

Marko Seppänen, Peter J. Boström, Heikki Minn ja Jukka Kemppainen

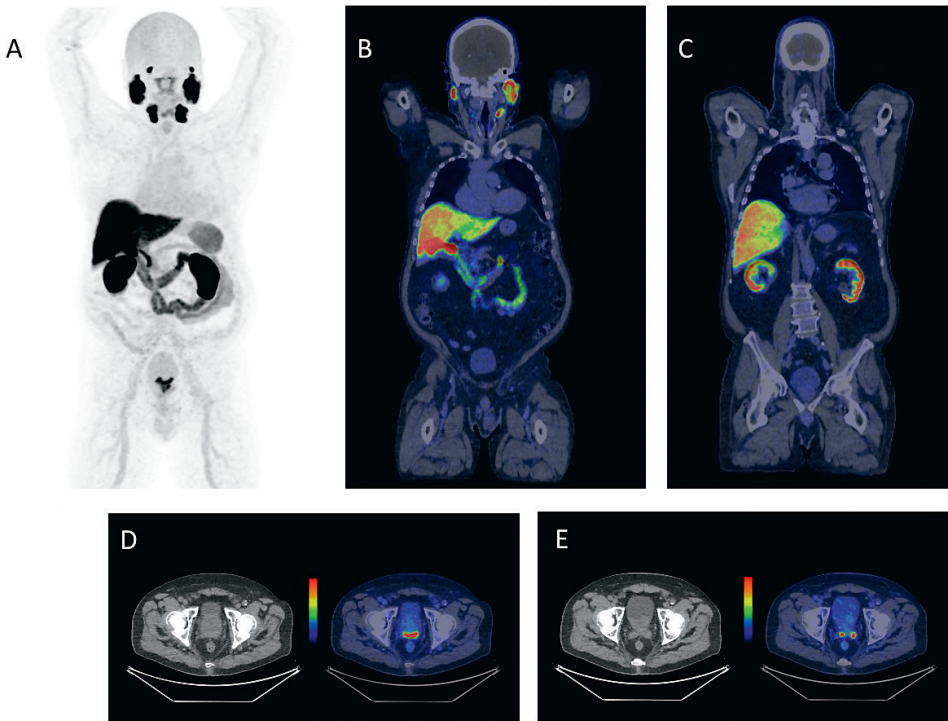
## Eturauhassyövän entsyymikuvantaminen PET-menetelmällä

Eturauhassyövän PET-kuvantamisessa on käytetty eri merkkiaineita. Uusi prostataspesifinen merkkiaine (PSMA) on korvannut lähes kaikki aiemmin käytetyt PET-merkkiaineet. PSMA tarjoaa uusia mahdollisuuksia taudin levinneisyyden selvittelyyn ja uusiutumien toteamiseen hyvin pienillä PSA-arvoilla. Näiden lisäksi PSMA:n sopivia käyttöaiheita ovat esimerkiksi oligometastaattisen taudin tunnistaminen ja systeemihoidon tehon seuranta. Menetelmän haasteena ovat usein esiintyvät hyvin pienet luustokertymät (maxSUV < 10 g/ml), jotka eivät suurimmassa osassa tapauksia edusta etäpesäkkeitä eikä anatomista vastinetta ole. Toisaalta eturauhassyövän heterogeenisuus selittää, miksi yhdellä PET-merkkiaineella kaikki etäpesäkkeet eivät ole tyypillisen aktiivisia tai välttämättä todettavissa lainkaan.

**E**turauhassyöpä on miesten yleisin syöpä Suomessa. Primaarikasvaimen paikallislevinneisyys määritetään magneettikuvauksella (MK), ja tällä hetkellä suositusten mukaan suuren riskin eturauhassyöpäpotilaan levinneisyysselvitykset on tehtävä luuston gammakuvauksella ja vartalon tietokonetomografialla (TT). Nämä menetelmät eivät kuitenkaan ole tunnetusti herkkiä näyttämään etäpesäkkeistä eturauhassyöpää. Positroniemissiotomografia (PET) on ollut vähäisessä käytössä eturauhassyövässä aina viime vuosiin asti, koska hyviä ja herkkiä merkkiaineita syöpäkuudoksen havaitsemiseksi ei ole ollut saatavilla. Vuoden 2018 alusta kaikissa Suomen PET-keskuksissa on ollut mahdollisuus käyttää uuden sukupolven <sup>18</sup>F-leimattua prostataspesifistä membraaniantigeenimerkkiainetta (PSMA), joka on osoittautunut melko herkäksi ja spesifiseksi merkkiaineeksi näyttämään levinnyt tauti. Eturauhassyövän PSMA-PET-TT-kuvauksen nousu nopeasti yhdeksi tavallisimmista kuvausaiheista, vaikka tutkimusnäyttö tämän molekyylin eduista ja rajoitteista on varsin tuoretta.

### Aiemmin käytetyt PET-merkkiaineet eturauhassyövässä

Eturauhassyövän PET-kuvantamisessa on tutkittu monia merkkiaineita, jotka ovat perustuneet eturauhassyövän aminohappo- tai lipidiaineenvaihdunnan lisääntymisen osoittamiseen. Näiden suurimpana ongelmana on riittämätön herkkyys tunnistaa taudin uusiutuminen biokemiallisen etenemisen jälkeen pienillä PSA-pitoisuuksilla. Eturauhasen hyvänlaatuista liikkakasvua ei myöskään ole pystytty luotettavasti erottamaan syövästä näillä merkkiaineilla. Tämän vuoksi ne eivät koskaan saavuttaneet laajaa hyväksyntää kliiniseen käyttöön. Syöpätaudeissa kaikkein käytetyin merkkiaine on <sup>18</sup>F-fluorideoksiglukoosi (FDG). Tämä ei kuitenkaan sovellu eturauhassyövän kuvantamiseen, vaikka se näyttää vaihtelevasti huonosti erilaistuneen eturauhassyövän. Ennen PSMA:n esittelyä luopaavimmat tulokset raportoitiin muun muassa <sup>11</sup>C/<sup>18</sup>F-koliinilla, <sup>11</sup>C-asetaatilla ja <sup>18</sup>F-flusikloviinilla (FACBC) (1). <sup>68</sup>Ga-bombesiinista (gastriinia vapauttava peptidireseptori) on hyvin vähän tutkimusnäyttöä etenkin levinneen

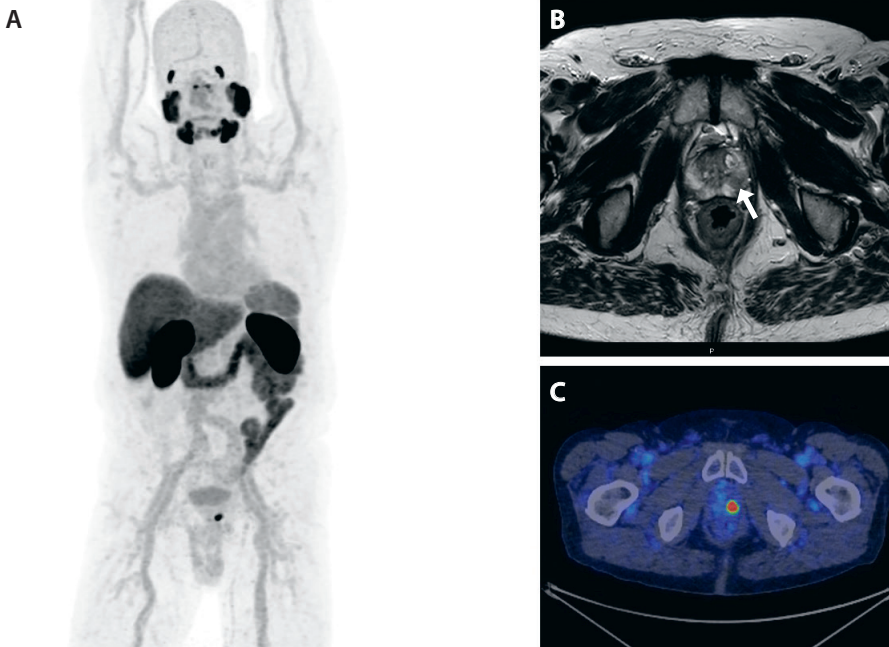


**KUVA 1.** Eturauhassyövän levinneisyys selvitys ja  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET-TT. 76-vuotiaan miehen PSA nousi seurannassa lukemaan 13 ng/ml kaksi vuotta aiemmin virtsankulkuvaikeseurauksen takia tehdyn TUIP-toimenpiteen jälkeen ja päädyttiin ottamaan koepalat, joista löytyi molemmista lohkoista Gleason 4+5=9 eturauhassyöpä. PSMA-PET-kuvauksessa tyypilliset fysiologiset kertymät sylkirauhasissa, maksassa, sappirakossa, ohutsuolessa ja munuaisissa (A, B ja C). Eturauhasen molempien lohkojen alueella PSMA-kertymä, jonka SUVmax 23,5 g/ml (D) ja selkeä leviäminen molempiin seminaalivesikkeleihin (E). Ei laajempaa levinneisyyttä. Luuston gammakuvaus ja vartalon TT-kuvaus olivat myös negatiivisia taudin leviämisen suhteen.

taudin kuvantamisessa. Omien kokemustemme perusteella  $^{68}\text{Ga}$ -bombedsiini näyttää hyvin tarkasti primaarikasvaimen, mutta luustoetäpesäkkeiden osoittamisessa merkkiaine ei ole riittävän herkkä syövän edettyä kastroatioresistenttiin vaiheeseen (2). Luustohakuinen  $^{18}\text{F}$ -natriumfluoridi (NaF) -merkkiaine on sen sijaan herkkä osoittamaan luustoetäpesäkkeet eturauhassyövässä. Tämän herkkyys ja tarkkuus on samaa luokkaa kuin koko kehon magneettikuvauksen (3). Ongelmana on luuston gammakuvaukseen verrattava tarkkuuden puute, mutta yhdistettynä TT-kuvaukseen degeneratiiviset ja hyvänlaatuiset muutokset voidaan helposti tunnistaa anatomisessa ohjauksessa.  $^{18}\text{F}$ -NaF ei ole kuitenkaan saavuttanut merkittävää suosiota eturauhassyöpää hoitavien lääkkeiden keskuudessa, koska sen antama lisäinformaatio gammakuvaukseen nähden harvoin muuttaa potilaan hoitoa.

## Eturauhassyöpä ja PSMA

PSMA on solukalvolla sijaitseva entsyymaattinen transmembraaniproteiini. Eturauhassyöpien primaarikasvaimista ja etäpesäkkeistä noin 98 % ilmentää tätä entsyymiä, jonka määrä lisääntyy taudin erilaistumisasteen heikentyessä (4–6). Käytännössä tämä tarkoittaa sitä, että PET-menetelmällä Gleasonin luokituksen alle arvon 3+4=7 kasvaimet kuvautuvat selvästi heikommin (maxSUV, maximal standardized uptake value -arvot < 10 g/ml) kuin suuren riskin taudit (SUVmax > 10 g/ml) (7). Isotopilla leimattu PSMA on solukalvolla sijaitsevan PSMA:n kohdemolekyylillä ja tämän estäjä. Entsyymiä esiintyy eturauhasen lisäksi ganglioissa, sylkirauhasissa, maksassa, pernassa, ohutsuolessa ja munuaisten proksimaalisissa tubuluksissa (KUVA 1). Erityisesti  $^{18}\text{F}$ -PSMA 1007 -molekyylillä erittyy hepatobiliaarista reittiä ja näkyy



**KUVA 2.** Eturauhassyövän levinneisysselvitys ja  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET-TT. (A) 65-vuotiaan miehen PSA oli 5,5 ng/ml ja koepaloista löytyi vasemmalta Gleason 4+3=7 eturauhassyöpä. (B) Vasemmassa lohkoissa T2-painotteisessa magneettikuvassa nähdään niukkasignaalinainen 1,1 cm kokoinen PIRADS IV -luokan muutos. (C) PSMA-PET-kuvauksessa eturauhasen vasemmassa lohkoissa todetaan fokaalinen kertymä, joka sopii primaarikasvaimeksi, jonka SUVmax 22 g/ml. Ei laajempaa levinneisyyttä.

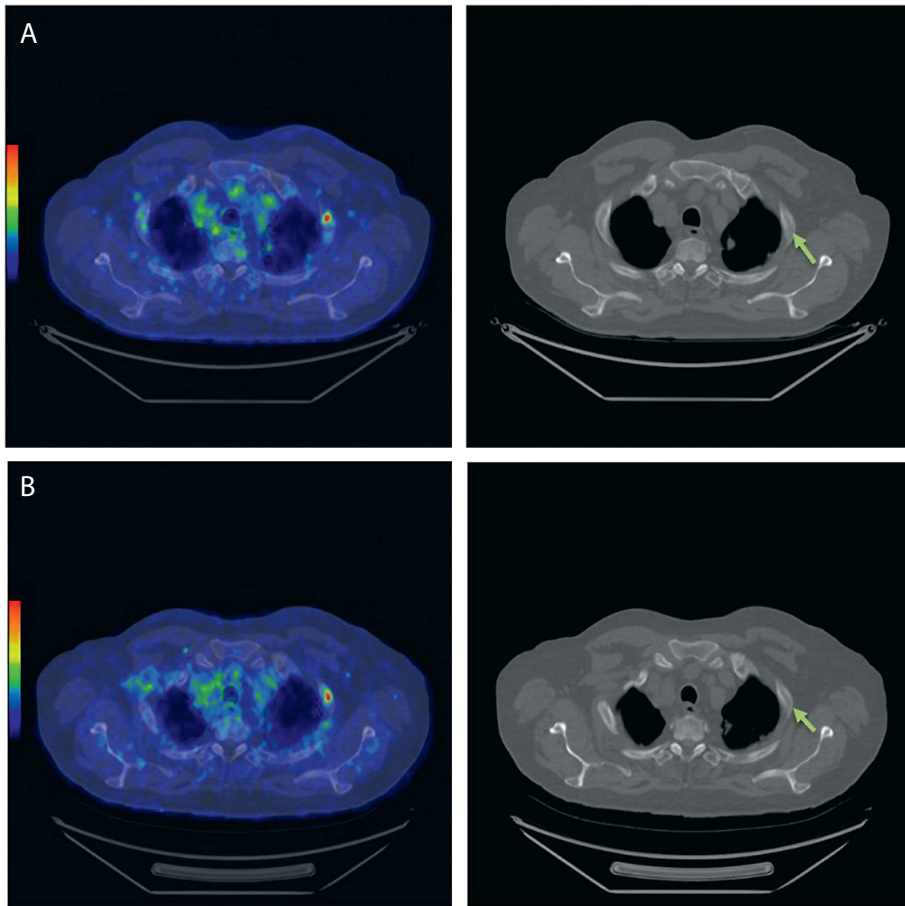
PET-kuvauksessa kertymänä myös sappirakossa ja sappiteissä.

PSMA-kohdemolekyylillä on yritetty kuvantaa jo reilut 30 vuotta sitten gammakameroilla. Vuonna 1996  $^{111}\text{In}$ -leimattu PSMA:n vastaine kabromabipentetidi sai Yhdysvaltain lääkevalvontaviranomaisen (FDA) hyväksynnän suuren riskin eturauhassyöpäpotilaiden kuvantamiseen yksifotoniemissiotomografialla (SPECT), mikäli kliininen epäily etäpesäkkeisestä taudista on huomattava. Radioleimattun yhdisteen käyttö gammakuvauksessa jäi kuitenkin vähäiseksi, koska syöpäkudoksen kertymäsuhde taustaan oli tuolloin käytössä olleella molekyylillä sekä menetelmällä huono ja löydösten tulkinta oli vaikeata ennen fuusiokuvantamisen aikakautta.

### 68-Gallium-PSMA-positroniemissiotomografia

Vuonna 2013 julkaistiin ensimmäiset potilaskuvaukset  $^{68}\text{Ga}$ -leimattulla PSMA-11-merkki-

aineella N,N-bis(2-hydroksibentsyyli)etyleenidiamiini-N,N-dietikkahappo, ja ne olivat erittäin vaikuttavia (8). Hyvin pienet imusolmukke- ja luustoetäpesäkkeet näkyivät selkeästi.  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-11-PET-TT:n käyttö yleistyi maailmalla nopeasti, ja tällä molekyylillä on eniten tutkimusnäyttöä eturauhassyövän PET-kuvantamisessa. Erityisesti imusolmukkeiden ja luuston mutta myös viskeraalielinten etäpesäkkeet voidaan todeta suurella herkkyydellä ja tarkkuudella ennen hoitojen aloittamista ja myös taudin uusiutumisen yhteydessä hyvin pienillä PSA-pitoisuuksilla eri hoidon vaiheissa (0,2–2 ng/ml) (1,9,10). Tämä oli läpimurto eturauhassyövän PET-kuvantamisessa. Merkkiaineen käyttöä primaarikasvaimen paikallisleviämisen toteamisessa rajoitti kuitenkin sen voimakas erittyminen virtsaan. Tällä molekyylillä aloitettiin PSMA-PET-kuvaukset Suomessa vuonna 2015 Helsingissä. Gallium-generaattorilla tuotetut  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-erät mahdollistavat ainoastaan muutamien potilaiden (1–3) kuvaukset yhdellä kertaa. Lisäksi 68-Galliumin lyhyehkö



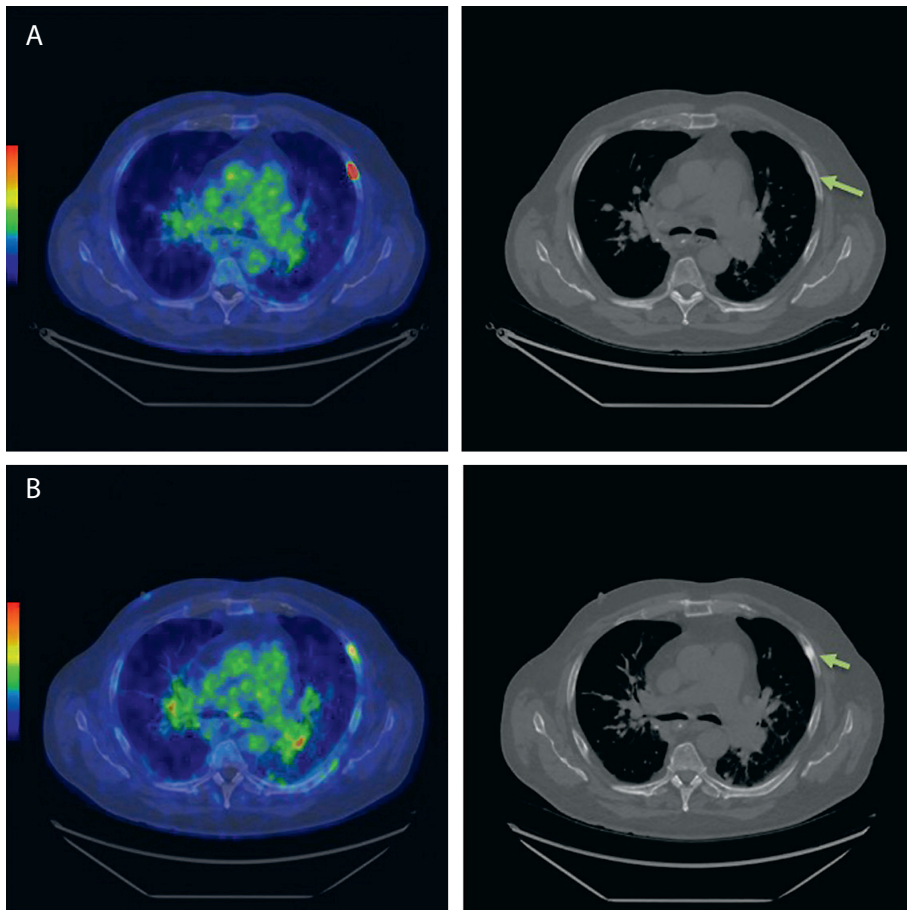
**KUVA 3.** Hennot kylkiluukertymät ovat diagnostinen haaste eturauhassyövän  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET-TT-tutkimuksessa. (A) Tässä tutkittavalla (Gleason 3 + 4, PSA 24 ng/ml) on vasemmalla kylkiluussa nro 2 hento selkeä kertymä ennen hoitojen aloitusta tehdyssä PET-kuvauksessa, jonka SUVmax on 6,4 g/ml, anatomisesti ei selittävää TT-kuvissa. Tutkittavalla todettiin selkeästi luustoon levinnyt tauti (muualla kylkiluissa ja lantiossa 7 etäpesäketä, joissa max SUV >10 g/ml) ja siten hänelle ei annettu paikallista sädehoitoa (TT normaali, luuston gammakuvauksessa todettiin kaksi kylkiluukertymää). (B) Kymmenen kuukautta myöhemmin dosetakselihoidon jälkeen suoritettiin vastekuvauksena  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET-tutkimus, jossa kylkiluun nro 2 kertymä oli lähes ennallaan (SUVmax 6,0 g/ml). PSA oli laskenut arvoon 1,6 ng/ml mutta TT-kuviin ei kehittynyt skleroosia, joka olisi varmistanut metastaasin. Samalla tutkittavalla todettiin kaikissa muissa luustoetäpesäkkeissä selkeä lasku merkkiaineaktiivisuudessa, TL-PSMA-arvo (29) laski 76 % ja skleroosin kehittyminen TT-kuviin. Kuvassa näkyvä hento kylkiluukertymä saattaa siten edustaa hyvänlaatuista löydöstä.

puoliintumisaika (68 minuuttia) rajoittaa tuotteen toimittamista niihin keskuksiin, joissa ei ole omaa merkkiainetuotantoa.

### Fluori-18-PSMA-positroniemissio-tomografia

Eturauhassyöpöpotilaita on paljon, ja tämän vuoksi lähdettiin kehittämään 18-fluori-leimattuja PSMA-molekyylejä. Näin pystytään tuottamaan suurempia merkkiaine-eriä, jotka

riittävät useammille potilaille, ja toimittamaan niitä kaupallisesti PET-keskuksiin, joilla ei ole omaa radiokemian tuotantoa. Ensimmäisen sukupolven  $^{18}\text{F}$ -leimattu PSMA-molekyyli oli N-[N-[(S)-1,3-dikarboksipropyli]karbamoyyli]-4-[ $^{18}\text{F}$ ]fluoribentsyyli-L-kysteini (DCFBC). Tämä esiteltiin jo vuonna 2008 ja ensimmäiset kokemukset potilaiden kuvauksista raportoitiin vuonna 2012. Tällä saatiin hyviä alustavia tuloksia eturauhassyövän kuvantamisessa (11). Uuden sukupolven  $^{18}\text{F}$ -PSMA-molekyylit ( $^{18}\text{F}$ -



**KUVA 4.** (A) Vasemmalla kylkiluussa nro 4 intensiivinen PSMA-kertymä (max SUV 38,5 g/ml) samalla potilaalla kuin kuvassa 3 ennen hoitojen aloitusta, ei anatomisesti selittävää. (B) Vastekuvauksessa kymmenen kuukautta myöhemmin saavutettu hyvä osittainen biokemiallinen vaste, SUVmax 5,4 g/ml ja kehittynyt skleroottinen muutos TT-kuviin varmistaen metastaasin.

DCFPyL,  $^{18}\text{F}$ -PSMA 1007) ovat kuitenkin vakiintumassa kliiniseen käyttöön. Niillä on merkittävästi parempi affiniteetti PSMA:han kuin DCFBC:llä (12,13). Niiden herkkyys löytää luusto- ja pehmytkudosetäpesäkkeitä on selkeästi parempi kuin perinteisten kuvantamismenetelmien (1). Suomessa on käytössä  $^{18}\text{F}$ -PSMA 1007.

### Opettele tuntemaan uusi merkkiaine

$^{18}\text{F}$ -PSMA-PET-merkkiaine ei suinkaan ole spesifinen eturauhassyövälle, vaikka sen nimi niin antaa ymmärtää. Merkkiainetta kertyy voimakkaasti tiettyihin normaalikudoksiin (KUVAT 1 ja

2); sylkirauhasiin, munuasiin, maksaan, pernaan ja suolistoon (14). Yleensä virtsaan erittyy hyvin vähän  $^{18}\text{F}$ -PSMA 1007 -merkkiainetta, joskin se voi potilaiden välillä hieman vaihdella. Monet hyvänlaatuiset ja hyvin monet muut syöpäkasvaimet kuin eturauhassyöpä kuvautuvat positiivisina PSMA:lla (14–17). Tosin näiden kasvaimien kertymät ovat tavallisesti vähäisiä verrattuna tyypillisiin suuren riskin etäpesäkkeisiin (TAULUKKO 1). Lisäksi vähäisiä kertymiä todetaan infektioissa ja tulehdusmuutoksissa (sarkoidoosi, reaktiiviset imusolmukkeet muun muassa kainaloissa ja nivusissa). Yleensä degeneratiiviset luostomuutokset eivät merkittävästi kerää tätä merkkiainetta. Gangliot pään ja kaulan alueella, keliakarungon seudussa

**TAULUKKO 1.** Esimerkkejä hyvänlaatuisista muutoksista ja muista kuin eturauhasperäisistä syövästä, jotka voivat olla positiivisia PSMA-kuvantamisessa. Yleensä vähäinen kertymä (SUVmax < 10 g/ml).

Pahanlaatuiset	Hyvänlaatuiset	Muut
Munuaissyöpä <sup>1</sup>	Hemangiooma	Reaktiiviset imusolmukkeet
Keuhkosityöpä <sup>1</sup>	(luu, perna, maksa)	(kainalot, keuhkohilukset, nivuset)
Glioomat <sup>1</sup>	Meningeooma	Gangliot
Neuroendokriininen karsinooma <sup>1</sup>	Pagetin tauti	Gynekomastia
Sylkirauhasten karsinooma <sup>1</sup>	Schwannooma <sup>1</sup>	Keuhkoinfektio
Paksu- ja peräsuolisyöpä	Kilpirauhasen adenoomat	Asbestoosi
Mahasyöpä	Fibroottinen dysplasia	Ateroskleroottiset valtimot
Rintasyöpä	Neuroendokriininen kasvain	Sarkoidoosi
Imukudossyöpä	Lisäkilpirauhasen adenooma	Murtumat
Sarkooma	Lisämunuaisen ademooma	Degeneratiiviset luustomuutokset
Nielusyöpä		Suolistodivertikkeli
Rakkosityöpä		
Myelooma		

<sup>1</sup> Raportoitu myös korkeampia SUVmax-arvoja kuin 10 g/ml

ja ristiluun edessä keräävät usein merkkiainetta. Yleensä ne on helppo erottaa anatomian perusteella imusolmukkeista TT-kuvissa. PSMA-kuvauksissa todetaan usein myös vähäaktiivisia paikallisia luustokertymiä erityisesti kylkiluissa (SUVmax usein < 10 g/ml), joista osa voi edustaa metastasointia. Suurin osa näistä on kuitenkin hyvänlaatuisia muutoksia ilman anatomista vastinetta (KUVA 3). Tämä on tällä hetkellä suurin PSMA-PET-tutkimuksen tulkinnan haaste, koska siihen liittyy yli diagnostiikan ja väärin positiivisten tulosten riski. Selkeä suuren riskin eturauhassyövän luustoetäpesäke on hyvin aktiivinen, ja seurannassa kehittyä anatomisen skleroottinen vaste TT-kuviin (KUVA 4). Eturauhassyövän osteoblastiset, lyttiset ja luuytimen etäpesäkkeet näkyvät hyvin PSMA-merkkiaineella, vaikka osteoblastisiin luustoetäpesäkkeisiin voi liittyä intensiteetiltään hyvin heikkojakin kertymiä (18). Eturauhassyöpä on primaarikasvaimen ja etäpesäkkeiden osalta hyvin heterogeeninen tauti. Viskeraalielinten ja imusolmuke-etäpesäkkeiden kertymät voivat joskus olla hyvinkin alhaisia tai jäädä jopa näkymättä tällä merkkiaineella. Maksan suuri fysiologinen tausta-aktiivisuus voi vaikeuttaa eturauhassyövässä harvinaisten maksaetäpesäkkeiden diagnostiikkaa erityisesti <sup>18</sup>F-PSMA-1007-merkkiaineella. Kasvaimen heterogeenisuus selittää, miksi yhdellä PET-merkkiaineella

kaikki etäpesäkkeet eivät ole tyypillisen aktiivisia tai välttämättä todettavissa lainkaan.

### Milloin <sup>18</sup>F-PSMA-PET-TT-tutkimus on aiheellinen?

TAULUKOSSA 2 on esitetty PSMA-PET-TT-tutkimuksen käyttöaiheita. Erityisesti uutta on PSMA-PET-tutkimuksen mukaantulo suuren riskin eturauhassyövän levinneisyyselvityksiin (9,19,20), lisäksi primaarikasvain on tässä ryhmässä selkeästi havaittavissa (SUV max yleensä > 10 g/ml) (7).

Meta-analyysin perusteella <sup>68</sup>Ga-PSMA-PET muuttaa eturauhassyöpäpotilaiden hoitoa noin 50 %:ssa tapauksista (21). Eturauhassyövän primaarikasvaimen levinneisyyden arviointi tapahtuu yleensä luotettavasti multiparametrillä magneettikuvauksella ja PET-kuvauksen hyöty pienen ja kohtalaisen riskin taudissa on vähäinen. <sup>18</sup>F-PSMA-PET-TT/MK tarjoaa kuitenkin erinomaisen mahdollisuuden käyttää molempien menetelmien tietoa kuratiivisista leikkausta tai ulkoista sädehoitoa suunniteltaessa suuren riskin taudissa, jossa usein todetaan TT- tai gammakuvauksessa näkymättömiä etäpesäkkeitä imusolmukkeissa tai luustossa (KUVA 5).

Paikallisleviämisen arvioinnissa helpottaa se, että <sup>18</sup>F-leimattu merkkiaine ei juuri erity virt-

## TAULUKKO 2. PSMA-PET:n käyttöaiheet.

Levinneisyys selvittely suuren riskin eturauhassyövässä
Taudin uusiutumisen toteaminen, kun PSA-pitoisuus on pieni (<1,0 ng/ml)
Kohdennetun sädehoidon suunnittelu, etäpesäkkeitä enintään viisi
Valikoiduilla potilailla ennen uusien hoitojen aloitusta ja hoitovasteen seuranta
Soveltuvuus radioisotooppihoitoon

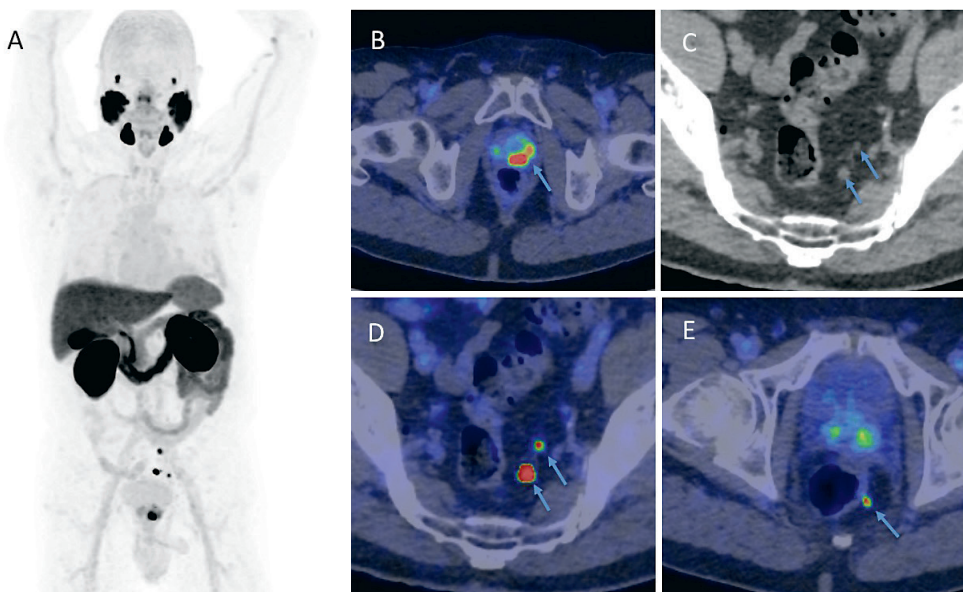
saan. PSMA-PET näyttää alustavien tutkimustulostemme perusteella tarkemmalta lantion alueen paikallisten imusolmuke-etäpesäkkeiden toteamisessa muihin kuvantamismenetelmiin verrattuna (MK ja varjoaine-TT), jota tukee myös muiden tutkimusryhmien havainnot (22). Tämä liittyy siihen, että jopa erittäin pienet, vain 2–3 mm:n imusolmuke-etäpesäkkeet näkyvät usein selkeästi PET-kuvassa. Leviäminen kauas on myös hyvin luotettavasti todettavissa. Alustavia lupaavia tuloksia on saatu myös PSMA-PET:n käytöstä tilanteissa, joissa

on vahva epäily eturauhassyövästä, mutta diagnoosia ei ole voitu vahvistaa. Potilaat ohjataan kohdennettuun biopsiaan, mikäli kuvauksessa todetaan viite syövästä (23).

## Taudin uusiutumisen toteaminen

Radikaalin leikkauksen ja sädehoidon jälkeen PSMA-PET-tutkimus on löytänyt herkästi paikallisen uusiutumisen ja mahdollisen kaukoleviämisen, kun PSA-pitoisuus on alkanut nousta ensihoidon jälkeen. Biokemialliseksi uusiutumaksi määritellään arvo  $PSA \geq 0,2$  ng/ml kahdella erillisellä mittauskerralla leikkauksen jälkeen tai  $\geq 2,0$  ng/ml nousu pienimmästä sädehoidon jälkeisestä arvosta. Ultraherkän PSA-mittauksen ansiosta jo paljon pienemmätkin leikkauksen jälkeiset PSA-pitoisuudet (0,1–0,2 ng/ml) voivat aiheuttaa huolta syövän mahdollisesta uusiutumisesta ja aiheen jatkohoidon pohdinnalle (24).

Tuoreessa 4790 potilaan meta-analyysissä tutkittiin  $^{68}\text{Ga}$ -PSMA-PET-menetelmän herkkyyttä löytää eturauhassyövän uusiutuma.



**KUVA 5.** Kyseessä 74-vuotias mies, jolla todettu PSA-arvo 16 ng/ml, päädytty ottamaan koepalat, joissa vasemmassa lohossa Gleason 4 + 5 = 9 eturauhassyöpä. Levinneisyys selvityksissä luuston gammakuvaus ja vartalon TT sekä koko kehon magneettikuvaus eivät osoittaneet taudin leviämistä.  $^{18}\text{F}$ -PSMA-PET-TT-kuvauksessa todetaan selkeä poikkeava kertymä eturauhasen vasemmassa (A ja B) lohossa (SUVmax 25,9 g/ml) ja neljä erillistä hyvin aktiivista imusolmuketta vasemmalla a. iliaca internan (C ja D) alueella (kooltaan 2,5–6 mm, SUVmax 13–93 g/ml) sekä yksittäinen 3 mm:n kokoinen imusolmuke-etäpesäke (E) vasemmalla perirektaalirasvassa (SUVmax 10 g/ml).

### Ydinasiat

- ▶ PSMA-PET-TT on tällä hetkellä yksi eturauhassyövän tarkimmista kuvausmenetelmistä, ja PSMA-merkkiaine on käytössä kaikissa Suomen isotooppilääketieteen yksiköissä, joissa tehdään PET-kuvantamista.
- ▶ Eturauhassyövän uusiutuessa PSMA-PET löytää usein (33–45 %) etäpesäkkeet tai taudin paikallisen uusiutumisen myös pienillä PSA-arvoilla (<0,5 ng/ml).
- ▶ Solukalvon entsyymattisen PSMA:n määrä korreloi eturauhassyövän histopatologiseen erilaistumisasteeseen.
- ▶ PSMA-PET-menettelmällä Gleasonin luokituksen alle 3 + 4 = 7 primaarikasvaimet kuvautuvat selvästi heikommin kuin suuren riskin taudit.
- ▶ Tarkempi eturauhassyövän kuvantaminen auttaa hoitojen suunnittelussa.

Meta-analyysi osoitti, että menetelmä on poikkeuksellisen herkkä löytämään etäpesäkkeet hyvin pienillä PSA-pitoisuuksilla (25). Kun PSA oli alle 0,2 ng/ml, oli löydöksiä 33 %:lla potilaista, ja PSA:n ollessa 0,2–0,49 herkkyys oli 45 %. Primaarivaiheen Gleasonin luokituksen pisteytys  $\leq 7$  ja  $\geq 8$  ei vaikuttanut menetelmän herkkyYTEEN löytää etäpesäkkeitä taudin uusiutuman yhteydessä. PSMA-PET-tutkimus on selvästi herkempi etäpesäkkeiden löytämisessä kuin aiemmin käytetyt PET-merkkiaineet (1). Tämä on tärkeää, koska parhaat leikkauksen jälkeisen sädehoidon hoitotulokset saavutetaan pienillä PSA-pitoisuuksilla. Tutkimusten perusteella tavoite sädehoidon aloitukselle on PSA:n pitoisuus alle 0,4 ng/ml (26).

On osoitettu myös, että negatiivinen PSMA-PET-TT-tutkimuslöydös leikkauksen jälkeisen biokemiallisen uusiutuman yhteydessä ennustaa hyvää toisen vaiheen sädehoitovastetta (27). Alustavaa näyttöä on jo siitä, että PSMA-PET-ohjauksessa annettava ulkoinen sädehoito

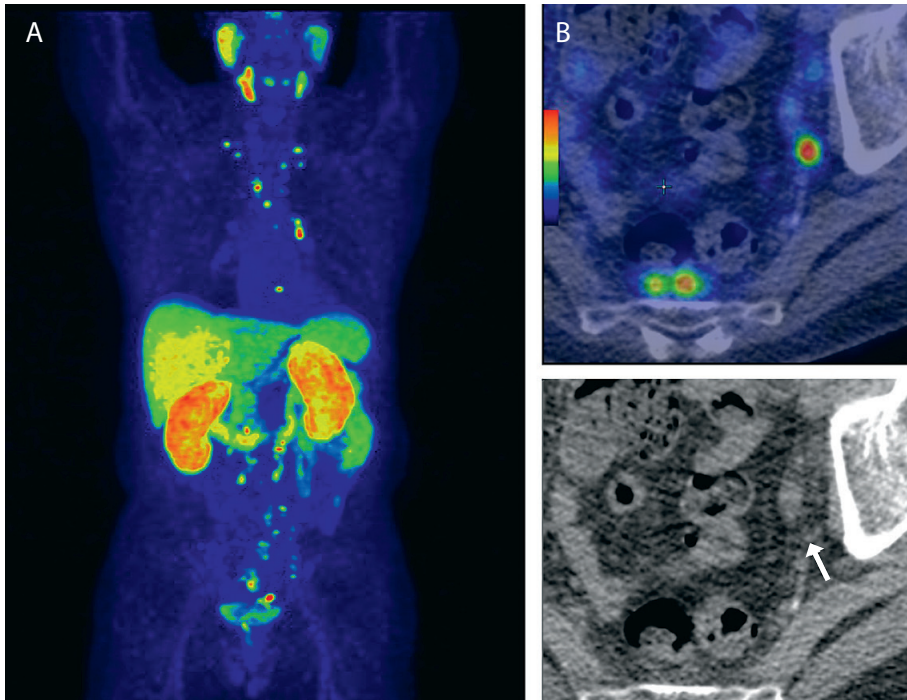
mahdollistaa taudin uusiutuessa systeemihoidon aloituksen lykkäyksen (28). Toisaalta mikäli PSA-uusiutuman taustalla on kaukometastasointi, hyödytön leikkauksen jälkeinen sädehoito voidaan välttää.

Myös eturauhasen paikallisen sädehoidon jälkeen PSA-arvon suurentuessa PSMA-PET on hyödyllinen. Nykyisten sädehoitotekniikoiden avulla voidaan kohdennetusti hoitaa lantion imusolmukkeita ja taudin uusiutuman rajoituksessa eturauhaseen voidaan harkita suuren annosnopeuden tykösädehoitoa. Leikkaushoito on myös vaihtoehto imusolmuke- ja paikallisuusiutuman hoitomuotona. Uusimpana paikallisuusiutuman hoitomuotona on magneettikuvausohjattu transuretraalinen ultraääniablaatio (TULSA).

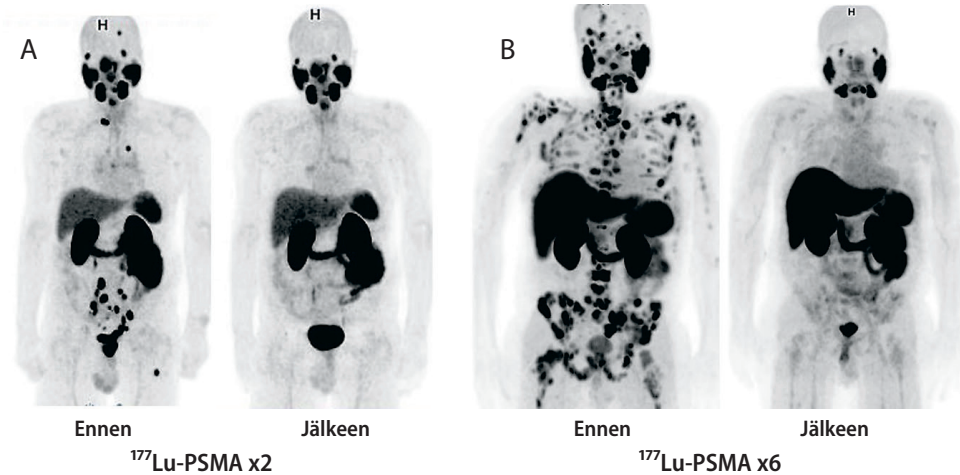
### Oligometastaattinen tauti

Kuulusissa kirjoituksessaan vuodelta 1995 Hellman ja Weichselbaum esittelivät käsitteen oligometastaattinen syöpä. Eturauhassyövässä tämä tarkoittaa tavanomaisella kuvantamisella (erityisesti luuston gammakuvaus) todettua korkeintaan viittä etäpesäkettä. Nykykäsitteksen mukaan oligometastaattisessa taudissa primaarikasvaimen hoito yhdessä hormonihoidon kanssa parantaa ennustetta verrattuna pelkkään hormonihoidon (29). Näiden potilaiden, joilla syöpä on vain rajoitetusti levinnyt, luotettava tunnistaminen edellyttää tarkkaa kuvantamista, jossa PSMA-PET tuntuisi suuren herkkyytensä takia parhaimmalta vaihtoehdolta. On kuitenkin hyvin tärkeää arvioida, onko oligometastaattisen taudin tutkimukset tehty käyttäen tavanomaisia kuvantamiskeinoja (TT ja luuston gammakuvaus) vai hyödyntäen PSMA-PET-kuvausta. Tällä hetkellä on epäselvää, miten potilaiden ennuste eroaa, jos etäpesäkkeet nähdään ainoastaan PSMA-PET-kuvauksessa tai sekä PSMA-PET-kuvauksessa että luuston gammakuvaus. Kuvantamistekniikoiden parantumisessa on mahdollista, että yhdistetty primaarikasvaimen hoito (leikkaus tai sädehoito) ja todettujen etäpesäkkeiden radikaalitavoitteinen hoito esimerkiksi stereotaktisella sädehoidolla hyödyttäisi potilaita, mutta tästä ei toistaiseksi ole vertailevia tutkimuksia.





**KUVA 6.** 50-vuotias mies, joka on saanut aiemmin neljän vuoden aikana imusolmukkeisiin levinneeseen eturauhassyöpään kaksi dosetakselisykliä, abirateronia ja viimeisen vuoden aikana entsalutamidia. Nyt PSA-arvo lähtenyt nousuun 73 ng/ml, vartalon TT-kuvissa 1 kk PET-tutkimusta edeltävästi muutama prominentti 10 mm imusolmuke parailiakaalisesti vasemmalla. PSMA-PET-TT pyydettiin, kun harkittiin potilaan lähettämistä PSMA-kohdennettuun radionuklidihoitoon. (A) PSMA-PET-kuvauksessa nähdään laaja-alaisesti aktiivista tautia imusolmukkeissa pallean molemmin puolin ja yksittäinen luustoetäpesäke rintalastassa. Ylävartalon kookkaimmat imusolmuke-etäpesäkkeet olivat 6 mm. Kuva B osoittaa para-iliakaalisesti vasemmalla PSMA-PET-tutkimuksessa tämän alueen pienimpiä, 3 mm läpimittaisen imusolmuke-etäpesäkkeen (SUVmax 11 g/ml).



**KUVA 7.** Esimerkki kahdesta metastasoitua eturauhassyöpää sairastavasta potilaasta, joilla on muiden hoitojen jälkeen päädytty  $^{177}\text{Lu}$ -PSMA-isotooppihoitoon. Kuvassa A on 59-vuotias mies, jolla on Gleason-luokituksen 9 imusolmukkeisiin ja luustoon metastasoitunut eturauhassyöpä. Imusolmukemetastaaseja on palleatasen molemmin puolin. PSA-arvo on hoitojen alussa 37,8 ng/ml. Metastaaseissa on todettavissa erinomainen hoitovaste kahden hoitokerran jälkeen. PSA laski tasolle 0,16 ng/ml. Kuvassa B on 49-vuotias potilas, jolla on Gleason-luokituksen 8 eturauhassyöpä, PSA 205 ng/ml lähtötilanteessa. Potilaalla on laaja luustometastasointi sekä taudin paikallinen uusiutumisen. Kuuden hoitokerran jälkeen todetaan hyvä osittainen hoitovaste. PSA hoitojen jälkeen 1,4 ng/ml.

## Systeemihoidon tehon seuranta

Hoitovastearvioiden suhteen ei vielä ole systemaattista tutkimustietoa PSMA-PET-merkkiaineista. Systeemihoidon tehon seurantakuvaus tehdään eturauhassyövässä useimmin tilanteissa, joissa PSA-pitoisuus suurentuu hoitojen aikana ja harkitaan uuden hoidon aloitusta (**KUVA 6**). Hoitovastekuvauksissa kehon kokonaiskasvainvolyymin ja niiden aktiivisuuksien muutoksien raportoiminen (PSMA-TV, PSMA tumor volume ja TL-PSMA, total lesion-PSMA) on suositeltavaa, ja todennäköisesti ne tulevat osaksi kliinistä rutiinia lähitulevaisuudessa. Kokemukset näiden käytöstä PSMA-merkkiaineella eturauhassyövässä ovat vielä alustavia (30,31).

PSMA-PET-tutkimusten rooli on kasvassa myös sen vuoksi, että tähän molekyyliin voidaan liittää potilaan hoito esimerkiksi lutetium-177-isotoopilla tai todennäköisesti tulevaisuudessa myös alfasäteilijöillä (32). Ennen <sup>177</sup>Lu-PSMA-hoitoa on syytä varmistaa kasvainsolujen PSMA-positiivisuus PET-kuvauksella. Kuvaus uusitaan isotooppihoitojen vastearvion yhteydessä. Alustavien tutkimustulosten mukaan tutkittavien hoitovasteet ovat olleet rohkaisevia (33). **KUVASSA 7** on esitetty kahden edennyttä eturauhassyöpää sairastavan potilaan PSMA-PET-TT-kuvaus ennen ja jälkeen <sup>177</sup>Lu-PSMA-hoitojen. Nämä hoidot ovat vielä kokeellisia, ja niitä annetaan Suomessa tällä hetkellä Helsingissä.

**MARKO SEPPÄNEN, LT, dosentti, kliinisen fysiologian ja isotooppiiläketieteen erikoislääkäri, osastonylilääkäri**  
Tyksin kliininen fysiologia, isotooppiosasto ja PET-keskus  
Tyks Kantasairaala

**PETER J. BOSTRÖM, urologian dosentti, ylilääkäri**  
Tyks, vatsaelinkirurgian ja urologian klinikka, urologian yksikkö

**HEIKKI MINN, LT, professori, syöpätautien ja sädehoidon erikoislääkäri, ylilääkäri**  
Tyks, syöpäklinikka

**JUKKA KEMPPAINEN, LT, professori, kliinisen fysiologian ja isotooppiiläketieteen erikoislääkäri, ylilääkäri**  
Turun yliopisto ja Docrates syöpäsairaala

**VASTUUTOIMITTAJA**  
Tuomas Mirtti

## Lopuksi

PSMA-PET-TT-tutkimus on hyvin lupaava ja voimakkaasti tulossa osaksi suuren riskin eturauhassyöpäpotilaiden kliinistä kuvantamista. Eturauhassyövän entsyymikuvantaminen PSMA:lla on muutamassa vuodessa korvannut lähes täysin kaikki aiemmin käytetyt PET-merkkiaineet. Se on herkkä osoittamaan eturauhassyöpäpotilaiden hyvin pieniä etäpesäkkeitä, joita ei tällä hetkellä muilla kuvantamismenetelmillä pystytä havaitsemaan. Tämä muuttaa usein potilaiden hoitoa. Tärkeää on kuitenkin tunnistaa PSMA-merkkiaineen vähäinen tarkkuus ja muut PSMA-positiiviset lähteet kuin eturauhassyöpä. Eturauhassyöpää sairastavilla potilailla havaitaan melko usein muitakin merkityksellisiä löydöksiä, muun muassa muita syöpiä kuin eturauhassyöpä (34), joiden toteamiseen tarvitaan edelleen varjoainetehosteista TT:tä. Selkeät suuren riskin eturauhassyöpäpotilaiden PSMA-PET-tutkimuksen osoittamat etäpesäkkeet ovat hyvin aktiivisia, vaikka ne olisivat vain muutaman millimetrin kokoisia. Eturauhassyövän heterogeenisuus on haaste myös tälle merkkiaineelle, jolla kaikkia etäpesäkkeitä ei kyetä löytämään. Magneettikuvauksen rooli säilyy keskeisenä primaarikasvaimen selvittelyissä ennen kirurgisia toimenpiteitä. Mikäli PET-MK-laitteet yleistyvät tulevaisuudessa, on laitteella saatava synergiaetua PSMA-merkkiaineella ilmeinen eturauhassyövän kuvantamisessa. ■

### SIDONNAISUUDET

**Marko Seppänen:** Luento-/asiantuntijapalkkio (GE Healthcare), muut sidonnaisuudet (Irad Molecular Imaging, Herantis Pharma oy)

**Peter J. Boström:** Apuraha (Profound Inc), palkkio (lausunto viranomaisille: Janssen, Astellas), asiantuntija (Valvira), luottamustoimi (urologiyhdistyksen johtokunnan jäsen)

**Heikki Minn:** Apuraha (Blue Earth Diagnostics, Merck, Philips, Roche), luento-/asiantuntijapalkkio (BMS, Merck, MSD Finland, MVision AI, Roche), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Merck, Roche, Varian), luottamustoimet (Lounais-Suomen syöpäyhdistys (hallitus), Suomen onkologiyhdistys ry (puheenjohtaja), Suomen Syöpäinstituutti (tieteellinen neuvottelukunta), Valviran asiantuntijalääkäri), hankkeet (Kansallinen syöpäkeskus, projektiryhmä), muut sidonnaisuudet (iRAD Molecular Imaging (hallitus))

**Jukka Kemppainen:** Luento-/asiantuntijapalkkio (iRad Molecular Imaging Oy), korvaukset koulutus- ja kongressikuluista (Docrates Syöpäsairaala), luottamustoimet (Isotooppiyhdistyksen puheenjohtaja, Pohjoismaisen Kliinisen Fysiologian ja Isotooppiiläketieteen yhdistyksen Suomen edustaja (SSCPNM)), muut sidonnaisuudet (iRad Molecular Imaging Oy:n hallituksen pj)

## KIRJALLISUUTTA

1. De Visschere PJJ, Standaert C, Futterer JJ, ym. A systematic review on the role of imaging in early recurrent prostate cancer. *Eur Urol Oncol* 2019;2:47–76.
2. Kähkönen E, Jambor I, Kempainen J, ym. In vivo imaging of prostate cancer using [68Ga]-labeled bombesin analog BAY86-7548. *Clin Cancer Res* 2013;19:5434–43.
3. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, ym. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, <sup>18</sup>F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. *Acta Oncol* 2016;55:59–67.
4. Sweat SD, Pacelli A, Murphy GP, ym. Prostate-specific membrane antigen expression is greatest in prostate adenocarcinoma and lymph node metastases. *Urology* 1998;52:637–40.
5. Mease RC, Foss CA, Pomper MG. PET imaging in prostate cancer: focus on prostate-specific membrane antigen. *Curr Top Med Chem* 2013;13:951–62.
6. Su SL, Huang IP, Fair WR, ym. Alternatively spliced variants of prostate-specific membrane antigen RNA: ratio of expression as a potential measurement of progression. *Cancer Res* 1995;55:1441–3.
7. Demirci E, Kabasakal L, Sahin OE, ym. Can SUVmax values of Ga-68-PSMA PET/CT scan predict the clinically significant prostate cancer? *Nucl Med Commun* 2019;40:86–91.
8. Afshar-Oromieh A, Malcher A, Eder M, ym. PET imaging with a [68Ga]gallium-labelled PSMA ligand for the diagnosis of prostate cancer: biodistribution in humans and first evaluation of tumour lesions. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013;40:486–95.
9. Hope TA, Goodman JZ, Allen IE, ym. Meta-analysis of (68)Ga-PSMA-11 PET accuracy for the detection of prostate cancer validated by histopathology. *J Nucl Med* 2018;60:786–93.
10. Ceci F, Castellucci P, Graziani T, ym. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT in recurrent prostate cancer: efficacy in different clinical stages of PSA failure after radical therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2019;46:31–9.
11. Mena E, Lindenberg ML, Shih JH, ym. Clinical impact of PSMA-based (18)F-DCFBC PET/CT imaging in patients with biochemically recurrent prostate cancer after primary local therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:4–11.
12. Giesel FL, Will L, Lawal I, ym. Intraindividual Comparison of (18)F-PSMA-1007 and (18)F-DCFpYL PET/CT in the prospective evaluation of patients with newly diagnosed prostate carcinoma: a pilot study. *J Nucl Med* 2018;59:1076–80.
13. Giesel FL, Hadaschik B, Cardinale J, ym. F-18 labelled PSMA-1007: biodistribution, radiation dosimetry and histopathological validation of tumor lesions in prostate cancer patients. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:678–88.
14. Hofman MS, Hicks RJ, Maurer T, ym. Prostate-specific membrane antigen PET: clinical utility in prostate cancer, normal patterns, pearls, and pitfalls. *Radiographics* 2018;38:200–17.
15. Sheikhbahaei S, Afshar-Oromieh A, Eiber M, ym. Pearls and pitfalls in clinical interpretation of prostate-specific membrane antigen (PSMA)-targeted PET imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:2117–36.
16. Keidar Z, Gill R, Goshen E, ym. 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients – patterns of disease, benign findings and pitfalls. *Cancer Imaging* 2018;18:39.
17. Salas Fragomeni RA, Amir T, Sheikhbahaei S, ym. Imaging of nonprostate cancers using PSMA-targeted radiotracers: rationale, current state of the field, and a call to arms. *J Nucl Med* 2018;59:871–7.
18. Janssen JC, Woythal N, Meissner S, ym. (68)Ga]PSMA-HBED-CC uptake in osteolytic, osteoblastic, and bone marrow metastases of prostate cancer patients. *Mol Imaging Biol* 2017;19:933–43.
19. Herlemann A, Wenter V, Kretschmer A, ym. (68)Ga-PSMA positron emission tomography/computed tomography provides accurate staging of lymph node regions prior to lymph node dissection in patients with prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70:553–7.
20. Wu H, Xu T, Wang X, ym. Diagnostic performance of 68gallium labelled prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging for staging the prostate cancer with intermediate or high risk prior to radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis. *World J Mens Health* 2019. DOI:10.5534/wjmh.180124.
21. Han S, Woo S, Kim YJ, ym. Impact of (68)Ga-PSMA PET on the management of patients with prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2018;74:179–90.
22. Yilmaz B, Turkey R, Colakoglu Y, ym. Comparison of preoperative locoregional Ga-68 PSMA-11 PET-CT and mp-MRI results with postoperative histopathology of prostate cancer. *Prostate* 2019;79:1007–17.
23. Sasikumar A, Joy A, Pillai AMR, ym. Gallium 68-PSMA PET/CT for lesion characterization in suspected cases of prostate carcinoma. *Nucl Med Commun* 2018;39:1013–21.
24. Mottet N, van den Bergh R, Briers E, ym. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG prostate cancer guideline panel consensus statements for deferred treatment with curative intent for localised prostate cancer from an international collaborative study (DETECTIVE study). *Eur Urol* 2019;76:790–813.
25. Perera M, Papa N, Roberts M, ym. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer—updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2019. DOI:10.1016/j.eururo.2019.01.049.
26. Siegmann A, Bottke D, Faehndrich J, ym. Salvage radiotherapy after prostatectomy – what is the best time to treat? *Radiother Oncol* 2012;103:239–43.
27. Emmett L, van Leeuwen PJ, Nandurkar R, ym. Treatment outcomes from (68)Ga-PSMA PET/CT-informed salvage radiation treatment in men with rising PSA after radical prostatectomy: prognostic value of a negative PSMA PET. *J Nucl Med* 2017;58:1972–6.
28. Schmidt-Hegemann NS, Fendler WP, Ilhan H, ym. Outcome after PSMA PET/CT based radiotherapy in patients with biochemical persistence or recurrence after radical prostatectomy. *Radiat Oncol* 2018;13:3–4.
29. Parker CC, James ND, Brawley CD, ym. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:2353–66.
30. Schmuck S, von Klot CA, Henkenberens C, ym. Initial experience with volumetric (68)Ga-PSMA I&T PET/CT for assessment of whole-body tumor burden as a quantitative imaging biomarker in patients with prostate cancer. *J Nucl Med* 2017;58:1962–8.
31. Schmidkonz C, Cordes M, Schmidt D, ym. (68)Ga-PSMA-11 PET/CT-derived metabolic parameters for determination of whole-body tumor burden and treatment response in prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1862–72.
32. Chakravarty R, Siamof CM, Dash A, ym. Targeted alpha-therapy of prostate cancer using radiolabeled PSMA inhibitors: a game changer in nuclear medicine. *Am J Nucl Med Mol Imaging* 2018;8:247–67.
33. Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, ym. Radioligand therapy with (177)Lu-PSMA for metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019;213:275–85.
34. McEwan L, McBean R, Yaxley J, ym. Unexpected significant findings non-related to prostate cancer identified using combined prostate-specific membrane antigen positron emission tomography/CT and diagnostic CT scan in primary staging for prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2019;63:318–23.

## SUMMARY

### Enzyme imaging of prostate cancer by the PET method

This article introduces the possible role of the most promising PET tracer PSMA (prostate specific membrane antigen) with exceptionally high sensitivity to detect metastases in prostate cancer imaging. PSMA has replaced almost all the earlier used PET tracers in this indication and is available in all Finnish PET Centres. Short history, different molecules of PSMA and strengths and challenges of this tracer are covered. The main future indications of PSMA-PET-CT are also introduced.