

FI 9606125
STUK-A128

STUK-A -- 128
LOKAKUU 1995

Radioimmunoterapia Hoidon radionuklidit ja annoslaskenta

S. Savolainen, K. Kairemo, K. Liewendahl ja S. Rannikko



SÄTEILYTURVAKESKUS
Strålsäkerhetscentralen
Finnish Centre for Radiation and
Nuclear Safety

Radioimmunoterapia Hoidon radionuklidit ja annoslaskenta

S. Savolainen¹, K. Kairemo², K. Liewendahl^{2,3} ja S. Rannikko⁴

¹ Helsingin yliopisto, Fysiikan laitos

² Helsingin yliopisto, Kliinisen kemian laitos

³ HYKS Laboratorio, Isotooppiosasto

⁴ Säteilyturvakeskus

ISBN 951-712-077-X
ISSN 0781-1705

Painatuskeskus Oy
Helsinki 1995

Myynti:
Säteilyturvakeskus
PL 14 00881 HELSINKI
Puh. (90) 759 881

SAVOLAINEN S, KAIREMO K, LIEWENDAHL K, RANNIKKO S.
Radioimmunoterapia. Hoidon radionuklidit ja annoslaskenta (STUK-A128).
Helsinki 1995, 25 s.

ISBN 951-712-077-X
ISSN 0781-1705

Avainsanat dosimetria, annossuunnittelu, immunosädehoito

TIIVISTELMÄ

Vasta-aineisiin perustuvassa sädehoidossa (*immunosädehoidossa*) eli radioimmunoterapiassa (RIT) viedään radioaktiivinen isotooppi vasta-aineen tai sen fragmentin avulla kasvaimen. Hoito on analoginen perinteiselle radiojodihoidolle, jota käytetään kilpirauhassyövän ja sen metastaasien hoidossa. Radioaktiivinen jodidi kertyy kilpirauhaskudokseen aktiivisen ionikuljetusmekanismin avulla. RIT:ssa hoitoisotoopin täytyy olla kiinnitettävissä syöpäkudokselle ominaiselle antigeenille kehitettyyn vasta-aineeseen ja isotoopin on oltava joko α - tai β -aktiivinen, joskin myös matalaenergistä γ -emissiota voidaan käyttää hoidossa. Näin pyritään saamaan suuri paikallinen solujen tuhoamiskyky. Aikaisemmin lähes merkityksettömänä pidettyä Auger-elektronien aiheuttamaa annososuutta hoidoissa on arvioitu uudelleen. Terveen kudoksen saama annos pysyy matalana, jos vasta-aineen haketuminen syöpäkudokseen on hyvä. Hoidon vaste riippuu mm. siitä, mihin osaan solusta isotooppi hakeutuu vasta-aineen mukana ja mikä isotooppi on kyseessä. Ulkoiseen sädehoitoon tai radiojodihoitoihin verrattuna annosmääritys ja hoitosuunnitelman teko on vaativampaa, koska vasta-aineiden pitoisuus eri kudoksissa on usean muuttujan funktio. RIT:ssä ongelma on saada syöpä- ja normaalkudoksen isotooppipitoisuusero riittävän suureksi.

SAVOLAINEN S, KAIREMO K, LIEWENDAHL K, RANNIKKO S.
Radioimmunoterapia. Hoidon radionuklidit ja annoslaskenta (STUK-A128).
Helsinki 1995, 25 pp.

ISBN 951-712-077-X

ISSN 0781-1705

Key words dosimetry, treatment planning, radioimmunotherapy

SUMMARY

In radioimmunotherapy (RIT) monoclonal antibodies to cancer-associated antigens can be utilized for the transport of therapeutic radioisotopes to cancer cells. Intravenous administration of radiolabelled antibody is a potentially curative form of therapy in hematological malignancies as circulating antibodies have easy access to tumour sites. Intravenous RIT is less effective in the treatment of solid tumours because of the low fractional uptake of the injected dose, particularly in the central parts of tumours. In solid tumours more promising results have been achieved by local RIT applications. The choice of radiation - α , β or γ - will depend of the characteristics of the tumour. The importance of radiation delivered by Auger electrons has been largely underestimated in the past, but recent research has resulted in a remarkable reassessment of this issue significantly influencing the selection of radioisotopes for RIT. Research is now being focused on the therapeutic aspects of different isotopes and microdosimetric problems. There are now good prospects of RIT becoming an important form of cancer treatment before year 2000.

SISÄLLYSLUETTELO

	Sivu
TIIVISTELMÄ	3
SUMMARY	4
SISÄLLYSLUETTELO	5
1 JOHDANTO	6
2 DIAGNOSTIIKKA- JA HOITOISOTOOPIT	7
3 VASTA-AINEET JA NIIDEN LEIMAUS	9
4 ANNOSLASKENTA	11
5 VASTA-AINEEN JA ISOTOOPIN JAKAUMA KUDOKSISSA	12
6 LAITTEISTO	14
7 ANNOSSUUNNITELMA	16
8 PÄÄTELMÄT	17
VIITTEET	18

1 JOHDANTO

Jo yli kaksikymmentä vuotta on pyritty kehittämään syöpäkudokselle spesifisiä vasta-aineita (MAbs, engl. monoclonal antibodies), jotka radioleimattuna tarjoaisivat uuden hoitomuodon, radioimmunoterapian (RIT, radioimmunotherapy)¹. RIT:ssa pyritään kuljettamaan vasta-aineen avulla radioaktiivinen isotooppi syöpäkudokseen, jossa se tuhoaisi solun DNA-molekyylejä. Hoidon kaksi keskeistä kysymystä ovat vasta-aineen syöpäkudosspesifisyys ja käytetyn isotoopin tehokkuus solujen tuhoamisessa.

Radioimmunoterapia on vaiheessa, jossa lineaarikiihdyttimillä ja ⁶⁰Co-kanuunoilla annettava sädehoito oli 20 – 30 vuotta sitten. Ulkoisesti annettava sädehoito on varsin pitkälle standardoitu ja normaalikudostoleranssit tunnetaan hyvin². RIT:ssa ollaan huomassa kansainvälisiä normistoja sellaisten organisaatioiden kuten AAPM:n (American Association of Physics in Medicine), ASTRO:n (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology) ja SNM:n (Society of Nuclear Medicine) kanssa^{3,4}. Samalla tutkimus on keskittynyt eri isotooppien hoito-ominaisuuksien vertailuun. Säteilyn ja käytetyn vasta-aineen biologinen vaikutus (relative biological effectiveness, RBE) RIT:ssa riippuu mm. ko. säteilyn energiansiirtokyvystä (linear energy transfer, LET), syöpäkudoksen ottoprosentista, isotoopin efektiivisistä puoliintumisajasta ja absorptiosta^{5,6}. Tässä artikkelissa kuvataan lyhyesti vasta-aineteknologiaa sädehoidossa ja säteilyannokseen vaikuttavat tekijät.

2 DIAGNOSTIIKKA- JA HOITOISOTOOPIT

Monoklonaalisten vasta-aineiden perustutkimusvaiheessa syövän diagnostiikassa on käytetty radioaktiivisia isotooppeja, joiden kuvantamisominaisuudet gammakameralla ovat optimaaliset ($100 \text{ keV} < E_\gamma < 360 \text{ keV}$: ^{99m}Tc , ^{111}In , ^{123}I ja ^{131}I)^{7,8}. Muiden kuin ^{131}I isotooppien hoitotehokkuudesta ei ole näyttöä. Teoriassa α -, β - ja matalaenergiset γ -emittorit ovat parhaita kandidaatteja hoidossa käytettäviksi, jos vasta-aineen avulla isotooppi saadaan viedyksi syöpäsoluun ja mielellään sen tumaan.

Isotooppitutkimusmenetelmien kehitys on varsin keskeisessä asemassa RIT:ssa. Diagnostiikassa käytettyjen isotooppien rinnalle ollaan etsimässä hoitoisotooppeja⁹⁻¹⁴. Osalla isotoopeista on selvästi sekä diagnostista että hoitokäyttöä (taulukko I). Vasta-ainediagnostiikassa käytetyin positronisäteilijä on ^{124}I . Vasta-aineiden leimaamiseen soveltuvat positroniemittorit, jotka mahdollistavat *in vivo* kvantitaation, on kuvattu äskettäin julkaistussa artikkelissa¹⁵.

Hoidon kannalta isotooppi on sen parempi mitä useamman matalaenergisien lyhytikäisen viritystilan kautta se hajoaa stabiiliksi isotoopiksi¹⁴. Radioisotoopin valintaan vaikuttaa myös sen kiinnittyminen vasta-aineeseen ja isotoopin tuotantomahdollisuudet. Isotoopin käytettävyys sekä diagnostiikassa että hoidossa paranee, jos se on valmistettavissa generaattorilla kuten esim. ^{99m}Tc ja ^{90}Y . Isotooppien tuotantomenetelmistä on äskettäin julkaistu laaja kuvaus¹⁰.

α -lähteistä tutkituimmat ovat ^{211}At ja ^{212}Bi ^{10,16-18}. ^{225}Ac :n monipuolinen hajoamisketju (kuva 1) ^{209}Bi :ksi näyttäisi olevan hyvä RIT:ssa. ^{225}Ac :n tuotanto voidaan toteuttaa ^{229}Th :iin perustuvalla radiokemiallisella generaattorilla¹⁴.

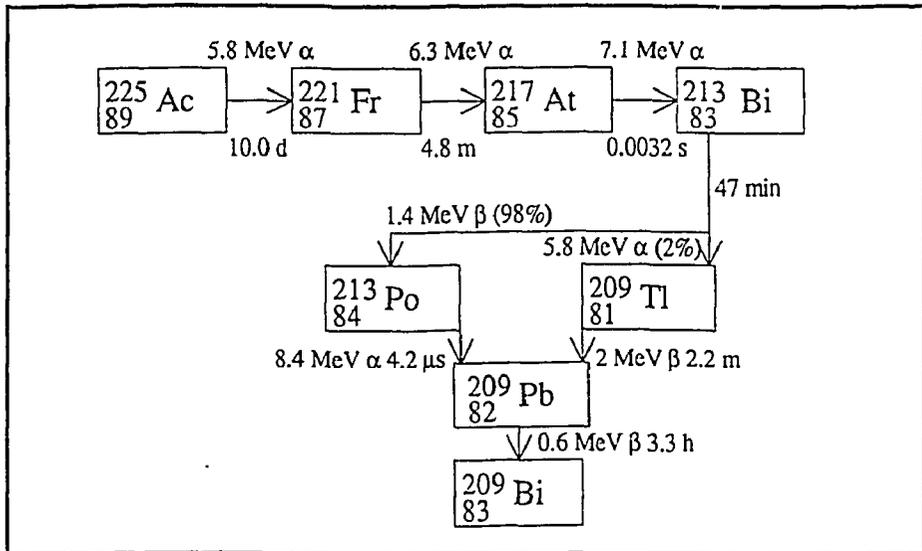
Myös Auger-elektronien tehokkuutta syöpäkudoksen tuhoajana on tutkittu viimeaikoina. Näillä elektroneilla on matala energia ($\approx 20 - 500 \text{ eV}$), joten niiden kantama on alle solun läpimitan. On ilmeistä, että näiden osuutta perinteisissä annoslaskuissa ja hoitosuunnitelmissa on aliarvioitu^{3,11,12,19-21}. Mikrodosimetriaan perustuvissa hoito- ja annossuunnitelmissa Auger-elektronien osuus tulisi ottaa huomioon. Esimerkiksi ^{125}I :n jakautuessa tasaisesti alle $1 \mu\text{m}$ tilavuudessa annos poikkeaa tekijällä viisi, jos laskuissa otetaan huomioon vain pääsiirtymät sensijaan että otettaisiin huomioon kaikki mahdolliset viritystilat²⁰. ^{125}I :n solun tuhoamiskyky on todettu olevan lähes samaa luokkaa kuin 5.3 MeV :n α -hiukkasten²¹.

Käytetty isotooppi vaikuttaa vasta-aineen kasvainhakuisuuteen, joten kunkin isotooppi-vasta-aine-parin biologinen tehokkuus tulee testata erikseen. Hyvän absorptiokertoimen omaava isotooppi voi esimerkiksi huonontaa käytetyn vasta-aineen kasvainhakuisuutta tai muuttaa sen kiinnittymismekanismeja solussa.

Taulukko I. Tavanomaisimmat diagnostiikassa käytetyt ja hoitoon tutkittavana olevat radioaktiiviset isotoopit^{9-12,78}.

Iso- tooppi	Säteilymuoto (energia, keV) ¹	Puoliin- tumis- aika	Diag- nos- tiikka	Hoito
Ga-67	EC → γ(185), CE, X, AE (< 10)	3.3 d	+	-
Y-90	β → β(935), X	2.7 d	-	+
Tc-99m	IT → γ(142), CE, X, AE (< 20)	6.0 h	+	-
Rh-105	β → β(152), γ(319), CE	1.5 d	+	+
In-111	EC → γ(245,171), CE, X, AE (< 25)	2.8 d	+	+(?)
I-123	EC → γ(159), CE, X, AE (< 30)	13.2 h	+	-
I-125	EC → CE, X, AE (< 30)	60 d	-	+
I-131	β → β(182), γ(364), CE, X	8.0 d	+	+
Sm-153	β → β(223), CE, γ(103), X, AE (< 40)	2.0 d	+	+
Ho-166	β → β(666), CE, γ(80), X, AE(540,155)	1.1 d	+(?)	+
Re-186	β, EC → β(349), γ(137), X, CE	3.8 d	+	+
Re-188	β → β(764), γ(155), CE, X	17 h	+	+
Tl-201	EC → γ(167), CE, X, AE (< 120)	3 d	+	+(?)
At-211	EC, α → α(5867, 7450), γ, X, AE (<75)	7.2 h	-	+
Bi-212	β, α → α(5607...6090), γ, β(459), CE, AE (<10)	1.0 h	-	+

¹Keskimääräinen β-energia, diagnostiikassa käyttökelpoinen γ-energia ja Auger elektronien (AE) energian yläraja. Röntgen (X) -säteilyn ja konversioelektronien (CE) energioita ei ole eritelty. IT = isomeerinen siirtymä, EC = elektronisieppaus, ? = mahdollisesti käyttökelpoinen.



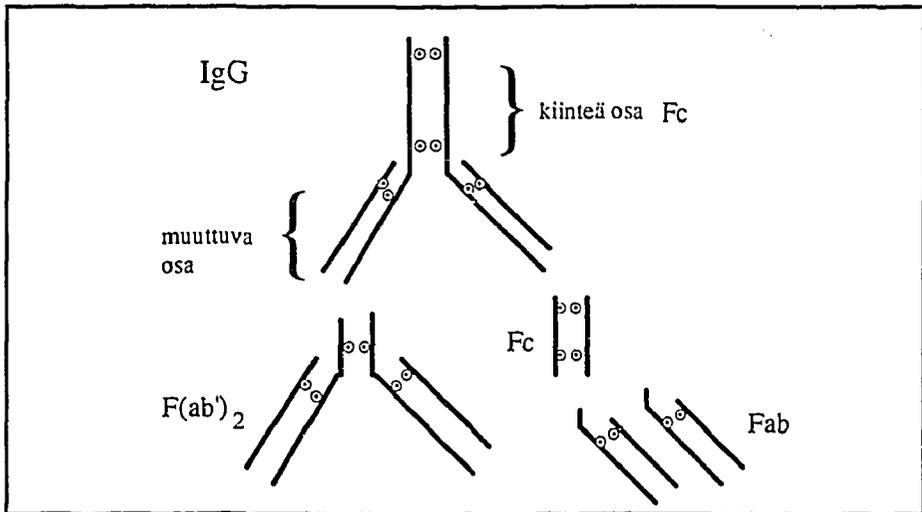
Kuva 1. Aktiniumin hajoaminen vismutin stabiiliksi isotoopiksi¹⁴.

3 VASTA-AINEET JA NIIDEN LEIMAUS

Vasta-aine on proteiini, jossa on kaksi antigeenin tunnistavaa osaa (kuva 2). Vasta-aineita voidaan käyttää kokonaisina tai fragmentteina siten, että antigeenin tunnistavat osat säilyvät. Kokonaisen immunoglobuliinin (IgG) molekyylipaino on 160 000 g/mol kun taas pienimmän käytettävissä olevan fragmentin koko on noin 30 000 g/mol. Molekyylikoko vaikuttaa mm. aineen jakaumaan veressä ja kudoksissa ja poistumisnopeuteen elimistössä. Pienikokoisten fragmenttien syöpäkudokseen kertyminen on nopeampaa ja keskimääräinen viipymäaika on lyhempi kun kokonaisen vasta-aineen²².

Vasta-aineeseen kiinnitettävien radionuklidien ominaisuudet vaikuttavat myös sen jakautumiseen eri kudosten välillä ja hakeutumiseen syöpäkudokseen. Yksinkertaisin radioleimausmenetelmä on joditus, jossa vasta-aineen aromaattisten aminohappojen vetyatomi korvataan jodilla. Raskasmetallit (esim. maa-alkalimetallit ja lantanidit) yleensä yhdistetään proteiiniin metallikelaatin avulla. Tavallisin kelaatti on dietyleenitriamiinipentaetikkahappo (DTPA)²².

Syöpäkudoksen tunnistavia rakenteita voivat olla syöpäsolulle ominaiset pinta-proteiinit ja sen erittämät aineet, ns. tuumorimarkkerit, joista tunnetuimmat ovat karsinoembryonaalinen antigeeni, CEA; prostata-spesifinen antigeeni, PSA; koriongonadotropiini, hCG; alfa-fetoproteiini, AFP. RIT:aa on käytetty mm. leukemian ja lymfooman hoidossa lähinnä käyttäen hyväksi kudoksen differentiaatioantigenejä^{23,24} (esim. CD33, CD20). Se saattaa soveltua myös hermotukisolukasvaimien (malignit glioomat)²⁵, ovariaalikarsinooman²⁶ ja melanooman hoitoon^{27,28}; tällöin voidaan käyttää myös tuumorin stroomaosan antigenejä. Terapiassa myös fragmenttien käyttö kokonaisen vasta-aineen ohella kaulanalueen syövässä on osoittautumassa onnistuneeksi²⁹.



Kuva 2. Vasta-aine molekyyli (IgG) ja sen fragmentit $F(ab)'_2$, Fc ja Fab.

4 ANNOSLASKENTA

Toistaiseksi RIT:ssa annoslaskelmia on tehty gamma- ja tomografiakuvauksen tiedoista perustuen MIRD-formalismiin (MIRD; medical internal radiation dose)^{4,30-33}. MIRD-formalismien käyttö edellyttää isotooppijakauman aika- ja paikkariippuvuuden tuntemista. Menetelmä antaa keskimääräisen annoksen yksikkötilavuutta (massaa) kohti kudoksissa. Absorboitunut annos lasketaan MIRD:n mukaan³⁰:

$$\bar{D}(r_k \leftarrow r_h) = \bar{A}_h \sum_i \Delta_i \phi_i(r_k \leftarrow r_h) / m_k \quad (1)$$

missä $\bar{D}(r_k \leftarrow r_h)$ on keskimääräinen absorboitunut annos kohteeseen k lähteestä h , \bar{A}_h lähteen kumulatiivinen aktiivisuus, Δ_i on isotoopin keskimääräinen energia kutakin hajoamista kohti, $\phi_i(r_k \leftarrow r_h)$ kohteen k absorptio-osuus lähteen h emissiosta, ja m_k on kohteen massa. Kunkin elimen saama annos lasketaan summana kaikista muista elimistä emittoituvasta säteilyannoksesta. Yhtälössä (1) \bar{A}_h edustaa käytetyn isotoopin ominaisuutta ja sen biologista käyttäytymistä. Yhtälön summaa merkitään yleensä S :llä ja se voidaan laskea kullekin isotoopille ja kohde-elimelle. S on ko. isotoopin kussakin elimessä aiheuttama kumulatiivinen annos hajoamista kohti ko. geometriassa.

S -faktorit on laskettu Monte Carlo -menetelmin^{30,32,34}. Suurin puute näissä laskelmissa on se, ettei niissä ole otettu huomioon kohteen aktiivisuusjakauman epähomogeenisuutta³², ja että arvot on laskettu "standardi-ihmiselle"; miehelle, naiselle ja lapselle. Yksilöiden väliset erot voivat olla huomattaviakin.

Hoidon annosmäärityksen tulisi perustua käytetyn isotoopin jakauman tarkkaan tuntemukseen kokokehossa ja kasvaimessa. Kvantitatiivisilla autoradiografia- ja mikrotermoluminenssimittauksilla (mikro-TLD) RIT:ssä on voitu osoittaa epähomogeenisuutta aktiivisuusjakumassa syöpäkudoksessa³⁵⁻³⁷. Tämä ja edellä mainittu Auger-elektronien aikaisemmin aliarvioitu hoitovaikutus on johtanut siihen, että MIRD-formalismin on muotoiltu uudelleen solutasolle ja Monte Carlo-laskelmat on tehty useille isotoopeille ottamalla huomioon "kaikki mahdolliset" siirtymät isotoopin hajoamiskaavioissa^{9,11,12,20,38,39}. Itse perusajatus eli yhtälö (1) on voimassa myös solutasolla: korvataan lähde- ja kohde-elin lähde- ja kohdesolulla, jolloin laskujen määrä simuloinneissa kasvaa. Makroskooppisessa tarkastelussa kohde ja lähde voivat sijaita toisiinsa nähden neljällä eri tavalla. Soluklustereissa lähde voi olla jakautunut koko soluun, solun pinnalle, solulimaan tai tumaan. Lisäksi yksittäinen solu voi sijaita joko kohteessa tai sen ulkopuolella, se voi myös olla kohteessa olematta silti itse kohdesolu¹².

5 VASTA-AINEEN JA ISOTOOPIN JAKAUMA KUDOKSISSA

Annoslaskelmien edellytyksenä on leimattujen vasta-aineiden biokinetiikan tunteminen. Yhtälössä (1) \bar{A}_h täytyy pystyä määrittämään. Hoidon onnistuminen on riippuvainen siitä, kuinka hyvin tiedetään käytetyn isotoopin jakauma sekä hoitokohteessa että ympäröivässä kudoksessa ajan funktiona. Vasta-aineiden biokineettiset mallit ovat yksilöllisiä ja ne riippuvat vasta-aineesta, käytetystä fragmentista, radionuklidin kelatoinnista sekä leimasta⁴⁰⁻⁴⁵. Mallit ovat varsin komplisoituja ja jopa 8-altaan malleja on käytetty kuvaamaan vasta-aineiden kinetiikkaa⁴¹. Näiden mallien pohjaksi tarvitaan kokeellisia tuloksia. Mallien testauksen edellytyksenä ihmisillä on γ -aktiivisten vasta-aineleimojen käyttö dynaamisen kuvainformaation saamiseksi. α - tai β -aktiivisuuden mikroskooppinen jakauma hoitokohteessa antaa puolestaan riittävän tarkan kuvan vasta-aineen todellisesta jakaumasta hoitokohteesta.

Biokineettiset mallit pelkistyvät usein eksponenttifunktioiden sovitukseen

havaintomatriisiin⁴⁵⁻⁴⁸, ts. yhtälöön (1) $\bar{A}_h = \int_0^{\infty} e^{-\lambda t} q_h(t) dt$, jossa λ on isotoopin

hajoamisvakio ja $q_h(t) = \sum_j (A_{hj}) e^{-\lambda_{hj} t}$ eli isotoopin jakaumafunktio

lähdekudoksessa r_h ajan t kulutta injektioista, λ_{hj} on ko. isotoopin biologinen hajoamisvakio. Kysymys eksponenttitermien määrästä sovituksissa aiheuttaa mallintamisessa usein ongelmia, koska matemaattisesti ratkaisu ei ole yksikäsitteinen johtuen lähinnä havaintomatriisista. Varsinkin dynaamisten isotooppikuvien ja niihin yhdistettyjen verinäytteiden kohdalla tausta ja muut virhemarginaalit ovat hankalasti määriteltävissä.

Vasta-aineiden biokinetikassa esim. elinten aika-aktiivisuus-käyrästä voidaan sisältää kaksi komponenttia, jotka ovat lähellä toisiaan tai niissä on nopea ($t_{1/2} \sim \text{min}$) ja hidaskomponentti ($t_{1/2} > 10 \text{ h}$). Intensiteetit voivat vaihdella hyvinkin paljon ja epälineaaristen komponenttien osuus matriiseissa on ilmeinen vapaan vasta-aineen (Ab) sitoutuessa antigeeniin (Ag) muodostaen vasta-aine-antigeeni-kompleksin (AbAg) ($Ab + Ag \xrightleftharpoons[k_2]{k_1} AbAg$; k_1 ja k_2 ovat reaktionopeutta kuvaavat vakiot). Suuresta affiniteetista johtuen $k_2 \ll k_1$. Yleensä injisoitava vasta-ainemäärä on pieni verrattuna vapaaseen antigeenimäärään, jolloin $k_2 \rightarrow 0$ ⁴⁵.

Havaintomatriisin optimaalinen keräys harvoin onnistuu inhimillisistä tekijöistä johtuen, koska potilaista ei voi ottaa kymmeniä näytteitä vuorokaudessa. Koska vasta-aineiden ja niiden fragmenttien farmako- ja biokineettiset mallit ovat varsin

komplisoituja ja kliinistä havintoaineistoa on rajoitetusti käytössä, tarvitaan vielä lisää kliinisiä kokeita ennen kuin mallien pohjalle voidaan rakentaa luotettavia annossuunnitelmia. Jotkut perinteisetkin isotooppiagnostiikan mallit ovat kiistanalaisia. Jopa kilpirauhassyövän, jota on tutkittu noin 50 vuotta, annoslaskenta aiheuttaa edelleen keskustelua^{49,50}.

Ongelmana RIT:ssa on myös merkkiainekertymän selektiivisyys, koska syövät ovat kudusrakenteeltaan varsin heterogeenisiä. Radioimmunologisissa sovellutuksissa tuumoriin ja normaalikudoksiin absorboituneeseen annokseen vaikuttaa ratkaisevasti vasta-aineiden paikantumisen epätasaisuus. Näihin sovellutuksiin ja β -isotooppihoitoihin liittyvän β -säteilyn mittaaminen tutkittavasta kohteesta antaa tarpeellista yksityiskohtaista tietoa radioisotooppien jakaumasta ja annosprofiilista.

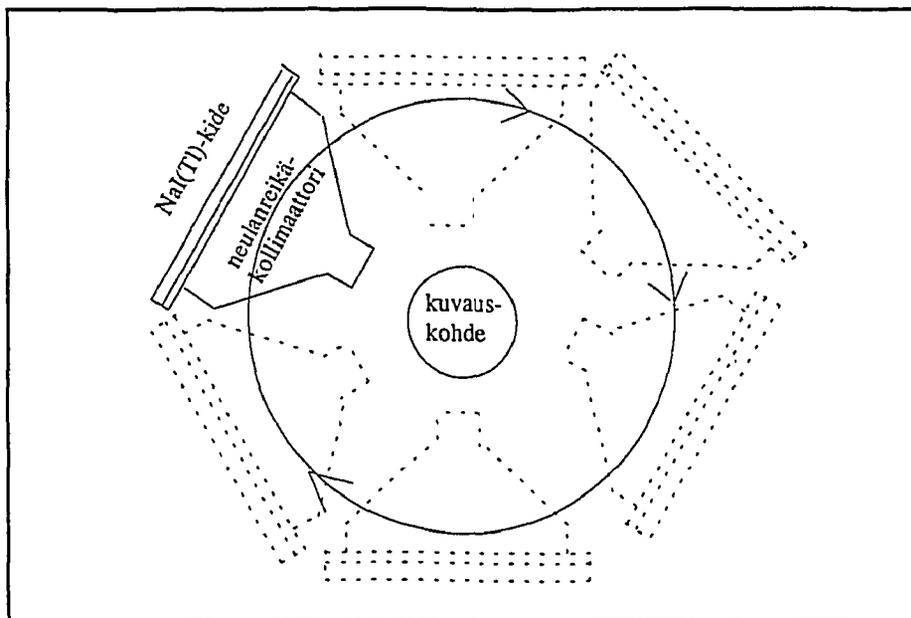
6 LAITTEISTO

Vasta-ainediagnostiikka on tuonut mukanaan ongelmia, joiden ratkaisuksi on täytynyt kehittää uusia aktiivisuuden mittausten menetelmiä kudoksissa kuten tomografiakuvaus neulanreikäkollimaattorilla (pinhole SPET, single photon emission tomography, kuva 3) ja α - ja β -kamerakuvaus⁵¹⁻⁵³. Käytetyt gammasäteilyyn perustuvat ilmaisimet toteavat kaiken taustasäteilyn, kun taas β -säteilyyn perustuvat menetelmät pienen kantaman (< 2 mm) takia toteavat signaalin kohteen välittömässä läheisyydessä.

Radioaktiivisesti leimatun vasta-aineen kudoksen-tuumori-suhteen *in vivo* -määrityksessä voidaan periaatteessa käyttää perinteisiä SPET- ja PET (positron emission tomography, PET) -kuvausta. SPET:n tarkkuus on käytännössä muutaman senttimetrin luokkaa ja PET:n alle senttimetrin. Neulanreikäkollimaattorilla voidaan SPET-tutkimuksissa päästä muutaman millimetrin tarkkuuteen. Menetelmän rajoituksena on kuitenkin pieni kiertosäde (10 - 15 cm) ja etäisyydestä johtuva heikko efektiivisyys (pulsit/aikayksikkö)⁵³. Radioaktiivisuuden mittaamiseen perustuvien menetelmien heikkoutena on kaiken kaikkiaan huono sensitiivisyys verrattuna tietokonetomografiaan ja magneettikuvaukseen⁵⁴.

β -kamera soveltuu varattuja partikkeleita emittoivien radionuklidien staattiseen ja dynaamiseen kuvaamiseen biologisissa näytteissä ja sen on todettu tuottavan radiograafisen kuvan hyvällä paikkaerotuskyvyllä huomattavasti nopeammin kuin autoradiografia⁵⁵. Tällä laitteella voidaan selvittää radioaktiivisen isotoopin sijainti kohteessa alle 1 mm tarkkuudella ja verrattaessa histologisiin näytteisiin ja immunohistokemiallisiin värjäyksiin saadaan selville säteilyn todellinen lokalisaatio.

Sisäisen β -säteilyn paikallista jakaumaa koe-eläimissä ja ihmisissä on määritetty myös tarkkailukohteeseen asetettujen pienoistermoloistedosimetrien avulla^{35,36,56}. Kudoksen näytteiden radioisotooppijakauma on mahdollista määrittää autoradiografian avulla ja tällaisia tutkimuksia on tehty⁵⁷⁻⁵⁹. Menetelmä on kuitenkin työläs, valotusajat ovat pitkiä, varsinkin pieniä pitoisuuksia kvantitoitaessa.



Kuva 3. SPET-kuvauksen periaate neulanreikäkollimaattorilla.

7 ANNOSSUUNNITELMA

Perinteisiin foton- ja elektronihoihoihin verrattuna annossuunnitelman teko vasta-ainehoidoissa on vaikeampaa parametrien riippuvuussuhteiden monimutkaisuudesta johtuen. Funktionaalisen radioisotooppikuvan ja anatomisen kuvan yhdistäminen annossuunnitelmaa varten näyttää tällä hetkellä lupaavimmalta vaihtoehdolta päästä tekemään potilaskohtaisia hoito- ja annossuunnitelmia⁶⁰. MRI-, CT-, PET- ja SPET-kuvauslaitteiden tuottamien kuvien yhdistely ja kohdentaminen on muissakin kliinisissä ongelmissa tullut diagnostisoinnin avuksi⁶¹. Makroskooppinen annosjakauman tuntemus ei kuitenkaan ole riittävä RIT:ssa. Jotta RIT:ssa käytettävän säteilyn todellinen biologinen vaste voidaan selvittää, tarvitaan mikrodosimetriaa^{35,59,62,63}.

Mikrodosimetriaan perustuvia annossuunnitelmia ei ole tehty kliinisiin tarkoituksiin. Joidenkin teoreettisten tulosten vastaavutta *in vivo* -kokeissa on mitattu²¹. Vaikka teoreettisia laskelmia mikrodosimetrian pohjaksi onkin runsaasti^{9-12,18,20,64}, niiden kokeellinen todentaminen on työlästä. Mikrodosimetrisen vastefunktion mittaaminen *in vivo* edellyttäisi jonkin vakiomallin käyttämistä laskentojen pohjaksi, ja vasteen mittaaminen on joka tapauksessa työlästä⁶⁵⁻⁶⁷.

Säteilyn annostelu - hoitojen fraktiointi, taukojen kesto, hoitoaika ja kerta-annoksen suuruus - ovat edelleen avoimia kysymyksiä. Yritykset yhdistää aika, annos ja hoidon jaksotus sekä annosnopeuden vaihtelut RIT:ssa perustuvat Ellisin ja Ortonin 60- ja 70-luvuilla luomiin TDF-lausekkeisiin (time, dose, fraction, TDF)⁶⁸. Osittain epäonnistuneiden TDF-mallien käytöstä on luovuttu perinteisessä sädehoidossa. Ratkaisu saattaa paremminkin löytyä yksinkertaisesta havainnosta: solujen elonjäämistodennäköisyyttä kuvaa toisen asteen polynomi annoksesta ($S = \exp[-(\alpha d + \beta d^2)n]$, missä S = solun elonjäämisosuus, d = kerta-annos, n = hoitojen lukumäärä, α ja β mallin parametrit). Tämän mallin etu on paitsi sen yksinkertaisuus myös se, että parametrit α ja β voidaan johtaa myös mikrodosimetrian perusteella⁶². Yhdistämällä tähän malliin fraktiointi ja taukovaikutus voidaan ehkä päästä eteenpäin^{69,70}. Tosin näissäkin malleissa riittää ristiriitaisuuksia⁷¹⁻⁷³. Mallien käyttöä rajoittaa myös perinteinen kysymys annosnopeuden vaikutuksesta biologiseen vasteeseen⁷⁴.

Tarvitaan vielä runsaasti teorian ja käytännön mittaustulosten vertailututkimuksia ennen kuin mikrodosimetriaan perustuvat laskelmat ovat hyödynnettävissä kliinisessä annossuunnittelussa. Laskennalliset suureet täytyy pystyä verifioimaan hoitotilannetta simuloivilla mittauksilla. Biologisen säteilyannoksen määrittäminen edellyttää käytännön kokeita soluviljelmillä ja koe-eläimillä. Eläinkokeiden ja kliinisten tulosten hyödyntäminen optimaalisen hoitoannoksen löytämiseksi edellyttää niinkään tarkkaa hoitoannoksen tuntemista.

8 PÄÄTELMÄT

Radioimmunoterapian kehitykseen ovat ensisijaisesti vaikuttaneet entistä osuvammat vasta-aineet ja niiden fragmentit sekä hoitoannokseen vaikuttavien osatekijöiden aikaisempaa parempi tuntemus. Teoreettiset mikrodosimetriset laskelmat voidaan yhä paremmin todentaa mittauksin. Kuitenkin ennen hoitojen alkua tarvitaan runsaasti lisäselvityksiä hoitomuodon fysikaalisten ja biologisten tekijöiden riippuvuussuhteista. Kun fysikaalinen annos voidaan määrittää tarkasti, voidaan tehdä kokeita esim. soluviljelmillä tai eläinkokeilla RBE:n määrittämiseksi.

RIT saattaa tarjota tulevaisuudessa erään ratkaisun malignien gliomien hoitoon. Gliomien hoidossa on kokeiltu myös ^{125}I -jyvästen implantointia syöpäkudokseen⁷⁵, ja suunnitteilla olevasta boori-neutronikaappaushoidosta (BNCT)⁷⁶ saattaa tulla RIT:n kilpaileva hoitomuoto. Vasta-aineiden käyttö neutronikaappaushoidossa voi myös avata uusia mahdollisuuksia⁷⁷.

Tällä hetkellä kehityksen painopiste on annoslaskelmien ja annosmääritysten edellyttämässä vasta-aine-kinetiikan tutkimuksissa. Laitteiston puolella säteilyn detektointiin tarvittaisiin hyvän paikkaresoluution omaava β - tai α -kamera, jolla on mahdollista tehdä myös koinsidenssimittauksia. Joka tapauksessa lähivuosina on odotettavissa ensimmäiset lupa-anomukset eettisille toimikunnille hoitoannosten antamiseksi potilaille vasta-aineita käyttäen. Tätä ennen olisi syytä selvittää kansallisesti tällaisen hoidon seurantaan ja valvontaan liittyvät kysymykset mm. säteilyn käyttöä valvovan viranomaisen, Säteilyturvakeskuksen, kanssa.

VIITTEET

- 1 Chatal J-F, Peltier P, Bardiès M et al. Does immunoscintigraphy serve clinical needs effectively? Is there a future for radioimmunotherapy? *Eur J Nucl Med* 19:205-213, 1992.
- 2 Emami B, Lyman J, Brown A. et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24:109-122, 1991.
- 3 Kereiakes JG, Rao DV. Auger electron dosimetry: Report of AAPM Nuclear Medicine Committee Task Group No. 6. *Med Phys* 19(6):1359, 1992.
- 4 Buchsbaum DJ, Wessels BW. Introduction: radiolabeled antibody dosimetry. *Med Phys* 20(2):499-502, 1993.
- 5 Cottier H, Zimmermann A. Cellular and tissual aspects of radiation damage with special reference to radionuclides. In: Schubiger PA, Hasler PH (Eds.): *Radionuclides for therapy. Proceedings of the 4th Böttstein colloquium held at Würenlingen/Villigen, Switzerland, June 13 and 14, 1986*, F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Switzerland, 21-38, 1986.
- 6 Feinendegen LE. High LET-emitters and their relative biological effectiveness. In: Schubiger PA, Hasler PH (Eds.): *Radionuclides for therapy. Proceedings of the 4th Böttstein colloquium held at Würenlingen/Villigen, Switzerland, June 13 and 14, 1986*, F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Switzerland, 39-57, 1986.
- 7 Kairemo K. *Radioimmunoimaging in clinical oncology: possibilities and limitations (väitöskirja)*. Helsinki 1993, 142p. (ISBN 952-90-4904-8).
- 8 Buchsbaum DJ, Langmuir VK, Wessels BW. Experimental radioimmunotherapy. *Med Phys* 20(2):551-568, 1993.
- 9 Prestwich WV, Nunes J, Kwok CS. Beta dose point kernels for radionuclides of potential use in radioimmunotherapy. *J Nucl Med* 30:1036-1046, 1989.
- 10 Mausner LF, Srivastava SC. Selection of radionuclides for radioimmunotherapy. *Med Phys* 20(2):503-510, 1993.

- 11 Goddu SM, Howell RW, Rao DV. Cellular dosimetry: absorbed fractions for monoenergetic electron and alpha particle sources and s -values for radionuclides uniformly distributed in different cell compartments. *J Nucl Med* 35:303-316, 1994.
- 12 Goddu SM, Rao DV, Howell RW. Multicellular dosimetry for microtumors: dependence of self-dose versus cross-dose to cell nuclei on type and energy of radiation and subcellular distribution of radionuclides. *J Nucl Med* 35:521-530, 1994.
- 13 Wenzel C. Effective range of different radiation types: a comparative study. In: Schubiger PA, Hasler PH (Eds): *Radionuclides for therapy. Proceedings of the 4th Böttstein colloquium held at Würenlingen/Villigen, Switzerland, June 13 and 14, 1986*, F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Switzerland, 105-110, 1986.
- 14 Geerlings MW, Kaspersen FM, Apostolidis C, van der Hout R. The feasibility of ^{225}Ac as a source of α -particles in radioimmunotherapy. *Nucl Med Commun* 14:121-125, 1993.
- 15 Kairemo KJA. Positron emission tomography of monoclonal antibodies. *Acta Oncol.* 32:825-830, 1993.
- 16 Franke WG, Wunderlich G, Dreyer R, Fischer S. Astatine-211: a powerful α -emitter for potential application in metabolic and contact therapy. In: Schubiger PA, Hasler PH (Eds.): *Radionuclides for therapy. Proceedings of the 4th Böttstein colloquium held at Würenlingen/Villigen, Switzerland, June 13 and 14, 1986*, F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Switzerland, 111-124, 1986.
- 17 Friedli C, Lerch P. Production and chemical properties of astatine: a review. In: Schubiger PA, Hasler PH (Eds.): *Radionuclides for therapy. Proceedings of the 4th Böttstein colloquium held at Würenlingen/Villigen, Switzerland, June 13 and 14, 1986*, F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Switzerland, 125-136, 1986.
- 18 Stinchcomb TG, Roeske JC. Analytic microdosimetry for radioimmunotherapeutic alpha emitters. *Med Phys* 19(6):1385-1392, 1992.
- 19 Jönsson B-A, Strand S-E. Auger electron emitters as therapeutic agents or sources of hazard in diagnosis - a review. In: Schubiger PA, Hasler PH (Eds.): *Radionuclides for therapy. Proceedings of the 4th Böttstein*

- colloquium held at Würenlingen/Villigen, Switzerland, June 13 and 14, 1986, F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Switzerland, 91-104, 1986.
- 20 Howell RW. Radiation spectra for Auger-electron emitting radionuclides: Report No. 2 of AAPM Nuclear Medicine Task Group No. 6. *Med Phys* 35:1371-1383,1992.
- 21 Sastry KS. Biological effects of the Auger emitter iodine-125: a review. Report No.1 of AAP Nuclear Medicine Task Group No. 6. *Med Phys* 19(6):1361-1370,1992.
- 22 Britton KE, Mather SJ, Granowska M. Radiolabelled monoclonal antibodies in oncology. Technical aspects. *Nucl Med Commun* 12:65-76,1991.
- 23 Caron PC, Schwartz MA, Co MS et al. Murine and humanized constructs of monoclonal antibody M195 (Anti-CD33) for therapy of acute myelogenous leukemia. *Cancer* 73(suppl.):1049-1056,1994.
- 24 DeNardo GL, Mahe MA, DeNardo SJ et al. Body and blood clearance and marrow radiation dose of ¹³¹I-Lym-1 in patients with B-cell malignancies. *Nucl Med Commun* 14:587-595,1993.
- 25 Riva P, Arista A, Tison V et al. Intralesional radioimmunotherapy of malignant tumors: an effective treatment in recurrent tumors. *Cancer* 73(suppl.):1076-1082,1994.
- 26 Maraveyas A, Snook D, Hird V et al. Pharmacokinetics and toxicity of an Yttrium-90-CITC-DTPA-HMFG1 radioimmunoconjugate for intraperitoneal radioimmunotherapy of ovarian cancer. *Cancer* 73(suppl.):1067-1075,1994.
- 27 Larson SM, Carrasquillo JA, Krohn KA et al. Localization of ¹³¹I-labeled p97-specific Fab fragments in human melanoma as a basis for radiotherapy. *J Clin Invest* 72:2101-2114,1983.
- 28 Liewendahl K, Pyrhönen S. Radioimmunodetection and radioimmunotherapy of malignant melanoma. A review. *Acta Oncol* 32:717-721,1993.
- 29 Gerretsen M, Schrijvers AHGJ, van Walsum M et al. Radioimmunotherapy of human head and neck squamous cell carcinoma xenografts with ¹³¹I-labelled monoclonal antibody E48 IgG. *Br J Cancer* 66:496-502, 1992.

- 30 Snyder WS, Ford MR, Warner GG, Watson SB. "S" absorbed dose per unit cumulative activity for selected radionuclides and organs. MIRD Pamphlet No 11, New York, The Society of Nuclear Medicine, 1975
- 31 Loevinger R, Berman M. A revised schema for calculating the absorbed dose from biologically distributed radionuclides MIRD Pamphlet No 1, Revised, New York, The Society of Nuclear Medicine, 1976.
- 32 Watson EE, Stabin MG, Siegel JA. MIRD formulation. Med Phys 20(2):511-514,1993.
- 33 Meredith RF, Johnson TK, Plott G et al. Dosimetry of solid tumors. Med Phys 20(2):583-592,1993.
- 34 Murase K, Kataoka M, Yauhara Y et al. Monte Carlo estimates of absorbed dose rate in various tissues and organs. Eur J Nucl Med 13:109-114,1987.
- 35 Griffith MH, Yorke ED, Wessels BW, DeNardo GL, Necay WP. Direct dose confirmation of quantitative autoradiography with micro-TLD measurements for radioimmunotherapy. J Nucl Med 29:1795-1809,1988.
- 36 Yorke ED, Williams LE, Demidecki AJ, Heidorn DB, Robertson PL, Wessels BW. Multicellular dosimetry for beta-emitting radionuclides: autoradiography, thermoluminescent dosimetry and three-dimensional dose calculations. Med Phys 20(2):543-550,1993.
- 37 Roeske JC, Chen GTY, Brill AB. Dosimetry of intraperitoneally administered radiolabeled antibodies. Med Phys 20(2):593-600,1993.
- 38 Howell RW, The MIRD schema: from organ to cellular dimensions. J Nucl Med 35:531-533,1994.
- 39 Lechner PK, Kwok CS. Tumor dosimetry in radioimmunotherapy: methods of calculation for beta particles. Med Phys 20(2):529-534,1993.
- 40 Delaloye B, Bischof-Delaloye A, Buchegger F, Mach J-P. Fundamental biokinetic measurements with respect to radioimmunotherapy. In: Schubiger PA, Hasler PH (Eds.): Radionuclides for therapy. Proceedings of the 4th Böttstein colloquium held at Würenlingen/Villigen, Switzerland, June 13 and 14, 1986, F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Switzerland, 149-159,1986.

- 41 Eger RR, Covell DG, Carrasquillo JA et al. Kinetic model for the biodistribution of an ^{111}In -labeled monoclonal antibody in humans. *Cancer Res* 47:3328-3336,1987.
- 42 Webster WB, Harwood SJ, Carroll RG, Morrissey MA. Pharmacokinetics of Indium-111-labeled B72.3 monoclonal antibody in colorectal cancer patients. *J Nucl Med* 33:498-504,1992.
- 43 Sgouros G, Graham MC, Divgi CR, Larson SM, Scheinberg DA. Modelling and dosimetry of monoclonal antibody M195 (Anti-CD33) in acute myelogenous leukemia. *J Nucl Med* 34:422-430,1993.
- 44 Strand S-E, Norrgren K, Ingvar C, Brodin T, Hallstadius L, Ljungberg M. Parameters required in a dose planning model for radioimmunotherapy. In: Schubiger PA, Hasler PH (Eds.): *Radionuclides for therapy. Proceedings of the 4th Böttstein colloquium held at Würenlingen/Villigen, Switzerland, June 13 and 14, 1986*, F. Hoffmann-La Roche & Co., Basel, Switzerland, 76-90,1986.
- 45 Strand S-E, Zanzonico P, Johnson TK. Pharmacokinetic modeling. *Med Phys* 20(2):515-528,1993.
- 46 Lassen NA, Perl W. *Tracer kinetic methods in medical physiology*. Raven Press, New York 1979.
- 47 Kuikka JT, Bassingthwaighte JB, Henrich MM, Feinendegen LE. Mathematical modelling in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med* 18:351-62,1991.
- 48 Savolainen S. Mathematical models for the study of the dynamics of Indium-111-labelled platelets in idiopathic thrombocytopenic purpura (väitöskirja). *Comm Phys Math et Chem Med* 138, 74 p.,1992.
- 49 Bockisch A, Jamitzky T, Derwanz R, Biersack HJ. Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases. *J Nucl Med* 34:1632-1638,1993.
- 50 Shapiro B. Optimization of radioiodine therapy of thyrotoxicosis: what have we learned after 50 years? (Editorial) *J Nucl Med* 34:1638-1841,1993.
- 51 Palmer J, Wollmer P. Pinhole emission computed tomography: method and experimental evaluation. *Phys Med Biol* 35:339-350,1990.

- 52 Ljunggren K, Strand S-E, Sgouros G et al. The microchannel plate detector as beta and alpha camera and its application in 3D-dosimetry. *J Nucl Med* 35:p.179, No.719,1994.
- 53 Charon Y, Bendali M, Cuzon JC et al. HRRI: a high-resolution β^- imager for biological applications. *Nucl Inst Meth Phys Res A*292:179-186,1990.
- 54 Lechner PK, Koral KF, Jaszczak RJ, Green AJ, Chen GTY, Roeske JC. An overview of imaging techniques and physical aspects of treatment planning in radioimmunotherapy. *Med Phys* 20(2):569-578,1993.
- 55 Strand S-E, Ljunggren K, Kairemo K et al. Functional imaging and dosimetric applications of the beta camera in radioimmunodiagnosis and radioimmunotherapy. *Antibody, Immunoconjugates, Radio-pharmaceuticals* 4: 531-7,1991.
- 56 Chiou RK, Wessels BW, Woodson M et al. Study of the clinical thermoluminescent dosimeter in the direct measurement of radiation absorbed dose for radioimmunotherapy. *Appl Radiat Isot* 42:181-186,1991.
- 57 Del Vecchio S, Reynolds JC, Carrasquillo JA et al. Local distribution and concentration of intravenously injected ^{131}I -9.2.27 monoclonal antibody in human malignant melanoma *Cancer Res* 49:2783-2789,1989.
- 58 Humm JL, Macklis RM, Bump K, Cobb LM, Chin LM. Internal dosimetry using data derived from autoradiographs. *J Nucl Med* 34:1811-1817,1993.
- 59 Humm JL, Roeske JC, Fisher DR, Chen GTY. Microdosimetric concepts in radioimmunotherapy. *Med Phys* 20(2):535-542,1993.
- 60 Sgouros G, Chiu S, Pentlow KS et al. Three-dimensional dosimetry for radioimmunotherapy treatment planning. *J Nucl Med* 34:1595-1601,1993.
- 61 Pohjonen H, Nikkinen P, Launes J et al. Analysis of $\text{Tc-}^{99\text{m}}$ -HMPAO-SPECT brain images using anatomical MRI data. *Eur J Nucl Med* 20:890,1993.
- 62 Rossi HH, Zaider M. Elements of microdosimetry. *Med Phys* 18(6):1085-1092,1991.

- 63 Kliauga P. Microdosimetry at middle age: some old experimental problems and new aspirations. *Radiat Res* 124:s5-s15,1990.
- 64 Sgouros G. Bone marrow dosimetry for radioimmunotherapy: theoretical considerations. *J Nucl Med* 33: 689-694,1993.
- 65 Lindborg L, Brahme A. Influence of microdosimetric quantities on observed dose-response relationship in radiation therapy. *Radiat Res* 124:s23-s28,1990.
- 66 Morstin K, Bond P, Baum JW. Probabilistic approach to obtain hit-size effectiveness functions which relate microdosimetry and radiobiology. *Radiat Res* 120:383-402,1989.
- 67 Brenner DJ. Track structure, lesion development, and cell survival *Radiat Res* 124:s29-s37,1990.
- 68 Rao DV, Howell RW. Time-dose-fractionation in radioimmunotherapy: implications for selecting radionuclides. *J Nucl Med* 34:1801-1810,1993.
- 69 Scalliet P, Cosset J-M, Wambersie A. Application of the LQ model to the interpretation of absorbed dose distribution in the daily practice of radiotherapy. *Radiother Oncol* 22:180-189,1991.
- 70 Newcomb CH, Van Dyk J, Hill RP. Evaluation of isoeffect formulae for predicting radiation-induced lung damage. *Radiother Oncol* 26:51-63,1993.
- 71 Courdi A. The LQ model in the daily practice of radiotherapy. *Radiother Oncol* 26:72,1993.
- 72 Scalliet P, Cosset J-M, Wambersie A. New considerations on the applications of the LQ model to the interpretation of absorbed dose distribution in the daily practice of radiotehrapy. *Radiother Oncol* 26:74-75,1993.
- 73 Pulido Valente F. Evaluation of biological effect in radiotherapy biological equivalent dose versus survival fraction criteria. *Radiother Oncol* 26:73,1993.
- 74 Hall EJ. The dose-rate factor in radiation biology. *Int J Radiat Biol* 59:595-610,1991.

- 75 Heikkonen J, Jääskeläinen J, Pohjola J, Mäntylä M. Radiosurgery of brain tumors by stereotactically implemented I-125-seeds. In: Hyvönen-Dabek M (Ed.): Proceedings of the XXV VII annual conference of the Finnish Physical Society. Report series in Physics. HU-P-260. I:4,1994.
- 76 Savolainen S, Kallio K. Boori-neutronikaappaushoidon uusi tuleminen. *Arkhimedes* 4:338-349,1993.
- 77 Heinfeld JF. Uranium-loaded apoferritin with antibodies attached: molecular design for uranium loaded neutron-capture therapy. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:11064-11068,1992.
- 78 ICRP Publication 38: Radionuclide transformations, energy and intensity of emissions. Report of Task Group of Committee 2 of the International Commission on Radiological Protection on data used in ICRP Publication 30. Pergamon Press, Oxford, 1983

STUK-A -sarjan julkaisuja

STUK-A128 Savolainen S, Kairemo K, Liewendahl K, Rannikko S. Radioimmunoterapia. Hoidon radionuklidit ja annoslaskenta.

STUK-A127 Arvela H. Asuntojen radonkorjauksen menetelmät.

STUK-A126 Pöllänen R, Toivonen H, Lahtinen J. OTUS-reactor inventory management system based on ORIGEN 2.

STUK-A125 Pöllänen R, Toivonen H, Lahtinen J. Transport of gaseous particles related in a nuclear accident.

STUK-A124 Arvela H. Residential radon in Finland: Sources, variation, modelling and dose comparisons. Helsinki 1995.

STUK-A123 Aaltonen H, Laaksonen J, Lahtinen J, Mustonen R, Rantavaara A, Reponen H, Rytömaa T, Suomela M, Toivonen H, Varjoranta T. Ydinuhkat ja varautuminen. Helsinki 1995.

STUK-A122 Rantavaara A, Saxén R, Puhakainen M, Hatva T, Ahoilta P, Tenhunen J. Radioaktiivisen laskeuman vaikutukset vesihuoltoon. Helsinki 1995.

STUK-A121 Ikäheimonen TK, Klemola S, Iius E, Sjöblom K-L. Monitoring of radionuclides in the vicinities of Finnish nuclear power plants in 1991-1992. Helsinki 1995.

STUK-A120 Puranen L, Jokela K, Hietanen M. Alitumismittaukset suurtaajuuskuumentimienhajasäteilykentässä. Helsinki 1995.

STUK-A119 Voutilainen A, Mäkeläinen I. Huoneilman radonmittaukset Itä-

Uudenmaan alueella: Tilannekatsaus ja radonennuste. Askola, Lapinjärvi, Liljendal, Loviisa, Myrskylä, Mäntsälä, Pernaja, Pornainen, Porvoo, Porvoon mlk, Pukkila, Ruotsinpyhtää ja Sipoo. Helsinki 1995.

STUK-A118 Reiman L. Expert judgment in analysis of human and organizational behaviour in nuclear power plants. Helsinki 1994.

STUK-A117 Auvinen A, Castrén O, Hyvönen H, Komppa T, Mustonen R, Paile W, Rytömaa T, Salomaa S, Servomaa A, Servomaa K, Suomela M. Säteilyn lähteet ja vaikutukset. Helsinki 1994.

STUK-A116 Säteilyturvakeskuksen tutkimushankkeet 1994-1995. Mustonen R, Koponen H (toim.). Helsinki 1994.

STUK-A115 Leszczynski K. Assessment and comparison of methods for solar ultraviolet radiation measurements. Helsinki 1995.

STUK-A114 Arvela H, Castrén O. Asuntojen radonkorjauksen kustannukset Suomessa. Helsinki 1994.

STUK-A113 Lahtinen J, Toivonen H, Pöllänen R, Nordlund G. A hypothetical severe reactor accident in Sosnovyy Bor, Russia: Short-term radiological consequences in southern Finland. Helsinki 1993.

STUK-A112 Iius E, Puhakainen M, Saxén R. Gamma-emitting radionuclides in the bottom sediments of some Finnish lakes. Helsinki 1993.

STUK-A111 Huurto L, Jokela K, Servomaa A. Magneettikuvauslaitteet, niiden käyttö ja turvallisuus Suomessa. Helsinki 1993.

STUK-A110 Jokela K. Broadband electric and magnetic fields emitted by pulsed microwave sources. Helsinki 1994.

STUK-A109 Saxén R, Aaltonen H, Ikäheimonen TK. Airborne and deposited radionuclides in Finland in 1988-1990. Supplement 11 to Annual Report 1989. Helsinki 1994.

STUK-A108 Arvela H, Mäkeläinen I, Castrén O. Otantatutkimus asuntojen radonista Suomessa. Helsinki 1993.

STUK-A107 Karppinen J, Parviainen T. Säteilystusydänangiografiatutkimuksissa ja kineangiografialaitteiden toimintakunto. Helsinki 1993.

STUK-A106 Servomaa A, Komppa T, Servomaa K. Syöpäriski säteilyhaittana. Helsinki 1992.

STUK-A105 Mustonen R. Building materials as sources of indoor exposure to ionizing radiation. Helsinki 1992.

STUK-A104 Toivonen H, Klemola S, Lahtinen J, Leppänen A, Pöllänen R, Kansanaho A, Savolainen A.L., Sarkanen A, Valkama I, Jäntti M. Radioactive Release from Sosnovyy Bor, St. Petersburg, in March 1992. Helsinki 1992.

STUK-A103 Iius E, Sjöblom K-L, Ikäheimonen T.K, Saxén R, Klemola S. Monitoring of radionuclides in the Baltic Sea in 1989-1990. Helsinki 1993.

STUK-A102 Iius E, Sjöblom K-L, Klemola S, Arvela H. Monitoring of radionuclides in the environs of Finnish nuclear power plants in 1989-1990. Helsinki 1992.

STUK-A101 Toivonen M. Improved processes in therapy dosimetry with solid LiF thermoluminescent detectors. Helsinki 1991.

STUK-A100 Servomaa K. Biological effects of radiation: The induction of malignant transformation and programmed cell death. Helsinki 1991.

STUK-A99 Ruosteenoja E. Indoor radon and risk of lung cancer: an epidemiological study in Finland. Helsinki 1991.

STUK-A98 Kosunen A, Järvinen H, Vatnitskij S, Ermakov I, Chervjakov A, Kulmala J, Pitkänen M, Väyrynen T, Väänänen A. Intercomparison of radiotherapy treatment planning systems using calculated and measured dose distributions for external photon and electron beams. Helsinki 1991.

STUK-A97 Levai F, Tikkinen J, Tarvainen M, Arlt R. Feasibility studies of computed tomography in partial defect detection of spent BWR fuel. Helsinki 1990.

Täydellisen listan STUK-A -sarjan julkaisuista saa

Säteilyturvakeskus
Julkaisutoimikunta/Sihteeri
PL 14
00881 Helsinki
puh. (90) 759 881

SÄTEILYTURVAKESKUS

Strålsäkerhetscentralen
Finnish Centre for Radiation
and Nuclear Safety

ISBN 951-712-077-X

ISSN 0781-1705

Painatuskeskus Oy
Helsinki 1995

Myynti:
Säteilyturvakeskus
PL 14 00881 HELSINKI
Puh.: (90) 759 881