

# Radionuklider i målrettet strålebehandling av kreft

Sindre Hassfjell<sup>1</sup> og Jørgen Wesche<sup>2,3,4</sup>

1. Thor Medical, Oslo

2. Senter for kreftcelle-reprogrammering, Det medisinske fakultet, Universitetet i Oslo

3. Avdeling for tumorbiologi, Institutt for kreftforskning, Radiumhospitalet, Oslo universitetssykehus

4. Seksjon for Biokjemi, Institutt for medisinske basalfag, Universitetet i Oslo

E-post: [sindre.hassfjell@thormedical.no](mailto:sindre.hassfjell@thormedical.no), [jorgen.wesche@medisin.uio.no](mailto:jorgen.wesche@medisin.uio.no)

## SAMMENDRAG

### Hensikt

Kreftbehandling kan forbedres ved å benytte radioaktive legemidler med  $\beta$ -,  $\alpha$ - og Auger-emittere, som gir en konsentrert avsetning av stråledose fra centimeterområdet til under en millimeter. En sterkt forbedret tumor til normalvev doseratio oppnås ved å anrike disse selektivt med målsøkere som binder spesifikt til markører på kreftceller. Dette øker sannsynligheten for effektiv pasientbehandling og færre senskader.

### Kunnskapsgrunnlag

Seleksjon av de mest relevante artiklene fra et sonderende artikkelsøk i PubMed, og bearbeidet informasjon fra disse basert på forfatterens bakgrunn og erfaring i fagfeltet.

### Resultater

Målrettet kreftbehandling med radionuklider er mulig gjort gjennom utviklingen innen: 1) nukleære forskningsreaktorer og partikkelakseleratorer, slik at forskjellige terapeutiske radionuklider kan produseres i tilstrekkelige mengder, 2) koblingskjemi for stabil binding av radionuklider til biologiske molekyler samt 3) bioteknologi og presisjonsmedisin for å utvikle selektive målsøkende molekyler.

### Konklusjon

Det er forventet en vekst i målrettet radiofarmasøytisk kreftbehandling i årene fremover grunnet tekniske nyvinninger og et uttalt behov i flere kreftformer. Færre bivirkninger enn ved kjemoterapi har også vist seg som en fordel i noen tilfeller.

## HOVEDBUDSKAP

Produksjonsmetoder for mange egnede terapeutiske radionuklider er utviklet.

Selektiv levering av radionuklider til kreftceller ved hjelp av biologiske målsøkere.

Sterkt forbedret tumor versus normalvev doseratio.

## INNLEDNING

Persontilpasset- eller presisjonsmedisin er på sterk fremmarsj innen kreftbehandling. Her bruker man medikamenter som angriper spesifikke avvik eller mål i kreftcellene. Dagens strålebehandling er en viktig del av kreftbehandlingen, men er ikke selektiv for kreftceller, og dosene begrenses av hva det friske vevet og organene tåler. I denne oversiktsartikkelen vil vi presentere en videreutvikling av strålebehandling hvor målrettede radionuklider brukes til intern mikrobestraling av kreftsvulstene (1).

Hvis vi selektivt kan bestråle svært små områder med kreft, fra cirka 1 centimeter i utstrekning ned mot mikrometernivå, tilnærmevis uten å bestråle normalvevet, ville vi kunne gi en enorm stor stråledose til kreftcellene og dermed fullstendig utradere dem. Dette kan ikke oppnås med røntgen eller  $\gamma$ -stråling siden denne strålingen ikke har noen endelig rekkevidde, men attenueres gradvis. Hvis vi derimot benytter partikkelstrålingen fra radionuklider som  $\beta$ -partikler/Auger/konversjonselektroner eller  $\alpha$ -partikler (heliumkjerner), som har en kort og endelig rekkevidde, og i en kjemisk form som gjør at de anrikes raskt på kreftceller og blir der, vil dette kunne bli mulig. Dermed åpner muligheten seg til å kunne gi

en effektiv kreftbehandling med minimale senskader eller strålingssyke.

## RADIOAKTIVITET OG STRÅLINGSFORMER

En kort gjennomgang av radioaktivitet og strålingsformer er nødvendig for å forstå mulighetene og begrensningene innen medisinsk bruk. Radioaktivitet er overskuddsenergi sendt ut av ustabile atomkjerner under omdanningen til en mer stabil tilstand. Det eksisterer én eller noen få isotoper av hvert grunnstoff hvor kjernen er stabil, og mer enn to tusen kjente og beskrevne ustabile isotoper av alle grunnstoff, med fellesbetegnelse radionuklider. Energienheten som benyttes i dette fagfeltet, er elektronvolt (eV), hvor 1 eV er energien som skal til for å akselerere et elektron over et spenningsfelt på 1 volt.

Ved et overskudd nøytroner i atomkjernen omdannes et nøytron til et proton, et elektron og et antinøytrino. Elektronet, som i denne sammenheng kalles  $\beta$ -partikkel, og antinøytrinoet bærer med seg en viss mengde kinetisk energi. Antinøytrinoet er masseløst og har meget liten reaksjons sannsynlighet med materien den passerer.  $\beta$ -partikkelen derimot vil avsette sin bevegelsesenergi ved elektrostatisk vekselvirkning som fører til ionisasjoner og eksitasjoner av atomene den passerer. Hvis det derimot er et overskudd med protoner i atomkjernen, omdannes et proton til et nøytron, et positron og et nøytrino. Positronet er antipartikkelen til elektronet, og derfor vil den etter å ha avsatt sin bevegelsesenergi annihilere med et elektron, slik at det dannes to like  $\gamma$ -kvantener, hver på 511 kiloelektronvolt (keV), som er hvilemassen til elektronet og positronet. Disse to  $\gamma$ -kvantene sendes ut i tilnærmet stikk motsatte retninger (svakt avvik fra 180 grader på grunn av elektronets moment).

Denne prosessen er basis for positronemisjonstomografi (PET) hvor man detekterer to slike  $\gamma$ -kvant på hver side av pasienten innen-

for et meget lite tidsvindu. Siden energien i en  $\beta$ -desintegrasjon fordeles tilfeldig på to partikler vil bevegelsesenergien til  $\beta$ -partikkelen variere fra nesten null til en maksimumsenergi, med en gjennomsnittsverdi på omtrent en tredjedel av maksimumsenergien. Maksimumsenergien varierer mye blant  $\beta$ -emitterne, fra noen få titalls keV til cirka 3 millioner eV (MeV). Hvis energidifferansen mot en stabil atomkjerne er liten for en radionuklide med overskudd av protoner, kan et proton fange inn ett elektron fra nærmeste elektronskall og omdannes til ett nøytron. Dette gir et hull (vakans) i elektronskallet som raskt vil fylles av et elektron i et skall lenger ut. Energidifferansen mellom disse to elektronskallene sendes ut som et røntgenkvant. Dette røntgenkvantet vil ha en viss sannsynlighet for overføring av all energien til et elektron i et skall lengre ut, hvorpå dette elektronet sendes ut med en bevegelsesenergi lik energien til røntgenkvantet minus sin bindingsenergi. Slik oppstår det nye vakanser og nye røntgenkvanter, og for større atomer resulterer det i en skur av lavenergetiske elektroner som sendes ut, såkalte Auger-elektroner. Ofte er  $\beta$ -desintegrasjon eller elektroninnfangning etterfulgt av  $\gamma$ -stråling som er kvanteoverganger for diskrete energitilstander hos protoner og nøytroner (skallteori). Det betyr at disse er monoenergetiske.  $\gamma$ -kvanter i energiområdet 100–200 keV er gunstige for avbildning med  $\gamma$ -kameraer eller SPECT (singel foton emisjons-computertomografi). De mer lavenergetiske  $\gamma$ -kvanter (< 100 keV) har en viss sannsynlighet for å overføre energien til et atomært elektron, som dermed sendes ut med en bevegelsesenergi lik den overførte  $\gamma$ -energien minus sin bindingsenergi. Dette vil gi opphav til de samme effektene som ved elektroninnfangning, og utsending av Auger-elektroner. Atomkjerner vil også være ustabile hvis de blir for store. Da oppstår en tredje mulig vei mot stabilitet, som er å sende ut en  $\alpha$ -partikkel, og den er satt sammen av to protoner og to nøytroner. Dette frigjør både masse og energi.

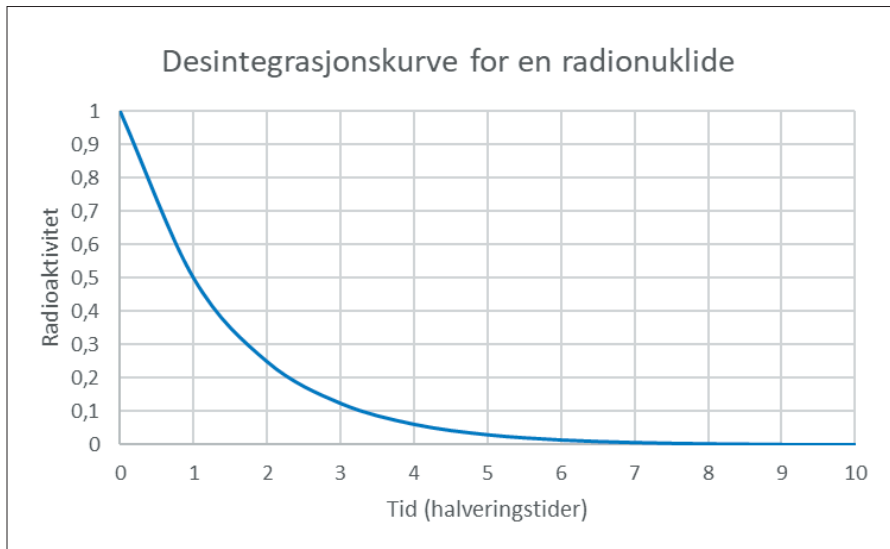
Radioaktivitet er en statistisk prosess hvor sannsynligheten for en kjerneomdanning er proporsjonal med mengden av en gitt radionuklide, beskrevet under:

$$D = \lambda N$$

hvor  $D$  er desintegrasjonsraten i becquerel (Bq) som er omdanninger per sekund,  $\lambda$  er proporsjonalitetskonstanten som er gitt som  $\ln(2)/t_{1/2}$  hvor  $t_{1/2}$  er halveringstiden, og  $N$  er antall radionuklider. Ved å integrere med hensyn til tid ( $t$ ) får man:

$$D = D_0 e^{-\frac{\ln(2) t}{t_{1/2}}}$$

hvor  $D_0$  er desintegrasjonsraten ved  $t = 0$ , som gir den generelle desintegrasjonskurven vist i figur 1.

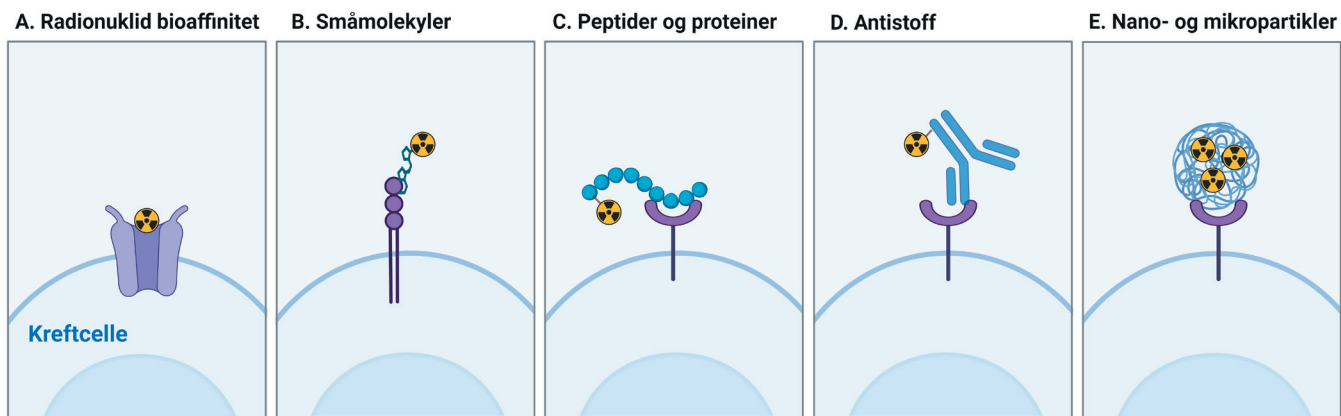


Figur 1. Desintegrasjonskurve for en gitt radionuklide.

Hvis man ser på hva som er best egnet for henholdsvis diagnostikk og terapi, er det noen forhold som peker seg klart ut. For å kunne diagnostisere må vi kunne avbilde, og da trenger vi gjennomtrengende stråling, type  $\gamma$  og røntgen, og med moderat til lav energi for best oppløsning i bildene. Siden man heller ikke ønsker å påføre pasienten unødig stråledose er fravær av partikkelstråling, eller lavenergetisk partikkelstråling, å foretrekke (lavenergetiske positroner gir også bedre PET-bilder). Av samme grunn og siden avbildning oftest ønskes raskt gjennomført er halveringstider på noen få timer fordelaktig (her har treg biokinetikk av en del målsøker-molekyler ført til ønske om lengre halveringstid). Hvis man derimot skal utføre behandling med radionuklider, ønsker vi en stor sentralisert stråledose, med så lite normalvevsbestråling som mulig. Det betyr at man da må ha partikkelstråling og helst lite  $\gamma$ -stråling. Noe  $\gamma$ -stråling kan være ønskelig for også å kunne gjøre avbildning av behandlingen. Halveringstiden spiller en stor rolle og ønskes tilpasset biokinetikken til det radioaktive legemidlet, igjen slik at doseratioen for tumor mot normalvev blir så stor som mulig. Den ønskede halveringstid er da typisk fra noen timer til noen dager.

Strålingen som er mest effektiv å nyttiggjøre seg til kreftbehandling av små volum, er altså  $\beta$ -partikler, konversjons/Auger-elektroner og  $\alpha$ -partikler. Energiavsetningen foregår ved elektrostatiske vekselvirkninger som gir ionisasjoner og eksitasjoner av atomene som igjen fører til bindingsbrudd og endrede molekyler. Energiavsetningsraten øker med synkende hastighet og økende ladning til partikkelen (2). Siden  $\alpha$ -partikkelen har 7350 ganger mer masse enn elektronet, og dermed mye lavere hastighet, og en 2+ elementærlad-

ning mot elektronets 1- elementærladning, blir det store forskjeller mellom disse to partiklene. I et vandig miljø vil  $\beta$ -partikler typisk avsette 0,2 keV per  $\mu\text{m}$  og de lavenergetiske konversjons- og Auger-elektroner avsetter 1–20 keV per  $\mu\text{m}$ , mens  $\alpha$ -partiklene vil avsette energi i området 60–200 keV per  $\mu\text{m}$ . Dette begrepet betegnes LET (*linear energy transfer*). Denne LET-forskjellen gir betydelige forskjeller i celledosisitet og egnethet for å behandle forskjellige krefttyper, geometrier og stadier.  $\beta$ -partikler har et bredt rekkeviddeområde, hvor de fleste er innenfor 0,1–12 mm. Siden ionisasjonstettheten er relativt lav er effektiv behandling avhengig av mange traverser per celle, cirka 100 000. Det betyr i praksis at hver  $\beta$ -partikkel må traversere mange nærliggende kreftceller, såkalt kryssild. Derfor er  $\beta$ -partikler egnet for behandling av tumorer/metastaser i størrelsesorden noen få mm til cm, som også gir fordelten at stråledosen blir ganske jevnt fordelt selv om fordelingen av radionuklidene ikke er det. De typiske konversjons/Auger-elektroner har derimot meget kort rekkevidde, fra nanometer til noen få mikrometer. Det betyr at for å oppnå effektiv behandling med slik stråling, så må radionukliden inkorporeres i kreftcellen, og helst bindes til de sensitive strukturene der, typisk DNA. I så tilfelle vil den samlede lokale energiavsetningen av mange konversjons/Auger-elektroner fra en desintegrasjon gi en meget høy lokal stråledose og dermed høy sannsynlighet for DNA-dobbeltråddbrudd. Kun cirka 100 slike hendelser vil gi en meget lav overlevelsessannsynlighet for kreftcellen. Slik stråling kan dermed brukes til å behandle meget små celleklustre, til og med enkeltceller.  $\alpha$ -partikler har meget høy LET og kort rekkevidde, energiavsetning på 5–9 MeV over 60–100  $\mu\text{m}$ . Det betyr at  $\alpha$ -partiklene kun traverserer noen få celler før

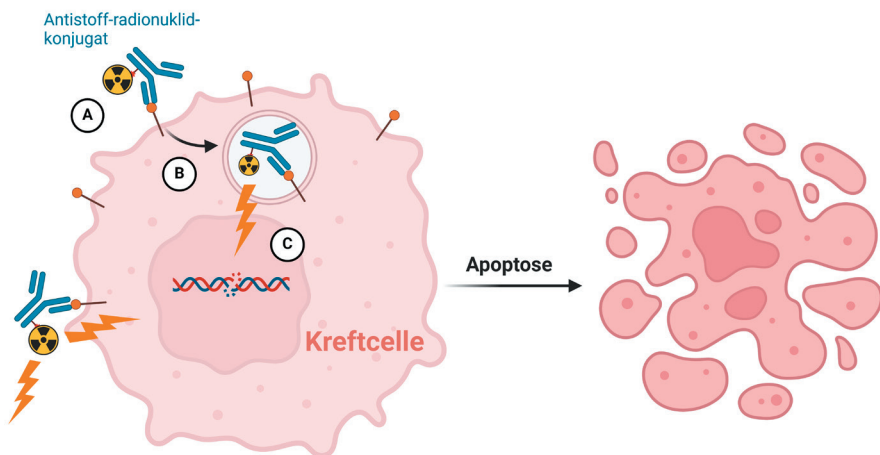


**Figur 2.** Fem hovedgrupper av målrettingsstrategier (1). Se tekst for detaljer. Strukturene er ikke tegnet i riktig skala. (Figur laget i BioRender.)

de stoppes. Den høye ionisasjonstettheten gir høy sannsynlighet for DNA-dobbeltrådbrudd, som også gjør den effektiv mot hypoksiske (oksygenfattige) celler. Hypoksiske celler er mer stråleresistente for lav-LET-stråling, et kjent problem i strålebehandling (3). Kun noen titalls  $\alpha$ -partikler vil gi en meget lav overlevelsessannsynlighet for kreftcellen.  $\alpha$ -partikkelstråling er dermed godt egnet for å behandle metastaser på mindre enn 1 mm og meget tynne utstrakte tumorstrukturer.

### FREMVEKSTEN AV KREFTBEHANDLING MED RADIONUKLIDER

Tanken om å kunne benytte radionuklider til selektiv bestråling er ikke av helt ny dato. De første forsøkene med radionuklidebehandling ble beskrevet i 1936 hvor John Lawrence behandlet en kvinne med radioaktivt fosfat. Dette var med radionukliden fosfor-32 (P-32), en ren  $\beta$ -emitter med 14 dagers halveringstid, produsert i syklotronen ved Berkeley i California. Fosfat inngår i mange biologiske prosesser, også som byggestein i DNA, så den kan dermed potensielt indukere stor DNA-skade, men selektiviteten for tumor blir også begrenset (4). I samme periode ble radioaktivt jod også produsert ved syklotronen, og første pasientbehandling for lavt stoffskifte (hypothyreose) ble gjennomført i 1941 (5). Senere på 40-tallet ble behandling for karsinom i skjoldbruskkjertelen gjennomført. Jodid inngår i syntesen av viktige stoffskiftetormoner som lages i denne kjertelen, og derfor havner så å si alt jodid der. Denne behandlingen viste seg svært effektiv og brukes fremdeles (6). Dette er et interessant eksempel på hvor en har utnyttet en naturlig biologisk affinitet til et enkelt grunnstoff. Dette sammenfalt også med egnede egenskaper til radionukliden jod-131 (tabell 1). Siden flere kreftformer metastaserer til ben ofte stimulerer til økt kalsiumomsetning, øynet man her muligheten for å kunne benytte flere radionuklider, først ute var strontium-89



**Figur 3.** Målretting av radionuklider (1). A) Binding av antistoff-radionuklid-konjugat til spesifikt mål på kreftcellen. B) Komplekset kan bli internalisert inn i cellen. C) Bestråling av cellen forårsaker dobbeltrådbrudd i DNA i kjernen. Ved for mange dobbeltrådbrudd vil cellen undergå apoptose og dø. (Figur laget i BioRender.)

og P-32 (7, 8). Sr-89 er et jordalkalimetall slik som kalsium, og denne likheten gjør at Sr-89 inkorporeres i benstrukturen. Bruken av Sr-89 var vellykket og sporet til videre arbeid. Fosfonater, som er organiske forbindelser med fosforsyring ( $H_3PO_3$ ), har en stabil fosforkarbon-binding og de anrikes raskt i benvev. De brukes både i behandling mot benskjørhet og benassosiert kreft. Noen fosfonater kunne også binde radionuklider stabil, og nå hadde man kommet et viktig skritt videre ved å ha bærermolekyler for radionuklidene til svulstene, slik at radionuklidene i seg selv ikke trengte å ha denne egenskapen. Den begrensede faktor ved benmetastasebehandling er den strålingsømfintlige benmargen. Det ble resonert dit hen at å anvende partikkelstråling med kortere rekkevidde kunne redusere dette problemet, og med fosfonatene som bærere kunne flere nye radionuklider

bli benyttet. Man testet nå flere titalls radionuklider med forskjellige  $\beta$ -partikkelenergi og mer passende halveringstid enn 89-Sr (50 dager) i mange prekliniske studier. I dag er det samarium-153, rhenium-186/188 og lutetium-177, alle bundet til fosfonater som er i klinisk bruk, i tillegg til Sr-89. På 80–90-tallet begynte også arbeidet med  $\alpha$ -emittere å skyte fart. Det endte med det første godkjente  $\alpha$ -terapeutiske legemidlet Xofigo, som enkelt nok er kloridsalt av Ra-223 (9). Her utnytter man den samme naturlige affinitet for ben som med strontium, da radium også er et jordalkalimetall.

De til nå omtalte anvendelser av radionuklider til kreftbehandling baserer seg på en form for iboende organaffinitet i radionuklidene. Med bioteknologiutviklingen og økende forståelse for kreftutvikling og signalveier ble dette markant endret (10, 11). Nå åpnet det seg

muligheter for å kunne identifisere kreftcellene langt mer spesifikt og dermed utnytte den korte rekkevidden av partikkelstrålingen langt bedre.

## MÅLRETET BEHANDLING – BÆREMOLEKYLER

Målrettet radionuklidebehandling kan i all hovedsak deles i fem hovedgrupper (1) (figur 2). I første gruppe er de som ble beskrevet ovenfor som har en iboende egenskap i å akkumulere seg i visse vevstyper (figur 2A). Viktige eksempler er jod-131 som naturlig hopper seg opp i skjoldbruskkjertelen og kan behandle kreft der, og radium-223 som anrikes i ben for å behandle benmetastaser fra prostatakreft. For å målrette radionuklider mot andre organer og kreftformer har det vært nødvendig å utvikle bæremolekyler, eller såkalte vektorer, som kan binde seg spesifikt til kreftceller.

Den rivende utvikling innen biokjemi og cellebiologi de siste tiårene har avdekket nye molekyler på kreftceller som kan brukes til målrettet behandling (figur 2) (1, 12). Det er viktig at disse er eksponert på overflaten av kreftceller og dermed tilgjengelig for målsøkende bæremolekyler. Det er også viktig at det er mye av mål-molekylene på kreftcellene og lite, eller helst ingenting, på normale celler. Slik vil radionuklidene hope seg opp i kreftceller og skåne normale celler. I praksis er det vanskelig å finne molekyler som bare finnes på kreftcellene ettersom kreftceller oppstår fra normale celler. Men, det er funnet mange molekyler som det er mye mer av i kreftceller, noe som gir en mulighet for målrettet behandling. Uansett vil det være viktig å anslå riktig dose, slik at normale celler blir spart, mens kreftcellene dør.

Det er sett på som en fordel at radionuklidebærer vektoren blir internalisert inn i kreftcellene (figur 3) (12). Dette foregår ved såkalt endocytose, som er en regulert prosess. Det kan derfor være lurt å målrette mot reseptorer som blir internalisert. Internalisering fører til mindre sjanse for at komplekset dissosieres fra reseptorene og dermed flyter videre. I tillegg vil radionuklidene akkumulere inne i kreftcellene, noe som kan gi høyere stråledose inn til kjernen av kreftcellene. Spesielt ved stråling med kort rekkevidde vil dette kunne være en fordel (for eksempel,  $\alpha$ -partikler og konversjons/Auger-elektroner) (13). Siden kreftceller har et begrenset antall antigener (bindingssteder) hvor bæremolekylene kan bindes til, er det viktig i mange tilfeller at radionuklidene kan produseres med høy spesifikk aktivitet (Bq/g), så ikke bindingssetene fylles opp med ikke-radioaktive atomer.

Den andre gruppen består av små molekyler som er ligander for mål-molekyler på kreftcellene (figur 2B). Eksempler er molekyler som binder PSMA, FAP og folatreseptor (1). PSMA (prostata-spesifikt membranantigen) er som navnet antyder, høyt uttrykt i prostatakreft,

men lite i andre vev. Modifiserte versjoner av PSMA-inhibitorer som binder direkte og med høy affinitet (PSMA er et enzym), blir derfor brukt til å bringe radionuklider til prostata-svulster (for eksempel Lu-177 og Pb-212). FAP (*Fibroblast Activation Protein*) er ofte funnet overuttrykt i kreftceller og FAP-inhibitorer i kompleks med radionuklider (Lu-177 og Y-90), er testet ut i flere krefttyper (14). Også folat (vitamin B9) har blitt modifisert for å bringe radionuklider til kreftceller som har mye folatreseptorer. Et problem her er at nyrene også har ganske høye nivåer av folatreseptorer og denne strategien har derfor ikke resultert i noen kliniske studier.

Den tredje gruppen omfatter peptider, som er kjeder av aminosyrer (figur 2C). For eksempel blir somatostatinanaloger (oktapeptider), som binder til somatostatinreseptorer brukt mot neuroendokrine svulster. Her er flere radionuklider blitt brukt i partnerskap med oktapeptidene (yttrium-90, Lu-177 og Pb-212). Lengre polypeptider (proteiner) har også vært testet ut selv om ingen har kommet til klinisk utprøving ennå. Dette kan være proteinligander for signalmolekyler på overflaten av kreftceller. For eksempel har EGF (epidermal vekstfaktor) som binder EGF-reseptor (EGFR), blitt testet ut for å bringe radionuklider til kreftceller som har mye EGFR.

I de foregående gruppene har man brukt småmolekyler eller peptider som binder med høy affinitet til et spesifikt mål. Disse finnes ikke alltid tilgjengelig til et ønsket mål og man har derfor begynt å utvikle antistoff til målrettet behandling (figur 2D). Antistoff kan lages mot alle typer mål og er derfor nyttig når det ikke finnes naturlige småmolekylære ligander som i tilfelle med PSMA. Antistoffbaserte radioterapi har hatt størst suksess i blod- og lymfekreft. Et godt eksempel er antistoffet ibritumomab tiuxetan (med Y-90) som binder CD20-antigenet som er uttrykt i B-celler, og har blitt brukt i behandling av visse typer lymfom. Når det gjelder solide svulster, er det utfordringer med biodistribusjon ettersom antistoff er større og har lang levetid, noe som fører til høye doser i benmarg. Dette begrenser anvendelsen av antistoff som bærere til solide svulster (for eksempel bryst- og lungekreft).

Til slutt, radionuklider innkapslet i nano- eller mikropartikler er også et felt med stor utvikling (figur 2E). Disse er ofte mindre enn 1  $\mu\text{m}$  og kan lages av mange forskjellige typer materialer (for eksempel uorganiske og organiske polymerer eller karbon) (15, 16). Disse kan enten brukes til å kapsle inn radionuklider i små sfærer, eller binde radionuklider på overflaten til dem. Disse kan i noen tilfeller sprøytes inn i hulrom hvor svulsten er lokalisert, og på denne måten bestråle kreftceller lokalt uten at de har en spesifikk affinitet til noe vev. Et godt eksempel her er Radspherin som

inneholder Ra-224 (17), som sprøytes inn i bukshulen for å behandle kreft som har spredd seg til bukhinnen. En annen variant er selektiv intern radioterapi (SIRT) hvor man akkumulerer mikropartikler med Y-90 i levermetastaser (18). Det er også mulig å målrette nanopartikler ved å modifisere overflaten på partiklene med forskjellige ligander som beskrevet ovenfor (småmolekyler, peptider eller antistoff).

## UTVIKLING AV BINDINGSKJEMI

For å kunne bruke bæremolekyler for å frakte radionuklidene til kreftceller krevdes en utvikling av koblingskjemien for å kunne binde radionuklidene stabilt til bæremolekylet. Her fulgte utviklingen to hovedveier på grunn av de forskjellige egenskapene til de aktuelle radionuklidene. Jod er et halogen og bindes mest stabilt til målsøker-molekyler via aromatiske grupper. Det førte til utvikling av jodogenmetoden med binding av jod via en redoksreaksjon til en aromatgruppe i et målsøker-molekyl (19), og Bolton-Hunter-reagenset som er et koblingsmolekyl som inneholder en aromatgruppe for jodering og en koblingsgruppe med suksinimid for binding mot amingrupper på bæremolekyler (20). Både fluor (F-18), brom og astat tilhører halogenene og har dermed mye til felles med jod kjemisk sett. Problemer med dehalogenering sporet til videreutvikling av bindingskjemien, med blant annet finnorganiske utgående grupper (20), som muliggjorde relativt stabil binding av At-211 til målsøkere (21). De andre radionuklidene som benyttes i radionuklideterapi, er alle metaller og den mest stabile måten å binde disse på er med kelatorer. Kelatorer er organiske molekyler som har mange polare og ioniske bindingsgrupper, vanligst er aminer og karboksylsyrer, og de folder seg rundt et kation som en klo i et kompleks bindingssystem av elektrostatiske krefter, ligandfelter og molekylorbitaler. Et velkjent eksempel er EDTA innen kjemi og medisin. Hver av disse gruppene kalles en ligand, og summen av alle ligand-kation-bindingene kan gi svært stabile konfigurasjoner (22). Med den rette kelatoren festet på et bæremolekyl er det stort sett meget enkelt å utføre denne koblingen av radionuklide til bæremolekyl. Veien var ikke lang fra bisfosfonater til Tc-99m-MDP (metylendifosfonat) for avbildning, og ved å utvide med flere fosfonatgrupper kom de første beta-emitter-preparatene, Sm-153 og Ho-166 bundet til EDTMP og DOTMP, og Re-188-HEDP (9). For å lage Re-186/188-legemidler er det noe mer komplisert bindingskjemi, da rhenium, som technetium, kan eksistere i mange oksidasjonstilstander (23). Utviklingen av kelatorer fortsatte, og i dag er det kommersielt tilgjengelige svært mange kelatorbaserte bifunksjonelle koblingsmolekyler for å binde mange forskjellige radionuklider stabilt til målsøker-molekyler (figur 4). Disse består da av en kelatordel og

**Tabell 1.** Oversikt over de mest aktuelle radionuklider til kreftbehandling. For  $\beta$ -partiklene er rekkevidden angitt først for den gjennomsnittlige, så for den maksimale partikkelenergien.

| Radionuklide | Strålingstype                 | Rekkevidde i vann (mm) | Fysisk halveringstid | Produksjonsvei                                |
|--------------|-------------------------------|------------------------|----------------------|---|
| Samarium-153 | $\beta$ ; $\gamma$            | 0,5/3,3                | 46 t                 | Reaktor n-bestråling                          |
| Jod-131      | $\beta$ ; $\gamma$            | 0,4/2,1                | 8 d                  | Reaktor n-bestråling / fisjonstarget          |
| Kobber-67    | $\beta$ ; $\gamma$            | 0,2/2,1                | 62 t                 | Syklotron p-bestråling                        |
| Kobber-64    | $\beta$ ; $\beta^+$           | 0,4/2,1                | 12,7 t               | Reaktor n-bestråling/ Syklotron p-bestråling  |
| Yttrium-90   | $\beta^-$                     | 4/11                   | 64 t                 | Reaktor fisjonstarget / generator Sr-90       |
| Lutetium-177 | $\beta$ ; $\gamma$            | 0,2/1,6                | 6,6 d                | Reaktor n-bestråling                          |
| Terbium-161  | $\beta^-$ / Auger, $\gamma$   | 0,3/2,0                | 6,9 d                | Reaktor n-bestråling                          |
| Re-186/188   | $\beta$ ; $\gamma$            | 2/10                   | 3,7 d / 17 t         | Reaktor n-bestråling / Syklotron p-bestråling |
| Vismut-213   | $\alpha$ , $\beta$ ; $\gamma$ | 0,05–0,08 ( $\alpha$ ) | 46 m                 | Generator Ac-225                              |
| Vismut-212   | $\alpha$ , $\beta$ ; $\gamma$ | 0,05–0,09 ( $\alpha$ ) | 1 t                  | Generator Pb-212                              |
| Bly-212      | $\alpha$ , $\beta$ ; $\gamma$ | 0,05–0,09 ( $\alpha$ ) | 10,6 t               | Generator Ra-224/Th-228                       |
| Astat-211    | $\alpha$                      | 0,05                   | 7,2 t                | Syklotron $\alpha$ -bestråling                |
| Radium-223   | $\alpha$ , $\beta$ ; $\gamma$ | 0,05–0,08 ( $\alpha$ ) | 11,4 d               | Generator Th-227/Ac-227                       |
| Radium-224   | $\alpha$ , $\beta$ ; $\gamma$ | 0,05–0,09 ( $\alpha$ ) | 3,6 d                | Generator Th-228                              |
| Actinium-225 | $\alpha$ , $\beta$ ; $\gamma$ | 0,05–0,08 ( $\alpha$ ) | 9,9 d                | Th-229 / Syklotron p-bestråling               |
| Thorium-227  | $\alpha$ , $\beta$ ; $\gamma$ | 0,05–0,08 ( $\alpha$ ) | 18,7 d               | Generator Ac-227                              |

en koblingsdel mot målsøker-molekyler, og da med reaktivitet normalt mot aminer, karboksylsyrer, alkoholer eller thioier, som alle er vanlige i målsøker-molekyler.

#### TILGANG PÅ RADIONUKLIDER

Med unntak av Ra-224/Pb-212 (fra naturlig thorium) må alle radionuklider produseres kunstig, enten i partikkelakseleratorer eller nukleære reaktorer (24, 25). Den mest vanlige akseleratoren til dette er syklotronen, hvor ladede partikler (protoner, deuteroner eller heliumkjerne) akselereres i et vakuum i

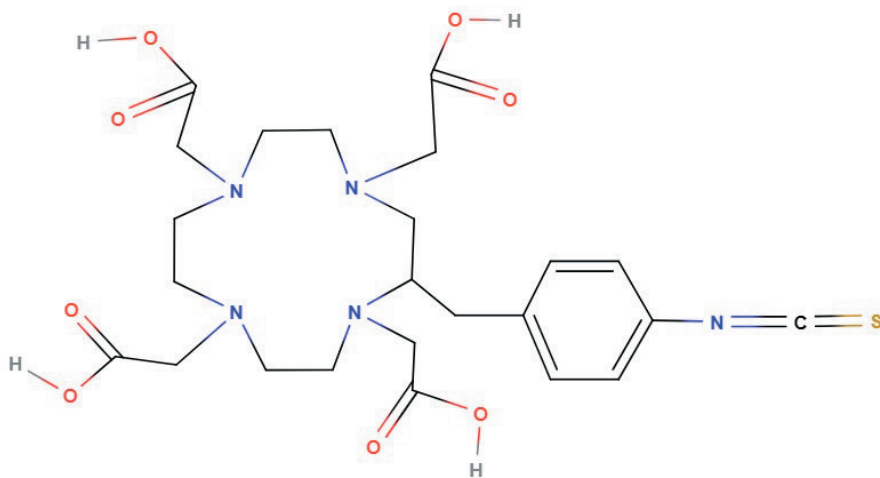
en spiralbane mot et fast mål (target). Når de ladede partiklene har høyere bevegelsesenergi enn bindingsenergien til kjernepartiklene, så kan protoner og nøytroner slås ut av atomkjernen. Denne prosessen kan dermed produsere veldig mange forskjellige radionuklider, avhengig av targetsammensetningen. Den er godt egnet for å produsere protonrike radionuklider, og dermed var grunnlaget for PET-teknologien lagt, og er i stadig økende grad produksjonsverktøyet for de terapeutiske radionuklidene.

Da kjernekraft ble etablert etter andre verdenskrig, måtte man også lage forsknings-

reaktorer, og disse er velegnet for å produsere store mengder radionuklider. Dette skjer ved nøytroninnfangning hvor stabile grunnstoff adsorberer et nøytron og blir radioaktive. Jod-131 er et av hovedproduktene ved fisjon av uran-235, og man kan produsere store mengder jod-131 ved nøytronbestråling av U-235 targets. Jod-131 kan også lages ved nøytronbestråling av tellur. Denne tilgjengeligheten bidro sterkt til den betydelige bruken av jod-131. Nøytronbestråling er best egnet for å lage nøytronrike radionuklider, altså  $\beta$ -emittere. Dette førte til en utvikling av mange radionuklider egnet for terapi (for eksempel Cu-64, Sr-89, Y-90, Sm-153, Ho-166, Lu-177, Tb-161, Re-186/188), og til utviklingen av den desidert mest brukte diagnostiske radionukliden, Tc-99m, produsert via Mo-99. Nukleære reaktorer er den klart største produsenten av terapeutiske radionuklider.

#### DOSIMETRI FOR RADIONUKLIDER

Doser av ikke-radioaktive legemidler oppgis gjerne som masse per kg pasient. Analogien til radioaktive legemidler er aktivitet, som kan gis enten som en fiksert mengde aktivitet, eller per pasientens kroppsmasse eller kroppsoverflate. Fordelingen av radionuklidene i pasienten kan finnes ved å måle radioaktivitetsnivået i blod og urin og ved bildedanning med SPECT og PET som kan sammenstilles med CT- og MR-bilder. Dette gir oss muligheter til å utføre beregninger på fordelingen av absorbert dose i pasienten, angitt som avsatt energi per masse, joule per kg, som har enheten gray (Gy), men det er langt mer komplekst enn ved strålebehand-



**Figur 4.** En av de mest vanlige bifunksjonelle kelatorene i dag er p-SCN-Bn-DOTA, hvor DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid) er en makrosyklisk bindingsgruppe for radionuklider i form av metallkationer, og p-SCN-Bn (para-isothiocyanatobenzyl) er bindingsgruppen til bæremolekylet.

ling. Legemidlet har en fysisk halveringstid gitt av radionukliden, biologisk halveringstid, ulik fordeling i organene og i tumor, og strålingen er av forskjellig type og energi og har dermed forskjellig energiavsetningsrate og rekkevidde med mer. For å kunne beregne absorbert dose til organer og tumor må man kartlegge radioaktivitetsdistribusjonen i de forskjellige organene og i tumor, over radioaktivitetens levetid i pasienten. Basert på disse dataene kan man lage aktivitetsfordelingskurver som funksjon av tid og integrere disse for å estimere det totale antall desintegrasjoner. Så kan man gi seg i kast med å modellere de absorberte dosene. Det finnes tre hovedmetoder her; absorbert dosefaktor basert beregning (*Medical Internal Radiation Dosimetry*, MIRD) (26), dose point kernel (DPK) konvolusjon (27) og Monte Carlo (MC) modellering av strålingsfordeling (28). MIRD-formalismen ble utviklet for organdosimetri og doseberegningene er gitt ved:

$$d(r_T, T_D) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} a(r_S, t) S(r_T \leftarrow r_S, t) dt$$

hvor  $d$  er en koeffisient for absorbert dose, og det summeres for alle kildeområder integrert over hele behandlingstiden  $T_D$  for fraksjonen av radioaktiviteten  $a$  i kildeområder multiplisert med  $S$ -verdien.  $S$ -verdien er absorbert dose per desintegrasjon for en gitt radionuklide fra et kildeområde til et målområde. Systemet med  $S$ -verdier er også blitt bygget ut helt til cellenivå. DPK og MC baserer seg på et system hvor organer og tumorer deles opp minste volumenheter (voxler). DPK er i likhet med MIRD en analytisk tilnærming, hvor man tar utgangspunkt i en monoenergetisk punktkilde med energi  $E_0$  i et uendelig homogent isotropisk medium og beskrives ved:

$$sDPK(x, E_0) = 4\pi R^2 R_{CSDA} \psi(r, E_0)$$

hvor  $sDPK$  er skalert DPK med  $x = r/R_{CSDA}$ ,  $r$  er en gitt avstand fra punktkilden,  $R$  er partikkel rekkevidden ( $CSDA = \text{continuous slowing down approximation}$ ),  $\rho$  er mediets tetthet og  $\psi$  er spesifikk absorbert energifraksjon. DPK kan bestå av flere typer medium som kan anvendes i bildevolum med ulike mediumstyper. MC-modellering har fordelen at man kan inkludere inhomogene medium, mer komplekse 3D-strukturer og ikke-likevekt for ladet partikkel-transport, slik at mer individualisert persondosimetri er mulig. Ulempen med MC-modellering er at den krever mye datakraft, men økningen i beregningskapasitet har ført til hybride modeller med inkludering av MC-teknikker i MIRD og DPK, og mange MC-koder er nå tilgjengelig (29, 30). Det er verdt å nevne at MIRD og DPK ikke må være rene analytiske teknikker. MIRD sine koeffisienter har blitt til ved ulike MC-teknikker, og DPK kan også genereres ved å simulere punktkilder i ulike medier.

## STATUS I DAG

I tillegg til de første etablerte behandlingene mot kreft i ben og i skjoldbruskkjertelen, er det i de siste årene kommet til flere titalls legemidler med  $\beta$ -emittere og  $\alpha$ -emitter, hvor noen få er godkjente, men de fleste er fortsatt i kliniske studier. For å optimalisere stråledosen på tumor versus normalvev er det viktig å tilpasse den fysiske halveringstiden til radionukliden med den biologiske utskillelsestiden av legemidlet. For eksempel har antistoffer lang anrikelses- og utskillelsestid og sirkulerer lenge i blodbanen, typisk over flere dager. For å benytte antistoffer som bæremolekyler, bør da halveringstiden på radionukliden være mange dager for de fleste anvendelser. Mindre molekyler basert på modifiserte antistoffer, eller peptider og andre småmolekyler har langt raskere biokinetikk, hvor anrikning og utskillelse skjer på få timer, og har åpnet for at radionuklider med halveringstid på under en dag også kan brukes effektivt.

Selv om det finnes mange aktuelle  $\beta$ -emitter å bruke, er det Lu-177 og  $^{90}\text{Y}$  i tillegg til jod-131 som er de dominerende. Lu-177 har egnet halveringstid, moderate  $\beta$ -partikkelenergi og  $\gamma$ -energi for avbildning (tabell 1), og produseres med høy spesifikk aktivitet i forskningsreaktorer via nøytronbestråling av Yb-176. Y-90 har høy  $\beta$ -energi og produseres fra et langlivet generatorsystem (tabell 1). Forskjellene i  $\beta$ -energi gjør at disse to kan spenne ut et relativt stort anvendelsesområde med tanke på tumorstørrelse. Begge er enkle å binde stabilt til målsøker-molekyler med kommersielle bifunksjonelle kelatorer. Jod-131 har liknende egenskaper som Lu-177, men har mer intense  $\gamma$ -linjer med høyere energi og mer komplisert og noe mindre stabil bindingskjemi. Terbium-161 er nyeste skudd på stammen da den i tillegg til  $\beta$ -partikler har konversjons- og Auger-elektroner, som gir en betydelig økt celletoksitet versus Lu-177 (31). Det er også noen radionuklider med egenskaper egnet for diagnostikk som også kan være interessante som terapeutiske radionuklider:

Cu-64 som har  $\beta$ -partikler med moderat energi (32), In-111, Ga-67 og I-123 hvor en utnytter effekten av Auger- og konversjonselektroner (33–35). Disse radionuklidene kalles da gjerne teranostiske siden de har både diagnostiske og terapeutiske egenskaper.

Den sterkt økende interessen for  $\alpha$ -emittere i de siste årene gjør at de fleste mulige kandidater er under utprøving (tabell 1). Ra-223 var meget viktig her med sine gode resultater mot benmetastaser i prostatakreft og som første godkjente  $\alpha$ -terapeutiske legemiddel, skapt av norske gründere med radiofarmasiselskapet Algeta og produsert i Norge av Institutt for energiteknikk (IFE).  $\alpha$ -emittere er ofte vanskeligere å produsere enn  $\beta$ -emittere, og har kompliserte desintegrasjonsveier. At-211 og Pb-212 (Bi-212) har fått et bredt anvendelsesområde med utviklingen av mindre

bæremolekyler med rask biokinetikk. Th-227, Ac-225, Ra-223 og Ra-224 med lengre halveringstider kan brukes med bæremolekyler med tregere biokinetikk. Alle disse desintegrerer over flere ledd med utsendelse av  $\alpha$ -partikler som fordelaktig gir en stor stråledose per desintegrasjon, men ulempen er at rekylen fra den første  $\alpha$ -partikkelen bryter bindingen til bæremolekylet og de resterende  $\alpha$ -emitterne i kjeden kan distribueres vekk fra målområdet og til normalvev. Kjemisk sett er det også vanskelig å lage en sterk nok binding av radium til bæremolekyler. Oncinvent og Alpha Tau er to firmaer som har funnet anvendelser i henholdsvis livmorhalskreft og hudkreft for Ra-224 hvor lokal distribusjon i cm-området som følge av rekyl og radondiffusjon er fordelaktig. Det arbeides også med å innkapsle disse  $\alpha$ -emitterne i nano-/mikropartikler for på den måten å hindre at de radioaktive desintegrasjonsproduktene skal distribueres vekk fra målområdet (36).

I dag er de fleste radioaktive legemidlene basert på mindre målsøker-molekyler, primært mot neuroendokrine tumorer og prostatakreft. Mot de neuroendokrine tumorer benyttes hovedsakelig forkortede somatostatin-peptider som bæremolekyl koblet med Cu-67, Lu-177 og Y-90, og i det siste også med  $\alpha$ -emitteren Pb-212 (37). Mot prostatakreft er det også mest mindre målsøker-molekyler som benyttes, her mot PSMA koblet med Lu-177, Ac-225 (38).

Det er også en del antistoffbaserte produkter mot prostatakreft (PSMA), brystkreft og forskjellige former for blodkreft. Her benyttes blant annet jod-131, Lu-177, Pb-212, Ac-225 og Th-227 (39, 40). Et annet eksempel under utprøving er antistoff mot vekstfaktor-reseptoren FGFR3 (41), som er overuttrykt i flere kreftformer (for eksempel blære- og kolorektalkreft). I dette tilfellet er antistoffet koblet til Ac-225.

## KONKLUSJON

Det er internasjonalt forventet en sterk vekst i målrettet radiofarmasøytisk kreftbehandling i mange år fremover. Hovedgrunnen er at det er fler og fler eksempler på målrettede radionuklider som er effektive i områder av onkologien hvor det har vært store behov for ny behandling, men også fordi de ofte har mindre bivirkninger enn for eksempel kjemoterapi.

I den nye presisjonsmedisinen som nå kommer for fullt i kreftbehandling, er det mer og mer vanlig at man karakteriserer kreftcellene ned på molekylært nivå. Altså, at man sekvenserer kreftsvulstene for å finne hvilke gener som er mutert eller amplifisert. Slik kan man lettere identifisere målmarkører for den enkelte pasient. Samtidig utvikles flere bæremolekyler som kan bringe radionuklider til spesifikke mål. Man kan da se for seg at man vil ha et arsenal med målrettede radiofarmasøytiske preparater som kan brukes etter hvilke mål som er funnet i den spesifikke pasient. Slik kan muligens

radiofarmasi bli en del av den nye presisjonsmedisinen og gi håp for flere pasienter.

Produksjon og logistikk av radionuklidene er også avgjørende for mer utbredt bruk av radiofarmasøytisk behandling. Det har i en lang periode vært lite nybygging av forskningsreaktorer, og etter hvert som forskningsreaktorer stenges på grunn av alder eller utfasing av kjernekraft, er det et alvorlig problem for forsyningen av mange radionuklider. Det har ført til en økt utbygging av syklotroner og lineærakseleratorer. Enkelte aktører satser også på å utvinne radionuklider fra brukt fisjonsbrensel og fra naturlig thorium, og dette er spesielt aktuelt når det gjelder å sikre tilgang på nok  $\alpha$ -emittere.

Å utvikle et fungerende dosimetrisystem er å anse som en naturlig modning av fagfeltet radionuklidebehandling, og har kommet langt. Bruk av  $\alpha$ -emittere, og Auger-emittere, vil kreve ytterligere videreutvikling av dosimetri på subcellulært nivå.

Radiofarmasøytisk behandling er et fagfelt i rivende utvikling, og interessant nok har vi i Norge en relativt stor og voksende industri basert på radiofarmasi, og nylig er det også etablert et nasjonalt nukleært senter innen academia med øremerkede statlige midler. Det vil bli meget spennende å følge utviklingen videre.

*Oppgitte interessekonflikter: Artikkelforfatter Sindre Hassfjell er ansatt i Thor Medical som skal starte kommersiell produksjon av thorium-228.*

## REFERANSER

1. Sgouros G, Bodei L, McDevitt MR. Radiopharmaceutical therapy in cancer: clinical advances and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2020; 19: 589–608.
2. Segre EG, Staub HH, Bethe HA et al., editors. *Experimental nuclear physics* / E. Segrè, editor 1953.
3. Boulefour W, Rowinski E, Louati S et al. A Review of the Role of Hypoxia in Radioresistance in Cancer Therapy. *Med Sci Monit* 2021; 27: e934116.
4. Cheng Y, Kiess AP, Herman JM et al. Phosphorus-32, a clinically available drug, inhibits cancer growth by inducing DNA double-strand breakage. *PLoS One*. 2015; 10: e0128152.
5. Ehrhardt JD, Jr., Güleç S. A Review of the History of Radioactive Iodine Theranostics: The Origin of Nuclear Ontology. *Mol Imaging Radionucl Ther* 2020; 29: 88–97.
6. Yeong CH, Cheng MH, Ng KH. Therapeutic radionuclides in nuclear medicine: current and future prospects. *J Zhejiang Univ Sci B* 2014; 15: 845–63.
7. Serafini AN. Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001; 42: 895–906.
8. Goyal J, Antonarakis ES. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of prostate cancer with bone metastases. *Cancer Lett* 2012; 323: 135–46.
9. Manafi-Farid R, Masoumi F, Divband G et al. Targeted Palliative Radionuclide Therapy for Metastatic Bone Pain. *J Clin Med* 2020; 9: 2622.
10. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57–70.
11. Tsuruo T, Naito M, Tomida A et al. Molecular targeting therapy of cancer: drug resistance, apoptosis and survival signal. *Cancer Sci* 2003; 94: 15–21.
12. Sofou S. Radionuclide carriers for targeting of cancer. *Int J Nanomedicine* 2008; 3: 181–99.
13. Behr TM, Béhé M, Löhr M et al. Therapeutic advantages of Auger electron- over beta-emitting radiometals or radioiodine when conjugated to internalizing antibodies. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 753–65.
14. Privé BM, Boussihmad MA, Timmermans B et al. Fibroblast activation protein-targeted radionuclide therapy: background, opportunities, and challenges of first (pre)clinical studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2023; 50: 1906–18.
15. Niculescu AG, Grumezescu AM. Novel Tumor-Targeting Nanoparticles for Cancer Treatment-A Review. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 5253.
16. Pallares RM, Abergel RJ. Nanoparticles for targeted cancer radiotherapy. *Nano Research* 2020; 13: 2887–97.
17. Larsen SG, Graf W, Mariathan AB et al. First experience with <sup>224</sup>Radium-labeled microparticles (Radspheer<sup>®</sup>) after CRS-HIPEC for peritoneal metastasis in colorectal cancer (a phase 1 study). *Front Med (Lausanne)* 2023; 10: 1070362.
18. Tong AKT, Kao YH, Too CW et al. Yttrium-90 hepatic radioembolization: clinical review and current techniques in interventional radiology and personalized dosimetry. *Br J Radiol* 2016; 89: 20150943.
19. Haisma HJ, Hilgers J, Zurawski Jr VR. Iodination of monoclonal antibodies for diagnosis and radiotherapy using a convenient one vial method. *J Nucl Med* 1986; 27: 1890–5.
20. Petrov SA, Yusubov MS, Beloglazkina EK et al. Synthesis of Radioiodinated Compounds. Classical Approaches and Achievements of Recent Years. *Int J Mol Sci* 2022; 23: 13789.
21. Lindegren S, Andersson H, Bäck T et al. High-efficiency astatination of antibodies using N-iodosuccinimide as the oxidising agent in labelling of N-succinimidyl 3-(trimethylstannyl)benzoate. *Nucl Med Biol* 2001; 28: 33–9.
22. Price EW, Orvig C. Matching chelators to radiometals for radiopharmaceuticals. *Chem Soc Rev* 2014; 43: 260–90.
23. Kleynhans J, Duatti A, Bolzati C. Fundamentals of Rhenium-188 Radiopharmaceutical Chemistry. *Molecules* 2023; 28: 1487.
24. Talip Z, Favaretto C, Geistlich S et al. A Step-by-Step Guide for the Novel Radiometal Production for Medical Applications: Case Studies with <sup>68</sup>Ga, <sup>44</sup>Sc, <sup>177</sup>Lu and <sup>161</sup>Tb. *Molecules* 2020; 25: 966.
25. Manual for reactor produced radioisotopes. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2003.
26. Howell RW, Wessels BW, Loevinger R et al. The MIRD perspective 1999. *Medical Internal Radiation Dose Committee*. *J Nucl Med* 1999; 40: 3s–10s.
27. Graves SA, Flynn RT, Hyer DE. Dose point kernels for 2,174 radionuclides. *Med Phys* 2019; 46: 5284–93.
28. Mellhammar E, Dahlbom M, Vilhelmsson-Timmermand O et al. Tumor Control Probability and Small-Scale Monte Carlo Dosimetry: Effects of Heterogenous Intratumoral Activity Distribution in Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 2023; 64: 1632–7.
29. O'Donoghue J, Zanzonico P, Humm J et al. Dosimetry in Radiopharmaceutical Therapy. *J Nucl Med* 2022; 63: 1467–74.
30. Sapienza MT, Willegaignon J. Radionuclide therapy: current status and prospects for internal dosimetry in individualized therapeutic planning. *Clinics (Sao Paulo)* 2019; 74: e835.
31. Müller C, Reber J, Haller S et al. Direct in vitro and in vivo comparison of (161)Tb and (177)Lu using a tumour-targeting folate conjugate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 476–85.
32. Yoshii Y, Yoshimoto M, Matsumoto H et al. <sup>64</sup>Cu-ATSM internal radiotherapy to treat tumors with bevacizumab-induced vascular decrease and hypoxia in human colon carcinoma xenografts. *Oncotarget* 2017; 8: 88815–26.
33. Krenning EP, de Jong M, Kooij PP et al. Radiolabelled somatostatin analogue(s) for peptide receptor scintigraphy and radionuclide therapy. *Ann Oncol* 1999; 10 Suppl 2: S23–9.
34. Othman MF, Mistry NR, Lewington VJ et al. Re-assessing gallium-67 as a therapeutic radionuclide. *Nucl Med Biol* 2017; 46: 12–8.
35. Pirovano G, Jannetti SA, Carter LM et al. Targeted Brain Tumor Radiotherapy Using an Auger Emitter. *Clin Cancer Res* 2020; 26: 2871–81.
36. Trujillo-Nolasco M, Morales-Avila E, Cruz-Nova P et al. Nanoradiopharmaceuticals Based on Alpha Emitters: Recent Developments for Medical Applications. *Pharmaceutics* 2021; 13: 1123.
37. Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R et al. Targeted  $\alpha$ -Emitter Therapy with <sup>212</sup>Pb-DOTAMTATE for the Treatment of Metastatic SSTR-Expressing Neuroendocrine Tumors: First-in-Humans Dose-Escalation Clinical Trial. *J Nucl Med* 2022; 63: 1326–33.
38. Ling SW, de Blois E, Hooijman E et al. Advances in <sup>177</sup>Lu-PSMA and <sup>225</sup>Ac-PSMA Radionuclide Therapy for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Pharmaceutics* 2022; 14: 2166.
39. Karlsson J, Schatz CA, Wengner AM et al. Targeted thorium-227 conjugates as treatment options in oncology. *Front Med (Lausanne)* 2023; 9: 1071086.
40. Zhang T, Lei H, Chen X et al. Carrier systems of radiopharmaceuticals and the application in cancer therapy. *Cell Death Discov* 2024; 10: 16.
41. Healy A, Ho E, Kuo P et al. A brief overview of targeted radionuclide therapy trials in 2022. *Front Nucl Med* 2023; 3.

Manuskriptet ble mottatt 19. februar 2024, returnert til forfatterne for første revisjon 2. april 2024 og godkjent 9. mai 2024.

Artikkelen er fagfelleurdert.