

Syöpäkasvainten tuhoaminen boorineutronikaappaushoidolla

Kandidaatintutkielma, 24.4.2024

Tekijä:

SANNI SINISALO

Ohjaaja:

TERO HEIKKILÄ



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO
FYSIKAN LAITOS

© 2024 Sanni Sinisalo

Julkaisu on tekijänoikeussäännösten alainen. Teosta voi lukea ja tulostaa henkilökohtaista käyttöä varten. Käyttö kaupallisiin tarkoituksiin on kielletty. This publication is copyrighted. You may download, display and print it for Your own personal use. Commercial use is prohibited.

Tiivistelmä

Sinisalo, Sanni

Syöpäkasvainten tuhoaminen boorineutronikaappaushoidolla

Kandidaatintutkielma

Fysiikan laitos, Jyväskylän yliopisto, 2024, 28 sivua

Boorineutronikaappaushoito on sädehoidon muoto, joka perustuu kasvainkudokseen keskittyneen boorin isotoopin herkkään reagointikykyyn neutronisäteilyn kanssa. Reaktiosta syntyneet hiukkaset menettävät suurimman osan energiastaan kasvaimen alueelle, jolloin kasvain tuhoutuu. Boorineutronikaappaushoitoa pidetään hyvänä sädehoitona, koska siinä säteilyannos muodostuu vasta kasvaimessa jättäen samalla normaalin, terveen kudoksen säteilyannoksen hyvin pieneksi. Hoitoon liittyy myös huonoja puolia. Suurin ongelma liittyy seoksiin, joilla boori saadaan kasvaimeen. Booriseoksen tulee täyttää tiettyjä vaatimuksia, mutta vielä ei ole löydetty täydellisesti niitä kaikkia samanaikaisesti täyttäviä seoksia. Lisäksi ongelmana on hoitoon liittyvät dosimetrian laskut, koska ne ovat monen säteilylähteen takia monimutkaisia ja aikaa vieviä. Muun muassa näiden ongelmien takia hoito on vielä kehitysvaiheessa eikä se ole yleistynyt käytetyimmäksi sädehoidoksi.

Tämä tutkielma käy läpi kiihdytinpohjaisen boorineutronikaappaushoidon toimintaperiaatetta, hoitoon liittyvää dosimetriaa sekä hoidon hyviä ja huonoja puolia. Tutkielman alussa käsitellään myös nopeasti läpi säteilyn biologisia vaikutuksia. Lisäksi perehdytään eri maissa toteutettujen tutkimuksien perusteella hoidossa saataviin säteilyannoksiin sekä mahdollisiin hoidon sivuvaikutuksiin.

Avainsanat: Boorineutronikaappaushoito, BNCT, Säteilyannos BNCT:ssä, Sädehoito, Sädehoidon säteilyannos

Abstract

Sinisalo, Sanni

Destruction of cancerous tumours by using boron neutron capture therapy

Bachelor's thesis

Department of Physics, University of Jyväskylä, 2024, 28 pages.

Boron neutron capture therapy is a form of radiation therapy based on the reactivity of a boron isotope concentrated in tumor tissue to neutron radiation. The particles generated from the reaction lose most of their energy in the tumor area, causing the tumor to be destroyed. Boron neutron capture therapy is considered a good form of radiation therapy, because in it the radiation dose is mostly formed in the tumor and at the same time the dose of the normal, healthy tissue remains very low. There are also downsides to the treatment. The biggest problem is related to the compounds used to get boron into the tumor. The boron compound must meet certain requirements, but no compound has yet been found that would perfectly meet all of them simultaneously. In addition, there is a problem with the treatment-related dosimetry calculations, because they are very complicated and time-consuming due to the many radiation sources. Among other things, due to these problems, the treatment is still in the development phase and it has not become the most widely used radiation therapy.

This thesis reviews the operating principle of accelerator-based boron neutron capture therapy, the dosimetry related to the treatment and the pros and cons of the treatment. At the beginning of the thesis, the biological effects of radiation are also discussed shortly. In addition, based on studies carried out in different countries, radiation doses received during the treatment and possible side effects of the treatment are discussed.

Keywords: Boron neutron capture therapy, BNCT, Radiation dose in BNCT, Radiation therapy, Radiation dose of radiation therapy

Sisällys

Tiivistelmä	3
Abstract	5
1 Johdanto	9
2 Ionisoivan säteilyn biologiset vaikutukset	11
3 Boorineutronikaappaushoidon toimintaperiaate	13
3.1 Kiihdytin ja säteen ohjaussysteemi	14
3.2 Neutroniensäteilytysjärjestelmä, BSA	15
3.3 Boori kasvainkudokseen	18
4 Boorineutronikaappaushoidon dosimetria	19
4.1 Säteilyannoksia	20
5 Boorineutronikaappaushoidon hyödyt ja haitat	23
5.1 Hyödyt	23
5.2 Haitat	24
6 Päätäntö	25
Lähteet	26

1 Johdanto

Neutronikaappaus on prosessi, jossa atomiydin nappaa vapaan neutronin itseensä ja kasvattaa massaansa. Reaktio havaittiin ensimmäisen kerran 1930-luvulla nopeasti neutronin löytämisen jälkeen [1]. Pikaisesti havainnon jälkeen keksittiin, että neutronikaappausta voitaisiin hyödyntää syöpäkasvainten hoidossa, kun neutronisäteilyä kohdistetaan tietyn tyyppisiin ytimiin [1]. Hoitoon sopivilla ytimillä täytyy olla korkea affiniteetti neutronikaappaukselle eli niiden tulee herkästi siepata neutroni. Tällaisia ytimiä ovat esimerkiksi boorin isotooppi ^{10}B .

Boorineutronikaappaushoito eli BNCT (engl. boron neutron capture therapy) on sädehoidon muoto, jossa boorin ja neutronisäteilyn avulla pyritään tuhoamaan syöpäkasvaimia paikallisesti. BNCT:n ensimmäiset kliiniset tutkimukset tehtiin Yhdysvalloissa jo vuosina 1959-1961, mutta hyviä tuloksia saatiin useimmissa maissa vasta 1990-luvun lopussa [1]. Nykyään BNCT:tä käytetään enimmäkseen hoitamaan huonolaatuisia ja uusiutuvia kasvaimia, joita ei päästä leikkaamaan [2]. Tällaisia ovat esimerkiksi aivokasvaimet sekä muut pään ja kaulan alueen kasvaimet. BNCT:tä on myös käytetty melanooman eli tietyn tyyppisen ihosyövän hoitoon. BNCT:n suurin etu on mahdollisuus keskittää suurikin säteilyannos suoraan kasvaimen jättäen terveen kudoksen säteilyvaikutukset todella pieniksi, kun verrataan muihin sädehoitoihin [2, s.1] [3]. BNCT on kuitenkin edelleen kehitysvaiheessa sillä siihen liittyy monia ongelmia ja haasteita, minkä vuoksi sitä ei ole pystytty yleistämään kaiken tyyppisten kasvaimien hoitoon. Suurin ongelma liittyy hoidossa käytettäviin booriseoksiin, joiden pitää täyttää tietyt vaatimukset hoidon turvallisuuden ja tehokkuuden kannalta. Kuitenkaan vielä ei ole kehitetty sellaista seosta, joka täyttäisi täydellisesti kaikki vaatimukset. Toinen iso hoitoon liittyvä ongelma on monimutkaiset ja aikaa vievät dosimetrian laskut, jotka hidastavat hoidon toteuttamista.

Ensimmäisissä BNCT-laitteissa neutroneita tuotettiin ydinreaktoreilla. Reaktorit eivät kuitenkaan sovi sairaalaympäristöön, mikä rajoitti BNCT:n käyttöä hoitomuotona. 2000-luvun alussa BNCT:n tutkimuksessa tehtiin suuri läpimurto, kun keksittiin käyttää reaktorin tilalla hiukkaskiihdytintä [2]. Kiihdyttimet voidaan sijoittaa suoraan sairaaloihin ja ne voidaan rekisteröidä lääketieteellisiksi laitteiksi,

minkä vuoksi hoitoa pystytiin hyödyntämään yhä useammin. Hoitotuloksien kasvun myötä BNCT:tä on pystytty laajemmin tutkimaan ja kehittämään.

Tässä tutkielmassa perehdyn BNCT:n toimintaperiaatteeseen sekä hoitoon liittyvään dosimetriaan eli säteilyannoksen mittaukseen ja mittausten menetelmiin. Alussa käyn lyhyesti läpi säteilyn biologisia vaikutuksia. Lisäksi käsittelen aikaisemmin toteutettujen tutkimuksien perusteella millaista säteilyannosta voi hoidosta saada. Lopussa avaan vielä BNCT:n hyviä puolia sekä siihen liittyviä ongelmia. BNCT:n toimintaperiaate on pohjimmiltaan sama kaikissa laitteissa, mutta laitteistoissa tai sen komponenteissa saattaa olla eroja eri maiden ja eri sairaaloiden välillä. Lisäksi eroja löytyy siitä, missä muodossa boori annetaan hoidossa. Tutkielmassani keskityn pääasiassa Suomessa Helsingin yliopistollisessa sairaalassa sijaitsevan BNCT-laitteen toimintaperiaatteeseen ja sillä toteutettavaan hoitoon.

2 Ionisoivan säteilyn biologiset vaikutukset

Tässä luvussa kerron lyhyesti minkä tyyppinen säteily on biologisesti vaarallisinta ja mitä biologisia vaikutuksia tällaisella säteilyllä on. Biologisesti eniten tuhoa aiheuttaa ionisoiva säteily. Ionisoivalla säteilyllä tarkoitetaan sellaista suurenergistä säteilyä, joka pystyy rikkomaan säteilyn kohteena olevan aineen molekyylejä sekä niiden välisiä sidoksia ja/tai irottamaan elektroneja aineen atomeista. Säteilyn aiheuttamien biologisten vaikutuksien laajuus riippuu hiukkasen LET-arvosta (engl. linear energy transfer), joka kuvaa kuinka paljon energiaa hiukkanen menettää kulkiessaan aineen tai kudoksen läpi. Korkean LET-arvon hiukkaset menettävät eniten energiaansa eli ne aiheuttavat eniten vauriota ja matalan LET-arvon hiukkaset menettävät vähiten energiaansa eli ne aiheuttavat vähiten vaurioita [4]. Korkean LET-arvon hiukkasia ovat muun muassa alfahiukkaset eli heliumatomin ytimet ja matalan LET-arvon hiukkasia ovat esimerkiksi korkean energian fotonit, joista gammasäteily koostuu. Ilmassa alfahiukkanen ei vaikuta vaaralliselta sen pysähtyessä jo paperiin, mutta ihmisen kehon sisällä oleva alfahiukkanen aiheuttaa paljon tuhoa, koska korkean LET-arvonsa takia se menettää paljon energiaa jo muutaman solun välimatkalle [4]. Ilmassa gammasäteily taas pysähtyy vasta paksuun kerrokseen lyijyä tai betonia. Kuitenkin gammasäteilyn aiheuttamat biologiset vaikutukset jäävät pieniksi, koska kulkiessaan kudoksen läpi säteily luovuttaa kudoksella vain hyvin vähän energiaansa matalan LET-arvonsa takia [4].

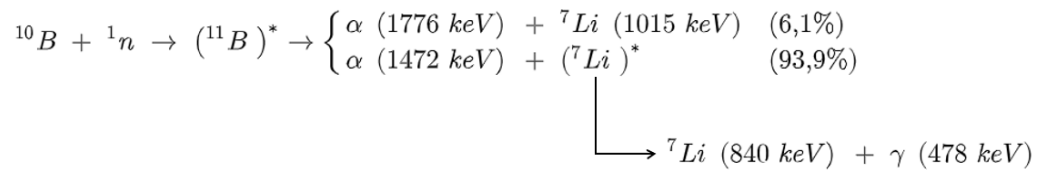
Ionisoivan säteilyn osuessa ihmiseen eli ionisoivan hiukkasen kulkiessa ihmisen kudoksen läpi solujen DNA:han muodostuu lähes poikkeuksetta vaurioita. Vauriot voivat aiheuttaa esimerkiksi apoptoosin eli solukuoleman, mutaation solussa tai solun epätavallisen toiminnan, jonka seurauksena solu saattaa lähettää viereisille soluille haitallisia signaaleja ja aiheuttaa siten niissä geneettisiä vaurioita [5]. Solut pystyvät pitkälti itse korjaamaan muutoksia ja vaurioita tai tarvittaessa tuhoamaan viereisen viiallisen solun kokonaisuudessaan, mutta säteilyannoksen ollessa suuri soluun syntyviä vaurioita on yleensä niin paljon, että niitä kaikkia ei pystytä enää paikkaamaan [4]. Tällöin vauriot ja mutaatiot pääsevät lisääntymään vapaasti solujen jakautuessa, jolloin usein muodostuu kasvainkudosta, mikä saattaa pahimmassa tapauksessa

johtaa syöpään [4]. Korjaamattomat vauriot voivat myös aiheuttaa säteily sairauden syntymisen. Säteilysairauden oireita voivat olla esimerkiksi pahoinvointi, verenpurkaumat, voimakas päänsärky ja/tai kuume [6]. Oireiden kesto riippuu pitkälti saadun annoksen suuruudesta, mutta yleensä ensimmäiset oireet ilmenevät 1-3 päivän kulluttua säteilytyksen jälkeen ja ne voivat kestää muutamasta tunnista jopa useisiin kuukausiin [6].

Vaikka ionisoivalle säteilylle altistumisella voi olla hyvinkin vakavia biologisia vaikutuksia, ionisoivaa säteilyä voidaan hyödyntää sädehoidoissa syöpä kasvainten tuhoamisessa. Sädehoidoissa on kuitenkin otettava tarkasti huomioon kasvainta ympäröivän terveen kudoksen säteilyannos, jotta säteilytys ei aiheuttaisi säteily sairautta tai uuden kasvaimen syntymistä. Kuitenkin erityisesti pitkäkestoisten sädehoitojen jälkeiset oireet usein viittaavat säteily sairaiden oireisiin.

3 Boorineutronikaappaushoidon toimintaperiaate

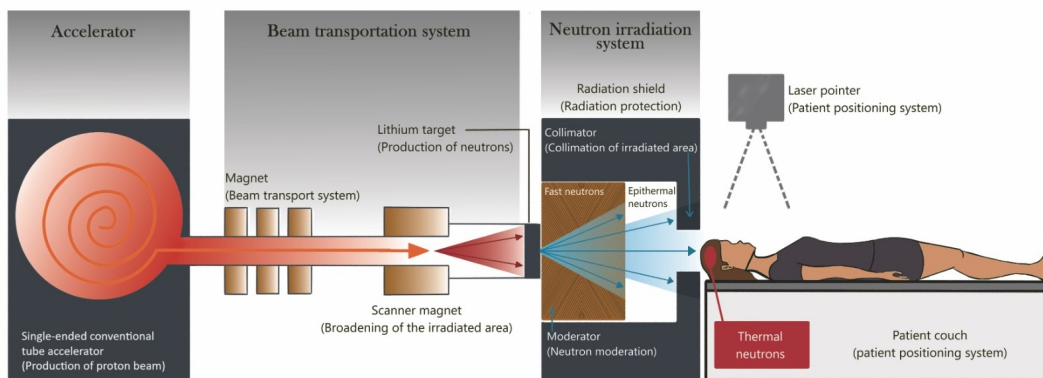
BNCT:n toimintaperiaate perustuu boorin isotoopin ^{10}B :n korkeaan affiniteettiin [2]. Siepattuaan neutronin ^{10}B :sta tulee isotoopin ^{11}B viritystila, joka hajoaa litiumin isotoopiksi ^7Li sekä alfahiukkaseksi. Kuvassa 1 on kuvattuna ^{11}B :n hajoamissarja. ^{11}B :n hajoamistuotteilla on suuret LET-arvot, jotka ovat noin $150 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ alfahiukkaselle ja noin $175 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$ litiumille [7, s.1]. Koska useimmat solut ovat halkaisijaltaan $10 - 100 \mu\text{m}$, hajoamistuotteet menettävät käytännössä kaiken energiansa yhden solun välimatkalle. Tämän takia, kun boori on saatu syöpäsoluun, boorin säteilytys neutroneilla teoriassa johtaa kasvainsolun tuhoutumiseen [7, s.1-2].



Kuvio 1. ^{11}B :n hajoamissarja, jossa merkintä $()^*$ tarkoittaa kyseisen isotoopin viritystilaa. Kuva tehty mukaillen lähteitä [2, s.29] ja [7, s.2].

BNCT:ssä neutronisäteilyä tuotetaan hoitoon kehitetyllä laitteistolla ja boori saadaan keskittymään kasvaimeen, kun potilaalle annetaan ^{10}B :n tiettyä seoksena. BNCT-laitteisto koostuu kolmesta osasta: kiihdyttimestä, säteen ohjaussysteemistä ja neutronisäteilytysjärjestelmästä eli BSA:sta (engl. beam shaping assembly), joka näkyy kuvassa 3. Kuvassa 2 on hahmotelma BNCT-laitteistosta kokonaisuudessaan. Laitteisto tuottaa neutroneita, hidastaa niitä ja muokkaa vuota oikeanlaiseksi. Laitteistosta lähtevien neutronien liike-energia on yleensä $0,5 \text{ eV} - 10 \text{ keV}$ tai alle $0,5 \text{ eV}$. Ensimmäisen energia-alueen neutroneita kutsutaan epitermisiksi neutroneiksi ja jälkimmäisen termisiksi neutroneiksi [2, s.5]. Ihmisen kudoksessa olevalla vedyllä on myös suuri affiniteetti neutronien sieppaamiseen, tosin se on paljon pienempi kuin ^{10}B :n affiniteetti. Vety kuitenkin aiheuttaa neutronien hidastumista eli vety pienentää neutronien liike-energiaa. Tämän takia termiset neutronit pystyvät kulkemaan kudoksessa ainoastaan noin $2,5 \text{ cm}$ syvyyteen. Kasvain on kuitenkin usein

syvemmällä kuin 2,5 cm, minkä vuoksi yleensä vaaditaan vähintään epitermistä neutronisäteilyä, jotta neutronit pystyvät saavuttamaan kasvaimen. Boorin affiniteetti on suurimmillaan termisten neutroneiden kanssa, koska silloin neutronien energia on lähimpänä booriatomin lämpöliikkeen energiaa ja boorin on helppo napata neutroni itseensä [7, s.1]. Epitermiset neutronit hidastuvat termisiksi neutroneiksi kuljettuaan kudoksen läpi kasvaimeen, minkä vuoksi hoidossa tarvittavien neutroneiden energia riippuu millä syvyydellä kasvain sijaitsee.



Kuvio 2. Hahmotelma BNCT-laitteiston osista ja niiden järjestyksestä. Kuva tehty mukaillen lähteen [2, s.1] kuvaa.

Seuraavissa alaluvuissa kerron tarkemmin BNCT-laitteen eri komponenteista ja niiden toiminnasta sekä siitä, miten boori saadaan kasvaimeen.

3.1 Kiihdytin ja säteen ohjaussysteemi

BNCT-laitteistoon sopivan kiihdyttimen ainoa vaatimus on kyky tuottaa matalaenergisiiä neutroneita. Kiihdyttimiksi käy siis monentyypisiä laitteita, matalan energian sähköstaattisista kiihdyttimistä korkean energian syklotroneihin, riippuen yleensä siitä onko kiihdyttimellä muita käyttötarkoituksista. Suomen BNCT-laitteessa on sähköstaattinen kiihdytin eli siinä käytetään staattista korkeaa jännitettä ionien, jotka ovat tässä tapauksessa protoneja, kiihdyttämiseen [8] [2, s.21]. Säteenohjaussysteemi nimensä mukaisesti ohjaa kiihdyttimestä lähtevän protonivuon litiumkohtioon magneettien avulla [8] [2, s. 1]. Juuri ennen kohtiota systeemissä on tutkainmagneetti, jonka tarkoitus on laajentaa säteilyaluetta [2, s. 1].

Neutroneita tuotetaan reaktiolla ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$, jossa protonin törmätessä litiumiin protoni absorboituu litiumin ytimeen ja samalla ytimeistä emittoituu neutroni. Lopputuotteena on berylliumin isotooppi ${}^7\text{Be}$ [2, s. 7]. ${}^7\text{Be}$:lla puoliintumisaika on noin 53

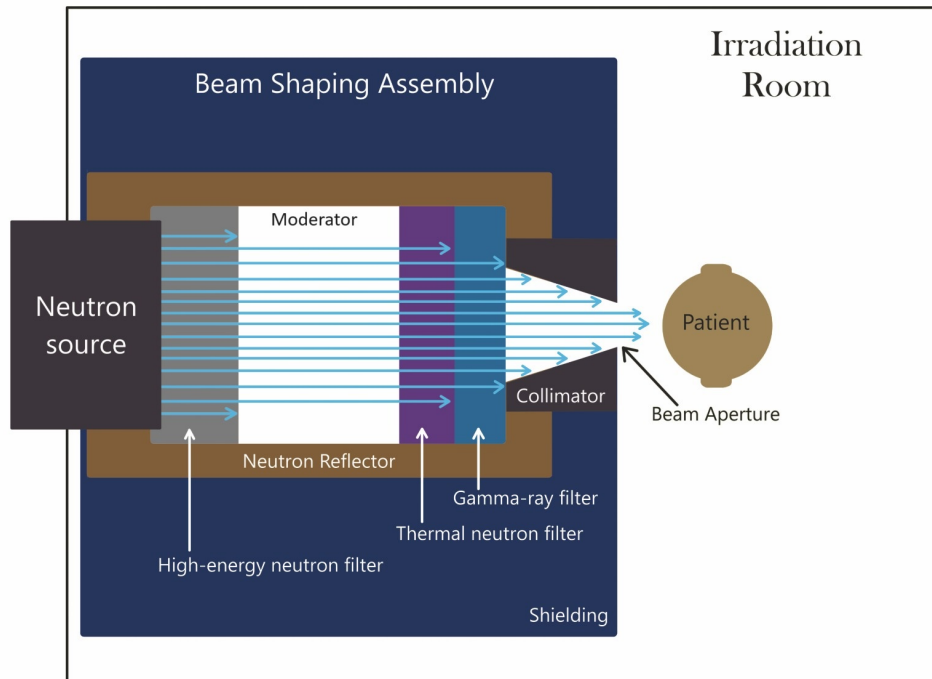
päivää ja se hajoaa elektronisieppauksella eli prosessilla, jossa ydin sieppaa alimmilta elektronikuoriltaan elektronin muuntamalla protonin neutroniksi [9]. Berylliumin hajoamistuote on usein ${}^7\text{Li}$:n perustila, joka on stabiili, tai 10,4% todennäköisyydellä ${}^7\text{Li}$:n viritystila, jonka purkautuessa emittoituu gammasäteilyä [2, s.9]. Lopputuloksena on siis litiumin lisäksi haluttua neutronisäteilyä sekä gammasäteilyä, joka tulee ottaa huomioon muun muassa laitteen suojauksessa.

3.2 Neutronisäteilytysjärjestelmä, BSA

BSA:n päärooli on muokata tulevaa neutronisädettä sellaiseksi, että se sopii käytettäväksi BNCT-hoidossa. Tällaisen neutronisäteilyn neutronien tulee täyttää tietyt vaatimukset, jotta hoidon säteilyannos ja säteilyn biologiset vaikutukset jäävät mahdollisimman pieniksi. Ensinnäkin neutronien tulee olla oikealla energia-alueella, joka on hoidosta riippuen yleensä joko 0 – 0,5 eV tai 0,5 eV – 10 keV. Hoidossa tarvittavia neutroneita kutsutaan yhteisnimityksellä terapeutit neutronit riippumatta niiden energiasta. Neutronivuon intensiteetin täytyy olla tarpeeksi suuri, jotta hoito pystytään toteuttamaan kohtuullisessa ajassa. Esimerkiksi epitermisten neutronien vuon intensiteetin suuruusluokan tulisi olla noin $5 \cdot 10^8 \frac{1}{\text{cm}^2\text{s}}$. Neutronisäde tulee myös pystyä suuntaamaan oikein. Jos säteen suunta on väärä, neutronisäteilyä ei ole suunnattu tarpeeksi tarkasti kohti kasvainkudosta, jolloin hoidon tehokkuus kärsii neutronivuon intensiteetin heikentyessä ja muun kudoksen tarpeeton säteilyannos kasvaa. Terapeuttinen neutronisäde kontaminoituu gammasäteilystä ja nopeista neutroneista eli terapeuttien neutronien seassa on fotoneita sekä neutroneita, joiden energia on yli 10 keV. Kontaminaatiot tulee minimoida, jotta biologiset vaikutukset pysyvät pieninä, ja se onnistuu valitsemalla BSA:ssa käytettävät materiaalit oikein. Lisäksi BSA:n ympärillä oleva suojaus pitää olla tarpeeksi vahva, jotta potilaan muuhun kehoon kohdistuva säteilyannos pysyy hyväksytyissä rajoissa. [2, s. 21-22]

Tyypillisesti BSA:ssa on seuraavat komponentit heti litiumkohtion jälkeen tässä järjestyksessä: nopeiden neutroneiden suodatin, moderaattori, termisten neutroneiden suodatin, gammasäteilyn suodatin, kollimaattori ja aukko säteen ulos tulemiseksi. Suodattimia ja moderaattoria ympäröi neutronien heijastin, joka heijastaa näistä komponenteista karanneet neutronit takaisin BSA:han [2, s. 22]. Kaikkia komponentteja ympäröi vielä yhtenäinen suojaus [2, s. 22]. Kuvassa 3 on kaaviokuva BSA:n poikkileikkauksesta. Tarvittava hoito määrittää onko kaikkia komponentteja BSA:ssa eli esimerkiksi, jos hoidossa tarvitaan vain termisiä neutroneita, ei BSA:ssa tällöin

ole termisten neutroneiden suodatinta.



Kuvio 3. Tyypillisen epitermisiä neutroneita tuottavan BSA:n rakenne. Kuva tehty mukaillen lähteen [2, s.22] kuvaa.

Litiumkohtiosta tulevat neutronit ovat nopeita neutroneita eli neutroneiden energia on yli 10 keV, joten neutronivuon intensiteettiä tulee madaltaa poistamalla neutroneita ja hidastamalla jäljelle jääneitä neutroneita. BSA:ssa suodattimet lähinnä poistavat ei-toivottuja hiukkasia ja moderaattori hidastaa neutroneita. Nopeiden neutroneiden suodatin on usein rautaa tai lyijyä, koska näillä on suuri vaikutusala eli rauta ja lyijy reagoivat hyvin vahvasti nopeiden neutroneiden kanssa [2, s.23]. Moderaattorin tarkoituksena on pienentää neutroneiden liike-energiaa kimmoisilla törmäyksillä kevyiden ytimien kanssa. Kiihdytinpohjaisissa BNCT-laitteissa hyväksi moderaattorin materiaaleiksi on todettu magnesiumfluoridi, alumiinifluoridi ja kalsiumfluoridi [2, s.24]. Jos BNCT-laitteesta halutaan ulos epitermisiä neutroneita, termisiä neutroneita tulee poistaa vuosta, jotta potilas ei saa niistä turhaa säteilyannosta. Termisten neutroneiden suodatin on yleensä sekoitus eri materiaaleja, mutta lähes aina ne sisältävät litiumin stabiilia isotooppia ${}^6\text{Li}$, koska ${}^6\text{Li}$:lla on suuri neutronisironnan vaikutusala eli litium absorboi termisiä neutroneita tehokkaasti itseensä [2, s.24]. Neutronien kulkiessa BSA:n läpi ne saattavat ionisoida eri komponenttien

materiaaleja, jolloin usein muodostuu ylimääräistä gammasäteilyä. Gammasäteilyn suodatin on siksi sijoitettu BSA:n loppupäähän estämään sen pääsyä hoituhuoneeseen tai kudokseen. Riippuen halutun neutronivuon intensiteetistä suodatin on materiaaliltaan yleensä joko lyijyä tai vismuttia, koska nämä pystyvät korkean järjestyslukunsa vuoksi tehokkaasti vaimentamaan gammasäteilyä [2, s.24].

Suodattimien ja moderaattorin jälkeen neutronisäde tulee kollimaattoriin, jonka tehtävänä on kuljettaa neutronit kohti aukkoa, josta ne ohjataan kohti potilasta. Kollimaattori on pääasiassa ilmalla täytetty ontelo, jota ympäröivät monet eri materiaalit. Kollimaattorin alkupäässä ympäröivien materiaalien tarkoitus on pitää neutronit kollimaattorissa heijastamalla karanneita neutroneita takaisin [2, s.26]. Loppupäässä kollimaattoria ympäröivien materiaalien tehtävä on enemmän absorboida neutroneita kuin heijastaa niitä, jotta neutronien vuoto hoituhuoneeseen voidaan estää [2, s.26]. Kollimaattori on yleensä tehty lyijystä tai polyeteenistä eli PE-muovista, johon on lisätty muita materiaaleja kuten litiumfluoridia tai boorikarbidia [2, s.26]. Neutronisäde vapautuu BSA:n päässä olevasta, yleensä pyöreästä, aukosta säteilyttämään potilasta. Aukon koko riippuu kohdealueen koosta ja muodosta, mutta esimerkiksi pään ja kaulan kasvainten tapauksessa aukon halkaisija on yleensä 10-15 cm [2, s.26].

Säteilyn ylimääräistä vuotoa BSA:n ulkopuolelle tulee rajata niin paljon kuin on mahdollista. Tämä vaatii erillisen BSA:ta ympäröivän suojakerroksen. Jokaisessa eri komponentissa säteily on erilaista, koska termisillä, epitermisillä ja nopeilla neutroneilla on erilaiset säteilyominaisuudet, joten myös suojakerroksen tarpeet ovat erilaisia [2, s.27]. Suojan rakenne riippuu materiaalien valinnasta ja niiden järjestelystä. Neutroneiden energiaa saadaan pienennettyä materiaaleilla, joissa on paljon vetyä eli esimerkiksi PE-muovilla. Termisiä neutroneita absorboivat parhaiten materiaalit, jotka sisältävät litiumia tai ^{10}B :a [2, s.27]. Näitä materiaaleja käytetään erityisesti BSA:n loppupäässä vähentämään ei-haluttua neutronien vuotoa laitteen ulkopuolelle.

3.3 Boori kasvainkudokseen

Ennen BNCT-hoidon aloittamista boori pitää saada kasvainkudokseen. Hoidossa annettavalle booriseokselle on tiettyjä vaatimuksia hoidon tehokkuuden ja turvallisuuden takia. Booriseoksen tulisi ideaalisessa tilanteessa säilyttää ^{10}B :n konsentraatio kasvainkudoksessa eli ^{10}B :n pitäisi keskittyä kasvaimeen ja sen ei pitäisi hajota kasvaimesta kovinkaan helposti ennen säteilytystä. Normaalista kudoksesta sekä verestä boorin pitää kuitenkin hajota hyvinkin nopeasti säteilytyksen jälkeen. Boorin tulisi myös omata tarpeeksi alhainen systemaattinen toksisuus turvallisuuden säilyttämiseksi eli sen haitalliset vaikutukset muihin kudoksiin, kuten esimerkiksi munuaisiin tai hermostoon, pitäisi olla mahdollisimman pieniä. Lisäksi boorin pitää noudattaa yleisiä ihmisille tarkoitettujen lääkeaineiden vaatimuksia. Toisin sanoen ideaalisessa tilanteessa hoidossa käytetty boori minimoi normaalin kudoksen säteilytyksen vaikutukset. [2, s.57]

BNCT-hoidoissa on tällä hetkellä käytössä kaksi eri booriseosta: boorinatriumkapaatti eli BSH ja boorifenyylialaniini eli BPA [7, s.118]. Suomessa BNCT-hoidoissa käytetään enimmäkseen BPA:ta, joka annetaan potilaalle sokeriliuoksena suonensisäisesti [2, s.174] [10].

4 Boorineutronikaappaushoidon dosimetria

Tässä luvussa kerron mitä säteilylähteitä BNCT-hoidossa esiintyy, miten säteilyannoksia voidaan mitata ja millaisia annoksia hoidosta on saatu kolmessa eri tutkimuksessa. BNCT:n dosimetrian määrittäminen ei ole yksinkertaista. Neutronit ovat välillisesti ionisoivia hiukkasia eli ne eivät sellaisenaan aiheuta ionisaatiota aineessa, jonka läpi ne kulkevat. Eri atomien ytimet kuitenkin kaappaavat ne helposti, jolloin syntyy mahdollisesti epävakaita isotopeja sekä niiden viritystiloja, jotka usein hajotessaan emittoivat gammasäteilyä. Lisäksi hoidossa syntyvä säteily on sekoitus korkean LET-arvon ja matalan LET-arvon hiukkasista [11]. BNCT:ssä on neljä eri säteilyn lähdettä, joista tärkein on boorin isotoopin ^{11}B :n hajoaminen. Säteilystä syntyy lisäksi kudoksen vetyatomeista kimpoavista neutroneista, jolloin vety ionisoituu ja saa liikeenergiaa. Kolmas säteilylähde syntyy neutronien reagoimalla kudoksen tyypin kanssa, jolloin syntyy hiilen isotooppi ^{14}C ja protoni. Viimeinen säteilylähde on gammasäteily, jota muodostuu ^{11}B :n hajoamisessa sekä neutronien fuusioituessa vedyn kanssa muodostaen deuteriumia eli ^2H :ta [2, s. 31].

Monen säteilylähteen takia säteilyannoksen mittaaminen on monimutkaista ja siihen käytetään monia eri menetelmiä riippuen yleensä käytössä olevista välineistä. Suomessa esimerkiksi kokonaisneutroni- ja fotoniantosta eli gammasäteilyn annosta mitataan ionisaatiokammioissa asettamalla sinne kudosta muistuttavaa muovia [12]. Suomen BNCT-projektissa on lisäksi käytetty termoluminenssidosimetria, jolla varmistetaan laskettujen annoksien paikkansa pitävyyttä, sekä polymeerigeeliannosmittareita, joita hyödynnetään kokonaisannosjakautumisen mittaamisessa [12]. Monesti dosimetrian laskuissa joudutaan myös hyödyntämään numeerisia menetelmiä, kuten Monte Carlo -simulointia, jossa käytetään toistuvaa satunnaisotontaa hyödyntäviä laskenta-algoritmeja tulosten ratkaisemiseksi. Numeerisilla menetelmillä pyritään määrittämään muun muassa boorin jakautumista yksittäisten solujen välillä ja sitä kautta kudoksen saamaa säteilyannosta [11]. Numeeristen menetelmien käyttö on kuitenkin yleensä aikaa vievää, koska jokaiselle potilaalle simulaation parametrit tulee säätää erikseen riippuen kasvaimen sijainnista ja koosta sekä sitä ympäröivän kudoksen rakenteesta. Tämä pitkittää BNCT-hoidon toteuttamista.

Yksittäisten kudosten säteilyn biologista vaikutusta kuvataan RBE-arvolla (engl. relative biological effectiveness), joka kuvaa yhden tyyppisen ionisoivan säteilyn biologisen tehokkuuden suhdetta toisen tyyppiseen säteilyyn, kun otetaan huomioon sama määrä absorboitunutta energiaa. RBE-arvot eroavat erityyppisille kudoksille sekä eri syvyyksille, minkä vuoksi yksittäisille kudoksille RBE-arvon määrittäminen on haastavaa ja hidasta [11]. Tämä myös hidastaa yleisesti BNCT-hoidon toteuttamista, koska RBE-arvot on aina laskettava luotettavan säteilyannoksen ja kudoksen annosjakauman määrittämiseksi.

4.1 Säteilyannoksia

Säteilyannos ilmoitetaan tässä yhteydessä yleensä yksikössä gray eli Gy eli absorboituneena säteilyannoksena. Yksi Gy ilmaisee yhden joulen suuruisen energian kohdistumista yhteen kilogrammaan massaa [13]. Yleisesti sädehoidoissa käytetyt säteilyannokset ovat erittäin suuria. Säteilytys tapahtuu useassa erässä kasvaimen koosta riippuen noin 2 – 8 Gy:n kerta-annoksina, jolloin hoidosta saatava kokonaisuus voi olla 20 – 100 Gy [13]. Vertailuksi koko keholle pienin kuolettava annos säteilyä on noin 6 Gy. Säteilyllä saadaan kuitenkin parantava vaikutus, kun se kohdistetaan tarpeeksi pienelle alueelle tarkasti jaksotettuna [13].

Vuonna 2011 julkaistussa tutkimuksessa [14] tutkittiin kahdella eri tavalla toteutetun BNCT-hoidon kliinisiä tuloksia 23 potilaalla, joilla oli glioblastooma eli hyvin pahanlaatuinen ja parantumaton aivojen tukisolukossa esiintyvä kasvain. Eri tavalla toteutetut BNCT hoidot olivat intra-operatiivinen BNCT eli IO-BNCT, jolla hoidettiin 17 potilasta, ja ei-operatiivinen BNCT eli NO-BNCT, jolla hoidettiin kuutta potilasta. Intra-operatiivisella hoidolla tarkoitetaan sellaista hoitoa, jossa suoritetaan jokin leikkaus. BNCT:n tapauksessa tämä tarkoittaa sitä, että mahdollisuuksien mukaan kasvaimen tilavuutta pyritään leikkauksella pienentämään mahdollisimman paljon [7, s.391]. Ei-operatiivinen hoito tarkoittaa hoitoa, jossa ei ole leikkausta eli BNCT:n tapauksessa kasvainta ei leikata etukäteen vaan se pyritään tuhoamaan ainoastaan boorin säteilytyksellä. Tutkimuksen [14] tuloksissa oli eriteltyinä säteilyannokset eri kohdealueille, joita olivat muun muassa GTV (engl. gross tumor volume) ja CTV (engl. clinical target volume). GTV tarkoittaa makroskooppisen kasvaimen aluetta eli aluetta, jossa kuvantamismenetelmillä on todettu olevan kasvainkudosta [13]. CTV tarkoittaa kliinistä kohdealuetta eli anatomisesti määritettyä aluetta, joka sisältää tuhottavaksi tarkoitetut kudokset: makroskooppisen kasvaimen alueen sekä

mikroskooppisen kasvaimen leviämisen alueen [13]. Tutkimuksessa [14] GTV:n saama säteilyannos oli IO-BNCT-hoidossa noin 18 Gy ja NO-BNCT-hoidossa noin 8 Gy. CTV:n saama annos oli IO-BNCT:ssä noin 12 Gy ja NO-BNCT:ssä noin 4 Gy. Muilla sädehoidoilla hoidettuna glioblastoomapotilaiden elinajanodote on suurimmalla osalla vain yksi vuosi, noin neljäsosa voi selvitä kaksi vuotta ja hyvin harvat kolme vuotta. Pidempiaikaista selviytymistä ei ole perinteisillä sädehoidoilla hoidettuna esiintynyt. Tutkimuksessa [14] hoidetuilla potilailla, joille toteutettiin NO-BNCT-hoito, kahden vuoden selviytymistodennäköisyys on 50%, kolmen vuoden todennäköisyys oli 16,7% ja viiden vuoden 0%. IO-BNCT hoidon saaneilla kahden vuoden selviytymistodennäköisyys taas oli vain 27,3%, mutta kolmen vuoden todennäköisyys oli 27,3% ja viiden vuoden 9,1%. Hoidossa kuitenkin esiintyi sivuvaikutuksia: IO-BNCT-hoidon potilaista kolmella esiintyi viikon sisällä akuutteja säteilyvaurioita ja seitsemällä ilmaantui viivästyneitä säteilyvaurioita 3 – 6 kuukautta hoidon jälkeen. Akuutit säteilyvauriot ilmenivät kouristuksina ja viivästyneet neurologisena heikentymisenä eli esimerkiksi päänsärkynä, huimauksena, lihasheikkoutena ja tunnottomuutena. NO-BNCT-hoidon potilailla ei esiintynyt ollenkaan säteilyvaurioita.

BNCT:n käyttämistä ihosyövän hoitoon tutkittiin vuonna 2004 julkaistussa tutkimuksessa [15], jossa BNCT:llä hoidettiin 30 melanoomapotilasta. Hoidon aikana potilaat olivat saaneet keskimäärin 7.4 RBE Gy:n annoksen säteilyä (vaihteluväli oli 0 – 15 RBE Gy). RBE Gy arvo tarkoittaa tutkimuksen [15] yhteydessä sitä, että säteilyannos on mitattu yksikössä Gy, mutta tulos on mukautettu ottaen huomioon säteilyn biologinen tehokkuus. Tutkimuksessa [15] lisäksi mitattiin gammasäteilyn annoksen suuruus ja se oli maksimissaan 0,336 Gy ja minimissään 0,038 Gy. Tutkimuksen [15] tarkoituksena oli määrittää miten hyvin BNCT poistaa ihon pinnassa näkyviä kasvainsolukko-nystyröitä ja tutkimustulokset olivat hyviä: jos iholta ennen hoitoa oli löytynyt 25 kasvainsolukko-nystyrää, neljä viikkoa hoidon jälkeen nystyröitä oli enää kuusi ja kahdeksan viikon kuluttua enää kolme. Hoidon sivuvaikutuksia oli ensimmäisen hoitopäivän jälkeen havaittu akuutti reaktio ihossa, mikä voi ilmetä muun muassa punoituksena, ihon hilseilynä ja karvan lähtönä [16]. Reaktio kuitenkin hävisi kokonaan viimeistään kahdeksan viikon kuluttua hoidosta.

Vuonna 2013 julkaistussa tutkimuksessa [17] tutkittiin BNCT-hoitoa erityyppisten kasvainten hoitoon. Käsittelyssä olleet kasvaintyyppit olivat glioblastoma, pään ja kaulan alueen kasvain sekä pahalaatuinen melanooma, joista kahden ensimmäisen kasvaimen tapauksessa tutkimuksessa määritettiin erikseen kasvaimen ja sitä ym-

päroivien kudosten säteilyannokset. Pään ja kaulan alueen kasvain sijaitsi lähellä kurkunpäättä. Glioblastoman hoidossa mitattiin kasvainkudoksen saavan vähintään 40 Gy:n annoksen samalla, kun esimerkiksi silmien ja näköhermojen annos oli alle 2,8 Gy. Glioblastoma-potilaiden yhden vuoden selviytymistodennäköisyys oli 80% ja kahden vuoden 53,3%. Yleisin akuutti sivuvaikutus glioblastoman hoidossa oli iholla esiintyvä punavihahottuma. Vaikka säteilytys kohdistui päähän, hoidon jälkeen aivoista ei löydetty säteilytykseen liittyviä vaurioita. Pään ja kaulan alueen kasvaimen hoidossa kasvain sai keskimäärin 21 Gy:n annoksen. Kurkunpää sai maksimissaan 4,7 Gy:n annoksen ja aivot, silmät ja muut päänalueen elimet saivat alle 2 Gy:n annoksen. Pään ja kaulan alueen kasvaimen omaavista potilaista 76% parantui kokonaan BNCT:n avulla ja 27% selvisi kaksi vuotta ilman kasvaimen uusiutumista. Melanooman hoidossa määritettiin keskimääräisen ihon saaman säteilyannoksen olevan noin 22,6 Gy. BNCT-hoidolla melanoomanystyrät saatiin kuriin noin 40%:n todennäköisyydellä, mikä on parempi tulos kuin muita sädehoitoja käytettäessä. Sivuvaikutuksena oli esimerkiksi ihon hilseily ja punavihahottuma.

Yleisesti siis BNCT-hoidoista saatu keskimääräinen säteilyannos on pienempää kuin muissa sädehoidoissa, jos verrataan lähteessä [13] ilmoitettuihin yleisiin säteilyannoksiin.

5 Boorineutronikaappaushoidon hyödyt ja haitat

5.1 Hyödyt

BNCT:n suurin etu on terveen kudoksen säteilyannoksen jääminen hyvin pieneksi. Muissa sädehoidoissa, kuten esimerkiksi protonihoidoissa, hoito toteutetaan ohjaimella säteily suoraan sellaisenaan kasvainkudokseen [3]. Tällöin kasvainta ympäröivä normaali kudos saa yhtä suuren säteilyannoksen kuin kasvain. Tämä rajoittaa hoidon tehokkuutta, koska kasvaimen säteilytystä ei voida toistaa loputtomasti normaalin kudoksen annoksien kasvaessa helposti yli sallittujen rajojen [3]. BNCT:ssä ei ole tätä ongelmaa, koska säteilyannos muodostuu pääasiassa vasta kasvainkudoksessa. Suurin annos tulee siis suoraan kasvaimelle eikä terveelle kudokselle. Tämä huomattiin erityisesti tutkimuksen [17] tuloksista: kasvain sai noin viisitoista kertaa suuremman säteilyannoksen kuin muu sitä ympäröivä kudos. Säteilytyksen sivuvaikutukset jäivät myös pienemmiksi BNCT-hoidoissa. Muissa sädehoidoissa sivuvaikutuksena on melkein aina säteily sairauden kaltaisia oireita [18]. Tutkimuksissa [14] [15] [17] raportoitiin IO-BNCT-hoitoa lukuun ottamatta sivuvaikutuksien olevan lieviä ja ohimeneviä. BNCT-hoidon sivuvaikutukset eivät näissä tutkimuksissa viitanneet säteily sairauteen.

Neutronikaappausreaktiota voitaisiin hyödyntää myös muiden alkuaineiden kanssa, kuten esimerkiksi gadoliniumin isotoopin ^{157}Gd :n kanssa, jolla on suurempi affiniteetti kuin ^{10}B :llä [19]. Boori on kuitenkin valikoitunut yleisimmäksi alkuaineeksi hoidossa, koska hajoamistuotteiden toimintamatka on suunnilleen juuri yhden solun halkaisija [11]. Booria käytettäessä säteilyannos kasvainta ympäröivälle kudokselle siis jää pienemmäksi kuin esimerkiksi gadoliniumia käytettäessä.

BNCT:llä on potentiaalia olla tehokkaampi suurien kasvainkertymien hoidossa kuin muilla sädehoidoilla. Vaikka tällä hetkellä BNCT:tä käytetään enimmäkseen palliatiivisena eli parantumattoman sairauden hoitona, jokaisesta tutkimuksesta saadaan lisää tuloksia esimerkiksi hoidon jälkeisistä biologisista vaikutuksista, joiden avulla hoitoa pystytään kehittämään [20].

5.2 Haitat

Hyötyjen lisäksi BNCT-hoitoon liittyy monia kriittisiä aiheita ja ongelmia, jotka hidastavat BNCT:n kehittymistä ja yleistymistä. Yksi suurimmista BNCT:n ongelmista on hyvin monimutkaiset ja aikaa vievät dosimetrian laskut. Esimerkiksi kokonaista säteilyannosta ei saada määritettyä tarpeeksi tarkasti ilman, että laskuihin kuluisi tolkuttoman kauan. Tämän vuoksi BNCT:tä käytetään tällä hetkellä usein vain viimeisenä hoitomuotona pahanlaatuisiin kasvaimiin. Tällöin ei säteilyannoksella ole enää niin suurta merkitystä, jos potilas saisi muutaman vuoden lisää elinaikaa [11].

Toinen iso ongelma muodostuu boorin pitoisuudesta kasvainsolussa. Pitoisuuden täytyy olla tarpeeksi suuri, jotta BNCT-hoito on tarpeeksi tehokasta. Koska alfahiukkasen toimintamatka rajoittuu yhden solun halkaisijaan, solut, joissa ei ole tarpeeksi booria, saavat saman säteilyannoksen kuin normaali kudokseksi, jolloin hoidon teho jää hyvin alhaiseksi [11]. Solut, jotka ovat biologisilta ominaisuuksiltaan epäaktiivisia eli ne eivät muun muassa kasva tai jakaudu, ovat vastustuskykyisimpiä soluja säteilylle, jolloin säteilyn intensiteettiä tulee kasvattaa [11]. Intensiteettiä voi kasvattaa kunhan kokonaissäteilyannos pysyy mahdollisimman matalana. Boori ei myöskään välttämättä kerry epäaktiivisiin soluihin yhtä helposti kuin aktiivisiin soluihin. Tällöin boorin annosta pitää kasvattaa, jotta hoidon tehokkuus pysyisi samana. Booriannosta ei kuitenkaan voi kasvattaa loputtomasti, sillä vastaan tulevat normaalin kudoksen toleranssirajat boorille. Toleranssirajojen määrittäminen tosin on juuri monimutkaisen dosimetrian takia vaikeaa ja hidasta [11]. Hoidon suunnittelussa on myös otettava huomioon, että joihinkin kudoksiin boori saattaa keskittyä helpommin. Booriannos tulee siis olla kullekin kasvaimelle hyvin tarkasti määritetty, jotta terveen kudoksen vaikutukset jäävät mahdollisimman pieniksi. Toleranssirajat myös vaikeuttavat BNCT:n käyttöä tilavuudeltaan suurille kasvaimille, koska niille täytyy antaa suuri booriannos, jotta boorin pitoisuus kasvaimessa on tarpeeksi suuri [19].

BNCT:n kehitykseen liittyy siis vielä paljon ongelmia, jotka tulee korjata. Tätä varten täytyy tehdä paljon tutkimustyötä, joka vaatii paljon resursseja kuten kalliita laitteistoja ja työvoimaa. Siksi BNCT:n yleistymiseen vaikuttaa myös paljon eri maiden suhtautuminen hoitoon. Esimerkiksi Japanissa pään ja kaulan alueen syövätkin ovat julkisen vakuutuksen kattamia, mikä on yksi syy siihen, että Japani on tällä hetkellä BNCT:n tutkimuksen johtava maa [21].

6 Päätäntö

Työn tavoitteena oli perehtyä menetelmään, jolla boorineutronikaappaushoito pyrkii tuhoamaan syöpäkasvaimia. BNCT:n toiminta perustuu kasvaimeen kerääntyneen boorin isotoopin neutronikaappausreaktioon, josta syntyy tehokkaasti kasvainsoluja tuhoavia hiukkasia. BNCT:ssä käytetään välillisesti ionisoivia hiukkasia, jolloin hoidon dosimetria tulee määrittää todella tarkasti säteilyturvallisuuden säilyttämiseksi. Tähän liittyy suuri ongelma, koska säteilyannoksen määrittäminen on hidasta ja monimutkaista, mikä hidastaa hoidon toteuttamista. Toinen BNCT:n suuri ongelma liittyy booriseoksen ominaisuuksiin, sillä nykyisin eniten käytössä olevat BSH ja BPA eivät täytä kaikkia ideaalisen tilanteen vaatimuksia. Booriseokset ovat olleet kehityksen kohteena jo pitkään, mutta vielä ei ole löydetty parempaa kaikki vaatimukset samanaikaisesti täyttävää korvaavaa seosta.

Tulevaisuudessa BNCT-hoidon kehityksessä tulisi kehittää parempia numeerisia menetelmiä, jotta dosimetrian laskut voitaisiin toteuttaa nopeammin. Koska nykyään käytössä olevien numeeristen menetelmien hitaus(?) perustuu moniin erikseen määritettäviin potilaskohtaisiin parametrieihin, voitaisiin miettiä pystyttäisiinkö esimerkiksi tekoälyä hyödyntämään laskuissa. Tekoälyllä voitaisiin esimerkiksi määrittää parametreja, kun sille kertoisi säteilylähteet ja kasvaimen sijainnin. Varsinkin tekoälyn kehittyessä siitä voisi tulla oiva työkalu BNCT:ssä sekä myös muissa hoidoissa. Tekoälyssä on kuitenkin tällä hetkellä vielä epävarmuutta.

Jatkossa voitaisiin myös miettiä pystyttäisiinkö BNCT-hoitoa hyödyntämään yhdessä muiden hoitojen kanssa, sillä tähän asti BNCT:tä on käytetty ainoastaan erikseen eli ilman muita hoitomenetelmiä. BNCT:tä voitaisiin esimerkiksi käyttää yhdessä protonihoitojen kanssa. Tällöin hoito voitaisiin suorittaa esimerkiksi ensin säteilyttämällä protonisäteilyllä kasvainta ja jälkeenpäin BNCT:llä tuhota jäljelle jääneen kasvainkudoksen. Tämä lieventäisi booriin liittyvää pitoisuusongelmaa, sillä kasvaimen tilavuuden pienentyessä booriannos voi myös olla pienempi. Koska pienentyneen annoksen myötä normaalin kudoksen toleranssirajoja ei todennäköisesti ole saavutettu, voitaisiin pienemmälle kasvaimelle antaa suurempi booriannos kasvattaen samalla BNCT:n tehokkuutta. Hoitojen yhdistäminen saattaa kuitenkin monimut-

kaistaa kokonaisen säteilyannoksen laskemista entisestään. Sairaaloilla ei välttämättä ole myöskään resursseja hankkia tai säilyttää molempia laitteita, jolloin BNCT:n ja protonihoitojen yhdistämisestä ei välttämättä saada tarpeeksi tutkimustuloksia sen yleistymiseksi.

BNCT:stä tehtyjen tutkimusten perusteella on löytynyt vahvaa näyttöä siitä, että hoitomuoto on tehokas vaihtoehto erityisesti esimerkiksi glioblastoomien ja melanooman hoidoissa. Kun BNCT:n ongelmille löydetään ratkaisut, hoidolla on mahdollisuus yleistyä käytetyimmäksi sädehoidon muodoksi kaiken tyyppisille kasvaimille. Tehokkaan kasvaimen tuhoamisen sekä vähäisten ja lievien sivuvaikutuksien takia BNCT pystyy tarjoamaan syöpäpotilaille paremman elämänlaadun ja suuremman selviytymistodennäköisyyden verraten muihin sädehoitoihin.

Tätä tutkielmaa voisi jatkaa perehtymällä numeerisiin menetelmiin tarkemmin ja esimerkiksi kehittämällä olemassa olevaa tai kirjoittamalla omaa koodia. BNCT-hoitoon pystyisi myös perehtyä enemmän kemiallisesta tai biologisesta näkökulmasta, jolloin saataisiin kattavampaa tietoa esimerkiksi käytettävien booriseoksien ominaisuuksista tai boorin biologisista vaikutuksista. Kattavampi näkemys BNCT:stä saataisiin myös paneutumalla muiden maiden ja/tai sairaaloiden BNCT-laitteisiin ja hoitomenetelmiin, jotka eroavat Suomen laitteesta ja hoidosta.

Lähteet

- [1] I. A. E. Agency, toim. *Current Status of Neutron Capture Therapy*. IAEA-TECDOC-1223. Wien, 2001, s. 1–3.
- [2] I. A. E. Agency, toim. *Advances in Boron Neutron Capture Therapy*. Non-serial Publications. Wien, 2023.
- [3] J. Doyen ym. ”Proton beams in cancer treatments: clinical outcomes and dosimetric comparisons with photon therapy”. *Cancer treatment reviews* 43 (2016), s. 104–112.
- [4] A. S. Riitta Mustonen. *Säteily- ja ydinturvallisuus-kirjasarja, Osa 4, Säteilyn terveysvaikutukset*. Säteilyturvakeskus, 2002.
- [5] I. A. E. Agency, toim. *Radiation Oncology Physics*. Non-serial Publications. Vienna, 2005. ISBN: 92-0-107304-6.
- [6] M. M. i Garau, A. L. Caldusch ja E. C. López. ”Radiobiology of the acute radiation syndrome”. *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy* 16.4 (2011), s. 123–130.
- [7] W. Sauerwein ym. *Neutron Capture Therapy: principles and applications*. 1. painos. Vol. 17. Springer Science, 2012.
- [8] Neutron therapeutics, toim. *A Compact Neutron Source Designed for the Hospital Environment*. www-sivusto. URL: <https://www.neutrontherapeutics.com/technology/> (viitattu 06.02.2024).
- [9] K. S. Krane. *Introductory nuclear physics*. John Wiley & Sons, 1991.
- [10] M. Suzuki. ”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* 25 (2020), s. 43–50. DOI: 10.1007.
- [11] R. Gahbauer ym. ”BNCT: status and dosimetry requirements”. *Radiation protection dosimetry* 70.1-4 (1997), s. 547–554.

- [12] S. Savolainen ym. "Boron neutron capture therapy (BNCT) in Finland: Technological and physical prospects after 20 years of experiences". *Physica Medica* 29.3 (2013), s. 233–248.
- [13] P. Sipilä. *Säteily- ja ydinturvallisuus-kirjasarja, Osa 3, Säteilyn käyttö*. Säteilyturvakeskus, 2004.
- [14] T. Kageji ym. "Clinical results of boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma". *Applied Radiation and Isotopes* 69.12 (2011), s. 1823–1825.
- [15] S. González ym. "First BNCT treatment of a skin melanoma in Argentina: dosimetric analysis and clinical outcome". *Applied radiation and isotopes* 61.5 (2004), s. 1101–1105.
- [16] D. S. Vieira ym. "Evaluation of acute skin toxicity during radiotherapy for breast cancer in elderly patients". *Translational Cancer Research* 9.Suppl 1 (2020), S8.
- [17] M. S. Herrera ym. "Evaluation of performance of an accelerator-based BNCT facility for the treatment of different tumor targets". *Physica Medica* 29.5 (2013), s. 436–446.
- [18] V. Dilalla ym. "Radiotherapy side effects: integrating a survivorship clinical lens to better serve patients". *Current Oncology* 27.2 (2020), s. 107–112.
- [19] N. S. Hosmane. *Boron and gadolinium neutron capture therapy for cancer treatment*. World Scientific, 2012.
- [20] R. F. Barth ym. "Current status of boron neutron capture therapy of high grade gliomas and recurrent head and neck cancer". *Radiat Oncol* 7 (2012), s. 17–18. DOI: 10.1186.
- [21] Y. Matsumoto ym. "A critical review of radiation therapy: from particle beam therapy (proton, carbon, and BNCT) to beyond". *Journal of personalized medicine* 11.8 (2021), s. 825.