



**TURUN
YLIOPISTO**

Matemaattis-luonnontieteellinen
tiedekunta

PET-merkkiaineet boorineutronikaappaushoidossa

Hanna Linnalampi

Radiofarmaseuttisen kemian tutkimusryhmä

LuK-tutkielma

Laajuus: 6 op

Pvm 22.4.2025

Turku

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu

Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

Pääaine: Kemia, Radiofarmaseuttisen kemian tutkimusryhmä

Tekijä: Hanna Linnalampi

Otsikko: PET-merkkiaineet boorineutronikaappaushoidossa

Ohjaajat: Anu Airaksinen

Sivumäärä: 16 sivua

Päivämäärä: 22.4.2025

Boorineutronikaappaushoito (BNCT) on kehitteillä oleva kaksivaiheinen, kasvainkohdennettu sädehoitomenetelmä. BNCT:n toiminta perustuu boorin hajoamisreaktioon neutronisäteilyn vaikutuksesta, jossa ei-radioaktiiviset ^{10}B -isotoopin atomit absorboivat matalaenergisiiä ($< 0,5 \text{ eV}$) neutroneja ja hajoavat alfahiukkasiksi (^4He) ja litiumytimiksi (^7Li). Reaktiossa syntyvät hiukkaset ovat suurella energiamäärällä varattuja, mutta niiden kudoksessa etenemisetäisyys on lyhyt (5–9 μm). Koska yhden yksittäisen solun koko on noin $< 10 \mu\text{m}$, reaktio tapahtuu yhden solun sisällä. Tämän ansiosta syöpäsoluja ympäröivät terveet solut jäävät lähes kokonaan vaurioitta ja hoitokohteiksi sopivatkin hyvin sellaiset kohteet, joiden ympäröivien solujen säteilytystä olisi hyvä välttää.

Hoidon onnistuminen riippuu pääasiassa ^{10}B -isotooppia sisältävien aineiden, eli boorin kantaja-aineiden selektiivisestä kertymisestä kasvainsoluihin. Tällä hetkellä vain yksi yhdiste, ^{10}B -borono-l-fenyylialaniini (^{10}B -BPA), on hyväksytty lääketieteelliseen käyttöön. PET-merkkiaine ^{10}B -borono- ^{18}F -fluoro-l-fenyylialaniini (^{18}F -FBPA) kehitettiin ^{10}B -BPA:n in vivo -farmakokinetiikan kuvantamista ja arviointia varten. PET-merkkiaineita käytetään potilaiden seulonnassa, boorin kantaja-aineiden jakautumisen ja kertymisen ennustamisessa sekä hoidon arvioinnissa ja jälkiseurannassa. PET-merkkiaineet ovat tärkeässä asemassa myös hoidon kehityksessä, sillä niiden avulla voidaan tutkia esimerkiksi uusien boorin kantaja-aineiden kulkeutumista syöpäsoluihin, sekä hoidon toimivuutta uusilla menetelmillä.

Avainsanat: BNCT, PET-merkkiaine, boorin kantaja-aine, ^{10}B -BPA, ^{18}F -FBPA

Sisällysluettelo

1 Johdanto	1
2 Boorineutronikaappaushoito (BNCT)	1
2.1 Toimintaperiaate ja mekanismi.....	3
2.2 Potentiaaliset hoitokohteet.....	4
2.3 ¹⁰ B-yhdisteet.....	5
3 Positroniemissiotomografia (PET)	6
3.1 PET-merkkiaineet.....	7
3.2 PET-merkkiaineiden merkitys BNCT:ssä.....	7
4 ¹⁸F-leimatut merkkiaineet BNCT:ssä	9
4.1 Fluori-isotooppi ja ¹⁸ F-leimaus.....	9
4.2 ¹⁸ F-FBPA PET-merkkiaine.....	10
5 PET-merkkiaineet BNCT:n tutkimuksessa ja kehityksessä	11
5.1 Gallium- ja jodi-isotoopit PET-merkkiaineina.....	11
5.1.1 Gallium.....	11
5.1.2 Jodi.....	12
5.2 closo-dodekarboraatti-(Ga-DOTA)-c(RGDfK).....	13
5.3 P2Y ₁ R-rakenteeseen perustuva ¹⁸ F-PET.....	14
6 Yhteenveto	15

Viitteet

Lyhenneluettelo

BNCT	Eng. boron neutron capture therapy, boorineutronikaappaushoito
PET	Eng. Positron emission tomography, positroniemissiotomografia
WHO	Eng. World health organization, maailman terveysjärjestö

1 Johdanto

Syöpä on yksi maailman tutkituimmista sairauksista biologiassa, genetiikassa ja lääketieteessä. Tutkimuksien suuresta määrästä huolimatta se on yhä yksi yleisimmistä kuolinsyistä maailmanlaajuisesti (WHO 2025). Vuonna 2022 arvioitiin maailmanlaajuisesti 20 miljoonaa uutta syöpätapausta ja 9,7 miljoonaa kuolemantapausta. Noin joka viides ihminen sairastuu syöpään elämänsä aikana, ja noin joka yhdeksäs mies ja joka kahdestoista nainen kuolee tautiin (WHO 2024). Suomen Syöpärekisterin julkaiseman raportin mukaan Suomessa todettiin vuonna 2022 yhteensä 37 268 uutta syöpää ja syöpään kuoli 13 287 henkeä (Pitkaniemi et al. 2024). Syövän suuri merkitys kansanterveydelle antaa sille tärkeän tutkimus prioriteetin ja uusia hoitomenetelmiä kehitetäänkin jatkuvasti (WHO 2025).

Boorineutronikaappaushoito (boron neutron capture therapy, BNCT) on kehitteillä oleva kaksivaiheinen, kasvainkohdennettu sädehoitomenetelmä (Ishiwata 2019, Moss 2014, Locher 1936). BNCT:n potentiaalia syöpähoitomuotona on tutkittu jo vuosikymmenien ajan. Siitä huolimatta sitä ei ole vielä yleisesti hyväksytty lääketieteelliseen käyttöön ja BNCT:tä pidetään yhä kokeellisena hoitona. Hoitoon tarvittavat innovatiiviset lääkkeet sekä tutkimusreaktoreilla varustetut laitokset ovat olleet saatavilla vain pienille joukoille asiantuntijoita ja potilaita, minkä takia sillä ei ole vielä ollut suurta vaikutusta valtavirran lääketieteellisissä tutkimuksissa (Moss 2014).

Kuvantamistekniikoilla on tärkeä rooli BNCT:ssä ja sen kehityksessä (Mushtaq et al. 2023). Positroniemissiotomografia (positron emission tomography, PET) on vakiintuneessa käytössä syövän kuvantamisessa ja kliinisestä PET-kuvantamisesta suurin osa (60-70 %) liittyy syöpäkuvauksiin. PET-kuvantamisella voidaan vaikuttaa syövän hoitoon ja oikeanlaisten hoitomuotojen valitsemiseen. Hoidon suunnittelun lisäksi PET:istä on hyötyä taudin uusiutumisen osoittamisessa (Kemppainen et al. 2020). Tässä tutkielmassa käsitelen BNCT:n potentiaalia sädehoitomenetelmänä, siihen liittyviä haasteita sekä kehityskohteita erityisesti PET-merkkiaineiden näkökulmasta. Tutkielmassa käsitellään PET-merkkiaineiden hyödyntämistä BNCT:ssä ja hoidon kehittämistä kohti laajempaa kliinistä käyttöä vakiintuneena sädehoitomenetelmänä.

2 Boorineutronikaappaushoito (BNCT)

BNCT:n varteenotettavuus lääketieteellisenä hoitomenetelmänä on kohdannut historiansa aikana paljon haasteita. BNCT:n periaate esitettiin ensimmäisen kerran jo 1930-luvulla, kun neutroni keksittiin (Chadwick 1932). Nopeasti neutronin löytämisen jälkeen esitettiin teoria boorin neutronikaappausreaktion (Boron neutron capture, BNC) käytöstä syövän hoitoon (Locher 1936). Ensimmäiset kokeet suoritettiin kuitenkin vasta 1950-luvulla, aivokasvainten hoitona Yhdysvalloissa (Farr et al. 1954). Tämän aikaisilla menetelmillä huomattiin hoidossa syntyvän kuitenkin vakavia sivuvaikutuksia, kuten parantumattomia päänahan säteilydermatooseja ja syviä haavaumia. Sivuvaikutuksista johtuvat ongelmat johtivat lopulta 1960-luvulla BNCT:n tutkimuksien lopettamiseen Yhdysvalloissa (Archambeau 1970, Asbury et al. 1972).

Japanissa tutkimuksia kuitenkin jatkettiin, kun Hiroshi Hatanakan johtama ryhmä alkoi vuonna 1968 hoitaa pahanlaatuisia aivokasvaimia BNCT:llä. Erityisesti aivokasvaimien hoidosta saatiin lupaavia tuloksia (Moss 2014). Japanissa tutkimuksiin osallistuneista potilaista suurin osa oli elossa vielä vuoden kuluttua hoidosta (Hatanaka et al. 1994). Japanilaisten tutkijoiden panostuksen ansiosta BNCT:tä uudelleenarvioitiin varteenotettavana lääketieteellisenä hoitomenetelmänä myös Yhdysvalloissa ja Euroopassa. Länsimaissa BNCT:n tutkiminen aloitettiin 1990-luvulla (Moss 2014).

Ongelmien ratkaisemisen, BNCT:n jatkokehityksen ja tehokkaan tutkimuksen kannalta tarvittiin riittävä neutronituotto, ja hoitopaikka tuli siirtää tutkimusreaktoreilla varustetuista laitoksista lääketieteellisiin laitoksiin, joissa olisi kompakti neutronilähde. Koon ja käytettävyyden näkökulmasta kiihdytinpohjainen järjestelmä olisi tällainen, lääketieteellisille laitoksille sopiva neutronilähde. Se voitaisiin sijoittaa sairaalan läheisyyteen, jolloin yhä useammat potilaat pääsisivät hoidon piiriin. (Tanaka et al. 2009, Suzuki 2020).

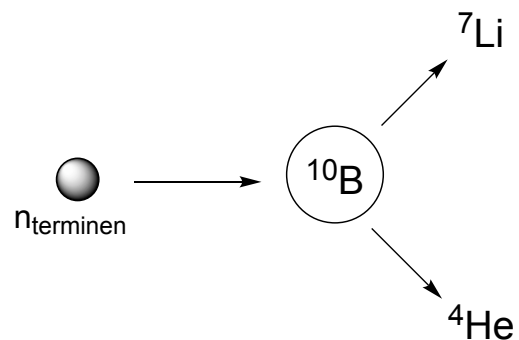
Suomessa BNCT-tutkimuksia on jatkettu ja tulevaisuus hoidon kannalta vaikuttaa hyvältä. Vuonna 2011 Helsingin seudun yliopistollisessa keskussairaalassa (HYKS) BNCT-hoitoja oli annettu vuodesta 1999 alkaen kaikkiaan yli 200 (Joensuu et al. 2011). Vuonna 2018 HYKSin Meilahdessa aloitettiin asennustyöt Euroopan ensimmäisen sairaala-alueelle sijoitettavan kiihdytinpohjaisen BNCT-laitteen rakentamiseksi. Kyseinen BNCT-keskus sijaitsee Meilahden kampusalueella Syöpäkeskuksen vieressä, josta tila on yhteydessä muihin HYKSin sairaalarakennuksiin. Tämä parantaa huomattavasti hoidon turvallisuutta ja toteutettavuutta. Hoidot keskuksessa on tarkoitus

aloittaa aluksi klinisen hoitotutkimuksen puitteissa. Tutkimustiedon määrän kasvaessa uskotaan kuitenkin, että BNCT voidaan tulevaisuudessa ottaa joidenkin syöpien hoidossa rutiinikäyttöön (Loimu et al. 2024).

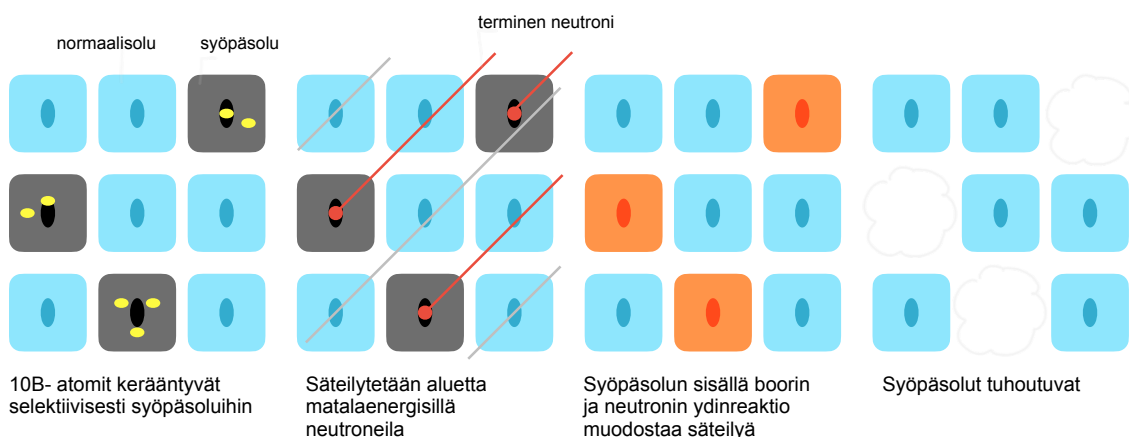
2.1 Toimintaperiaate ja mekanismi

BNCT:n toiminta perustuu boorin hajoamis-reaktioon neutronisäteilyn vaikutuksesta (Reaktio 1). Tämä ydinreaktio tunnetaan boorin neutronikaappauksena (boron neutron capture, BNC), jossa ei-radioaktiiviset ^{10}B -isotoopin atomit absorboivat matalaenergisiiä ($< 0,5 \text{ eV}$) neutroneja ja hajoavat alfahiukkasiksi (^4He) ja litiumytimiksi (^7Li) (Locher et al. 1936). Reaktiossa syntyvät hiukkaset ovat suurella energiamäärällä varattuja, mutta niiden kudoksessa etenemisetaisyys on lyhyt (5–9 μm) (Coderre et al. 1999). Tämä johtaa suureen paikalliseen sädeannokseen. Koska yhden yksittäisen solun koko on noin $< 10 \mu\text{m}$, BNC-reaktio tapahtuu yhden solun sisällä.

Ensin ^{10}B -atomit kerääntyvät selektiivisesti syöpäsoluihin, minkä jälkeen alueelle kohdistuva terminen neutronisäteily tuhoaa valikoivasti syöpäsolut ^4He - ja ^7Li -hiukkasilla, jotka syntyvät BNC-reaktion seurauksena (Kuva 1). Koska reaktio tapahtuu vain niissä soluissa, jotka sisältävät säteilytyksen aikana ^{10}B -atomeja, vain syöpäsolut tuhoutuvat ja terveet solut jäävät jäljelle (Suzuki 2020).



Reaktio 1. BNC-reaktio



Kuva 1. BNCT:n mekanismi

2.2 Potentiaaliset hoitokohteet

BNCT:n mekanismin ansiosta syöpäsoluja ympäröivät terveet solut jäävät lähes kokonaan vaurioitta, minkä takia hoitokohteiksi sopivat hyvin sellaiset kohteet, joiden ympäröivien solujen säteilytystä olisi hyvä välttää. Tällaisia kohteita ovat esimerkiksi moninkertaisesti tai mikroskooppisesti levinneet kasvaimet sädeherkissä elimissä, kuten maksassa ja keuhkoissa, sekä pään ja kaulan alueen syövät. Erityisesti paikallisesti uusiutuvat syövät ovat BNCT:n kannalta hyviä hoitokohteita, sillä kertaalleen säteilytetyn alueen uudelleen säteilyttämistä tulisi välttää (Suzuki et al. 2020).

Perinteisessä sädehoidossa myös kasvainta ympäröivät solut ovat absorboineet hoitavan säteilyannoksen (yli 60 Gy). Jos näitä alueita säteilytettäisiin uudestaan, esiintyisi uudelleen säteilytetyissä kudoksissa vakavia haittavaikutuksia. BNCT:n avulla paikallisesti uusiutuneet kasvaimet saavat parantavan annoksen samalla, kun aiemmin säteilytetyt normaalisolut ja kudokset säilyvät. Näin vältetään vakavilta haittavaikutuksilta. BNCT-hoito kohdistuukin pääasiassa aiemmin säteilytettyihin, paikallisesti uusiutuviin kasvaimiin, joille ei ole muita hoitovaihtoehtoja (Suzuki et al. 2020).

BNCT:n kehityksen aikana glioblastoomat ovat olleet yksi suosituimmista tutkimuskohteista (Kawabata et al. 2021). Glioblastooma on aggressiivisin ja yleisin primaarinen aivokasvain aikuisilla. Ne ovat pahanlaatuisia ja esiintyvät usein isoivoissa (Wirsching et al. 2016). Glioblastoomat valittiin hoitokohteeksi niiden pinnallisen sijainnin takia ja siksi, että niiden hoitotulokset jo tunnetuilla menetelmillä olivat huonot. Yrityksistä huolimatta, tähän ei ole saatu muutosta, ja yhä edelleen glioblastoomaan sairastuneen keskimääräinen elinajan odotus on lyhyt: vain runsas vuosi. Lähes kaikki sairastuneet kuolevat muutamassa vuodessa glioblastooman toteamisesta (Joensuu et al. 2011). Koska aivokasvaimien hoidosta BNCT:llä on saatu vaatimattomia tuloksia, on siirrytty tutkimaan myös muita potentiaalisia hoitokohteita, kuten melanoomaa ja sarkoomaa (Loimu et al. 2024).

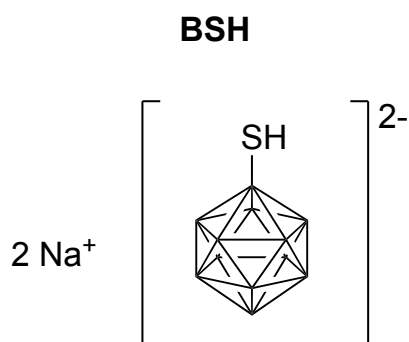
Nykyisin tärkein kohderyhmä BNCT-hoidossa ovat leikkauksen ja tavanomaisen sädehoidon jälkeen paikallisesti uusiutuneet pään ja kaulan alueen syövät. Niistä saadut tulokset ovat olleet selkeästi lupaavampia kuin aivokasvaimien hoidoista saadut tulokset (Joensuu et al. 2011, Loimu et al. 2024). Suomessa hoito-ohjelma pään ja kaulan alueen syöville laadittiin yksittäisen potilaan

hoidosta saatujen hyvien tulosten perusteella (Kouri ym. 2004). Suomalaisen lisäksi japanilaiset ovat julkaisseet aiheesta hoitotuloksia (Joensuu et al. 2011). BNCT:n ollessa yhä kehittyvä hoitomuoto on mahdollista, että tulevaisuudessa sen avulla voidaan hoitaa yhä useampia eri syöpämuotoja.

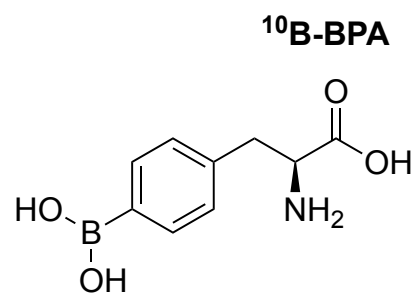
2.3 ^{10}B -yhdisteet

BNCT-hoidon onnistuminen riippuu pääasiassa ei-radioaktiivista ^{10}B -isotooppia sisältävien aineiden eli boorin kantaja-aineiden selektiivisistä kertymisistä kasvainsoluihin (Suzuki 2020, Mushtaq et al. 2023). Boorin kantaja-aineet ovat usein aminohappoja, joihin on sidottu booria. Nämä kantaja-aineet annetaan potilaalle ennen neutronisäteilytystä, jolloin boori pääsee kulkeutumaan syöpäsoluihin ja kudoksiin (Joensuu et al. 2011).

Koska hoidon onnistuminen on riippuvainen hyvistä boorin kantaja-aineista, on erilaisia ^{10}B -yhdisteitä myös syntetisoitu suuria määriä yli 50 vuoden ajan. Tästä huolimatta vain kaksi yhdistettä on päässyt kliiniseen käyttöön: natrium- ^{10}B -borokaptaatti (sodium borocaptate, BSH) (Kuva 2) ja 4-borono-*L*-fenyylialaniini (boronophenylalanine, ^{10}B -BPA) (Kuva 3). Näistäkin vain toinen yhdiste, ^{10}B -BPA, on tällä hetkellä hyväksytty lääketieteelliseen käyttöön (Ishiwata et al. 2019, Suzuki 2020, Mishiro et al. 2022).



Kuva 2. natrium- ^{10}B -borokaptaatin rakenne (BSH)



Kuva 3. borono-*L*-fenyylialaniinin rakenne (^{10}B -BPA)

^{10}B -BPA on fenyylialaniinin johdannainen, ja se kulkeutuu kasvainkudoksiin pääasiassa *L*-tyypin aminohappokuljettajan 1 (LAT1) välityksellä. LAT1 esiintyy pahanlaatuisten kasvainsolujen kalvoilla, mikä tekee ^{10}B -BPA:sta kasvainspesifisen (Ishiwata et al. 2019, Suzuki 2020). Sen lisäksi, että ^{10}B -BPA pääsee kulkeutumaan spesifisesti kasvainsoluihin, sillä on myös matala toksisuus.

Näiden ominaisuuksien takia se on ollut parempi vaihtoehto kliinisiin tutkimuksiin (Ishiwata et al. 2019). On todettu, että valtaosa paikallisesti uusiutuneista pään ja kaulan alueen syövästä reagoi ¹⁰B-BPA:han suotuisasti, mikä tekee siitä turvallisen kantaja-aineen BNCT-hoidolle (Joensuu et al. 2011).

Kuitenkaan edes ¹⁰B-BPA ei täytä riittävästi BNCT:n kriteereitä, sillä yhdiste ei ole täysin ongelmaton. On huomattu, että BNCT-hoidossa kaikki kasvainsolut eivät tuhoudu kokonaan, mikä johtaa usein syövän uusiutumiseen. Tämä johtuu ¹⁰B-BPA:n epätasaisesta kertymisestä kasvainkudokseen. BNCT:n toimivuuden kannalta tärkeää olisi, että saataisiin kehitettyä sellainen yhdiste, joka kertyisi kasvainsoluihin tasaisesti ja tehokkaasti. Tästä syystä on kehitteillä uusia, tehokkaampia ¹⁰B-yhdisteitä (Mishiro et al. 2022, Ishiwata et al. 2019).

3 Positroniemissiotomografia (PET)

Isotooppikuvantaminen on olennainen osa BNCT:ä. Isotooppikuvantaminen perustuu radiolääkkeen emittoiman gammasäteilyn havaitsemiseen, ja sitä käytetään hyväksi sekä kasvainten havaitsemisessa että erilaisten sairauksien diagnosoinnissa. Suurin käyttökohde isotooppihoidoille on syöpätautien kuvantaminen. BNCT:ssä on käytetty yksifotoniemissiotomografia- (single-photon emission computerized tomography, SPECT) ja PET-kuvantamista (Janatuinen et al. 2020, Mushtaq et al. 2023). Verrattaessa SPECT- ja PET-kuvantamisjärjestelmiä, on havaittu, että PET:ssä rekisteröityy enemmän fotoneita, ja siinä on parempi herkkyys sekä resoluutio. Paremman resoluution ansiosta PET:n on todettu olevan SPECT:a tehokkaampi syövän havaitsemisessa (Greisen 2012, Alqahtani 2023, Mushtaq et al. 2023). PET onkin yleistynyt kliinisessä lääketieteessä nopeasti: viimeisen 50 vuoden aikana PET on kehittynyt varhaisista biolääketieteellisistä, prekliinisistä ja kliinisistä tutkimussovelluksista välttämättömäksi kliinisen lääketieteen käytännöksi ja välineeksi (Janatuinen et al. 2020, VanBrocklin 2021).

PET-kuvantaminen perustuu lyhytikäisten, positronisäteilevien isotooppien nuklidien hajoamiseen ja hajoamisesta syntyviin gammakvantteihin. PET-kameran renkaassa olevat detektorit rekisteröivät gammakvantit ja niistä saadaan koottua kolmiulotteinen kuva, josta nähdään radiolääkkeen jakautuminen kehossa (Janatuinen et al. 2020, Mushtaq et al. 2023). PET:ssä hyödynnetään siis positronien annihilaatiota, joka johtaa kahden gammasäteilyfotonin emittoitumiseen aina 180°:n kulmassa. Tämä aiheuttaa aiemmin mainitun PET:in paremman herkkyyden korkeassa resoluutiassa

verrattuna SPECT:iin (Greisen 2012, Alqahtani 2023, Mushtaq et al. 2023). Nykyisin kaikki PET kuvaukset tehdään yhdistelmälaitteella, jossa PET-kuvauslaitteeseen on yhdistetty joko tietokonetomografia- (TT) tai magneettikuvauslaite (MK), jotka antavat samanaikaisesti tarkan kuvan elimistön rakenteesta (Janatuinen et al. 2020, Mushtaq et al. 2023).

3.1 PET-merkkiaineet

PET-kuvantamiseen tarvittavat positronisäteilevillä isotoopeilla leimatut radiolääkkeet, eli radioleimatut molekyylit toimivat PET-merkkiaineina. PET-kuvantamisessa saatu tarkka tieto elimistön toiminnasta, aineenvaihdunnasta ja biologiasta saadaan siis lyhytikäisten säteilevien merkkiaineiden avulla. PET-kuvantamisella saadaan määritettyä lääketieteellisesti kiinnostavien PET-merkkiaineiden farmakokinetiikkaa ja dosimetriaa (Mushtaq et al. 2023), joiden avulla pystytään määrittämään kohteelle sopivat radiolääke annostukset. PET-merkkiaine annetaan kohde henkilölle injektoidusti laskimon kautta tai inhaloidusti keuhkojen kautta (VanBrocklin 2021).

PET-kuvantamisen kannalta olennaisimpiin tekijöihin kuuluu sellaisten PET-merkkiaineiden saatavuus, jotka asettuvat ja kerääntyvät vain tutkimuksen kannalta tärkeimpiin kudoksiin ja jotka pystyvät erottamaan normaalit ja poikkeavat fysiologiset prosessit (VanBrocklin 2021). Tämän takia PET-merkkiaineiden in vivo -stabiliteetti on tärkeää, sillä vapaassa tilassa olevat radioisotoopit voivat levitä kudoksiin ei halutulla tavalla ja näin johtaa vääränlaisiin signaaleihin (Mushtaq et al. 2023). PET-merkkiaineet ovat leimattu beetasäteilyä tuottavilla radioisotoopeilla, kuten fluorilla (^{18}F), kuparilla (^{64}Cu), galliumilla (^{68}Ga) ja zirkoniumilla (^{89}Zr) (Mushtaq et al. 2023). Koska positroneja lähettävät isotoopit ovat hyvin lyhytikäisiä, PET edellyttää lähellä sijaitsevaa hiukkaskiihdytintä (Greisen 2012).

3.2 PET-merkkiaineiden merkitys BNCT:ssä

Kuten aiemmin tekstissä on käsitelty, BNCT:lle ratkaisevaa on boorin kantaja-aineiden, kuten BPA:n, tehokas ja kohdennettu kertyminen syöpäsoluihin suuremmissa pitoisuuksissa verrattuna terveisiin kudoksiin (Suzuki 2020, Mushtaq et al. 2023). PET on tehokas tekniikka farmakologisten ja biokemiallisten prosessien ei-invasiiviseen kuvantamiseen, minkä takia sitä voidaan käyttää hyväksi BNCT:ssä ja sen kehityksessä. Kun BNCT:ssä käytetyt boorin kantaja-aineet leimataan PET-radionuklideilla, ne toimivat PET-merkkiaineina. PET-merkkiaineet mahdollistavat boorin

kantaja-aineiden kattavan farmakokinetiikan in vivo tutkimuksen, johon kuuluvat lääkeaineen imeytymisen, jakautumisen elimistöön, aineenvaihdunnan ja erittymisen in vivo -arviointi (Ishiwata et al. 2019, Mushtaq et al. 2023).

PET-merkkiaineiden avulla voidaan myös tehostaa dosimetriaa ja hoidon suunnittelua. Dosimetria on prosessi, jossa annosteltu radioaktiivisuuden määrä suhteutetaan kasvaimiin, elimiin tai koko kehoon absorboituneeseen säteilyannokseen. Tämän avulla mitataan potilaan säteilyaltistusta ja säädellään säteilyannosta (Mushtaq et al. 2023). Kuvantamisen avulla ^{10}B konsentraatio pystytään selvittämään spesifisesti kudoksesta ei-invasiivisesti, toisin kuin ennen se piti arvioida verestä määritetystä konsentraatiosta (Sauerwein et al. 2021).

PET-merkkiaineet yhdistettynä boorin kantaja-aineisiin antavat BNCT:lle teranostisen lähestymistavan (Sauerwein et al. 2021, Mishiro et al. 2022). Teranostiikka on syöpädiagnostiikan termi, jossa on kirjaimellisesti yhdistetty terapia ja diagnostiikka. Käytännössä se tarkoittaa syöpäsolujen pintarakenteiden tai reseptorien molekyylikuvantamista ja samaan molekyyliin kohdistettua radioisotooppihoitoa (Kemppainen et al. 2024). PET-nuklideilla leimattujen boorin kantaja-aineiden avulla voidaan ensin selvittää soveltuuko potilas BNCT hoitoon määrittämällä kuinka hyvin ^{10}B -atomit kertyvät kasvaimiin (Ishiwata et al. 2019, Mushtaq et al. 2023, Mishiro et al. 2022). Joissakin kliinisissä tutkimuksissa boorin kantaja-aineen kertyminen kasvaimen ja normaalikudoksen suhteen täytyi olla tarpeeksi suuri ($T/N > 2,5$), jotta sisäänottokriteeri BNCT:hen täyttyi (Ishiwata et al. 2019).

Samat boorin kantaja-aineet toimivat myös itse hoidon suorittajana, kun ^{10}B -isotoopin atomit absorboivat säteilytyksen aikana neutroneja ja hajoavat (Locher et al. 1936). BNCT:n jälkeen pystytään arvioimaan sen tehoa kohdemolekyylin PET-kuvantamisella (Kemppainen et al. 2024). PET-kuvantamista voidaan siis käyttää BNCT:n jokaisessa vaiheessa, sillä sitä käytetään potilaiden sulontaan, ^{10}B -yhdisteiden jakautumisen ja kertymisen ennustamiseen sekä hoidon arviointiin BNCT:n jälkeen (Ishiwata et al. 2019). Boorin kantaja-aineiden leimaamisen avulla saatu tutkimustieto johtaa yhä tehokkaampiin ja kohdennetumpiin hoitomenetelmiin. PET-merkkiaineet parantavat siis monella tapaa potilaiden hoidon laatua BNCT:ssä (Mushtaq et al. 2023).

4 ^{18}F -leimatut merkkiaineet BNCT:ssä

4.1 Fluori-18 isotooppi ja ^{18}F -leimaus

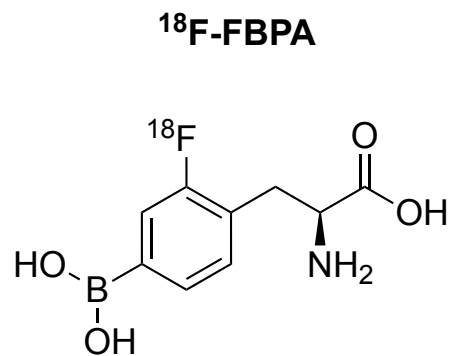
Fluori-18 on fluorin radioaktiivinen isotooppi jota hyödynnetään radiomerkkiaineiden valmistuksessa. Se on yksi yleisimmistä PET-kuvantamiseen käytetyistä radioisotoopeista. Fluori-18 omaa positronikuvantamisen kannalta lähes ihanteelliset fysikaaliset ja kemialliset ominaisuudet ja sen puoliintumisaika on 109.8 min. Pidempi käyttöikä mahdollistaa useamman eri kohteen kuvantamisen yhden radiosynteesin avulla, sekä Fluori-18:n kuljettamisen tuotantolaitoksilta myös pidempien matkojen päähän PET-keskuksiin, suoraan kuvattavien potilaiden luokse (Nairne et al. 2015, VanBrocklin 2021).

Fluori-18:lla on kaikista PET-isotoopeista pienin positronin maksimiliike-energia (0,64 MeV), joka tarkoittaa lyhyttä positronien kulkemaa matkaa kudoksessa. Tämän takia Fluori-18:lla saadaan korkean resoluution kuvia (VanBrocklin 2021). Yksi fluori-18 etu on myös se, että sitä voidaan valmistaa suuria määriä kerralla. Fluori-18 valmistetaan syklotronissa pommittamalla happi-18:aa protoneilla. Fluori-18 valmistamiseksi on useita erilaisia ydinreaktiopolkuja, mutta yleisimmin käytetään happi-18 rikastettua vettä tai kaasua. Kun halutaan tuottaa ^{18}F -fluorikaasua, reaktion kohteena on ^{18}O -happikaasu ja kun halutaan ^{18}F -fluoridia, kohteena käytetään ^{18}O -vettä (VanBrocklin 2021, Nairne et al. 2015).

Fluorin kyky muodostaa vahva sidos hiileen nukleofiilisten ja elektrofiilisten reaktioiden kautta tekee siitä stabiilin ja hyödyllisen radionuklidin radiofarmaseuttisissa yhdisteissä. Sitä on sisällytetty tuhansiin erilaisiin yhdisteisiin, mikä tekee siitä hyödynnetyimmän PET-radioisotoopin. Fluori-18 voidaan sisällyttää radiofarmaseuttisiin yhdisteisiin joilla on korkea molaarinen aktiivisuus. Yleensä fluori-18 sisällytetään näihin yhdisteisiin käyttäen nukleofiilisiä substituutioreaktioita, koska elektrofiilistä fluoria ja reagensseja on saatavilla rajoitetusti (VanBrocklin 2021). Näillä reaktioilla on korkeat saannot (>50 %), mikä mahdollistaa radiolääkkeen riittävän määrän kuvantamista varten. Kuitenkin eri menetelmät fluori-18:n liittämiseksi molekyyliin ovat rajatumpia verrattuna PET-kuvantamisessa käytettyyn hiili-11 isotooppiin (VanBrocklin 2021, Nairne et al. 2015).

4.2 ^{18}F -FBPA PET-merkkiaine

Ensimmäinen in vivo PET-kuvantamistutkimus radiomerkitylle ^{10}B -BPA:lle suoritettiin vuonna 1991, kun 4- ^{10}B -Borono-2- ^{18}F -fluoro-*L*-fenyylialaniini (^{18}F -FBPA) (Kuva 4) kehitettiin. ^{18}F -FBPA on PET:iin tarkoitettu merkkiaine, joka kehitettiin varta vasten täydellistä ja yksityiskohtaista ^{10}B -BPA:n in vivo -farmakokinetiikan kuvantamista ja arviointia varten (Ishiwata et al. 2019, Mushtaq et al. 2023). ^{10}B -BPA radiomerkittiin Fluori-18:n elektrofiilisella substituutilla booria sisältävään aromaattiseen renkaaseen (Mushtaq et al. 2023).



Kuva 4. 4- ^{10}B -Borono-2- ^{18}F -fluoro-*L*-fenyylialaniinin rakenne (^{18}F -FBPA)

^{18}F -FBPA kulkeutuu kasvaimiin pääasiassa LAT1:n välityksellä in vitro- ja in vivo -malleissa ja sen jakautuminen kasvaimiin liittyi ensisijaisesti DNA-synteesin aktiivisuuteen (Ishiwata et al. 2019). Sen kasvainkuvantamispotentiaalia on osoitettu eri tutkimuksissa käyttäen eläinmalleja sekä soluviljelmiä. Vuonna 1991 Ishiwata ja hänen tutkimusryhmänsä tutkivat ^{18}F -FBPA:n jakautumista eri kasvaimiin hiirillä ja hamstereilla. Tutkimuksessa huomattiin, että ^{18}F -FBPA:n kertyminen oli suurempaa melanoomissa kuin muissa kasvaimissa (Ishiwata et al. 2019).

^{18}F -FBPA:n avulla tutkittiin myös aivokasvainten booripitoisuutta. Näissä tutkimuksissa huomattiin ^{18}F -FBPA:n kertyvän maksaan, pernaan, haimaan, suolistoon ja kiveksiin 10 minuutin kuluttua laskimonsisäisestä injektioista. Näissä elimissä radioaktiivisuussignaali kuitenkin väheni ajan myötä, samalla kun aivoissa pitoisuus taas lisääntyi ajan myötä. Aivoissa radioaktiivisuussignaalin havaittiin saavuttavan maksimitason 2 tuntia injektion jälkeen, minkä jälkeen se pysyi tasaisena (Mushtaq et al. 2023). PET-kuvantaminen osoitti että ^{18}F -FBPA oli merkkiaineena hyvin lupaava ja sillä oli hyvä kertyminen kasvaimiin.

^{18}F -FBPA:n avulla saadut tiedot osoittautuivat arvokkaiksi BNCT hoidon arvioinnissa ja suunnittelussa ja sen on osoitettu olevan hyödyllinen PET-merkkiaine (Mushtaq et al. 2023, Ishiwata et al. 2019). ^{18}F -FBPA on otettu osaksi ^{10}B -BPA BNCT hoitoa potilaille, joilla on todettu vaikeahoitaisia syöpiä. Siitä huolimatta, koska BNCT on käytössä vasta vähäisissä määrissä, ei ^{18}F -FBPA ole levinnyt vielä kaikkiin PET keskuksiin (Ishiwata et al. 2019). ^{18}F -FBPA:ta hyödynnetään kuitenkin kasvainten diagnosoinnissa isotooppilääketieteessä myös BNCT:n ulkopuolella ja sillä on

todettu olevan parempi kontrasti kasvaimen ja normaalin aivokudoksen välillä verrattuna toiseen yleiseen PET-merkkiaineeseen ^{11}C -metioniiniin (Ishiwata et al. 2019).

5 PET-merkkiaineet BNCT:n tutkimuksessa ja kehityksessä

Uusia radiofarmaseuttisia lääkkeitä kehitetään valtavasti ja niiden kehitystä ohjaavat useat tekijät. Solu- ja molekyylibiologian kehitys mahdollistaa myös radiofarmaseuttisten lääkkeiden kehityksen. Kun solu- ja molekyylibiologian kehityksen myötä löydetään uusia lääkkeitä, sekä kuvantamiskelpoisia reittejä ja kohteita, voidaan niitä tutkia PET-merkkiaineilla (VanBrocklin 2021). Tätä kehitystä hyödynnetään myös BNCT:ssä, sillä sen lisäksi, että PET-merkkiaineet ovat hyödyllisiä BNCT:n toteutuksessa, ovat ne tärkeässä asemassa myös sen kehityksessä. Koska tällä hetkellä ei ole riittävästi BNCT:n kriteereitä täyttäviä boorin kantaja-aineita, täytyisi sellaisia kehittää. Yhdistämällä tällaisiin uusiin BNCT:ssä käytettäviin radiolääkkeisiin PET karakteriikkaa, saadaan reaaliaikaista ja kvantitatiivista seuranta lääkkeen jakautumisesta elimistössä ja sen kertymisestä kasvainsoluihin (Mishiro et al. 2022, Ishiwata et al. 2019). Seuraavissa kappaleissa käyn läpi joitakin alustavia tutkimuksia uuden BNCT-järjestelmän kehittämiseksi käyttäen lääkkeitä, jolla ^{10}B -yhdisteen kemiallinen rakenne ja PET-merkkiaineen ominaisuudet.

5.1 Gallium- ja jodi isotoopit PET-merkkiaineina

5.1.1 Gallium-68

Gallium-68 on PET-kuvantamisessa käytetty positronisäteilevä isotooppi, jonka puoliintumisaika on 67,7 minuuttia. Sen positronin maksimiliike-energia on 1,9 MeV, joka on huomattavasti fluori-18 korkeampi (Autio et al. 2015). Gallium-68 valmistetaan radionuklidigeneraattoreilla joita on tutkittu jo 1960-luvun alusta. Näiden generaattorien avulla pystyttiin tarjota positronisäteileviä isotooppeja myös sellaisille laitoksille joissa ei ollut käytössä syklotronia. Tästä syystä gallium-68 on ollut PET:in kehityksen kannalta erityisen tärkeä radionuklidi (Roesch and Riss, 2010). Vaikka muiden PET-radionuklidien, kuten fluori-18:n, suosio on kasvanut, on gallium-68 yhä laajasti käytössä. Sen etuja on helppo ja kustannustehokas valmistus kloridimuodossa generaattorilla suolahappouutolla (Autio et al. 2015).

Gallium-68 leimattuja yhdisteitä käytetään laajasti potilastutkimuksissa, erityisesti aivokuvantamisessa. Aivokuvantamisen lisäksi sen avulla voidaan mitata keuhkojen ventilaatiofunktioita, diagnosoida keuhkoemboliaa eli keuhkoveritulppaa ja kuvantaa muita infektioita, tulehduksia ja syöpäkasvaimia. Tämän lisäksi Gallium-68:aa voidaan käyttää myös kohdentamattomaan kuvantamiseen leimaamalla albumiinia, albumiininanopartikkeleita ja albumiinimakroagregaatteja gallium-68:lla (Autio et al. 2015, Roesch & Riss, 2010).

Gallium-67 on toinen galliumista saatava radionuklidi jonka puoliintumisaika on 78,3 tuntia. Gallium-67 emittoi gammasäteilyä, minkä takia sitä käytetään PET:in sijasta SPECT-kuvantamisessa. Sitä käytetään esimerkiksi tulehdusvaurioiden kuvantamiseen ja paikallistamiseen. Sitä voidaan myös käyttää hyväksi radiofarmaseuttisten lääkkeiden kehityksessä tutkimalla biologisia ja kemiallisia reittejä (Wu et al. 2018). Verrattaessa gallium-68 gallium-67:llä on paljon pidempi puoliintumisaika ja se edellyttää pidempää odotusaikaa ennen kuvantamista. Gallium-67 on toisaalta halvempi isotooppi kuin gallium-68, minkä takia sitä onkin käytetty korvaamaan gallium-68:aa (Mishiro et al. 2022).

5.1.2 Jodi

Jodin radioaktiivisten isotooppien (^{123}I , ^{124}I , ^{125}I ja ^{131}I) radiokemia ja in vivo -käyttäytyminen on hyvin tutkittua. PET:in kannalta näistä merkittävin on positronisäteilevä isotooppi jodi-124 . Jodi-124:n puoliintumisaika on 4.18 vuorokautta ja sen ansiosta sitä voidaan kuljettaa tuotantolaitoksilta pidempien matkojen päähän PET-keskuksiin. Tämän lisäksi sen puoliintumisaika tekee siitä optimaalisen radionuklidin suurimolekyylisille PET-merkkiaineille, sillä niillä on usein hidas farmakokinetiikka (Braghirolli ym., 2014).

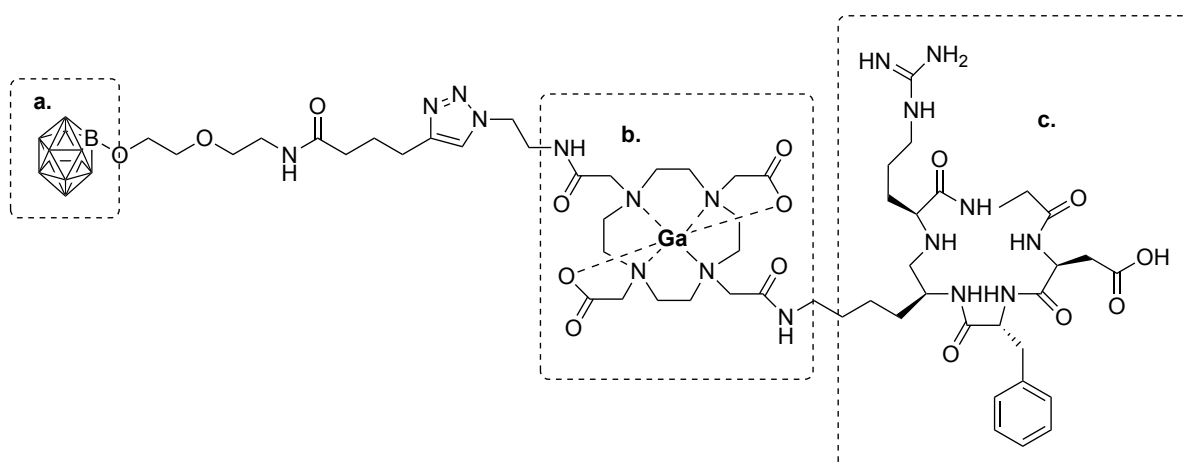
Jodi-124:lla leimattuja merkkiaineita voidaan käyttää erityisesti kilpirauhassairauksien diagnosoinnissa ja dosimetriassa. Sillä on mahdollisia käyttökohteita myös sydän- ja verisuonikuvantamisessa, pahanlaatuisten sairauksien, kuten neuroblastooman, paragangliooman, feokromosytooman ja karsinoidien dosimetriassa ja diagnosoinnissa. Suuresta potentiaalistaan huolimatta Jodi-124:n rajallinen saatavuus ja tuotannon kalleus on estänyt sen laajemman käytön kliinisessä käytössä (Braghirolli et al. 2014).

Jodi-124:n ominaisuuksissa on myös joitakin haittoja mitkä ovat hidastaneet sen laajempaa käyttöönottoa. Isotoopin hajotessa vain pieni osa hajoaa positroneina (n. 23%) ja sen hajoamisesta syntyy korkeaenergisää (1,7 MeV) gammapäästöjä. Korkeaenergisiet postronit johtavat pitkään positronin kulkumatkaan joka taas heikentää resoluutiota PET-kuvissa. Ongelmistaan huolimatta on osoitettu että jodi-124 on edelleen sopiva PET-radionuklidi. (Braghirolli et al. 2014, Belov et al. 2011).

5.2 closo-dodekaboraatti-(Ga-DOTA)-c(RGDfK)

PET-kuvantamisessa gallium-68 on lupaava radionuklidi sen helpon saatavuuden takia: sitä eristetään genraattoreista ilman kallista syklotronia (Roesch and Riss, 2010). Mishiron ja hänen tutkimusryhmänsä alustavassa tutkimuksessa käytettiin vaihtoehtoisina isotooppeina halvempaa rikastamatonta booria ja gallium-67:aa, vaikka tutkimuksessa oltiin oikeasti kiinnostuneita ^{10}B :stä BNCT:tä varten ja gallium-68:sta PET-kuvantamista varten (Mishiro et al. 2022).

Aiemmissa tutkimuksissa oltiin havaittu, että $[^{67}\text{Ga}]\text{Ga-DOTA-c(RGDfK)}$ ilman dodekaboraattiryhmää osoitti erinomaista biologista jakautumista elimistössä ja täten soveltui hyvin kasvainkohdennukseen koettimena (Ogawa et al. 2015). Mishiron ja hänen tutkimusryhmänsä suunnittelivat dodekaboraattiryhmään konjugoidun Ga-DOTA-c(RGDfK)-koettimen: closo-dodekaboraatti-(Ga-DOTA)-c(RGDfK) (Kuva 5). Tämän lisäksi he valmistivat jodi-125 merkityn yhdisteen, jossa jodi oli liitetty closo-dodekaboraattirakenteeseen (Mishiro et al. 2022).



Kuva 5. Tutkimuksessa valmistettu yhdiste jossa **a.** closo-Dodekaboraatti, toimii booriklusterina **b.** Ga-DOTA kompleksi **c.** c(RGDfK), toimii kasvain kohdennettuna kantajana

Soluviljelykokeissa ⁶⁷Gallium ja jodi-125 osoittautuivat vakaiksi ja ne kertyivät tehokkaasti syöpäsoluihin. Niiden jakautumismalleissa oli havaittavissa samankaltaisuutta, kuitenkin huomattiin, että jodi-125 kertyi kasvainkudoksiin suuremmissa määrin kuin gallium-67. Suurempi kertyminen johtuu jodi-125 voimakkaammasta sitoutumisesta albumiiniin, jodattu closododekaboraatti voi siis toimia myös albumiinia sitovana rakenteena. Suurempi kertyminen kasvainkudoksiin on erityisesti BNCT:n kannalta toivottavaa ja näistä tuloksista saatiin hyödyllistä tietoa uusien BNCT-lääkkeiden ja PET-merkkiaineiden valmistamista varten (Mishiro et al. 2022).

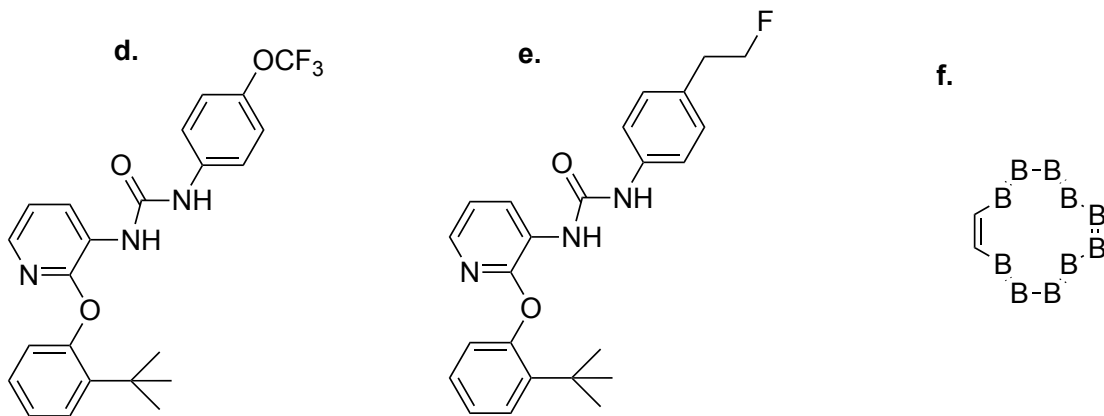
5.3 P2Y₁R rakenteeseen perustuva ¹⁸F-PET

P2Y-reseptorit ovat solukalvolla sijaitsevia G-proteiinikytkentäisiä reseptoreita (G-protein-coupled receptor, GPCR) solunulkoisille nukleotideille. Nisäkkäiltä löytyy kahdeksan eri P2Y-reseptorin alatyyppejä, jotka on jaettu edelleen kahteen alaryhmään (P2Y₁, P2Y₂, P2Y₄, P2Y₆ ja P2Y₁₁) ja (P2Y₁₂, P2Y₁₃ ja P2Y₁₄). Eri P2Y-reseptorit ilmentyvät eri solutyypeissä, ja ne eroavat toisistaan aminohapposekvensseiltään, farmakologisilta profiileiltaan ja signaalinvälitysreiteiltään. P2Y-reseptoreilla on tärkeä rooli fysiologiassa ja patofysiologiassa, mukaan lukien tulehdusreaktioiden ja neuropaattisen kivun osoittamisessa. Farmakologisesti erityisen tärkeiksi on todettu kaksi reseptoria: ihmisen P2Y₁- ja P2Y₁₂-reseptorit. Näiden reseptorien tunnetut kiderakenteet sekä reseptorimallit helpottavat uusien selektiivisten lääkkeiden kehittämistä (von Kügelgen 2019).

P2Y₁R-alatyypin on huomattu osallistuvan moniin fysiologisiin aivotointoihin, joilla on yhteyksiä psyykkisiin ja neurologisiin häiriöihin, esimerkiksi Alzheimerin taudin tai aivotrauman aiheuttamiin neurodegeneraatioihin, epilepsiaan ja aivohalvauksiin. Tämän takia sen aktiivisuuden tai ilmentymisen muutosten tutkiminen on koettu varteenotettavaksi tutkimuskohteeksi. Tutkimuksia on kuitenkin vaikeuttanut rajallinen tietämys P2Y₁:n toiminnasta reseptoriselektiivisten veri-aivoesteen läpäisevien yhdisteiden puutoksen takia (Moore et al. 2000, Alves et al. 2017, Moldovan et al. 2019). Moldovan ja hänen tutkimusryhmänsä pyrkivät tutkimaan strategioita tällaisen yhdisteen, tai yhdisteiden kehittämiseksi. Yhdisteessä haluttiin hyödyntää fluori-18 merkityn PET-merkkiaineen ja boorineutronikaappaushoidon ominaisuudet (Moldovan et al. 2019).

Tutkimuksessa syntetisoitiin pieni sarja 18-fluorattuja yhdisteitä ¹⁸F-PET merkkiaineiksi P2Y₁R kuvantamista varten muokkaamalla P2Y₁R ligandin rakennetta (Kuva 6 d.). Syntetisoiduista yhdisteistä tunnistettiin uusi fluorattu johdannainen 1-{2-[2-(2-(tert-butyyli)fenoksi)]pyridin-3-

yl}-3-[4-(2-fluorietyyli)fenyyli]urea (Kuva 6 e.). Tällä fluoratulla johdannaisella oli alustavissa in vitro- tutkimuksissa muihin yhdisteisiin verrattuna selkeästi korkeampi P2Y₁R-antagonistinen teho. Se onnistuttiin syntetisoimaan suurella radiokemiallisella puhtaudella, saannolla sekä molaarisella aktiivisuudella. Kyseisen PET-merkkiaineen pohjalta suunniteltiin booririkas johdannainen BNCT hoitoa varten korvaamalla fluori orto-karboraanilla (Kuva 6 f.). Tämän PET/BNCT-merkkiaineen kehittäminen mahdollistaa tarkemman P2Y₁R:n jakautumisen tutkimisen ja sitä kautta auttaa selvittämään sen roolia eri syöpätyypeissä ja aivosairauksissa (Moldovan et al. 2019).



Kuva 6. d. yksi syntetisoiduista merkkiaineista: 1-(2-(2-[2-(tert-butyyl)fenoksi]pyridiini-3-yyli)-3-[4-(trifluorimetoksi)fenyyli]urea **e.** uusi fluorattu johdannainen 1-{2-[2-(2-(tert-butyyl)fenoksi]pyridin-3-yl)}-3-[4-(2-fluorietyyli)fenyyli]urea **f.** orto-karboraani

6 Yhteenveto

Tutkielman tavoitteena oli tarkastella PET-merkkiaineiden hyödyntämistä BNCT:ssä, erityisesti hoidossa esiintyvien ongelmien ratkaisemisessa ja täten hoidon kehityksessä. Hoidon toimivuuden kannalta keskeisimmäksi ongelmaksi todettiin puutteet nykyisissä boorin kantaja-aineissa. Näistä puutteista nostettiin esille erityisesti boorin kantaja-aineiden epätasainen kertyminen kasvainkudokseen, joka johti hoidon osittaiseen epäonnistumiseen ja usein syövän uusiutumiseen. Ongelman ratkaisemiseksi osoittautui uusien, tehokkaampien boorin kantaja-aineiden kehittäminen.

Tutkielmassa todettiin PET kuvantamisen olevan tehokas kuvantamismenetelmä erityisesti farmakologisten ja biokemiallisten prosessien ei-invasiivisessa kuvantamisessa. PET karakteriikan yhdistäminen BNCT:ssä käytettäviin boorin kantaja-ainesiin mahdollisti niiden kvantitatiivisen

kuvantamisen, jolloin saatiin reaaliaikaista tietoa lääkeaineen jakautumisesta elimistössä sekä kertymisestä kasvainsoluihin. Tätä voitiin hyödyntää uusien boorin kantaja-aineiden sekä uusien BNCT sovelluksien tutkimisessa. Johtopäätöksenä voidaan todeta, että PET-merkkiaineet ovat tehokkaita uusien boorin kantaja-aineiden ja hoitomenetelmien tehon arvioinnissa.

Vaikka hoidolla on vielä matkaa kohti laajaa kliinistä käyttöä sekä vakiintunutta paikkaa sädehoitomenetelmänä, näyttää kehityssuunta hyvältä. Uudet menetelmät ja laitteet mahdollistavat hoidon laajempaa käyttöä ja tutkimusta. Tutkielmassa päästiin siihen lopputulokseen, että PET-merkkiaineet ovat keskeisessä roolissa kun etsitään ratkaisua BNCT:n ongelmiin, ja PET-merkkiaineiden ominaisuuksien yhdistäminen BNCT:hen toimiikin keskeisenä kehityssuuntana BNCT:n tutkimuksessa ja sovelluksissa.

Viitteet

- Alqahtani F.F., SPECT/CT and PET/CT, related radiopharmaceuticals, and areas of application and comparison. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 2023. 31(2): p. 312-328.
- Alves M., Gomez-Villafuertes R., Delanty N., Farrell M. A., O'Brien D. F., Miras-Portugal M. T., Hernandez M. D., Henshall D. C., & Engel T., Expression and function of the metabotropic purinergic P2Y receptor family in experimental seizure models and patients with drug-refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2017. 58(9): p. 1603-1614.
- Archambeau J.O., The effect of increasing exposures of the $^{10}\text{-B}(\text{n},\alpha)^7\text{-Li}$ reaction on the skin of man. *Radiology*, 1970. 94(1): p. 179-187.
- Asbury A.K., R.G. Ojemann, S. L. Nielsen, W.H. Sweet, Neuropathologic Study of Fourteen Cases of Malignant Brain Tumor Treated by Boron-10 Slow Neutron Capture Radiation. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 1972. 31(2): p. 278–303.
- Autio A., Virtanen H., Tolvanen T., Liljenbäck H., Oikonen V., Saanijoki T., Siitonen R., Käkelä M., Schüssele A., Teräs M., Roivainen, A, Absorption, distribution and excretion of intravenously injected $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ generator eluate in healthy rats, and estimation of human radiation dosimetry. *EJNMMI Res*, 2015. 5(1): p. 117.
- Belov V. V., Bonab A. A., Fischman A. J., Heartlein M., Calias P., Papisov M. I., Iodine-124 as a label for pharmacological PET imaging. *Molecular Pharmaceutics*, 2011. 8(3): p. 736-747.
- Braghirolli A. M. S., Waissmann W., Da Silva J. B., Dos Santos G. R., Production of iodine-124 and its applications in nuclear medicine. *Applied Radiation and Isotopes*, 2014. 90: p. 138-148.

- Chadwick J., The Existence of a Neutron. Proceedings of the Royal Society A, 1932. 136(830): p. 692-708.
- Coderre J.A. and G.M. Morris, The radiation biology of boron neutron capture therapy. Radiat Res, 1999. 151(1): p. 1-18.
- Farr L.E, W.H. Sweet, H.B. Locksley, J.S. Robertson, Neutron capture therapy of gliomas using boron. Trans Am Neurol Assoc, 1954. 13: p. 110-113.
- Greisen G., Methods to Assess Systemic and Organ Blood Flow in the Neonate. Hemodynamics and Cardiology: Neonatology Questions and Controversies (Second Edition), W.B. Saunders, 2012. p. 81-94.
- Hatanaka H. and Y. Nakagawa, Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, 1994. 28(5): p. 1061-1066.
- Ishiwata K., 4-Borono-2-¹⁸F-Fluoro-L-phenylalanine PET for boron neutron capture therapy-oriented diagnosis: overview of a quarter century of research. Annals of Nuclear Medicine, 2019. 33: p. 223-236.
- Janatuinen T. and J. Kemppainen, PET-kuvantamisen menetelmät yleistajuisesti. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 2020. 136(9): p. 1062-7.
- Joensuu H., L. Kankaanranta, M. Tenhunen, K. Saarilahti, Boorineutronisädehoitoa (BNCT) syöpään. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 2011. 127(16): p. 1697-703.
- Kawabata S., Suzuki M., Hirose K., Tanaka H., Kato T., Goto H., Narita Y., Miyatake S. I., Accelerator based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: a multicenter phase II study. Neurooncol Adv. Oxford University Press, 2021.
- Kemppainen J., Timonen K. L., Mussalo H., PET-tutkimus syövän diagnostiikassa ja levinneisysselvittelyssä. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 2020. 136(9): p. 1068-75.
- Kemppainen J., Ahtiainen V., Kangas A., Joensuu T., Teranostiikka - syövän kohdennettua terapiaa ja diagnostiikkaa. Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 2024. 140(21): p. 1823-31.
- Locher G.L., Biological effects and therapeutic possibilities of neutron. Am J Roentgenol Radium, 1936. 36: p. 1-13.
- Loimu V., L. Porra, T. Mälkiä, M. Tenhunen, A. Anttonen, Boorineutronisädehoidon uusi tuleminen! Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 2024. 140(21): p. 1833-8.

- Mishiro K., Imai S., Ematsu Y., Hirose K., Fuchigami T., Munekane M., Kinuya S., Ogawa K., RGD Peptide-Conjugated Dodecaborate with the Ga-DOTA Complex: A Preliminary Study for the Development of Theranostic Agents for Boron Neutron Capture Therapy and Its Companion Diagnostics. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2022. 65: p. 16741–16753.
- Moldovan R. P., B. Wenzel, R. Teodoro, W. Neumann, S. Dukic-Stefanovic, W. Kraus, P. Rong, W. Deuther-Conrad, E. Hey-Hawkins, U. Krügel and P. Brust, Studies towards the development of a PET radio tracer for imaging of the P2Y₁ receptors in the brain: synthesis, ¹⁸F-labeling and preliminary biological evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019. 165: p. 142-159.
- Moore D, Iritani S, Chambers J, Emson P., Immunohistochemical localization of the P2Y₁ purinergic receptor in Alzheimer's disease. *Neuroreport*, 2000. 11(17): p. 3799-803.
- Moss R.L., Critical review, with an optimistic outlook, on Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). *Applied Radiation and Isotopes*, 2014. 88: p. 2-11.
- Mushtaq S., Park J.A., Kim J.Y., Lee K.C., Kim K.I., The role of radiolabeling in BNCT tracers for enhanced dosimetry and treatment planning. *Theranostics*, 2023. 13(15): p. 5247-5265.
- Nairne J., Iverson P. B., Meijer A., Imaging in drug development. *Progress in Medicinal Chemistry*, 2015. 54: p. 231-280.
- Ogawa K., Yu J., Ishizaki A., Yokokawa M., Kitamura M., Kitamura Y., Shiba K., Odani A., Radiogallium Complex-Conjugated Bifunctional Peptides for Detecting Primary Cancer and Bone Metastases Simultaneously. *Bioconjugate Chemistry*, 2015. 26(8): p. 1561-1570.
- Pitkäniemi J., Malila N., Heikkinen S., Seppä K., Syöpä 2022: Tilastoraportti Suomen syöpätilanteesta. Suomen Syöpärekisteri, 2024.
- Roesch F., and Riss P. J., The Renaissance of the ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga Radionuclide Generator Initiates New Developments in ⁶⁸Ga Radiopharmaceutical Chemistry. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 2012. 10(16): p. 1633–1668.
- Suzuki M., Boron neutron capture therapy (BNCT): a unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator-based BNCT era. *International Journal of Clinical Oncology*, 2020. 25: p. 43-50.
- Tanaka H., Sakurai Y., Suzuki M., Masunaga S., Kinashi Y., Kashino G., Liu Y., Matsumoto T., Yajima S., Tsutsui H., Maruhashi A., Ono K., Characteristics comparison between a cyclotron-based neutron source and KUR-HWNIF for boron neutron capture therapy. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 2009. 267(11): p. 1970-1977.

VanBrocklin H.F., PET Radiochemistry. Molecular Imaging (Second Edition), Academic Press, 2021. p. 445-478.

von Kugelgen I., Pharmacology of P2Y receptors. Brain Research Bulletin, 2019. 151: p. 12-24.

WHO Global cancer burden growing, amidst mounting need for services, 2024. <https://www.iarc.who.int/news-events/global-cancer-burden-growing-amidst-mounting-need-for-services/>

Viitattu: 20.4.2025.

WHO Cancer, 2025. https://www.who.int/health-topics/cancer#tab=tab_1

Viitattu: 20.4.2025.

Wirsching H. G. and Weller M., Glioblastoma. Handbook of Clinical Neurology, 2016. 134: p. 381-97.

Wu T. J., Chiu H. Y., Yu J., Cautela M. P., Sarmiento B., das Neves J., Catala C., Pazos-Perez N., Guerrini L., Alvarez-Puebla R. A., Vranješ-Đurić S., Ignjatović N. L., Nanotechnologies for early diagnosis, in situ disease monitoring, and prevention. Nanotechnologies in Preventive and Regenerative Medicine, 2018. p. 1–92