer.

Ovan nämnda studier är bara några exempel på hur radiofarmaka blir mer och mer upptagsspecifika. Forskningen om nya radiofarmaka går med väldigt fart, med mer individanpassad diagnostik som följd. Nuklearmedicin är en viktig part i läkemedelsprövningar, där man med dessa undersökningar kan studera vilken effekt en behandling haft. Nuklearmedicin erbjuder också underlag för att effektivt selektera patienter för onkologisk behandling. Detta medför en högre precision vid val av terapi och minskar risken för att patienter får en suboptimal behandling till gagn för både patient och sjukvårdsekonomi.

FÄRRE BIVERKNINGAR

Nuklearmedicin en viktig part i terapier

med radionuklider (radionuklidterapi). Radiofarmaka är vid terapier märkta med radionuklider som deponerar mer energi i vävnaden än de diagnostiska radionukliderna men har samma upptagsmekanism i kroppen. Radionuklidterapi ger en lokal molekylär strålbehandling med mycket kort räckvidd på några millimeter så att friska vävnader inte skadas. Utöver en riktad behandling – jämfört med systemiskt verkande läkemedel – kan det också medföra färre biverkningar och lägre kostnader för vården.

Vanligen utförs först en undersökning med den diagnostiska varianten av radiofarmakonet för att avgöra om tumören är lämplig för radionuklidterapi, så kallad theranostics. Exempel på radionuklidterapi är ¹⁷⁷Lu-Lutathera som används för behandling av neuroendo-

krina tumörer och ¹³¹I-mIBG som används för att behandla barn med neuroblastom.

Ytterligare en radionuklidbehandling som utförs på Karolinska Universitetssjukhuset är ⁹⁰Y-SIRT. I denna behandling går en interventionist in i det blodkärl som försörjer en tumör i levern och injicerar små resinsfärer fyllda med radionukliden ⁹⁰Y. Dessa fastnar i kapillärerna som blodförsörjer tumören och ger en lokal strålbehandling.

Dessa tre terapeutiska radiofarmaka kan, utöver sina strålbehandlande egenskaper, användas för att få bilder av var upptaget är. Detta gör att man i realtid kan beräkna hur stor stråldos som tumören och övriga organ erhåller och ta beslut om fortsatta behandlingar.

Även inom radionuklidterapi och dosimetri bedrivs forskning på Karolinska Universitetssjukhuset. Under 2023 kommer ¹⁷⁷Lu-PSMA godkännas för behandling av utvalda fall av prostatacancer och pågående multicenterstudier kommer, om de visar positivt resultat, ligga till grund för utökade indikationer och fler patienter kan då erbjudas behandling.

Den vanligaste bildtagningen med PET-kameror är så kallad statisk helkroppsskanning som startar vid en specifik tidpunkt efter injektion av ett radiofarmakon. Det är klinisk praxis att en helkroppsskanning med ¹⁸F-FDG startas 60 minuter efter injektion vilket man av erfarenhet vet ger en bra relation mellan upptaget i tumör och upptaget i blodomloppet och andra organ. Under de 60 minuter som upptaget sker i kroppen ligger patienten i ett vilrum i väntan på undersökningen. Vid en ¹⁸F-FDG-helkroppsskanning sker bildinsamlingen stegvis eller svepande över hela kroppen och det tar ungefär 10–14 minuter beroende på patientens längd och vilka organ man vill ha med. Vid en statisk PET-insamling får man tredimensionella (3D) bilder av radiofarmakonets upptag i kroppen vid en specifik tidpunkt.

I en dynamisk PET-bildtagning ligger patienten i kameran redan vid injektionstillfället och man samlar kontinuerligt in data över ett och samma område vars storlek bestäms av kamerans axiella bildfält. En dynamisk insamling gör det möjligt att studera radiofarmakonets upptag i olika organ som är med i bild-

fältet över tid. Vid en dynamisk PET-insamling får man fyrdimensionella (4D) bilder av radiofarmakonets omfördelning i kroppen som funktion av tid.

SVAR PÅ KVANTITATIVA FRÅGOR

Mängden information som kan utvinnas ur statiska PET-bilder är mindre än den som man kan utvinna ur dynamiska bilddata. En statisk bildtagning kan ge svar på vilken aktivitetskoncentrationen är i organ och lesioner vid den givna tidpunkten för bildtagning. Med dynamisk bilddata möjliggörs *kinetisk* analys vilket kan ge svar på kvantitativa frågor av slaget "hur många receptorer för bärarmolekylen finns det i en volym av en vävnad?", "vad är *tillströmningshastigheten* av bärarmolekylen i vävnaden?" eller "vad är *upptagshastigheten* av bärarmolekylen i vävnaden?" Kinetiska modeller för bärarmolekylerna öppnar upp för fler möjligheter att utforska informationen som vi får från bildinsamlingen. Syftet med den kinetiska modellen är att definiera förhållandet mellan mätbara data och de fysiologiska eller patofysiologiska parametrar som påverkar bärarmolekylens upptag och metabolism i en lesion.

Kinetiska modeller för PET kan vara mer eller mindre komplicerade. Genom att jämföra den kinetiska modellen med den uppmätta dynamiska PET-datan kan man utvinna information om till exempel receptorbindning eller upptagshastighet. Det som alla kinetiska modeller har gemensamt är att man behöver en *inmatningsfunktion*. Den mest noggranna inmatningsfunktionen man kan använda är en direkt uppmätt blodkurva som anger koncentrationen av radiofarmakon i arteriell blodplasma. För att få denna information behöver man kontinuerligt (1) mäta radioaktiviteten i ar-

teriellt blod, (2) veta hur stor andel av radioaktiviteten i blodet som finns i blodplasman och (3) veta hur stor andel av radiofarmakon i blodplasman som metaboliserats.

Denna typ av blodanalys för att få fram en inmatningsfunktion är resurskrävande. Det är svårt att inkludera alla dessa insatser i stora studier på samtliga patienter. Därför vill man arbeta fram en förenklad inmatningsfunktion som fungerar på gruppnivå och som helst inte är invasiv. Man kan till exempel uppskatta aktiviteten i blodet med bilderna – om man har tillräckligt stora blodkärl med i bildfältet. Dock så måste förenklade metoder för att uppskatta inmatningsfunktionen *valideras* för nya radiofarmaka.

NYTT METABOLITLABB BYGGS UPP

Karolinska Universitetssjukhuset tilldelades nyligen forskningsmedel från Lundbergs Forskningsstiftelse samt Region Stockholm som har investerats i utrustning som behövs för att kunna bestämma hur nya radiofarmaka metaboliserar i blodet över tid. Viktiga komponenter i denna maskinpark inkluderar bloddragningsmaskin, gammaräknare, vätskekromatograf och radiodetektor. Om allt går som planerat så kommer det nya metabolitlabbet startas upp under 2023.

Det är av oerhört stort värde att det utvinns så mycket information som det bara går ur den bildtagning som förs med nya och kommande radiofarmaka. Den nya maskinparken möjliggör för kinetiska modeller som potentiellt kan erbjuda parametrar som är av prediktivt värde för patienterna. Detta kommer bli ett mycket värdefullt steg mot precisionsmedicin.

MARIA HOLSTENSSON, SJUKHUSFYSIKER,
SPECIALIST, PHD, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
MARIA.K.HOLSTENSSON@REGIONSTOCKHOLM.SE



RIMMA AXELSSON, PROFESSOR, LÄKARE, SPECIALIST,
PHD, KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET, RIMMA.
AXELSSON@KI.SE



PER GRYBÄCK, LÄKARE, SPECIALIST, PHD,
KAROLINSKA UNIVERSITETSSJUKHUSET,
PER.GRYBACK@REGIONSTOCKHOLM.SE



FOTO: BOSSE JOHANSSON