



**SAVONIA**

OPINNÄYTETYÖ - AMMATTIKORKEAKOULUTUTKINTO  
SOSIAALI-, TERVEYS- JA LIIKUNTA-ALA

# RADIONUKLIDI GALLIUM-68

ja siitä johdettujen yleisimpien radiomerkkiaineiden käyttö  
neuroendokriinisten kasvainten diagnosoinnissa

TEKIJÄ: Susanna Sydänjoki

Koulutusala Sosiaali-, terveys- ja liikunta-ala		
Koulutusohjelma Radiografian ja sädehoidon koulutusohjelma		
Työn tekijä(t) Susanna Sydänjoki		
Työn nimi RADIONUKLIDI GALLIUM-68 ja siitä johdettujen radiomerkkiaineiden käyttö neuroendokriinisten kasvainten diagnosoinnissa		
Päiväys	10.12.2017	Sivumäärä/Liitteet
		59
Ohjaaja(t) Lehtori Sirkka Malila		
Toimeksiantaja/Yhteistyökumppani(t) Savonia-ammattikorkeakoulu Terveysala Kuopio Radiografian ja sädehoidon koulutusohjelma		
<p>Tiivistelmä</p> <p>Isotooppilääketieteessä käytettävän kahden erilaisen kuvantamismenetelmän yhdistelmällä; hybridikuvantamisella saadaan yhdellä kuvantamiskerralla ns. fuusiokuva, joka sisältää informaatiota anatomiasta ja metaboliasta. Radioaktiivisia merkkiaineita hyödyntämällä nämä erittäin herkäät kuvantamistekniikat auttavat ymmärtämään solutasolla tapahtuvia biologisia prosesseja. Positroniemissiotomografialla saadaan tuotettua kuvaa, joka ilmaisee radioaktiivisen merkkiaineen jakautumisesta halutussa kohteessa.</p> <p>Opinnäytetyössä käsiteltiin radionuklidi Gallium-68:sta johdettuja yleisimpiä <sup>68</sup>Ga -DOTATOC, <sup>68</sup>Ga -DOTATATE ja <sup>68</sup>Ga -DOTANOC radiomerkkiaineita neuroendokriinisten kasvainten diagnosoinnissa. NET-kasvainten (neuroendocrine tumor) ekspressoimia somatostatiinireseptoreita hyödynnetään PET/TT -kuvantamisessa leimaamalla somatostatiinianalogi Ga-68-positroniemitterillä. Ga-68-pohjaisten radiomerkkiaineiden tuottaminen ja niiden kliininen käyttö olivat työn keskiössä. Lisäksi työssä tuotiin esille syöpää sairautena sekä säteilysuojelullisia ydinkohtia isotooppikuvantamisessa ja radiomerkkiaineen tuottamisessa.</p> <p>Työstä käy ilmi mm. <sup>68</sup>Ga -DOTATOC:n hyödyt verrattuna (F-18 FDG) fluorideoksiglukoosi merkkiaineella tehdyissä NET-kasvainten ja niiden leesioiden kuvantamisessa sekä <sup>68</sup>Ga -DOTATATE:n hyödyt verrattuna (123I-MIBG) Jodi-123 metaiodobenzylguanidiin käytöstä pahanlaatuista hermokasvaimia; feokromosytoomaa, paragangliomaa ja medullaarista kilpirauhaskasvainta diagnosoitaessa. Työ sisältää laajan sitoutumiskirjon omaavan <sup>68</sup>Ga -DOTANOC radiomerkkiaineen käyttöä diagnostiikassa. Lisäksi työstä käy esille joitakin Ga-68-pohjaisten radiomerkkiaineiden keskinäisiä eroja ja käyttöindikaatioita.</p> <p>Opinnäytetyön menetelmänä toimi kirjallisuuskatsaus, ja prosessia ohjasivat kaksi tutkimuskysymystä. Aineistoa kerättiin lähdekriittisesti ja monipuolisesti Science Direct, PubMed, Medic, Terveysportti tietokantoja sekä alan kirjallisuutta, Googlea ja Google Scholaria hyödyntäen.</p> <p>Katsauksen tulosten perusteella voidaan todeta, että radionuklidi Gallium-68 johdettujen radiomerkkiaineiden hyödyt NET-kasvainten PET/TT -kuvantamisessa ovat kiistattomia sen tuoman herkkyyden, spesifisyyden, nopeuden, kustannustehokkuuden, käytön helppouden ja yleistymisen myötä. Lisäksi sen nopean puoliintumisajan puitteissa potilaan saama säderasitus jää vähäiseksi. Uusien Ga-68-radiomerkkiaineiden kehittäminen, ja niiden käyttö diagnostiikassa lisääntyy. Katsaus tuo myös esille Gallium-68 radiomerkkiaineiden globaaleja tulevaisuuden näkymiä kliinisessä tutkimuskäytössä.</p> <p>Jatkotutkimusaiheeksi esitetään PET-MRI, Positron Emission Tomography / Magnetic Resonance Imaging eli PET/MK Positron Emission Tomography / Magneettikuvaustutkimuksia käsittelevää aihetta. Lisäksi ehdotetaan jatkotutkimusta yhä kehittyvien Ga-68-pohjaisten radiomerkkiaineiden käytöstä tulehdusten ja infektioiden diagnosoinnissa hybridikuvantamista hyödyntäen.</p>		
Avainsanat Ga-68-radiomerkkiaineet, Isotooppilääketiede, Isotooppigeneraattori, Somatostatiinireseptorit,		
Neuroendokriininen kasvain, Positroniemissiotomografia, Hybridikuvantaminen, PET/TT, Säteilysuojelu		

Field of Study Social Services, Health and Sports			
Degree Programme Degree Programme of Radiography and Radiationtherapy			
Author(s) Susanna Sydänjoki			
Title of Thesis Use of radionuclide Gallium-68 derived radiopharmaceuticals in diagnosis of endocrine tumors			
Date	10.12.2017	Pages/Appendices	59
Supervisor(s) Senior Lecturer Sirkka Malila			
Client Organisation /Partners Savonia University of Applied Sciences Health Care Kuopio Degree Programme of Radiography and Radiotherapy			
<p><b>Abstract</b></p> <p>A combination of two different imaging methods is used in nuclear medicine; using hybrid imaging we can get an image fusion which contains information about anatomy and metabolism at once. By utilizing radioactive markers these highly sensitive imaging techniques help understand biological processes at the cellular level. Positron emission tomography produces an image indicating the distribution of radioactive marker in the desired target.</p> <p>This thesis discusses the most common <math>^{68}\text{Ga}</math>-DOTATOC, <math>^{68}\text{Ga}</math>-DOTATATE and <math>^{68}\text{Ga}</math>-DOTANOC radiolabels derived from Gallium-68 in the diagnosis of endocrine tumors. The somatostatin receptors expressed by the NET tumor (neuroendocrine tumor) are utilized in PET/TT imaging by labelling the somatostatin analogue with Ga-68-positron emitter. The production of the Ga-68 based radiolabels and the clinical use of it, radiation protection at positron emission tomography and in the production of a radiolabel, as well as cancer as a disease, are at the centre of my work.</p> <p>Among other things this thesis reveals the benefits of <math>^{68}\text{Ga}</math>-DOTATOC compared to 18 F-labelled fluorideoxyglucose (F-18 FDG) in the imaging of NET tumors and their lesions. Furthermore, the benefits of <math>^{68}\text{Ga}</math>-DOTATATE compared to I-123 MIBG, alias Jodi-123 metaiodobenzylguanate in the diagnosis of malignant neoplasms; pheochromocytoma, paraganglioma and medullary thyroid tumor are discussed. This work includes commitment to a wide amount of <math>^{68}\text{Ga}</math>-DOTANOC radiolabels in diagnostics. In addition this thesis discusses some of the differences between different Ga-68-radiolabels and the usage indications between them.</p> <p>The thesis is a literature review and the process was guided by two research questions. The material was collected using a source critical and versatile method through Science Direct, PubMed, Medic, Terveysportti databases, and literature, also using Google and Google Scholar.</p> <p>Based on the results of this review, it can be stated that the benefits of using radiolucid Gallium-68 derived radiolabels in imaging PET/CT of NET tumors are undeniable due to its sensitivity, specificity, speed, cost efficiency, ease of use and generalization. In addition, within the rapid half-life, the radiation load received by the patient remains low. The development of new Ga-68-markers and their use in diagnostics will increase in the future. The review also introduces the global prospects for the Gallium-68 radiolabel in clinical research.</p> <p>As a follow-up research subject I would propose a review of PET-MRI, Positron Emission Tomography / Magnetic Resonance Imaging. I also suggest continuing research on using the still developing Ga-68 based radiolabels in the diagnosis of inflammations and infections by utilizing hybrid imaging.</p>			
Keywords Ga-68 Radiolabels, Nuclear medicine, Nuclear generator, Somatostatin receptors,			
Neuroendocrine tumor, Positron emission tomography, Hybrid imaging, PET/CT, Radiation protection			

## SISÄLTÖ

1	JOHDANTO .....	6
2	ISOTOOPPILÄÄKETIEDE.....	8
3	RADIOLÄÄKE.....	9
3.1	Radiolääkkeen valmistus.....	9
3.2	Radiolääkkeiden laadunvarmistus ja laatukriteerit .....	11
4	SYÖPÄ.....	12
4.1	Syövän syntymekanismit .....	12
4.2	Neuroendokriininen kasvain .....	13
5	NEUROENDOKRIINISEN KASVAIMEN KUVANTAMINEN .....	15
5.1	Positroniemissiotomografia .....	15
5.2	Tietokonetomografia .....	16
5.3	Hybridikuvantaminen .....	17
5.4	Somatostatiinireseptoreiden PET-TT Ga-68-peptideillä.....	17
6	SÄTEILYSUOJELU .....	20
6.1	Säteilysuojelun yleiset periaatteet .....	20
6.2	Säteilysuojelu radionuklidilaboratoriossa .....	21
6.3	Säteilysuojelu isotooppiyksikön tiloissa .....	21
6.4	Potilaan säteilysuojelu isotooppitutkimuksessa .....	21
6.5	Työntekijöiden säteilysuojelu .....	22
7	OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITTEET, TUOTOS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET .....	24
8	OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS .....	25
8.1	Menetelmä ja aineiston keruu .....	25
8.2	Aineiston analyysi ja tulokset.....	25
8.3	Riskien arviointi, SWOT-analyysia käyttäen.....	29
9	POHDINTA.....	31
9.1	Luotettavuus ja eettisyys.....	31
9.2	Opinnäytetyöprosessi .....	33
9.3	Jatkotutkimusaiheita .....	35
	LÄHTEET JA TUOTETUT AINEISTOT .....	37
	LIITE 1. AINEISTOHAKU SÄHKÖISISTÄ TIETOKANNOISTA .....	48

LIITE 2. TUTKIMUKSEEN VALITUT AINEISTOT .....	51
LIITE 3. TUTKIMUSKYSYMYKSIIN VASTANNEET AINEISTOT .....	55

## 1 JOHDANTO

Isotooppilääketieteellä on tärkeä rooli monien sairauksien diagnosoinnissa, arvioinnissa ja hoidossa. Potilaan saaman, määrältään pienen radioaktiivisen lääkkeen /merkkiaineen ansioista voidaan käytännössä tutkia mitä tahansa kehon molekyyalitasoisia ja fysiologisia prosesseja. Näitä tehokkaita, turvallisia ja kivuttomia menetelmiä voidaan käyttää myös monenlaisten syöpien diagnostiikassa. Ainutlaatuisena lääketieteen osa-alueena isotooppilääketiede tarjoaa potilaan tilasta tietoa, jota olisi vaikeaa tai täysin mahdotonta saada käyttöön millään muilla diagnostisilla kuvantamismenetelmillä. Isotooppilääketieteessä tarkastellaan metaboliaa sekä erilaisia muita fysiologisia toimintoja kehossa sen sijaan, että keskityttäisiin ensisijaisesti anatomiaan ja rakenteeseen. Monissa sairauksissa toiminnalliset muutokset tapahtuvat ennen anatomisten muutosten esiintymistä. Näillä tutkimuksilla sairaus voidaankin havaita jo varhain sekä saada selville sen laajuus ja levinneisyys tai hoitovaste. (Fahey, Goodkind, Treves ja Grant 2016, 5–11)

Erittäin herkäät funktionaaliset kuvantamistekniikat, joita isotooppilääketieteessä käytetään, auttavat ymmärtämään solutasolla tapahtuvia biologisia prosesseja. Isotooppikuvantaminen tuottaa kuvaa radioaktiivisen merkkiaineen biologisesta jakautumisesta elimistössä. Nykyisin isotooppilääketieteessä käytettävä hybridikuvantaminen, jossa kaksi erilaista kuvantamismenetelmää metabolinen ja anatominen yhdistyvät fuusiokuvaksi yhdellä kuvauskerralla, tekee isotooppilääketieteestä teknisen kehityksen kärkeä. (Waller ja Chowdhury 2016a, 201–222.)

Monet neuroendokriiniset tuumorit ekspressoivat somatostatiinireseptoreita taipumuksen vaihdella kasvaimen sekä sen erilaistumisasteen mukaan. (Kempainen 2014, 852–853.) Ga-68-somatostatiinipeptidijohdannain sitoutumista näihin reseptoreihin käytetään hyödyksi NET-kasvainten PET-kuvantamisessa (Shamim, Kumar ja Kumar 2015). Kliinisessä käytössä PET/TT -hybridikuvantamiset ovat kovaa vauhtia lisääntyviä menetelmiä. Näiden menetelmien saatavuuden ja käytettävyyden odotetaan lisääntyvän globaalisti myös niihin maihin, joissa se on tällä hetkellä rajoittunutta. (De Galiza Barbosa, Delso, Ter Voert, Huellner, Herrmann ja Veit-Haibach. 2016a, 660–672.)

Säteilyn hiukkasten tai energian siirtyessä säteilylähteestä kohteeseen, puhutaan emittoitumisesta (Karjalainen 2015). Radionuklidin emittoimasta säteilylajista riippuen käytetään joko gamma- tai positronikuvausta, jolla voidaan havainnollistaa radiolääkkeen jakauma potilaan kehossa. Gammakuvantamisessa lyijystä valmistettua tiheä reikäistä kollimaattoria käytetään suodattamaan pois kaikki epäsuoraan reikien suuntaisesti tulleet gammakvantit. Kuvanmuodostukseen osallistuvat vain kollimaattorin läpäisseet reikien suuntaisesti kulkeneet kvantit. Positroniemissiotomografiassa (PET) kuvanmuodostus pohjautuu beeta+ -hajoamisessa syntyvien annihilaatiokvanttien samanaikaiseen havainnointiin ilmaisimilla, jotka sijaitsevat potilaan vastakkaisilla puolilla. Ilman raskasta kollimointia toteutettavalla PET-kuvantamisella saadaan merkittävästi parannettua erotuskykyä ja herkkyyttä. (Sohlberg, Kauppila, Kuikka ja Vanninen 2004a, 159.)

Isotooppikuvantaminen on modaliteettina vaativa röntgenhoitajan näkökulmasta jatkuvasti kehittyvän tekniikan sekä radiolääkkeiden valtavan kirjon vuoksi. Savonia-ammattikorkeakoulun radiografian ja sädehoidon koulutusohjelman isotooppilääketieteen opintojen osalta asiantuntijuus jää tältä osin pintapuoliseksi. Opinnäytetyön aiheena Gallium-68:sta johdetun radiolääkkeen käyttö neuroendokriinisten syöpien diagnosoinnissa on opettavainen sekä erittäin haastava aihealue. Tämän aiheen valinta opinnäytetyöksi syventää omaa ammatillista osaamistani tällä osa-alueella. Opinnäytetyö toteutetaan kuvailevana kirjallisuuskatsauksena, ja aineistoa kerätään kotimaisia sekä kansainvälisiä luotettavia lähteitä monipuolisesti käyttäen.

Opinnäytetyön tarkoituksena on koota kirjallisuuskatsauksen muodossa tietoa kuinka radionuklidi Gallium-68:a tuotetaan isotooppigeneraattorilla, ja kuinka Ga-68-radiomerkkiaineita valmistetaan sekä kuinka neuroendokriinisten kasvainten kuvantaminen tapahtuu positroniemissiotomografialla Ga-68-radiomerkkiaineita hyödyntäen. Tavoitteena on koostaa helposti internetistä Theseus-tietokannasta saatavilla olevaa tietoa radionuklidi Gallium-68 tuottamisesta, ja siitä johdettujen radiolääkkeiden käytöstä neuroendokriinisten syöpien diagnostiikassa. Kootusta tiedosta voivat hyötyä alan opiskelijat, terveydenhuollon ammattilaiset sekä muut aiheesta kiinnostuneet.

## 2 ISOTOOPPILÄÄKETIEDE

Lääketieteen erikoisala isotooppilääketiede mittaa ja tutkii elimistön toimintoja sekä sen häiriöitä käyttäen hyväksi uusinta teknologiaa, ja hyödyntämällä radioaktiivisia isotooppeja kuvantamistutkimuksissa. Yhä parempaa ja informatiivisempaa diagnostiikkaa saavutetaan käyttämällä reseptorispesifistisiä radioaktiivisia lääkeaineita, radiomerkkiaineita. Syövän diagnostiikassa positronisäteilijöiden käyttö luo uusia klinisiä mahdollisuuksia. (Sovijärvi, Ahonen, Hartiala, Länsimies, Savolainen, Turjanmaa ja Vanninen 2003, 5.)

Alkuaineita, joiden atomeissa protonien määrä on sama, mutta neutronien määrä vaihteleva, kutsutaan kyseisen alkuaineen isotoopeiksi. Noin sadalla luonnossa esiintyvällä eri alkuaineella on noin 1200 isotooppia. Rakenteeltaan pysyviä niistä on vain noin 300. Epästabiililla tavalla rakentuneet loput 900 isotooppia voivat hajota toisiksi nuklideiksi ollen radioaktiivisia eli radionuklideja. Hajotessaan ydin tavallisesti emittoi ympäristöönsä hiukkasia, gamma- ja röntgensäteilyä. (Sovijärvi ym. 2003, 24–25.) Thibaud ja Joliot havaitsivat radioaktiivisten ytimien positroniemission vuonna 1933. Pian tämän jälkeen vuonna 1946 positroneja emittoivien radionuklidien potentiaalinen merkitys lääketieteessä ymmärrettiin, ja tietävästi ensimmäisen kerran positroniemittoreita käytettiin kuvantamisessa paikannettaessa aivokasvainta Massachusetts General Hospitalissa vuonna 1951. (Bailey, 2004, 3.)

Isotooppikuvauslaitteet mahdollistavat kehon biokemiallisen prosessien kuvantamisen fysiologisella tasolla ja jopa molekyyalitasoisia toimintoja havainnollistavalla tavalla. Isotooppikuvantaminen hyödyntää sähkömagneettista- ja gammasäteilyä emittoivia radioaktiivisia isotooppeja, joista valmistetaan radiolääkkeitä leimaamalla eli yhdistämällä niitä lääkeaineen kanssa. Valmistettu radiolääke kulkeutuu sille ominaisella tavalla elimistön fysiologisten toimintojen mukaan (Jurvelin 2005a, 43–44). Kliinisessä käytössä positroniemittovat merkkiaineet ovat yleisimmin käytettyjä PET-merkkiaineita (Waller ja Chowdhury 2016b, 201–222). Menetelmiä voidaan hyödyntää monien harvinaisten tautien sekä tavallisten kansantautien diagnosoinnissa, seurannassa ja hoitovasteen arvioinnissa. Näitä tutkimuksia apuna käyttäen voidaan myös arvioida potilaan leikkaus- ja toimenpideriskejä sekä työkykyisyyttä, myös fyysisten ja psyykkisten stressitekijöiden tutkiminen on mahdollista. (Sovijärvi ym. 2003, 5.) Vuosittain Suomessa tehtävistä noin 40 000 isotooppitutkimuksista suurin osa on luuston tutkimuksia. Lisäksi tutkitaan esimerkiksi verenkiertoelimistöä, keuhkoja, kilpirauhasia ja munuaisia. (STUK 2015a.)

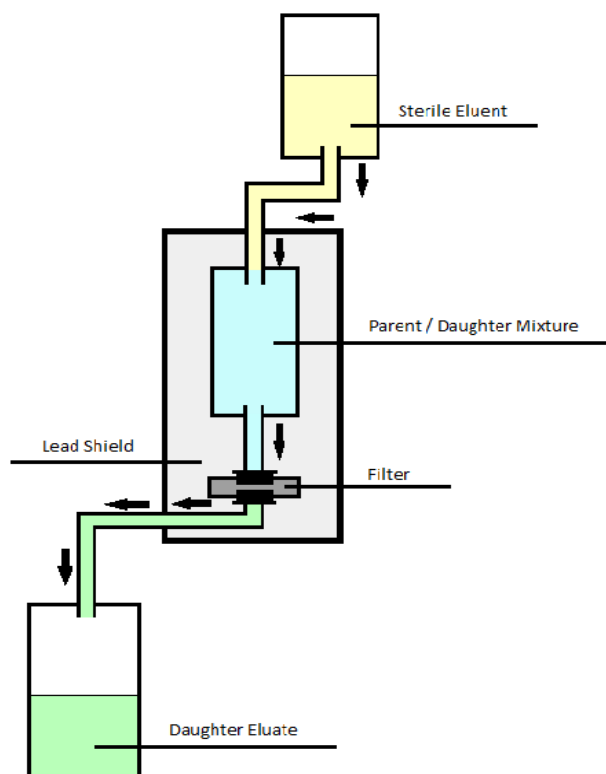


### 3 RADIOLÄÄKE

Lääkevalmisteen ollessa radioaktiivinen puhutaan radiolääkkeestä. Se on kuten lääkkeet yleensäkin, steriili ja pyrogeenivapaa, ja sitä voidaan turvallisesti antaa potilaalle suonensisäisenä valmisteena. (Ziessman, O'Malley ja Thrall 2014, 24–36.) Pyrogeenivapaana tuotteena se ei aiheuta potilaalle kuumetta (Bonnet 2010). Systemisellä antotavalla annettuna lääke kulkeutuu kohde-elimeen verenkierron mukana (Nurminen 2011, 27). PET-radiolääkkeet voidaan jaotella ominaisuuksiensa perusteella ultralyhytikäisiin, lyhytikäisiin ja metallisiin radionuklideihin, joista Ga-68 kuuluu lyhytikäisiin metallisiin radionuklideihin (Bergström ja Någren 2003). Lääkeaineeseen liitetty radionuklidi emittoi säteilyä radioaktiivisen hajoamisen seurauksena. Sen tuottama sädeannos on minimaallinen ja vaaraton potilaalle. Yleensä radiolääkkeillä ei ole farmakologisia vaikutuksia. Isotooppilääketieteessä 95 prosenttia valmisteista käytetäänkin tutkimuksissa jotka liittyvät sairauksien diagnostiikkaan. (Sovijärvi ym. 2003, 29.) Diagnostisessa käyttötarkoituksessa radiolääkkeen tuottama säteilyjakauma halutussa kudoksessa kuvataan kehon ulkopuolelta siihen suunnitellulla laitteella. Terapeuttisessa käytössä radiolääkkeen täytyy imeytyä haluttuun kudokseen sen käyttötarkoituksen saavuttamiseksi. (Ziessman, O'Malley, Thrall ja 2014, 24–36.) Potilaalle radioaktiivinen lääkevalmiste annetaan suun kautta, verenkiertoon tai aerosolina hengitettynä, josta se aineenvaihdunnan kautta hakeutuu selektiivisesti tutkittavaan elimeen (STUK 2015a).

#### 3.1 Radiolääkkeen valmistus

Isotooppigeneraattorilla voidaan tuottaa lyhytikäisiä sekä erittäin lyhytikäisiä radionuklideja suoraan käyttöpaikassa, jolloin vältetään kuljetuksen aikana tapahtuva aktiivisuuden hävikki. Generaattori on itsenäinen järjestelmä, jossa on tasapaino emo- ja tytärnuklidien välillä. Tytärnuklidi syntyy emonuklidin hajoamisesta, jonka puoliintumisajan on aina oltava suurempi kuin syntyneen tytärnuklidin. Tällä tehokkaalla radiokemiallisella erotusjärjestelmällä lyhytikäinen tytärnuklidi voidaan erottaa puhtaana pitkäikäisestä emonuklidistaan yksinkertaisella ja turvallisella tavalla. (Sakr, Nawar, Fasih, El-Bayoumy ja Abd El-Rehim 2017.)



KUVA 1. Isotooppigeneraattorin kaaviokuva. (Abd El-Rehim ym. 2017 mukailleen.)

Tässä työssä pääkiinnostuksen kohteena olevaa Gallium-68 -isotoopin tuottamista, siitä johdettujen radiomerkkiaineiden valmistusta sekä käyttöä neuroendokriinisten kasvainten kuvantamisessa positroniemissiotomografialla käsitellään tarkemmin kappaleessa 8.2. Aineiston analyysi ja tulokset.

Ensimmäisen kerran Ge-68 / Ga-68-generaattorista kuultiin vuonna 1960, ja 1970-luvulla alkoi ajanjakso, jolloin kehitettiin useita Ge-68 / Ga-68-generaattorijärjestelmiä. Niillä positroniemitteri Ga-68:a saatiin tuotettua luotettavasti. Laitteiden, esimerkiksi generaattoreiden, robotiikan ja (eluaatin puhdistus, pitoisuus ja leimaus) PET-kameroiden kehittyminen viime vuosikymmenten aikana sekä PET-kuvantamisen kehittyminen tehokkaaksi, rutiininomaiseksi diagnostiseksi kuvantamismenetelmäksi herätti kiinnostuksen Ga-68:a kohtaan. (Breeman ym. 2011.)

Gallium-68 -isotooppi on positroneja emittoiva eli lähettävä radioisotooppi. Sitä voidaan tuottaa Gallium-68 generaattorissa eikä siihen välttämättä tarvita syklotronia. Gallium-68:lla leimatut peptidit ovat nykyaikaisia radiomerkkiaineita, joilla haluttu kohde paikannetaan nopeasti eikä sen poistuminen elimistöstä kestä kauan.  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATOC,  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATATE ja  $^{68}\text{Ga}$  -DOTANOC ovat tärkeimpiä nykyisin käytössä olevia radiomerkkiaineita kuvantamisessa. Niiden avulla voidaan erottaa muutokset monissa eri somatostatiinireseptori positiivissa neuroendokriinisissä kasvaimissa. (Banerjee ja Pomper 2013.) Lisäksi on olemassa useita DOTA-peptidejä, jotka voidaan leimata Ga-68:lla. Hiljattain on tutkittu Ga-68:n leimaamista pieniin peptideihin ja biomolekyyleihin, Ga-68-radiomerkkiaineet ovat potentiaalinen vaihtoehto F-18 ja C-11 pohjaisille merkkiaineille. (Breeman ym. 2011.)

Ge-68 / Ga-68-generaattorilla  $^{68}\text{Ga}$  -DOTA merkkiaineen tuottaminen on monisyinen valmistusprosessi, jossa peptidi leimataan generaattorilla tuotetulla radionuklidi Gallium-68:lla. Omaan käyttöön tarkoitettu merkkiaine on ex tempore valmiste, ulkopuolisille tahoille sitä ei voida myydä. 4-5h aikaa vievän valmistuksen jälkeen merkkiaine on valmis potilaskäyttöön, mutta valmistuserälle on tehtävä laadunvarmistus ennen sen käyttöönottoa (Loimaala, Mäenpää, Lipponen, Schildt, Kämäräinen, Karhumäki, Ahonen 2014a.)

$^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidit ovat PET-merkkiaineiden ryhmä, jotka sitoutuvat spesifisesti NET-kasvainien (neuroendocrine tumors) solujen somatostatiinireseptoreihin, joita on ihmisillä tunnistettu kuutta erilaista: SST 1, 2A, 2B, 3, 4 ja 5. Radiofarmaseuttiset lääkkeet valmistetaan yhdistämällä radionuklidi muiden kemiallisten yhdisteiden tai lääkkeiden kanssa. (Del Guerra, Bardies, Belcaria, Caruanac, Christofides, Erba, Gori, Lassmann, Nowak Lonsdaleh, Sattler ja Waddington 2013.)  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptidi merkkiaineen rakenne koostuu kolmesta osasta: Aktiivisesta osasta, joka sitoutuu somatostatiinireseptoreihin (TOC, NOC, TATE), kelatoivasta osasta (DOTA) ja radionuklidi osasta (Ga-68). Näiden eri yhdisteiden tärkein ero perustuu niiden affiniteetteihin reseptoreiden eri alatyypeille. (Ambrosini ym. 2011a). Affiniteetillä tarkoitetaan lääketieteessä lääkeaineen taipumusta sitoutua reseptoriin. (Kankuri 2013, 2.) Kaikki  $^{68}\text{Ga}$  -DOTA merkkiaineet voivat sitoutua SST 2:een ja SST 5:een, vain  $^{68}\text{Ga}$  -DOTANOC:lla on hyvä affiniteetti myös SST 3:lle (Ambrosini ym. 2011a).

### 3.2 Radiolääkkeiden laadunvarmistus ja laatuksiteerit

Ihmisille käytettäväksi tarkoitettujen radiolääkkeiden tiukka laadunvarmistus on välttämätöntä. Radiolääkkeen laadun varmistamisessa on huomioitava radionuklidin puhtaus, sillä radiolääkkeen tulisi sisältää vain haluttua radionuklidia. Muiden radionuklidien kontaminaatioilta ei kuitenkaan aina voida välttyä, mutta niiden suhteellinen osuus on pyrittävä pitämään asianmukaisella tasolla. Radiokemiallisen puhtauden kannalta on varmistettava, että radionuklidin kemiallinen muoto on pysyvä ja toivottu, koska radionuklidi voi muodostaa monia yhdisteitä tietyn kemiallisen yhdisteen avulla. Kemiallisen puhtauden näkökulmasta radiolääke ei saa sisältää muita kuin haluttuja yhdisteitä. Radiolääkkeen on oltava steriili eli se ei saa olla altistunut mikrobeille, radiolääke on testattava myös pyrogeenittömyyden varalta. Radiolääke olisi testattava ennen potilaalle antamista, mutta lyhytikäisiä radionuklideja käytettäessä testaus ei ole mahdollista. Siksi onkin testattava säännöllisesti itse leimausmenetelmän steriilisyys. (Korpela 2004, 233–234.) Radiolääkettä tarkastellaan myös visuaalisesti, sen aktiivisuus ja pH mitataan. (Bergström 2015.) Vuoden seurannan aikana ei havaittu välitömiä tai viivästyneitä haittavaikutuksia  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATATE:lle. Tämä osoitti, että kyseinen radiofarmaseuttinen valmiste on turvallinen elinkohtaisesti, ja sen annostehokkuudet ovat hyväksyttäviä (Solini, Erba, Fraternali, Casali, Di Paolo, Froio, Frasoldati, ja Versari 2014). Radiolääkkeet valmistetaan radiofarmasian laboratorioissa, jossa on toimittava hyvien radiofarmaseuttisten käytäntöjen mukaisesti sekä noudatettava GRP:n (Good Radiopharmaceutical Practice) ohjeita. Käsiteltäessä radiolääkkeitä on huomioitava, että toimintaa ohjaa lääkeainelain lisäksi säteilylaki. Toiminnan edellytyksiä ovat työntekijöiden säteilyturvallisuus sekä radiolääkkeen puhtaus. (Korpela 2004, 233–234.)

## 4 SYÖPÄ

Solukon tai kudoksen kasvaessa epänormaalisti ulkoisista kasvuärsykkeistä riippumattomana, ja sen ollessa haitallista sekä tarkoituksetonta isäntäelimistölle, puhutaan syövästä. Täysin eksaktia määritelmää kasvainsairauksille kuitenkin ei ole. Kliinisesti kasvainsairaudet jaotellaan hyvän- ja pahanlaatuisiin eli benigneihin tai maligneihin. Paikallisesti ja hitaasti kasvavat hyvänlaatuiset kasvaimet eivät johda kuolemaan hoitamattominaan, joitakin poikkeuksia lukuun ottamatta. Nopeasti kasvavat ja ympäristöönsä leviävät pahanlaatuiset kasvaimet ovat usein kohtalokkaita. (Joensuu, Roberts, Kellokumpu-Lehtinen, Jyrkkiö, Kouri ja Teppo 2013, 10–11.)

### 4.1 Syövän syntymekanismit

Alttius syövän periytyvyydelle useimpien tavallisimpien syöpien kohdalla on arviolta n. 20–50 prosenttia. Kaikista syöivistä sukupolvien yli periytyviä syöpiä on vähän, arviolta vain 4 prosenttia. Perimän osuus on suuri, se on osa syöpätaudin patogeneesia, mutta ei syy syövän synnylle. Elintapojen sekä ympäristötekijöiden aikaansaamat toiminnalliset ja rakenteelliset mutaatiot useammassa geenissä käynnistävät syövän syntyprosessin, mutta perimässä syöpä on olemassa aina. (Hakama, Malila, Rantanen ja Pitkaniemi 2017, 964–965.) Syöväälle herkistävän altistuksen jälkeen ennen varsinaisen syöpäkasvaimen kehittymistä edeltää vuosia kestävä latenssivaihe. Syövän synnyn ensimmäisessä vaiheessa, initiaativaiheessa, solun DNA:ssa tapahtuu mutaatio, samalla solu herkistyy myöhemmille muutoksille. (Joensuu ym. 2013, 13.) Mutaatio tarkoittaa eliön perimäaineksen muutosta DNA:n nukleotidijärjestyksessä (Understanding evolution 2017). Tässä vaiheessa kohteena ovat proto-onkogeeneit ja kasvunrajoitegeeneit, jotka ovat keskeisiä syövän synnyssä. Seuraavassa promootiovaiheessa solunjakautumisaktiivisuus on suurentunut, ja syövän synnyn kannalta ratkaisevat vauriot kohdesolukokoon syntyvät. (Joensuu ym. 2013, 13.)

Keskeiset DNA-vauriot syövän synnylle eivät ole sattumanvaraisesti kohdistuneita ihmisen genomissa. Solun malignoitumisprosessiin johtavat tekijät saavat alkunsa virheellisesti toimivista geeneistä, syöpägeeneistä. Ne ovat lähtökohtaisesti normaaleja geenejä, jotka ohjaavat solun toimintaa. (Joensuu ym. 2013, 21.) Geneettisten häiriöiden vaikutuksesta normaalit solut muuttuvat rajoittamattomasti kasvavaksi solukoksi aiheuttaen ongelmia elimistössä sekä uhaten henkeä levitessään laajemmalle (Boström 2015, 37). Syöpägeeneit jaotellaan kahteen päätyyppiin: onkogeeneihin ja kasvunrajoitegeeneihin. Syöpäsoluille suotuiset ominaisuudet saavat alkunsa onkogeenein toiminnan aktivoitumisesta, kun taas kasvunrajoitegeenein toiminnan lakkaaminen myötävaikuttaa syövän syntyn. (Joensuu ym. 2013, 18–19.) Onkogeeneit vaikuttavat solussa toimintaa lisäävänä voimana koodaten erilaistumiseen liittyvistä proteiineista yliaktiivisia tai yli-ilmentyviä vaihtoehtoja. Käytökseltään dominoivat onkogeeneit voivat tuottaa muuttuneita proteiineja jo toisen alleelin eli geeniparin osan ollessa virheellinen. Perinnölliselle syöväälle altistavat tautigeeneit ovat lähes poikkeuksetta kasvunrajoitegeenejä, jotka toimiessaan normaalisti estävät poikkeavaa soluproliferaatiota käynnistämällä solukierron pysäytyksen DNA-virheiden korjaamista varten, ja solun häiriöiden ollessa mittavia kasvunrajoitegeeneit laukaisevat kontrolloidun solukuoleman. Onkogeenein negatiivisina säätelijöinä vaikuttavien kasvunrajoitegeenein solutasoinen syöpävaikutus ilmenee resessiivisenä eli väistyvänä

ominaisuutena. Ennen syöpävaikutuksen ilmenemistä molempien alleelien on tultava käyttökelvottomiksi. Vallitsevan periytymistavan mukaisesti seuraavalle sukupolvelle syöpäalttius siirtyy oireyhtymään kuuluvan ensimmäisen mutaation eli ituratamutaation myötä. Virhe toiseen alleeliin muodostuu elämän aikana. (Kankuri-Tammilehto ja Schleutker, 2017.) Kliinisesti todettavissa olevaan sekä etäpesäkkeiden muodostamiseen pystyvän syöpäkasvaimen syntyyn tarvitaan useita DNA-vaurioita (Joensuu ym. 2013, 21). Böströmin (2015, 37) mukaan elimistössä kehittyy jatkuvasti syöpäsoluja, jotka elimistön immunologiset mekanismit tunnistavat suurelta osin hävittäen ne tehokkaasti havaittuaan poikkeaviksi soluiksi.

Psykososiaalisten tekijöiden vaikutus syövän kehittymiselle on ollut pitkäaikainen hypoteesi. Noin vuonna 200 antiikin Kreikan lääkäri Galen havaitsi, että naiset joiden luonteenlaatu oli melankolinen, olivat alttiimpia rintasyöväälle, kuin iloisen optimistisen luonteenlaadun omaavat naiset. Stressin, kroonisen masennuksen ja sosiaalisten ongelmien vaikutusta syövän synnylle ja etenemiselle on tutkittu viime vuosikymmeninä molekyyli- ja eläintutkimuksilla. Niiden avulla on alettu tunnistaa erityisiä signaalintireittejä, jotka voisivat selittää neuroendokriinien vaikutuksia syövän kehittymisessä, vaikka havaintojen taustalla olevia mekanismeja ei täysin ymmärretäkään. Nykyisin stressiä pidetään monimutkaisena tapahtumana, joka käsittää ympäristö- ja psykososiaaliset tekijät, jotka alkavat tietojenkäsittelyprosesseista sekä ääreis- että keskushermostossa. Autonomisen hermoston (ANS) taitele tai pakene-jännitysvaste tai hypotalamus-aivolisäke-lisämunuaisakselin (HPA) voitontunteen tuoma vaste johtavat katekoliamiinin erittymiseen sympaattisista hermosoluista ja lisämunuaisen ytimestä sekä kortisolien erittymisen lisämunuaiskuoresta. Stressissä nämä aktivaatiot ovat välttämättömiä eloonjäämisen kannalta, mutta stressin kroonistuessa niillä on negatiivisia fysiologisia vaikutuksia, johtuen elimistön pitkäaikaisesta altistumisesta katekoliamiineille ja glukokortikoideille. Kroonisen stressin on havaittu heikentävän solun immuuniparametrejä ihmisillä ja eläimillä tehtyjen tutkimusten tuloksien perusteella. Viime aikoina on yhä enemmän näyttöä siitä, että kroonisen stressin aiheuttamat neuroendokriinidynamiikan muutokset voivat aiheuttaa muutoksia kasvaimen patogeneesiin. (Thakera ja Sood 2008.)

#### 4.2 Neuroendokriininen kasvain

Maailman terveysjärjestö WHO (World Health Organization) luokittelee aiemmin karsinoidikasvaiminakin tunnetut neuroendokriiniset tuumorit eli NET-kasvaimet niiden lähtöpaikan, kliinisen oireyhtymän ja erilaistumisasteen mukaan. Hyvin erilaistuneet kasvaimet ovat usein hitaasti kasvavia ja vähemmän aggressiivisia, huonosti erilaistuneiden kasvainten ollessa aggressiivisia sekä ennusteeltaan huonoja. (Enzler ja Fojo 2017, 141–156.) NET-kasvain paikannetaan usein suolistosta, erityisen usein umpilisäkkeestä sekä haimasta, mutta se voi kehittyä mihin elimeen tahansa, kuten keuhkoputkeen tai mahalaukuun. NET-kasvaimet ovat varsin harvinaisia, ja Suomessa niitä diagnosoidaan vuosittain reilulla 200 potilaalla eikä sukupuolten välistä eroa esiintyvyydellä ole. Suurimmaksi osaksi oireettomina kehittyvä kasvain löytyykin vasta metastasoituneena, ja primäärikasvaimen paikantaminen voi olla haastavaa, kasvain voi myös jäädä kokonaan diagnosoimatta henkilön elinaikana. (Loimaala ym. 2014b.)

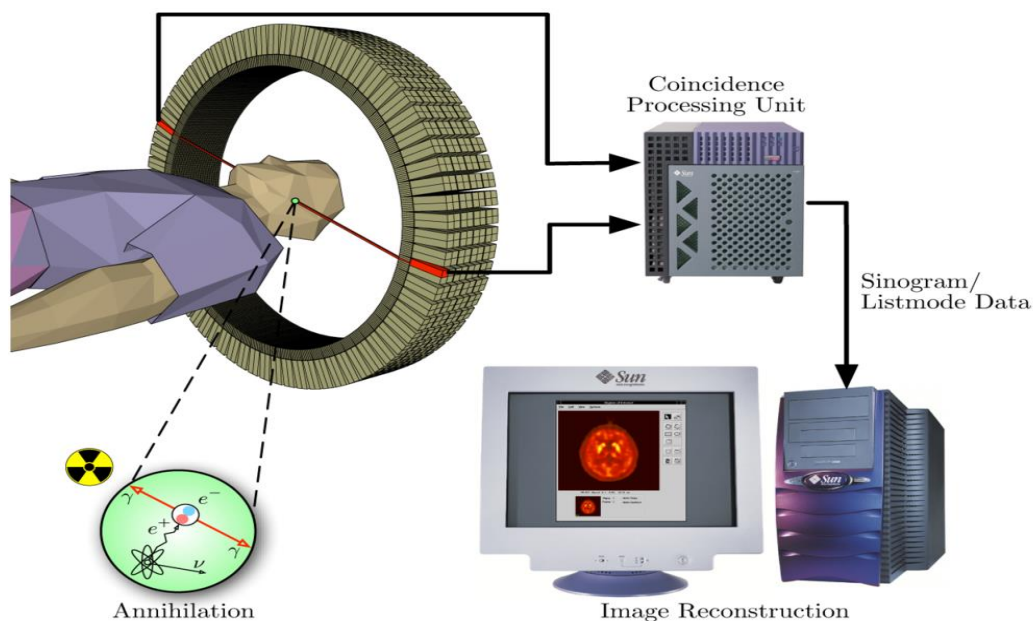
Taudin jäljille voidaan usein päästä vasta karsinoidioireyhtymän myötä, jonka oireita voivat olla punaisuuskohtaukset, voimakas ripuli ja verenpaineen yhtäkkiset vaihtelut (Välimäki ja Arola 2011). Lisäksi voi myös ilmetä sydänperäistä hengenahdistusta bronkusobstruktiota, jossa keuhkoputkien supistumiselle altistava keuhkokudoksessa sijaitseva neste jäykistää keuhkoja aiheuttaen veren happipitoisuuden alenemisen ja hengenahdistuksen tunteen (Hartikainen 2014). Oireyhtymää aiheuttaa tyypillisesti ileniumista, ohutsuolen loppuosasta maksaan metastasoitunut kasvain, joka erittää verenkiertoon takykiniinejä ja serotoniiniä (Välimäki ja Arola 2011). NET-kasvaimet voivat erittää monia muitakin hormoneita kuten insuliinia ja gastriinia jolloin niiden aiheuttamien oireiden perusteella voidaan päästä kasvaimen jäljille. NET-kasvaimen isotooppikuvantamisessa hyödynnetään kasvaimen ominaisuutta; sen solukalvon pinnalla runsain määrin sijaitsevia somatostatiinireseptoreita. Somatostatiinianalogi leimataan positroniemitterillä, esimerkiksi Gallium-68:lla. (Loimaala ym. 2014b.)

## 5 NEUROENDOKRIINISEN KASVAIMEN KUVANTAMINEN

Pelkät anatomiset kuvantamismenetelmät kuten tietokonetomografia tai magneettikuvaus eivät riitä NET-kasvaimen kuvantamistutkimukseksi koska ne eivät anna informaatiota kasvaimen metaboli-  
sesta aktiivisuudesta, eikä niiden tarkkuus pienten kasvainten kohdalla ole riittävä. (Loimaala ym. 2014b.) Hormoneja tuottavat solut ovat neuroendokriinisten kasvainten lähtökohta. Tuumorin pie-  
nuuden, monimuotoisuuden ja vaihtelevan etenemisnopeuden vuoksi diagnosointi voi olla hankalaa. PET ja PET/TT -kuvantamisen myötä tuumorien kuvantaminen on tarkempaa. Radiomerkkiaineiden  
erilaista sitoutumismekanismia hyödyntämällä voidaan diagnosoida hormonaalisesti erilaisia tai  
inaktiivisia tuumoreita. (Kemppainen 2014, 852–853.) Inaktiiviset tuumorit ovat hitaasti kehittyviä  
muutoksia. (Ojalehto, Tikkakoski ja Siniluoto 2001, 216–217.)  $^{68}\text{Ga}$  -DOTA-peptidit eivät ole riippu-  
vaisia solujen aineenvaihdunnasta sitoutuessaan somatostatiinireseptoreihin (Ambrosini ym. 2011).  
Käytettävä radiomerkkiaine määräytyy mm. tuumorin histologian, erilaistumisasteen tai tietyn hor-  
monin liikaerityksen mukaan. Kemppaisen (2014, 852–853) mukaan tärkeä radiomerkkiaine NET-  
kasvainten kuvantamisessa on  $^{68}\text{Ga}$ -DOTANOC sen sitoutumiskirjon ollessa kattavin eri somatostati-  
nireseptori tyypeihin.

### 5.1 Positroniemissiotomografia

Gamma  $\gamma$ -, beeta  $\beta$ -, ja beeta+  $\beta^+$  -hajoaminen ovat isotooppilääketieteessä hyödynnettävät radio-  
aktiivisuuden hajoamisprosessit. Gammasäteilyä syntyy virittyneiden atomiytimien siirtyessä stabi-  
limpaan tilaan. Se on hyödyllistä isotooppikuvantamisessa koska se on läpituokeaa eikä absorboidu  
potilaaseen liikaa. Elektronisäteily jota beeta- hajoamisessa syntyy atomiytimen emittoidessa elekt-  
ronin aiheuttaa lukuisia ionisaatioita ollen näin paljon vaarallisempaa kuin gammasäteily. Näitä ra-  
dionuklideja käytetään ainoastaan isotooppihoidoissa syöpäkudoksen tuhoamiseen. Beeta+ -hajoa-  
misessa atomiytimen emittoima positroni kohtaa elektronin ja tapahtuu annihilaatio. Tätä mekanis-  
mia hyödynnetään isotooppikuvantamisessa. (Sohlberg ym. 2004b, 160.)



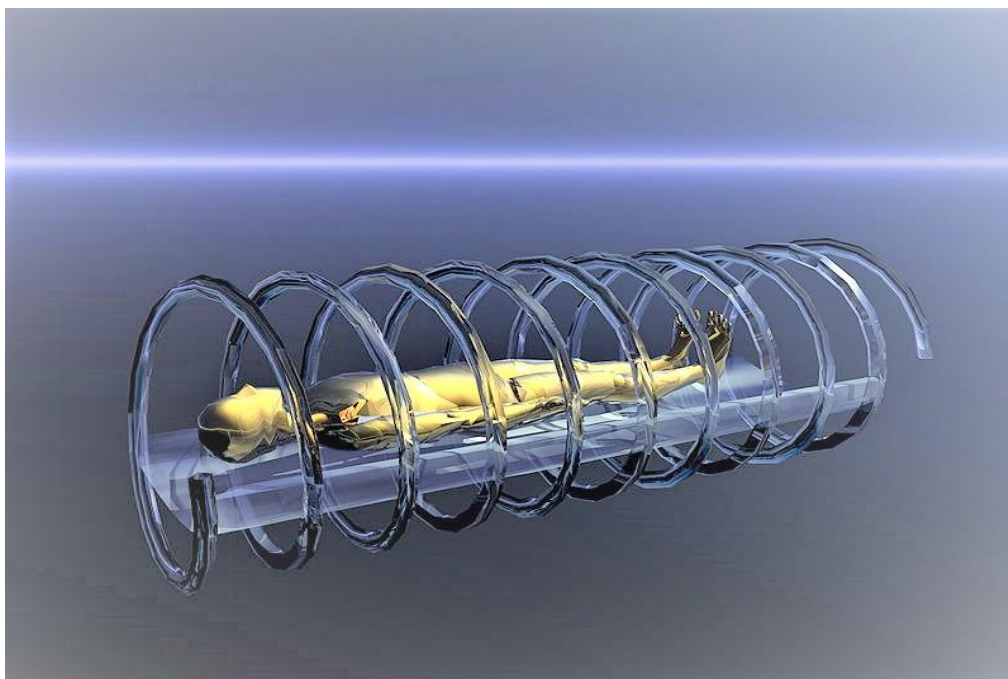
KUVA 2. PET-kuvantamisen periaate. (Langner, 2003, 3.)

PET-kuvantaminen, positroniemissiotomografia perustuu annihilaatioon; positiivisesti varautuneen elektronin eli positronin ja negatiivisesti varautuneen elektronin törmäykseen. Törmätessään toisiinsa molemmat elektronit häviävät tuottaen samalla kaksi vastakkaisiin suuntiin lähtevää 511 keV:n gammakvanttia. Tämä tapahtuma voidaan kuvata PET-kameralla kehon ulkopuolelta. (Waller ja Chowdhury 2016b, 201–222.) Näin potilaan saaman radioaktiivisen merkkiaineen jakauma voidaan esittää kuvana (Sovijärvi ym. 2003, 40).

## 5.2 Tietokonetomografia

TT-kuvantaminen, tietokonetomografia perustuu säteilyn vaimenemiseen kudoksessa. Ionisoiva korkeaenerginen sähkömagneettinen säteily tuotetaan röntgenputkessa, potilaan ulkopuolella. (Jurvelin 2005b, 32–33.) Kohdatessaan potilaan, osa säteilystä absorboituu ja siroaa. Suurin osa säteilystä läpäisee potilaan vaimentuen eri kudoksissa erilailla, jolloin lopullisen läpi päässeeseen säteilyyn absorboituessa kuvailmaisimelle saadaan muodostettua kuva. (Jurvelin 2005c, 19–21.) Tietokonetomografiakuvantamisen avulla saadaan kohteesta kolmiulotteisia kuvia, joissa elimet eivät kuvannu päällekkäin. Leikekuva saadaan kuvaamalla kohdetta useista tietyistä kulmista. Pienen säteilytettävän tilavuuden johdosta säteilyn sironta on vähäistä, ja sen myötä päästää suureen kuvan kontrastiin. Nykyisissä TT-laitteissa käytetään spiraalitekniikkaa, jossa aktiivinen kuvausalue on spiraalinmuotoisella radalla potilaspöydän liikuessa samalla kun detektori ja röntgenlähde pyörivät potilaan ympärillä. (Soimakallio, Kivisaari, Manninen, Svedström ja Tervonen 2005, 39–40.)





KUVA 3. TT-kuvantamisen spiraalinmuotoinen kuvausalue. (Wikimedia Commons 2004.)

### 5.3 Hybridikuvantaminen

PET-TT:n millimetrin tarkalla kolmiulotteisella molekyyli-tason kuvantamisella, jossa tekniikka ja biolääketiede täydentävät toisiaan, saadaan informaatiota syövän toiminnasta sekä sen levinneisyydestä (Minn 2006). PET/TT, hybridikuvantaminen; kahden eri menetelmän yhdistelmä, joiden avulla yhdeksi kuvaksi fuusioituvat PET-kuvantamisella saavutettu fysiologinen informaatio sekä TT-kuvantamisella saatu anatominen tieto. (Taylor, Keller, ja Maybody 2017, 99–103.) PET/TT -kuvauslaitteen PET-skanneri havaitsee potilaan saaman radiomerkkiaineen tuottamat 511 keV:n gammakvantit, jotka kulkevat vastakkaisiin suuntiin toisiinsa nähden (Arora ja Bhagat 2016). PET/TT -komponenttiin yhdistetyt kaksi lähes erillistä laitetta: PET ja TT, joiden elektroniikka toimii suurimmalta osaltaan täysin erillään toisistaan, ja vain pieneltä osin yhdessä. Yhden protokollan avulla tapahtuva kuvaus sujuu ohjelmistojen yhteisen toiminnan tuloksena. PET-tutkimusta ei voisi edes tehdä ilman TT:a, sillä TT on välttämätön myös attenuaatiokorjaukseen. (Von Schulthess, Steinert ja Hany 2006.) TT-kuvauksen pohjautuvalla attenuaatio- eli vaimennuskorjauksen avulla saadaan parannettua PET-kuvassa olevia säteilyn vaimenemisesta johtuvia epätarkkuuksia. Pelkän attenuaatiokorjauksen tekemiseksi riittää alennetulla putkijännitteellä tehtävä TT-kuvaus, tarkemman anatomisen tiedon saamiseksi kuvauksessa käytetään diagnostisia arvoja. (Jurvelin 2008d, 1–3.)

### 5.4 Somatostatiinireseptoreiden PET-TT Ga-68-peptideillä

$^{68}\text{Ga}$  -DOTATOC:lla tehdyn positroniemissiotomografiatutkimuksen on havaittu olevan parempi kuin F-18 FDG (18 F-leimatulla fluorideoksiglukoosilla) tehdyn.  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATOC PET-kuvantamisella päästiin hyvään NET-kasvainien havaitsemiseen 15 potilaalla; 57/63 leesiota, verrattuna F-18 FDG PET-kuvantamisella saatuun 43/63 leesioon tulokseen. Diagnosoidessa pahanlaatuisia hermokasvaimia; feokromosytoomaa, paragangliomaa ja medullaarista kilpirauhaskasvainta,  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATATE osoitti paremmuuden herkkyudessaan suoralla vertailulla tehtyihin I-123 MIBG-kuvantamistutkimuksiin

PET/TT:lla. (Baum ja Kulkarni 2012.) I-123 MIBG alias Jodi-123 metaiodobenzylguanidine I-23I-MIBG (Ukkonen ja Koskenvuo 2012).

<sup>68</sup>Ga -DOTATATE PET/TT -kuvantamista käyttämällä lisätään spesifisyyttä ja herkkyyttä maksan ulkoisten NET-metastaasien havaitsemisessa, verrattuna pelkkään TT-kuvantamiseen. Tästä syystä <sup>68</sup>Ga -DOTATATE PET/TT -tutkimus olisi optimaalinen kuvantamismuoto NET-potilailla. (Albanusa, Apitzsch, Erdem, Erdem, Verburg, Behrendt, Mottaghy ja Heinzel 2015.) <sup>68</sup>Ga -DOTANOC:n ja <sup>68</sup>Ga -DOTATATE:n diagnostista tehokkuutta mittaavaa 18 yksilöllistä tutkimusta osoittivat, että <sup>68</sup>Ga -DOTANOC voi olla joissain tapauksissa parempi kuin <sup>68</sup>Ga -DOTATATE. Ga-68:lla leimatuilla somatostatiinianalogeilla PET/TT koko vartalon kuvantamisessa saadaan tietoa NET-kasvaimista maksassa, imusolmukkeissa, luustossa, keuhkoissa, aivoissa sekä muissa mahdollisissa kasvainkohteissa. Gastroenteropankeeristen NET-solujen lisäksi somatostatiinireseptoreiden PET/TT-kuvantaminen Ga-68 leimatuilla somatostatiinianalogeilla oletetaan olevan mahdollisuuksia pienisoluisen keuhkosyövän diagnosoinnissa, koska tämän kasvaimen tiedetään ilmaisevan somatostatiinireseptoreita. (Baum ym. 2012.)

Neuroendokriinisen tuumorin diagnosoinnissa kuvattiin PET/TT ensin 111 In-Octreoscan:lla. (Green, Mathias ja Fletcher 2016.) 111 Indium Octreoscan on kloridilla leimattu radiomerkkiaine (MAP Medical Technologies 2017). Kahden viikon kuluttua kuvaus uusittiin <sup>68</sup>Ga -DOTANOC:lla potilaan oireiden ollessa ristiriidassa 111 In-Octreoscan:lla suoritettun kuvaustutkimuksen löydösten kanssa, jotka näyttivät normaalilta. Molemmat kuvaukset suoritettiin tunnin kuluttua injektioista. Toisin kuin aiemmin normaalilta näyttänyt 111 In -kuva, Ga-68 -kuva paljasti useita metastaattisia vaurioita maksassa. Aivolisäke ilmensi myös somatostatiinireseptoreita, lisäksi oli normaalia imeytymistä pernassa, munuaisissa ja virtsarakossa. (Green, ym. 2016.) <sup>68</sup>Ga -DOTANOC radiomerkkiainetta käytetään lisämunuaisytimen feokromosytooman ja neuroblastooman kuvauksessa ja seurannassa sekä medullaarisen kilpirauhaskarsinooman ja metastaasien diagnostiikassa (HUS 2016). Nämä kasvaimet ovat adrenergisiä eli autonomisen hermoston hermosoluista: adrenaliinia ja noradrenaliinia erittäviä tai niiden välityksellä stimuloituvia tuumoreita (Duodecim 2017).

Ga-68 moninaiset edut on jo osoitettu potilaiden NET-diagnostiikassa sekä myös logistiikan osalta. Eduiksi lukeutuvat sen erinomainen herkkyys sekä tarkkuus, havaitsemisaste ja spesifisyys. Nopeamman tuotannon ja lyhyemmän tutkimusajan, säteilyaltistuksen sekä kustannuksien puolesta Ga-68 -leimattujen somatostatiinianalogien ennustetaan korvaavan 111 In -DTPA-oktreotidin (Octreoscan®) lähitulevaisuudessa. Tärkeää on, että Ga-68:n avulla voidaan mahdollistaa PET-TT-tutkimukset maailmanlaajuisesti syrjäseuduillakin, siellä missä ei ole mahdollisuuksia kiihdyttimiin ja radioaktiivisten lääkkeiden jakelukeskuksiin. Tämä edistää PET-tekniikkaa globaalisti mahdollistaen aikaisempaa paremman diagnostiikan sekä yksilöllisemmän lääketieteen kehittymisen. Panostamalla Ga-68 käyttöön onkologiassa sekä kehittämällä sairauksien diagnostiikkaa sekä hoitoa yksilöllistetyksi lääketieteelliseksi kokonaisuudeksi mahdollistetaan kvantitatiivinen diagnosointi myöhemmän terapeuttisen hoidon kannalta. Näiden seikkojen valossa Ga-68 käyttö tulee lisääntymään tulevaisuudessa. On vain ajan kysymys koska luun, vartijaimusolmukkeiden, keuhkotuuletuksen /perfuusion kuvaaminen otetaan käyttöön Ga-68-radiomerkkiaineita hyödyntäen PET/TT:ssa. (Velikyan 2014.)

$^{68}\text{Ga}$  -DOTATOC ja  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATATE osoittivat suurta herkkyyttä ja spesifisyyttä NET-kasvainten PET-kuvantamisessa. Diagnoisoitaessa NET-kasvaimia molemmat merkkiaineet ovat tarkkoja, mutta  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATATE:lla suoritettu PET-kuvantaminen voi olla vieläkin herkempi ja spesifisempi, kuin  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATOC:lla tehty. (Yang, Kan, Ge, Yuan, Li, ja Zhao 2014.)

Uusien Ga-68-radiomerkkiaineiden käyttöönotto on muuttanut NET-kasvainten diagnosointia. Viime vuosikymmenien aikana tehtyjen NET-kasvainten somatostatiinianalogisten merkkiaineiden käyttöä koskevissa tutkimuksissa huomattiin, että useat edut syntyvät käyttämällä Ga-68:lla leimattuja radiomerkkiaineita PET/TT tutkimuksissa, verrattuna In-111:sta (Indium-111) leimattuihin merkkiaineisiin. Yhä enemmän raportoidaan  $^{68}\text{Ga}$  -DOTA peptidien tuoman paremman tarkkuuden puolesta PET/TT:ssa NET-kasvainten havaitsemiseksi, verrattuna esimerkiksi anatomisiin kuvantamismenetelmiin.  $^{68}\text{Ga}$  -DOTA-peptidien käytöllä saavutetaan myös käytännön etuja; suhteellisen helppo ja taloudellinen tuottaa paikan päällä, ilman syklotronia. (Cambioli, Ambrosini, Morigi, Tabacchi ja Fanti 2013, 66–70.)

Millään kuvantamistekniikalla ei yllätä 100 prosentin herkkyyteen diagnoisoitaessa NET-kasvaimia. PET-kuvantamisen avulla saadaan kliinisesti merkittävää lisätietoa sen ollessa huomattavasti tarkempaa ja havaitsemisnopeudeltaan suurempaa verrattuna TT:lla tehtyyn.  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATOC:n tuoma herkkyys ja spesifisyys ovat erittäin korkeita PET-kuvantamisessa pelkkään diagnostiseen TT:an verrattuna, joka ei välttämättä pysty havaitsemaan anatomisia muutoksia todellisissa positiivisissa  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATOC:n avulla saaduissa löydöksissä. (Dudczak ja Traub-Weidinger 2010.)

$^{68}\text{Ga}$  -DOTATOC:n ja  $^{68}\text{Ga}$  -DOTATE:n kliinisen käytön jatkuvasti yleistyessä, kehitetään uusia merkkiaineita, joilla on lisääntynyt affiniteetti SSTR 2:lle ja muille G-proteiiniin kytkeytyneille reseptoreille, joita eräät NET-kasvaimet, kuten tietyt eturauhas- ja rintasyövät ekspressoivat voimakkaasti. (Smith, Breeman, Sims-Mourtada ja 2013a.) Useat tutkimukset ovat osoittaneet, että PET-kuvauksen sisällyttäminen syövän diagnostiikkaan ja hoidon arviointiin vaikuttaa merkittävästi sairauden hallintaan sekä syöpäpotilaiden selviytymiseen. Aiemmin PET:n saatavuutta ovat rajoittaneet syklotronilla tuotettujen isotooppien, kuten Fluorine-18 (F-18), tarve. Syklotronilaitteistojen perustamiseen ja ylläpitoon liittyvät suuret kustannukset tekevät generaattorilla tuotetuista isotoopeista, esimerkiksi Gallium-68:sta houkuttelevan vaihtoehdon. (Smith ym. 2013b.)

## 6 SÄTEILYSUOJELU

Lääketieteessä käytettävän ionisoivan säteilyn terveyshaittojen syntymistä pyritään ennalta ehkäisemään säteilysuojelulla, jonka tarkoituksena on varmistaa säteilyn turvallinen käyttö. Lähtökohtana on torjua säteilyn aiheuttamat varhaishaitat kaikissa tilanteissa sekä rajoittaa säteilystä aiheutuvia pitkäaikaishaittoja syöpää ja perinnöllisiä haittoja mahdollisimman hyvin. Käytännössä tämä toteutuu annosrajojen avulla sekä ALARA (As Low As Reasonably Achievable) -periaatetta soveltamalla eli säteilyaltistuksen on aina oltava niin vähäinen kuin se käytännön toimin on mahdollista. (STUK 2015c.)

Hieman yli sata vuotta on kulunut siitä, kun röntgensäteily ja luonnon radioaktiivisuus keksittiin. Ymmärtäminen säteilyn vaikutuksista kudoksiin kesti kauan, ja usein ne opittiinkin vasta siinä vaiheessa, kun itse tutkijat ja säteilyn käyttäjät sairastuivat säteilystä johtuviin vakaviin sairauksiin. Säteilyn määrän luotettavan kvantitatiivisen arvioinnin osaamiseen kului lähes neljännesvuosisata. ICRU (International Commission on Radiological Protection) perustettiin ensimmäisessä kansainvälisessä radiologikongressissa vuonna 1925, ja se oli myös lähtökohta säteilyn annostelun perustalle. (Patomäki 1997.)

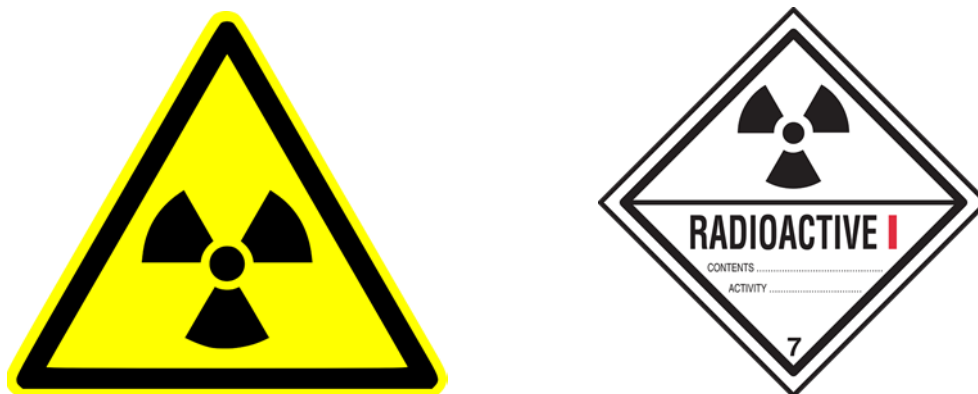
Maailman laajuisesti jatkuvasti kasvussa olevat röntgentutkimukset luovat uusia haasteita terveydenhuollon henkilökunnan ammatillisen säteilysuojelun kannalta. Teknologian ja tekniikoiden kehittyminen ovat lisänneet niiden röntgentutkimusten määrän kasvua, jossa työntekijän on oltava tiiviissä fyysisessä kontaktissa potilaan kanssa säteilyaltistusten aikana. Useiden menetelmien monimutkaisuuden vuoksi työperäinen säteilyaltistus voi olla suurta. Siksi onkin toimittava asianmukaisesti varmistuaksemme, että todelliset työperäiset altistumiset olisivat niin alhaiset kuin ne kohtuudella ovat saavutettavissa. Erityistilanteisiin sovellettavalla säteilysuojelukoulutuksella, vakiintuneilla työskentelytavoilla, asianmukaisten suojarusteiden saatavuudella ja niiden käytöllä sekä tehokkaalla valvonnalla voidaan osaltaan varmistaa, että röntgentutkimuksia suorittava hoitohenkilökunta on suojattu hyväksyttävästi ja riittävästi. (Le Heron, Padovani, Smith ja Czarwinski 2010a.)

### 6.1 Säteilysuojelun yleiset periaatteet

Jotta säteilyn käyttö olisi hyväksyttävää, on sen täytettävä kansainvälisen säteilysuojelutoimikunnan ICRP:n asettamat säteilysuojelun peruseriaatteet, ja nämä huomioidaan myös Suomen säteilylaissa. Oikeutusperiaatteen mukaan säteilyn käytöllä saavutetun hyödyn on oltava suurempi, kuin sen käytöstä aiheutuvan haitan. Optimointiperiaatteen mukaan säteilyaltistus, joka säteilyn käytöstä aiheutuu, on pidettävä niin vähäisenä kuin se työn toteuttamisen kannalta on mahdollista. Yksilönsuojaperiaate tarkoittaa, että väestön yksilön, syntymättömän sikiön, työntekijän tai muun tutkimukseen osallistuvan henkilön säteilyaltistus ei saa ylittää sille vahvistettuja enimmäisarvoja. (STUK 2015d.)

## 6.2 Säteilysuojelu radionuklidilaboratoriossa

Radionuklidilaboratoriossa on huomioitava työntekijöiden ja muiden mahdollisten henkilöiden säteily-suojelu. Säteilyaltistus on käytännön toimin minimoitava mahdollisimman pieneksi eli optimoinnin periaate huomioiden. Annosraja muilla kuin säteilytyötä tekeville ei saa ylittää arvoa 0,3 mSv:n vuodessa. Luvaton pääsy tiloihin on estettävä sekä tarpeetonta oleskelua tiloissa on vältettävä. Tilat joiden välillä radioaktiivisia aineita siirrellään, on sijoitettava lähelle toisiaan sekä turhia radioaktiivisten aineiden siirtoja tulisi välttää. Tilojen suojaus on oltava tarkoitusta vastaavaa. Gamma- tai neutronisäteilyä emittoivien radionuklidien käsittely- ja säilytystilojen suojaukseen on kiinnitettävä huomiota. (STUK 2016a.) Radionuklidilaboratorion tiloihin ei tule sijoittaa kuin ne työpisteet, jotka ovat tarpeellisia laboratoriotointojen kannalta. Tilat on merkittävä säteilyvaaraa osoittavalla tunnukseella. (STUK 2016b.)



KUVAT 4a. ja 4b. Radioaktiivisuuden ja radioaktiivisen aineen varoitusmerkit. (Pixapay 2017.)

## 6.3 Säteilysuojelu isotooppiyksikön tiloissa

Radioaktiivisia aineita avolähteinä isotooppitutkimuksissa ja / tai -hoidoissa käytävissä yksikössä on oltava käsittelytila radioaktiivisille aineille ja soluleimausten tekemiselle sekä varastot säteilylähteelle ja radioaktiiviselle jätteelle. Potilaiden odotustila, pukuhuone ja potilas-WC tulee olla yksikössä. Lisäksi on oltava tilat radiolääkkeen antamiseen potilaalle, ja näyttöiden mittausta varten. Isotooppihoitoa saaneille potilaille on oltava hoito- ja potilashuone muiden henkilöiden suojaamiseksi. Kuvantamishuoneen ulkopuolella röntgenlaitteen toimintaa häiritsevien säteilylähteiden aiheuttaman säteilyn, ja röntgenlaitteen aiheuttaman säteilyn vuoksi kuvantamishuoneen säteilysuojaus saattaa olla tarpeellista. (STUK 2016c.)

## 6.4 Potilaan säteilysuojelu isotooppitutkimuksessa

Tutkimuksen suorittamiseksi potilaalla on oltava lähete joka oikeuttaa tutkimuksen. Potilasta tiedotetaan tutkimuksesta asianmukaisesti, ja varmistetaan potilaan turvallisuus sekä säteilysuojelu. Ennen radioaktiivisen lääkkeen antamista potilaalle, on lääkkeen aktiivisuus mitattava aktiivisuusmittarilla. Vaihtoehtoisista radiolääkettä käytettäessä tulee lääke valita siten, että potilaan saama säteilyannos on pienin mahdollinen. Tutkimuslaitteesta riippuvaisen radiolääkkeen aktiivisuuden ollessa kyseessä,

tulee tutkimukseen valita laite jota käytettäessä potilas saa pienimmän mahdollisen aktiivisuuden (STUKlex 2013). Isotooppitutkimuksissa potilaan säteilyaltistuksen minimoimiseksi käytetään saatavissa olevia keinoja, joilla voidaan nopeuttaa radioaktiivisen aineen erittymistä sekä estää sen kertymistä elimeen, jota ei tutkita. Toimenpiteet, joilla varmistetaan oikea potilas ja että potilas saa oikeaa radiolääkettä oikean määrän täytyy olla kerrottuna toimintajärjestelmäasiakirjoissa. Potilaan mahdollisesti saaman virheellisen säteilyaltistuksen pienentämiseksi käytettävien toimenpiteiden kuvaus on löydettävä myös asiakirjoista (STUKlex 2013).

## 6.5 Työntekijöiden säteilysuojelu

Useimmissa kuvantamistutkimuksissa kuten röntgen, mammografia ja TT ei yleensä ole henkilökunnalla tarvetta olla fyysisessä läheisyydessä potilaan kanssa. Tämä itsessään on säteilysuojelua, etäisyyden kasvaessa säteilyn intensiteetti vähenee nopeasti. Tähän pätee käänteinen neliölaki, jossa etäisyyden kaksinkertaistaminen johtaa säteilyn intensiteetin nelinkertaiseen vähenemiseen. (Czarwinski, Le Heron, Padovani ja Smith 2010b.) Henkilökunnan säteilysuojelun kannalta käytännöllisiä toimintatapoja säteilyaltistuksen vähentämiseksi isotooppitutkimuksia tehtäessä ovat potilaan hyvä ohjaus toimenpiteeseen ennen radioaktiivisen merkkiaineen injisointia potilaaseen, potilaan luona vietetyn ajan minimointi injisoinnin jälkeen, radioaktiivisen aineen käsittelyyn tarkoitettujen apuvälineiden käyttö; suojat ja ruiskupumpun käyttö annoksen valmistuksessa ja annossa, etäisyyden maksimointi sekä annosten ja radioaktiivisten jätteiden varastointi lyijysäiliöissä. (YuChen 2014, 215–228.)

Vuosittain suomalainen saa noin 3,2 millisievertin säteilyannoksen, josta noin puolet aiheuttaa sisäilman radon. 30 prosenttia säteilyannoksesta aiheutuu luonnon taustasäteilystä, ja noin 15 prosenttia terveydenhuollosta saatu säteily. Isotooppitutkimuksesta keskimääräisesti aiheutuva sädeannos on noin 3,8 mSv (STUK 2015e.) Seuraavissa taulukoissa on esimerkkejä erilaisten röntgen- ja isotooppitutkimusten sädeannoksia helposti vertailtavassa muodossa.

TAULUKKO 1. Röntgentutkimusten sädeannoksia (STUK 2017.)

Tutkittava kohde	mSv	vs. luonnon taustasäteily
Raaja, esim. polvi	0,01	1 päivä
Mammografia	0,2	24 päivää
Pää, TT-tutkimus	1,2	4,5 kuukautta
Sydän, sepelvaltimoiden laajennushoito, toimenpidekardiologia	20	6,4 vuotta

TAULUKKO 2. Isotooppiutkimusten sädeannoksia (STUK 2015d.)

<b>Tutkimus ja radiolääke</b>	<b>mSv</b>	<b>vs. luonnon taustasäteily</b>
Vartijaimusolmukkeen paikantaminen gammakuvauksella, Tc-99m-nanokolloidi	0,2	24 päivää
Luuston gammakuvaus, Tc- 99m fosfaatit ja fosfonaatit	3,5	1,2 vuotta
Aivoreseptoreiden tai kuljettajaproteiinien gammakuvaus, I-123-β-CIT	8,6	2,8 vuotta
Sydänlihasperfuusion gammakuvaus levossa ja rasituksessa, Tl-201-ioni	24,4	8,1 vuotta

## 7 OPINNÄYTETYÖN TARKOITUS, TAVOITTEET, TUOTOS JA TUTKIMUSKYSYMYKSET

Opinnäytetyön tarkoituksena on koota kirjallisuuskatsauksen muodossa tietoa miten radionuklidi Gallium-68:sta johdettuja radiolääkkeitä valmistetaan, ja kuinka niitä käytetään neuroendokriinisten syöpien kuvantamisessa positroniemissiotomografialla. Tavoitteena on koostaa helposti internetistä Theseus-tietokannasta saatavilla olevaa tietoa radionuklidi Gallium-68 tuottamisesta, ja siitä johdettujen radiolääkkeiden käytöstä neuroendokriinisten syöpien diagnostiikassa. Kootusta tiedosta voivat hyötyä alan opiskelijat, terveydenhuollon ammattilaiset sekä muut aiheesta kiinnostuneet.

Tutkimuskysymykset:

1. Kuinka radionuklidi Gallium-68:a tuotetaan isotooppigeneraattorilla, ja kuinka Ga-68-radiomerkkiaineita valmistetaan?
2. Kuinka neuroendokriinisten kasvainten kuvantaminen tapahtuu positroniemissiotomografialla Ga-68-radiomerkkiaineita hyödyntäen?



## 8 OPINNÄYTETYÖN TOTEUTUS

Osana Savonia-ammattikorkeakoulun radiografian ja sädehoidon koulutusohjelmaan sisältyviin opintoihin kuuluva opinnäytetyö toteutettiin yksilötyönä kirjallisuuskatsauksen muodossa. Opinnäytetyön tekeminen edellytti motivaatiota, intohimoa, sitoutumista sekä runsasta ajan käyttöä. Taloudellisia tai muita kustannuksia työn tekeminen ei vaatinut.

### 8.1 Menetelmä ja aineiston keruu

Menetelmänä kirjallisuuskatsaus tavoittelee jo olemassa olevan teorian arvioimista ja kehittämistä luoden samalla mahdollisuuden uuden teorian synnylle. Kirjallisuuskatsauksen avulla pyritään tunnistamaan ongelmia, ja saamaan aikaan kokonaiskuva halutusta asiakokonaisuudesta. Myös tietyn teorian historiallista kehitystä on mahdollista kuvailla kyseistä menetelmää käyttäen. Kirjallisuuskatsaus menetelmää voidaan lähestyä kahdella tavalla. Ensimmäisessä tavassa tietyt kehykset katsaukselle antaa intellektuaalinen historia, jolloin katsauksessa pysytellään oman tieteen alan piirissä sekä pyritään antamaan kehityskuva ko. alueen tutkijoiden luomasta aineistosta. Toinen tapa on poikkitieteellisempi, ja siinä katsausta jäsennetään ideoiden historialla; tutkimusongelman idea yritetään kuvata niin, että sen kehitys tuodaan esille piittaamatta tieteenalojen rajoista, jolloin saadaan esille yhteneväisyydet sekä poikkeavuudet. (Salminen 2011, 3.) Yksi paljon käytetyistä kirjallisuuskatsauksen perustyypeistä on kuvaileva kirjallisuuskatsaus, jota eivät sido tarkat ja tiukat säännöt. Laaja-alainen tutkittavan ilmiön esittäminen on myös mahdollista sekä ilmiön ominaisuuksien luokittelu onnistuu tarvittaessa. Kuvailevassa kirjallisuuskatsauksessa aineistoja käytetään kattavasti ilman metodisia sääntöjä, ja sen oletetaan tarjoavan systemaattista kirjallisuuskatsausta varten uusia tutkittavia ilmiöitä. Kuvailevaa menetelmää käytettäessä tutkimuskysymykset ovat kahta muuta käytössä olevaa menetelmää, meta-analyysia ja systemaattista katsausta, väljempää. Narratiivisella kirjallisuuskatsauksella tavoitellaan helppolukuista lopputulosta. (Salminen 2011, 6-7.) Tutkimusstrategian ollessa narratiivinen kiinnostuksen kohteina ovat aikaisempi tieto tutkittavasta aiheesta sekä millaisena se esiintyy yhteiskunnassa ja kulttuurissa (Jyväskylän Yliopisto 2015).

Opinnäytetyö on toteutettu kuvailevalla, narratiivisella kirjallisuuskatsaus menetelmällä sekä intellektuaalisella lähestymistavalla yleiskatsaus tyyppisenä tutkielma valittuun aihealueeseen. Käytetyt tutkimusaineistot ovat laajoja, ja tutkittavaa aihealuetta tuodaan esille monipuolisesti: historiaa, kehitystä ja tulevaisuuden näkökulmia tarkastellen. Katsauksessa myös vertaillaan ja luokitellaan aiheen ilmiöitä, ilman tiukkoja sääntöjä, pohditaan sekä luodaan uusia tutkimuskysymyksiä.

### 8.2 Aineiston analyysi ja tulokset

Asianmukaisesti toteutettu kirjallisuuskatsaus ei listaa tai tiivistä jo olemassa olevaa tietoa, vaan pohtii kriittisesti sekä toimii konkreettisenä kulmakivenä analysoitaessa tutkimuskysymystä. Alussa asetettujen tutkimuskysymyksiä tai tutkimusongelman jälkeen paneudutaan syvemmillä aiheeseen ja alan kirjallisuuteen. Kirjallisuuskatsauksessa käytetään tiedon hankkimiseksi erilaisia lähteitä, esimerkiksi tieteellisiä artikkeleita, lehtiä, kirjoja, arkistomateriaalia tai pro gradu -tutkielmia. Haasteita

tutkielman kirjoittamiselle luovat saatavissa oleva lähdemateriaalin määrä sekä kirjoitustyölle asetettu aikaraja. Nämä seikat huomioiden olisi tärkeää työstää prosessia mahdollisimman systemaattisesti ja tehokkaasti. (Scribbr 2016.)

Opinnäytetyön tekeminen alkoi suunnitteluvaiheella: perehtymällä menetelmään liittyvään kirjallisuuteen sekä alustavien kirjallisuushakujen tekemiseen eri tietokannoista suomen- ja englanninkielisillä hakusanoilla. Informaatikon avustuksella löytyi osuvia hakusanoja ja tietokantoja joilla lähdemateriaalia alkoi kertyä. Käytetyt lähteet ovat kansainvälisiä, kotimaisia sekä monipuolisia, ja niitä on käytetty runsaasti. Haluttujen lähteiden löytämiseksi käytettiin mittavasti aikaa sekä useita eri tietokantoja. Kansainvälisten lähteiden suomentaminen haastavan ammatillisen sanaston ja asiayhteyksien puitteissa oli vaativaa ja aikaa vievää. Kirjallisuuskatsaus toteutui määrätietoisuuden sekä ajankäytön optimaalisen priorisoinnin myötä kompaktiksi kokonaisuudeksi aihealueen puolueettoman ja objektiivisen tarkastelun tuloksena.

Kirjallisuuskatsaus menetelmän avulla perehdytään tutkimuksen näkökulmasta olennaisiin tieteellisiin julkaisuihin, jota kautta etsitään vastausta tutkimuskysymyksiin. Kirjallisuuskatsauksen yhtenä pyrkimyksenä on tuoda esille aiheeseen liittyviä aiempia tutkimuksia. Millaisista näkökulmista ja miten aihetta on aiemmin tutkittu sekä millä tavalla työnalla oleva tutkimus kytkeytyy jo olemassa oleviin tutkimuksiin. Prosessina kirjallisuuskatsaus vaatii aihealueen hyvää tuntemista sekä objektiivista, puolueetonta sekä kriittistä arviointi- ja ajattelutapaa, jotta saataisiin valikoitua relevantisti tutkimuskysymyksiin vastaavaa kirjallisuutta. Suunnitteluvaiheessa määritellyjä tutkimuskysymyksiä voidaan tarvittaessa tarkentaa. (Hirsjärvi, Remes ja Sajavaara 2003, 111–113.)

TAULUKKO 3. Tutkimuksessa käytetyt sähköiset tietokannat kuvauksineen.

Tietokanta	Kuvaus
Science Direct	Luonnon- ja lääketieteen sekä teknisten tieteiden, noin 2000 elektronisen lehden tietokanta
Medic	Terveysalan kotimaisten lääke- ja hoitotieteellisten kirjojen, artikkeleiden, väitöskirjojen ja opinnäytetöiden viitteitä sekä tutkimuslaitosten raporttien tietokanta
PuB Med	Terveys-, lääke- ja eläinlääketieteiden merkittävä kansainvälinen kirjallisuusviitetietokanta
Terveysportti	Lääkärin, sairaanhoitajien tietokannat ja Duodecim lääketietokannat sekä paljon muuta sisältävä terveydenhuollon ammattilaisten verkkopalvelu
Google Scholar	Maksuton yhdysvaltalaisen Googlen tuottama tieteellisten julkaisujen hakupalvelu
Google	Maailman tunnetuin ja suosituin yhdysvaltalaisen Google Inc. yhtiön internettiin kehittämä hakukone kaikenlaisen tiedon, kuten verkkosivujen, videoiden ja kuvien etsimiseen

Kirjallisuuskatsauksen aineiston keruuta suoritettiin tieteellisten julkaisujen tietokannoista: PubMed, Medic, Terveysportti ja ScienceDirect sekä Google ja Google Scholar hakukoneista sekä alan kirjallisuutta hyödyntämällä. Liitteellä 1 on esitelty tulokset käytetyistä tietokannoista sekä hakusanoista, osumista sekä katsaukseen valikoituneista aineistoista. Parhaiten aineistoa löytyi Science Direct - tietokannasta.

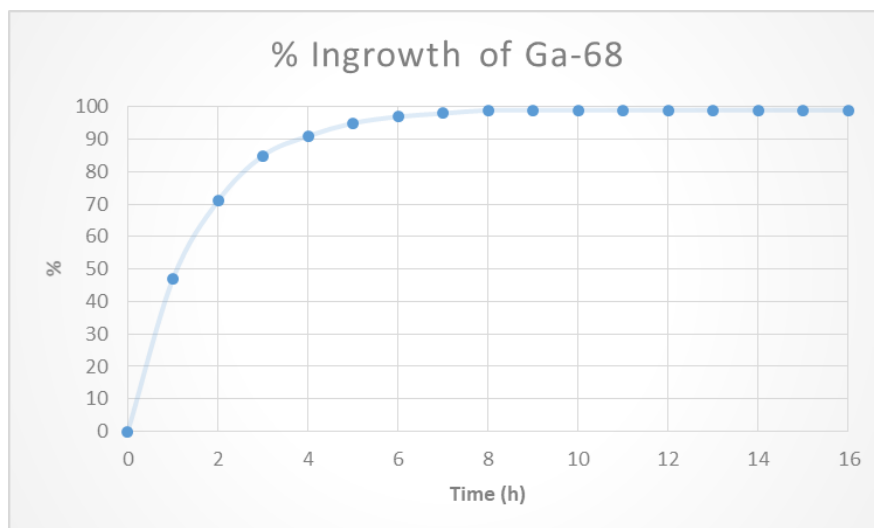
Valitsin katsaukseeni ne julkaisut, jotka vastasivat parhaiten tutkimuskysymyksiini otsikon ja abstraktin perusteella. Lisäksi aineiston valintaan vaikuttivat julkaisun tuoreus, ja ennen kaikkea kuinka hyvin se vastasi sisällöltään tutkimuskysymyksiini. Pyrin siihen, että käytettävä julkaisu olisi ollut mahdollisimman tuore, mutta aina se ei ollut mahdollista. Tuoretta lähdeä ei löytynyt, sitä ei ollut saatavissa tai se olisi ollut maksullinen. Yleistäviä, laaja-alaisia sekä pintapuolisia tutkimuksia välttelin, koska työni aihe oli varsin spesifi. Aineiston kokoamisessa pyrin käyttämään tieteellisesti hyväksyttäviä lähteitä. Monipuolisimpia sekä kattavimpia lähteitä Ga-68-radionuklidin osalta löytyi erittäin hyvin runsaasta kansainvälisestä materiaalista. Syöpä on käsitteenä laaja, mutta huolellisella hakusanojen rajauksella siitäkin löytyi hyvinkin spesifiä sekä tarvitsemaani tietoa. Säteilysuojelun osalta sekä kotimaisista, että kansainvälisistä lähteistä löytyi hyvin materiaalia. Tutkimuskysymykset tarkoin mielessä pitäen sekä lukuisien ahkerien hakujen tuloksena sain valikoitua haluamani spesifit ja monipuoliset aineistot työhöni. Valittu tutkimusaineisto on esitetty liitteellä 2.

Liitteellä 3 on esitetty, mitkä aineistot vastasivat tutkimuskysymyksiini:

1. Kuinka radionuklidi Gallium-68:a tuotetaan isotooppigeneraattorilla, ja kuinka Ga-68-radiomerkkiaineita valmistetaan?
2. Kuinka neuroendokriinisten kasvainten kuvantaminen tapahtuu positroniemissiotomografialla radiomerkkiaineita hyödyntäen?

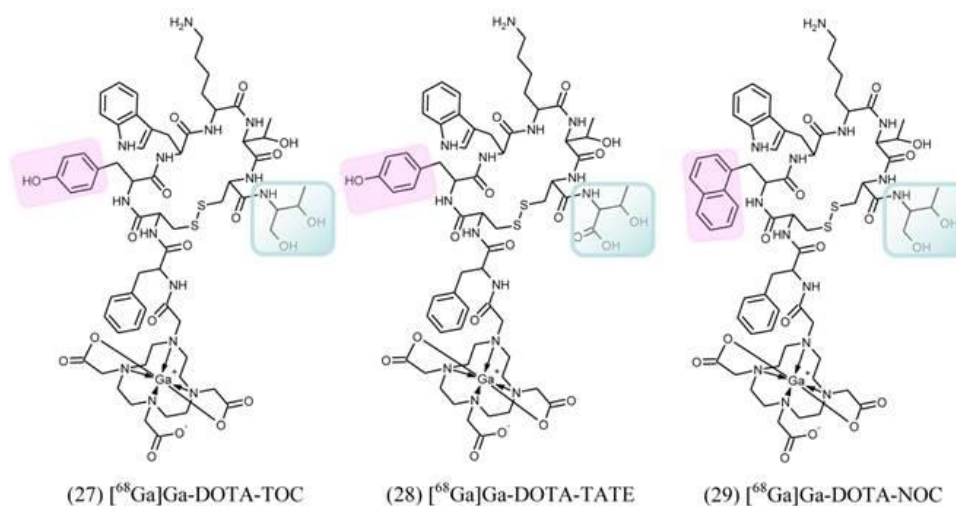
Vastauksena ensimmäiseen tutkimuskysymykseen voidaan Ga-68 tuottaminen ja siitä johdettujen radiomerkkiaineiden valmistus esittää seuraavasti. Isotooppigeneraattorilla voidaan tuottaa lyhytikäisiä ja ultralyhytikäisiä radionuklideja kuten kappaleessa 3.1 on esitetty. Ga-68-radiomerkkiaineen valmistuksessa peptidi leimataan generaattorilla tuotetulla radionuklidi Gallium-68:lla.

Eluomalla eli huuhtelemalla generaattoria fysiologisella suolaliuoksella saadaan radiolääkkeen raaka-ainetta, radionuklidia. (Sovijärvi ym. 2003, 29–30.) Gallium-68 generaattorissa emonuklidina on Germanium-68 (Ge-68), jonka 270,8 vuorokauden puoliintumisaika mahdollistaa generaattorin käytön vaatimuksista riippuen lähes vuoden ajaksi (Ambrosini, Campana, Tomasetti, Grassetto, Rubello ja Fanti 2011). Kun edellisestä eluoinnista on kulunut 68 minuuttia, saavutetaan 50 prosentin tasapaino, radionuklidi Ga-68 muodostumisessa, ja neljän tunnin kuluttua se on > 90 prosenttia. Kahdeksan tunnin kuluttua edellisestä eluoinnista muodostuu tasapaino, joka on > 99 prosenttia. (Breeman, De Blois, Chan, Konijnenberg, Kwekkeboom ja Krenning 2011.)



KUVA 5. Ga-68:n muodostuminen ajan funktiona emonuklidi Ge-68:sta, Ge-68 / Ga-68 generaattorissa. (Breeman ym. 2011 mukailleen.)

Ga-68 soveltuu hyvin PET-kuvantamiseen sen eliminoituessa 89 prosenttisesti positroniemissiolla puoliintumisajan ollessa 68 minuuttia (Loimaala, Mäenpää, Lipponen, Schildt, Kämäräinen, Karhumäki ja Ahonen 2014a). Puoliintumisaika on se aika jonka kuluessa radioaktiivisuuden intensiteetti on puoliintunut alkuperäisestä (Young 2015). Radiolääkkeen valmistus on aikaa vievä sekä monivaiheinen prosessi, jossa peptidi leimataan generaattorista saatavalla Ga-68:lla. Sairaala-apteekin alaisena tapahtuvan radiolääkkeen valmistamisessa on noudatettava kaikkia viranomaismääräyksiä sekä yleisiä steriiliin lääkevalmistuksen GMP-ohjeita. (Loimaala ym. 2014a.) Good Manufacturing Practice (GMP), lääkevalmistuksen hyvät tuotantotavat, EU:ssa tätä valvotaan lainsäädännön turvin. Oleellisena osana siihen sisältyvät tarkastus- ja valvontatulosten hyväksyminen vastavuoroisesti. Vapaaehtoiseen yhteistyöhön perustuva EU:n ulkopuolisten maiden lääkevalvontaviranomaisten globaalinen Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme:n (PIC/S) päämääränä ovat yhtenäiset lääkkeiden hyvien tuotantotapojen GMP vaatimukset ja tarkastusmenettelyt. (Pelkonen 2013.) Radiolääke valmistetaan puhtausvaatimukset ja normaalit farmaseuttiset tekijät täyttävässä tilassa huomioiden työntekijöiden säteilysuojelulliset seikat. (Sovijärvi ym. 2003, 30.)



KUVA 6.  $^{68}\text{Ga}$  -DOTA peptidien molekyylikaaviot. (Velikyan 2014.)

Sen lisäksi, mitä kappaleessa 5 on kerrottu neuroendokriinisten kasvainten kuvantamisesta, voidaan vastauksena toiseen tutkimuskysymykseen esittää näiden kasvainten kuvantaminen positroniemissiotomografialla Gallium-68:sta johdettuja DOTA-merkkiaineita hyödyntäen seuraavasti.

$^{68}\text{Ga}$  -DOTA peptidien käyttöönotto kuvantamisessa NET-kasvainten diagnosoimiseksi on suoraan vaikuttanut taudin kliiniseen hoitoon.  $^{68}\text{Ga}$  -DOTA-TOC, -NOC ja -TATE yhdisteiden on raportoitu olevan tarkkoja hyvin erilaistuneiden NET-vaurioiden paikantamisessa. NET-kasvainten kuvantaminen  $^{68}\text{Ga}$  -DOTA peptideillä ei ainoastaan anna tarkkuutta pieniä kokoisten vaurioiden havaitsemiseksi, vaan sillä saadaan myös arvokasta tietoa ei-invasiivisesti kasvainsolujen reseptorin ekspressiokuvioista. Tämä on ratkaisevan tärkeää informaatiota määritettäessä sopivaa hoitotapaa. Radionuklidi Ga-68:lla leimattujen somatostatiinireseptori agonististen merkkiaineiden käyttöönotto PET-kuvantamisessa on mullistanut NET-kasvainten diagnostiikkaa. (Ambrosini ym. 2011b.) Agonisti on lääkeaine tai elimistön oma välittäjäaine, joka reseptoriin sitoutuessaan aikaansaa sille ominaisen vasteen. Lääkeaineen ollessa agonistinen sen vaikutus on siis vastaavanlainen kuin elimistön omien aineiden. (Nurminen 2011, 50.) Potilaan kuvantamistutkimus tapahtuu yhdellä kuvauskerralla, ja kuvantaminen vie aikaa noin kaksi tuntia osastolle saapumisesta (Loimaala ym 2014a).  $^{68}\text{Ga}$  -DOTANOC tutkimuksessa potilaan saama sädeannos on keskimäärin 8 mSv (Ahonen ym. 2014). De Galiza Barrosan ym. (2016, 660–672) mukaan lyhytikäisen radionuklidi Ga-68:n myötä PET-kuvantaminen on entistä herkempää, tarkempaa sekä logistisesti ylivoimaista diagnostisen kuvan valmistuksessa nopeasti samana päivänä noin tunnin kuluttua injektioista.

### 8.3 Riskien arviointi, SWOT-analyysia käyttäen

SWOT eli Strengths, Weaknesses, Opportunities ja Threats tarkoittavat vahvuuksia, heikkouksia, mahdollisuuksia ja uhkia. Nelikenttä analyysin avulla voidaan arvioida oppimista sekä sen toimintaympäristöä. Suositeltavaa olisi, että se toteutettaisiin ennen varsinaisen projektin käynnistämistä. Tuloksia hyödyntämällä voidaan ohjata hanketta sekä identifioida sen kriittiset kohdat oppimisessa hyvien käytäntöjen kautta. (Opetushallitus 2017.)

Analyysimalli jaetaan sisäisiin ja ulkoihin tekijöihin. Sisäisiä tekijöitä ovat vahvuudet ja heikkoudet, jotka ovat tekijäkohtaisia ominaisuuksia, kuten aikaisempi kokemus tai kokemattomuus ja oma motivaatio. Ulkoihin tekijöihin lukeutuvat mahdollisuudet ja uhat. Niitä voivat olla uuden oppiminen ja käytettävissä olevat resurssit, kuten aika. (Opetushallitus 2017.)

SWOT-analyysi voi olla varsin subjektiivinen, kahden samoilla tiedoilla samasta toimintaympäristöstä olevien henkilöiden tulokset päätyvät äärimmäisen harvoin samaan analyysiin. Tuloksia tulisi hyödyntää lähinnä suuntaa antavina ohjeina eikä velvoittavina. Analyysin käyttökelpoisuus paranee mitä useammasta kriteeristä kukin osatekijä koostuu. (Opetushallitus 2017.)

TAULUKKO 4. SWOT-analyysi.

	Edistävät tavoitteiden saavuttamista	Haittaavat tavoitteiden saavuttamista
Sisäiset tekijät	<p style="text-align: center;"><b>VAHVUUDET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Moniammatilliset taustat</li> <li>• Elämäkokemus</li> <li>• Mielenkiinto</li> <li>• Halu kehittyä</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>HEIKKOUEDET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ajoittainen motivaation puute</li> <li>• Orientoituminen</li> <li>• Haastava ja laaja aihe</li> <li>• Aihealueen tarkka rajaus</li> <li>• Väsähtäminen</li> </ul>
Ulkoiset tekijät	<p style="text-align: center;"><b>MAHDOLLISUUDET</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mahdollisuus oppia uutta</li> <li>• Itsensä kehittäminen</li> <li>• Itsensä ylittäminen</li> <li>• Uusi ammatti</li> </ul>	<p style="text-align: center;"><b>UHAT</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aikataulun pettäminen</li> <li>• Sairastuminen</li> <li>• Mielenkiinnon lopahtaminen</li> <li>• Lähteiden löytäminen / yhteen sovittaminen</li> </ul>

## 9 POHDINTA

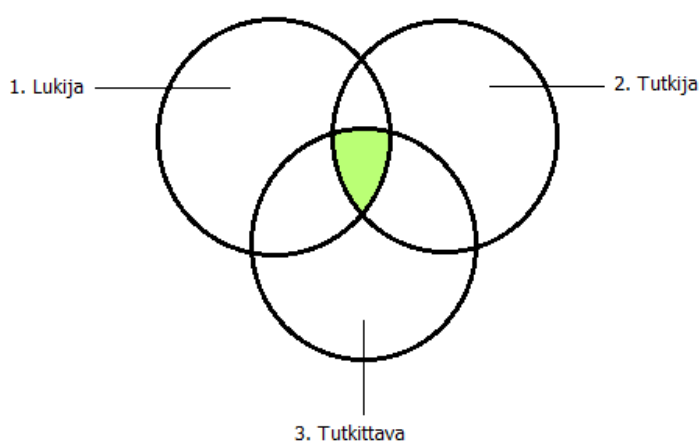
Tavoitteeksi opinnäytetyölle asetin alkuun, että se on hyväksytty Savonia-ammattikorkeakoulun kriteerien perusteella sekä hyvään arvosanaan pyrkivä. Idea isotooppilääketiedettä käsittelevään aiheeseen lähti ajatuksesta; potilas säteilee, ja tapahtumaa kuvataan ilman ulkopuolista säteilyä. Se on mielenkiintoista ja nurinkurista, sillä röntgensäteilyn absorptioon potilaassa perustuvalla ilmiöllä saadaan diagnostista informaatiota kaikilla (ultraäänitutkimukset pois lukien) muilla röntgenhoitajan ammatissa käytettävillä modaliteeteilla; säteilyä käytetään kuvaamiseen, eikä päinvastoin. Työstä tulikin alkuperäistä suunnitelmaa laajempi kuin olin ajatellut; aihe vei mennessään oman tiedonjannon kasvaessa sekä kirjallisen työn tekemiseen liittyvien taitojen kehittyessä. Toivoinkin useasti, että olisin aloittanut työni tekemisen aikaisemmin. Työ vei paljon aikaa, mutta työn edetessä koko ajan kasvava kiinnostus aihetta kohtaan toimikin motivoivana voimana, ja se kantoi läpi koko projektin. Löysin itsestäni uusia puolia työtä tehdessäni sekä opin valtavasti, niin kirjallisen työn toteuttamisesta, kuin valitsemastani työn aiheesta. Syvensin rutkasti isotooppilääketieteen osaamistani PET/TT-kuvantamistutkimusten, ja nopeasti puolittuvien radiolääkkeiden osalta historiallisessakin mielessä sekä opin uutta syövästä tautina. Kehityin huomattavasti viestinnässä ja tieteellisen tekstin tuottamisessa.

### 9.1 Luotettavuus ja eettisyys

Jotta tieteellinen tutkimus olisi luotettava, täytyy se tehdä hyvien tieteellisten käytäntöjen ja toimintatapojen mukaisesti. Raportointi, tulosten tallentaminen sekä esittäminen tulee tehdä tieteellisiä tutkimusmenetelmiä noudattaen ja kiinnittäen huomiota tarkkuuteen, rehellisyyteen ja huolellisuuteen. (Tutkimuseettinen neuvottelukunta 2012–2017.) Tutkimustyötä tehtäessä on vältettävä vilppiä, kuten plagiointia, harhaanjohtamista sekä toisten osuuksien vähättelemistä. Näihin seikkoihin on syytä kiinnittää huomioita alusta alkaen, jo ensimmäistä tutkimustehtävää kirjoitettaessa. (Hirsjärvi ym. 2003, 27–28.) Alkuperäistä lähdettä kertomatta tuotettu kirjallinen tuotos, jossa toisten työ ja ideat esitetään omana, sortuu plagiointiin. Usein plagiointi on tahatonta; tieteellisten viestintätaitojen keskiössä ovat tiedonhankinnan- ja hallinnantaidot, jotka osaamalla tieteelliseen vilppiin lankeaminen voidaan välttää. Harjoittelemalla tieteellistä kirjoittamista estetään plagiointiin sortuminen. (Jyväskylän yliopisto 2017.) Laitisen (2017-10-06) mukaan oman alan asiantuntijuuden kasvua keskeisesti tukevat tiedonhankinnan taitaminen sekä hyvien tieteellisten käytäntöjen hallitseminen. Näiden taitojen puutteellinen osaaminen tekee tieteellisen ajattelun kehittymisestä mahdotonta. Akateeminen asiantuntija taitaa opitun tiedon soveltamisen uuden tiedon luomisessa, joka onkin ensisijainen työelämätaito.

Tutkimuksen keskeisiä asioita ovat koostetun aineiston analyysi, tulkinta sekä johtopäätösten teko. Analyysivaiheessa selkiytyy millaisia vastauksia tutkimus ongelmiin saadaan. Aineiston analysointia voidaan tehdä usealla tavalla, karkeasti jaoteltuna analyysitapoja ovat selittämiseen tai ymmärtämiseen tähtäävät tavat. Päätelmien tekoa ja tilastollista analyysia käytetään selittämiseen pyrkivässä lähestymistavassa. Ymmärtämiseen tähtäävässä lähestymistavassa hyödynnetään usein päätelmien tekemisen lisäksi laadullista analyysia. Analyysitavan valinta tapahtuu periaatteella, jossa valitaan

tarpeita vastaava tapa, joka tuo parhaiten vastauksen tutkimustehtävään tai -ongelmaan. (Hirsjärvi, Remes ja Sajavaara 2009, 221.) Tulosten analysointi ei yksin riitä kertomaan tutkimustuloksia, tarkoituksen mukaista olisi laatia tuloksista synteesejä. Tutkimuksen pääseikat yhteen kokoava synteesi antaa selkeät vastaukset tutkimusongelmiin eli tutkimus sisältää yleiset abstrahoivat linjat. Laadittujen synteesien perusteella saadaan tutkimuksesta koottua johtopäätökset. Tutkija, tutkittava sekä tutkimustulosten tulkitsija hahmottavat tutkimusta tai jotain sen osaa kukin omalla tavallaan, eivätkä tulkinnat ole täysin yhteneviä. Faktatkin voivat synnyttää tulkintaan liittyviä erimielisyyksiä, koska emme havainnoi asioita samalla tavalla. Lisäksi tutkijan on tarkasteltava saatujen tulosten merkitystä tutkimusalueella sekä tutkimustulosten mahdollista laajempaakin vaikutusta. (Hirsjärvi, Remes ja Sajavaara 2009, 229–230.)



KUVA 7. Tulkintojen moninaisuus (Hirsjärvi ym. 2009 mukailten.)

Toteutin opinnäytetyöni näitä yksityiskohtia noudattaen, niin suunnittelu- kuin raportointivaiheessa, analyysin ja synteesin osalta sekä lähteiden merkitsemisessä. Keräsin aineistoa analyttisesti useita työpäiviä, ja kokosin opinnäytetyöni lukuisien lähteiden pohjalta. Analyysin ja synteesin tekeminen vaativat tarkkuutta lukuisien lähteiden johdosta. Tieteellisten käytäntöjen hallitseminen ja taitaminen kehittyivät merkittävästi projektin myötä. Opetusta taidoista on huomattavaa hyötyä tulevaisuudessa niin työelämässä kuin jatko-opintoja ajatellen. Valmis opinnäytetyö tarkastetaan plagioinnin varalta Turnitin tarkistusohjelmalla. Työllä ei ole pyritty taloudelliseen hyötyyn.

Tutkimusaiheen valinta itsessään on jo eettinen ratkaisu; valitako vai välttää muodikkaita aiheita, päätyäkö aiheeseen, jolla ei ole erityistä merkitystä, mutta olisi toteutettavissa vaivattomasti tai päinvastoin. Tiede luo modernia kehitystä yhteiskunnan ja tieteen sulautuessa toisiinsa. Samaan aikaan maailman globaali eriarvoisuus, sodat ja rikollisuus sekä ympäristökysymykset saavat mieltämään tieteen vastuuta näiden ongelmien selvittämisessä. Tieteellä on myös sosiaalieettinen velvollisuus. (Hirsjärvi ym. 2003, 25–26.)

Aiheeni valinta on ajankohtainen ja eettinen. PET-kuvantaminen kehittyi koko ajan uusien merkkiaineiden, kuvantamistekniikoiden ja lääketieteen eteenpäin menemisen myötä, lisäksi alan tulevaisuu-



den näkymät kehityksen saralla ovat valoisat. Eettisyys PET-kuvantamistutkimusten puolella lisääntyy turvallisempien radiomerkkiaineiden ja energiataloudellisempien tekniikoiden kehittymisen myötä. Ga-68-radiomerkkiaineiden mittavien etujen myötä PET/TT-kuvantamistutkimukset ovat tulevaisuudessa mahdollisia toteuttaa globaalisti, myös kehittymättömissä maissa.

## 9.2 Opinnäytetyöprosessi

Ammattikorkeakoulututkintoon johtavien opintojen sisältöön kuuluu opinnäytetyö. Radiografian ja sädehoidon koulutusohjelmaan sisältyvän opinnäytetyöprosessin tavoitteena on käytännön asiantuntijatehtäviin tarvittavien valmiuksien ja taitojen kehittäminen. Opinnäytetyöprosessin kautta opiskelija oppii etsimään, hyödyntämään sekä soveltamaan tieteellistä ja näyttöön perustuvaa tietoa. Lisäksi oma ammatillinen osaaminen syvenee opiskelijan valitsemalla aihealueella sekä kehittää asiantuntijuutta. (Savonia-ammattikorkeakoulu 2017.)

Syksyllä 2016 opinnäytetyöpajoihin osallistumalla tapahtui lopullinen aiheen valinta opinnäytetyölle. Varsinaisen opinnäytetyön tekeminen alkoi kuitenkin keväällä 2017, ja toden teolla syksyllä työsuunnitelman teolla. Opinnäytetyön tarkoitus, tavoitteet ja aiheen teoria kiteytyivät lokakuun lopulla valmistuneessa työsuunnitelmassa ohjaavan opettajan ja opponentin antamien palautteiden avulla. Ohjaus- ja hankkeistamissopimus tehtiin, kun työsuunnitelma oli hyväksytty. Tämän jälkeen opinnäytetyön tekeminen eteni raportointi- ja analyysivaiheeseen. Kypsyysnäyte kirjoitettiin ja valmis opinnäytetyö esitettiin seminaarissa joulukuussa 2017.

Riippumatta siitä, tekeekö opinnäytetyön yksin, parityönä tai muunlaisena projektina, on aihe rajattava. Ammattikorkeakoulun opinnäytetyöllä vastataan melko kattavasti 1-3 tutkimuskysymykseen, jotka ovat selkeästi rajattuja. Prosessi käynnistyy aiheen valinnasta, ja siihen tiivistä liittyvästä rajauksesta. (Hakala 1998.)

Opinnäytetyötä viitoittivat seuraavat tutkimuskysymykset, joihin haluttiin kirjallisuuskatsauksella etsiä vastauksia: Kuinka radionuklidi Gallium-68:a tuotetaan isotooppigeneraattorilla, ja kuinka Ga-68-radiomerkkiaineita valmistetaan? Kuinka neuroendokriinisten kasvainten kuvantaminen tapahtuu positroniemissiotomografialla radiomerkkiaineita hyödyntäen? Radiografian ja sädehoidon ammattilaisena halusin tuoda työssä esille myös tärkeitä säteilysuojellisia näkökohtia. Ahkerointi tuotti tulosta, ja oikein kohdistettujen hakusanojen avulla löytyikin kattavia vastauksia tutkimuskysymyksiin. Työn tekeminen herätti myös paljon uusia kysymyksiä; nälkä kasvoi syödessä.

Tutkimuskysymysten asettaminen työlleni oli haastavaa, jottei niistä tulisi liian väljiä. Mielestäni onnistuin lopulta erinomaisesti, ja sainkin aikaan sellaiset kysymykset, joiden ympärille työstin kokonaisuutena hyvän ja kattavan opinnäytetyön. Aineiston kokoamisen sekä valinnan kannalta tutkimuskysymysten käyttäminen on erittäin tärkeää, jotta työ pysyy suunniteltuna kokonaisuutena, ja niihin täytyykin sitoutua alusta saakka. Yksityiskohtaisten hakusanojen valinta oli alkuun haastavaa teetäen paljon työtä ja turhaa hakemista. Käytin työssäni erittäin paljon kansainvälisiä lähteitä, se toi

omat haasteensa työn tekemiselle. Työn edetessä raportointivaiheeseen tiedonhaku eri tietokannoista helpottui spesifistisempien hakusanojen löytämisen sekä eri tietokantojen käyttämisen helpotumisen myötä. Välillä aineiston löytäminen oli sattumankauppaakin. Myös oman tietotaidon karttaminen mittavan kirjallisen projektin tekemiseen kasvoi työn edetessä, ja työ vei mennessään. Tutkimuskysymysten mielessä pitäminen esti aiheen rönsyilyn, vaikka välillä olisi ollut polttava tarve kirjoittaa hieman tutkimuskysymyksiä sivuten. Analyysi- ja synteisivaiheen vaatima työmäärä yllätti, kyseisten työvaiheiden tärkeys on täysin ymmärrettävissä tulosten tulkinnan näkökulmasta.

Säteilysuojelullisten näkökohtien merkitystä ei mielestäni voi vähätellä röntgenhoitajan ammatissa. Röntgenhoitaja törmää säteilysuojelullisiin seikkoihin työssään päivittäin työskentelipä hän millä modaliteetilla tahansa. Siksi halusin opinnäytetyössäni tuoda esille säteilysuojelun ydinkohtia isotooppi-tutkimuksesta; radiomerkkiaineen valmistusprosessin, kuin itse kuvantamistutkimuksen osalta huomioiden yleisiä ja rakenteellisia keinoja. Lisäksi halusin tuoda esille keskiverto suomalaisen saaman vuotuisen sädeannoksen, sillä monelle se on yllättävää.

Suunnitteluvaiheessa tekemäni SWOT-analyysin avulla kartoitin työn tekemiseen liittyviä vahvuuksia ja heikkouksia, ne myös viitoittivat projektiani alusta loppuun. Uhkakuvat, joihin pystyin itse suoraan vaikuttamaan, kuten monipuolisten lähteiden löytäminen ja niiden avulla tuotoksen tekeminen, kääntyivät voitoksi asiaan paneutumisen, sitkeyden sekä runsaan ajan käytön myötä. Mielenkiinto ja kehittymisen halu kantoivat opinnäytetyön tekemisessä, vaikka aihe oli laaja, aikataulu tiukka ja väsähtäminenkin uhkasi. Olin perehtynyt hyvin opinnäytetyöprosessiin, ja tiesin mitä missäkin vaiheessa kuului tehdä. Sain opastusta ja tukea ohjaavalta opettajalta sekä opponentilta aina tarvittaessa koko projektin ajan. Uskon, että elämäkokemus, halu kehittyä sekä uuteen ammattiin valmistuminen toimivat kantavana voimana koko prosessin ajan. Kehityin kaikilla työhön liittyvillä eri osa-alueilla, löysin itsestäni uusia puolia sekä koin onnistumisen iloa.

Potilaan erilaisten taustojen, elämäntilanteiden ja näkemysten kunnioittaminen ovat lähtökohtia radiografia- ja sädehoitotyölle, joka on potilaslähtöistä sekä ihmisarvoista elämää kunnioittavaa. Toiminta käsittää röntgen-, isotooppi-, ultraääni ja magneettitutkimukset, ja niihin liittyvät toimenpiteet sekä kokonaisvaltaisen hoidon sisäisessä ja ulkoisessa sädehoidoissa. Ammatin eettiset periaatteet ja lainsäädännöt ohjaavat radiografia- ja sädehoitotyötä. Päätökset potilaan säteilylle altistavasta toimenpiteestä tehdään potilaan, lääkärin ja/tai fyysikon kanssa yhteisymmärryksessä. Potilaan turvallisuudesta kuvantamistutkimuksissa tai sädehoidossa sekä niihin liittyvissä toimenpiteissä vastaa omalta osaltaan röntgenhoitaja. Lisäksi terveydenhuollon henkilöstöltä edellytetään perusvalmiuksia normaaliajan poikkeusoloissa ja erikoistilanteissa toimimiselle. Ammatillisena toimiminen terveydenhuollossa vaatii monitieteistä, laajaa ja alati uusiutuvaa tietoperustaa ja käytännön osaamista sekä sosiaalisten taitojen ja vuorovaikutustaitojen hallintaa. Avainasemassa ovat tieteelliseen näyttöön ja tietoon perustuva toiminta sekä tutkimus- ja kehittämisosaaminen, joita tarvitaan ammatillisen toiminnan edistämiseksi. Moniammatillisessa työyhteisössä toimimisen edellytyksiä ovat oman ammattiympäristön hallinta, lähiammattien ymmärtäminen sekä työelämän pelisääntöjen taitaminen laadukkaasti työn toteutumiseksi. Väestön koulutustason parantuessa, teknologian kehitty-

essä ja työelämän muuttuessa oman alan asiantuntijuuden merkitys korostuu. Oman alan erityisasiantuntijuus, ja sen kehittyminen yhteisöasiantuntijuudeksi perustuvat moniammatilliseen toimintaan liittyviin kehittämistarpeisiin. (Opetusministeriö 2006.)

Yksilötyönä toteutettu opinnäytetyö oli ensimmäinen laaja kirjallinen projektini. Sen myötä olen oppinut kirjallisen työn prosessia, itsenäistä työskentelyä, suunnitelman tekemistä sekä sen mukaisesti etenemistä, lähdekriittisyyttä ja lähteiden käyttöä aineiston kokoamiseksi sekä aineiston analysointia. Aiheen vaativuus edellytti syvällistä paneutumista ja kurinalaisuutta, oppimisprosessi jatkuikin läpi koko työn. Ammatillinen osaamisalueeni isotooppilääketieteen saralla kasvoi merkittävästi.

Kirjallisuuskatsauksen perusteella sain huomata, että Gallium-68 leimattujen somatostatiinianalogien edut neuroendokriinisten kasvainten PET-kuvantamisessa ovat sen tuoma herkkyys, spesifisyys, nopeus, kustannustehokkuus, käytön helppous ja yleistyminen sekä niiden nopea puoliintumisaika. Isotooppikuvantamien on potilaalle helppoa ja kivutonta sekä tärkeä seikka on myös, että käytettäessä Ga-68-pohjaisia radiomerkkiaineita potilaan saama säderasitus jää vähäiseksi. Ga-68-merkkiaineiden valikoima ja käyttöindikaatiot tulevat jatkossa kasvamaan merkittävästi sen suhteellisen helpon tuotamisen sekä edullisuuden myötä. Tulevaisuudessa Ga-68:sta johdettujen radiomerkkiaineiden avulla diagnostillinen PET-kuvantaminen on mahdollista toteuttaa myös niissä maissa, missä ei ole resursseja syklotronilla tuotettuihin radiomerkkiaineisiin. Lisäksi kehitteillä olevat Ga-68-radiomerkkiaineet tulevat syrjäyttämään joitakin tällä hetkellä käytössä olevia merkkiaineita. Ga-68-merkkiaineiden käyttöindikaatiot lisääntyvät tulevaisuudessa tulehdusten ja infektioiden diagnosoinnissa sekä PET/MK-tutkimusten puolella. Syvensin osaamistani PET-kuvantamisen saralla; aina indikaatioista laitteiden toimintaperiaatteisiin sekä radiolääkkeiden valmistusprosessiin. Lisäksi opin syövästä sairautena, eritoten neuroendokriinisistä syövästä. Säteilysuojelliset näkökohdat syvenivät myös prosessin myötä. Paljon informaatiota antavat isotooppitutkimukset ovat oma maailmansa, ja isotooppilääketiede avautuikin entistä mielenkiintoisempana sekä erittäin monipuolisena modaaliteettina röntgenhoitajan näkökulmasta.

### 9.3 Jatkotutkimusaiheita

Jatkotutkimusaiheeksi esitän PET/MK (Positron Emission Tomography / Magneettikuvantaminen) eli PET-MRI eli Positron Emission Tomography / Magnetic Resonance Imaging tutkimuksia käsittelevää aiheita. Törmäsin omaa työtäni tehdessä ko. aiheeseen, ja se vaikutti äärimmäisen mielenkiintoiselta, aihealueen ollessa vielä aika tuorekin. Röntgenhoitajan näkökulmasta merkitykselliseksi PET/MK:n tekee magneettikuvauksella saatava pehmytkudosten erottelukyvyn erinomaisuus sekä säderasituksen puuttuminen PET/MK:sta, jota kautta lasten ja nuorten kuvantaminen olisi sädeturvallisempaa.

Kliinisessä kuvantamisessa pelkän PET-kuvantamisen korvasi ensin PET-TT. Onkologisessa fuusiokuvantamisessa seuraava mahdollisuus on PET- ja magneettikuvauksen yhdistävällä menetelmällä, PET-MK:lla. Haasteita laitteen kehitystyössä on ollut attenuaatiokorjauksen sisällyttäminen magneettikuvaukseen sekä PET:n toiminta magneettikentässä. Vaikka PET-MK:n kehittäminen alkoi ennen

PET-TT:a, tarvittiin kuitenkin 20 vuoden kehitystyö, ennen kuin laite saatiin kliiniseen käyttöön. Vuonna 2010 otettiin käyttöön ensimmäinen koko kehon kuvantamiseen suunniteltu PET/MK yhdistelmälaite. Pohjoismaiden ensimmäisen ko. laitteen sai käyttöönsä Turun valtakunnallinen PET-keskus talvella 2012. Laitteita on tällä hetkellä koko maailmassa vain kymmeniä. Yhä laajeneva merkkiainevalikoima PET-kuvantamisessa sekä funktionaalinen magneettikuvaus tarjoavat kiinnostavan yhdistelmän. Mikä onkaan PET/MK:n tulevaisuus? (Kajander, Kauhanen, Ristamäki ja Seppänen 2013.)

Lisäksi ehdotan jatkotutkimusta kehittyvien Ga-68-pohjaisen radiomerkkiaineiden käytöstä tulehdusten ja infektioiden diagnosoinnissa hybridikuvantamista hyödyntäen. Oma tutkimusta tehdessäni sain huomata Ga-68-radiomerkkiaineiden mittavat hyödyt. Uskonkin, että Ga-68-merkkiaineilla on tulevaisuudessa iso sekä merkittävä rooli radiomerkkiaineiden laajassa kirjossa sekä erilaisten tautien diagnostiikassa.

PET/TT ja PET/MK -hybridikuvantamisiin liittyvien hyötyjen myötä PET-radiolääkkeiden kehittäminen on ehdottoman tärkeää. Ga-68-pohjaisten merkkiaineiden edut ovat erityisen merkittäviä, huomioitaessa niiden vuotuinen saatavuus yhdestä generaattorista, kustannustehokkuus sekä leimaamisen suhteellinen helppous. Viime vuosina Ga-68-pohjaisten radiomerkkiaineiden kehittyminen on syystäkin kasvanut mittavasti niiden tarjoamien monipuolisten mahdollisuuksien ansiosta infektioiden ja tulehduksien kuvantamisessa. (Voster, Maes, Van De Wiele ja Sathekge 2016, 436–447.)

## LÄHTEET JA TUOTETUT AINEISTOT

ALBANUSA D.R., APITZSCH J., ERDEM Z., ERDEM, O., VERBURG F.F., BEHRENDT F.M., MOTTAGHY F.M. ja HEINZEL A. 2015. European Journal of Radiology. Clinical value of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE-PET/CT compared to stand-alone contrast enhanced CT for the detection of extra-hepatic metastases in patients with neuroendocrine tumours (NET). Conclusion. [verkkojulkaisu]. Volume 84. Issue 10. Pages 1866–1872. [Viitattu 2017-11-04.] Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0720048X15300310>

AMBROSINI, Valentina, CAMPANA, Davide, TOMASSETTI, Paola, GRASSETTO, Gaia, RUBELLO, Domenico ja FANTI Stefano 2011a. European Journal of Radiology. PET/CT with <sup>68</sup>Gallium-DOTA-peptides in NET: An over-view. Abstract. [verkkojulkaisu]. Volume 80. Issue 2. Pages e116-e119. [Viitattu 2017-11-04]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0720048X1000361X>

AMBROSINI, Valentina, CAMPANA, Davide, TOMASSETTI, Paola, GRASSETTO, Gaia, RUBELLO, Domenico ja FANTI Stefano 2011b. European Journal of Radiology. PET/CT with <sup>68</sup>Gallium-DOTA-peptides in NET: An over-view. 6. Conclusions. [verkkojulkaisu]. Volume 80. Issue 2. Pages e116-e119. [Viitattu 2017-11-04]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0720048X1000361X>

ARORA, Abishek ja BHAGAT, Neeta 2016. NCBI. US National Library of Medicine. Insight into the Molecular Imaging of Alzheimer's Disease. 3. Positron Emission Tomography (PET) in AD. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-04]. Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.savonia.fi/pmc/articles/PMC4736963/>

BAILEY Dale L. 2004. Historical Development of Functional In Vivo Studies Using Positron-emitting Tracers. Introduction. Julkaisussa: VALK, Peter E., BAILEY, Dale L., TOWNSEND, David W. ja MAISEY, Michael N. Positron Emission Tomography. Basic Science and Clinical Practice. London, Berlin, Heidelberg, New York, Hong Kong, Milan, Paris, Tokyo: 3<sup>rd</sup> printing. Springer, 3.

BANERJEE, S.R. ja POMPER M.G. 2013. NCBI. US National Library of Medicine. National Institutes of Health. Clinical Applications of Gallium-68. Abstract. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-10-01]. Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3664132/>

BAUM, Richard P. ja KULKARNI Harshad R. 2012. THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. THERANOSTICS OF NETs. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-04]. Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.savonia.fi/pmc/articles/PMC3360197/>

BERGSTRÖM, Kim 2015. HUS kuvantaminen. Radioaktiivisten lääkkeiden laadunvarmistus. Stuk. Documents. [verkkojulkaisu]. s. 12. [Viitattu 2017-11-05]. Saatavissa: [https://www.stuk.fi/documents/12547/1313128/Bergstrom\\_Kim\\_Radioaktiivisten\\_laakkeiden\\_laadunvarmistus-ISO2015.pdf/55660892-c3b7-4505-8442-1a56212c3484](https://www.stuk.fi/documents/12547/1313128/Bergstrom_Kim_Radioaktiivisten_laakkeiden_laadunvarmistus-ISO2015.pdf/55660892-c3b7-4505-8442-1a56212c3484)

BERGSTRÖM, Kim ja NÅGREN, Kjell 2003. Radiolääkkeet. Julkaisussa: Kliininen fysiologia ja iso-tooppi-lääketiede. SOVIJÄRVI, Anssi, AHONEN, Aapo, HARTIALA, Jaakko, LÄNSIMIES, Esko, SAVO-LAINEN, Sauli, TURJANMAA, Väinö ja VANNINEN, Esko. Helsinki: Duodecim. 29–40.

BONNET, J. 2010. Filtration & Separation. Pharmaceuticals: Ensuring a supply of pyrogen-free water. Pyrogens - what are they? [verkkojulkaisu]. Volume 47. Issue 4. Pages 28–29. [Viitattu 2017-10-25]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0015188210701646>

BOSTRÖM, Peter J. 2015. Eturauhasen sairaudet. Ennaltaehkäisy, tutkimukset ja hoito. Miehen lantion anatomia ja sen toiminta. Helsinki: Tammi.

BREEMAN Wouter A.P., DE BLOIS, Erik, CHAN, Ho Sze, KONIJNENBERG, Mark, KWEKKEBOOM, Dik J. ja KRENNING, Erik P. 2011. Seminars in Nuclear Medicine. 68Ga-labeled DOTA-Peptides and 68Ga-labeled Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography: Current Status of Research, Clinical Applications, and Future Perspectives. [Verkkojulkaisu]. Volume 41. Issue 4. Pages 314–321. [Viitattu 2017-11-13]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0001299811000304>

CAMBIOLI S., AMBROSINI V., MORIGI J.J., TABACCHI E. ja FANTI S. 2013. Médecine Nucléaire. 68Ga-labelled peptides for diagnosis of neuroendocrine tumours. Les peptides marqués au 68Ga dans le diagnostic des tumeurs neuro-endocrines. Abstract. [verkkojulkaisu]. Volume 37. Issue 3. Pages 66–70. [Viitattu 2017-11-12]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S092812581300034X>

DE GALIZA BARBOSA, F. DELSO, G., TER VOERT, E.E.G.W., HUELLNER, M.W., HERRMANN, K. ja VEIT-HAIBACH, P. 2016a. Clinical Radiology. Multi-technique hybrid imaging in PET/CT and PET/MR: what does the future hold? Conclusion. [Verkkojulkaisu]. Volume 71. Issue 7. Pages 660–672. [Viitattu 2017-10-14]. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.03.013>

DE GALIZA BARBOSA, F. DELSO, G., TER VOERT, E.E.G.W., HUELLNER, M.W., HERRMANN, K. ja VEIT-HAIBACH, P. 2016b. Clinical Radiology. Multi-technique hybrid imaging in PET/CT and PET/MR: what does the future hold? Neuroendocrine tumours. [Verkkojulkaisu]. Volume 71. Issue 7. Pages 660–672. [Viitattu 2017-10-14]. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.03.013>

DEL GUERRA, Alberto, BARDIES, Manuel, BELCARIA, Nicola, CARUANAC, Carmen J., CHRISTOFIDES, Stelios, ERBA, Paola, GORI, Cesare, LASSMANN, Michael, NOWAK LONSDALE, Markus, SATTLER, Bernhard ja WADDINGTON, Wendy. 2013. *Physica Medica*. Curriculum for education and training of Medical Physicists in Nuclear Medicine: Recommendations from the EANM Physics Committee, the EANM Dosimetry Committee and EFOMP. [verkkojulkaisu]. Volume 29. Issue 2. Pages 139–162. [Viitattu 2017-10-26]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S1120179712000634>

DUDCZAK, Robert ja TRAUB-WEIDINGER, Tatjana 2010. *European Journal of Radiology*. PET and PET/CT in endocrine tumours. 2. Neuroendocrine tumors (NETs)—carcinoids, GEP tumours. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-19]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0720048X09006937>

DUODECIM TERVEYSKIRJASTO 2017. Lääketieteellinen sanasto. Etusivu. Adenerginen. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-13]. Saatavissa: [http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=Ilt00027](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=Ilt00027)

ENZLER, Thomas ja FOJO, Tito 2017. *Seminars in Oncology*. Long-acting somatostatin analogues in the treatment of unresectable/metastatic neuroendocrine tumors. Abstract. [verkkojulkaisu]. Volume 44. Issue 2. Pages 141–156. [Viitattu 2017-10-12]. Saatavissa: <https://doi.org/10.1053/j.seminonc.2017.07.001>

FAHEY, F.H., GOODKIND A., TREVES, T. ja GRANT, F.D. 2016. *Journal of Radiology Nursing*. Nuclear Medicine and Radiation Protection. Introduction-What is nuclear medicine? [verkkojulkaisu]. Volume 35. Issue 1. Pages 5–11. [Viitattu 2017-10-02]. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.jradnu.2015.12.005>

GREEN, Mark A., MATHIAS, Carla J. ja FLETCHER, James W. 2016. *Applied Radiation and Isotopes*. Experience in production of <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC for clinical use under an Expanded Access IND. 3. Results and discussion. [verkkojulkaisu]. Volume 116. Pages 63–68. [Viitattu 2017-10-07]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0969804316303736>

HAKALA, Juha T. 1998. Opinnäytetyö luovasti. Kehittämisen ja tutkimustyön opas. Aihepiiri on rajattava. s. 39–40. Gaudeamus. Tampere: Tammer-paino Oy.

HAKAMA, Matti, MALILA, Nea, RANTANEN, Matti ja PITKÄNIEMI, Janne 2017. Geenin periytyvyys ja syövän perimä. Kirjeitä ja mielipiteitä. *Duodecim* 2017. [digilehti]. Vol.133. no.10. s. 964–965. [Viitattu 2017-09-28]. Saatavissa: <http://www.duodecimlehti.fi.ezproxy.savonia.fi/api/pdf/duo13707>

HARTIKAINEN, J. 2014. Sydänsairaudet. Äkillinen hengenahdistus. Sydänperäisen hengenahdistuksen synty. *Duodecim* [digilehti]. Syd00093 (010.045). [Viitattu 2017-09-11]. Saatavissa: [http://www.ebm-guidelines.com/dtk/syd/avaa?p\\_artikkeli=syd00093](http://www.ebm-guidelines.com/dtk/syd/avaa?p_artikkeli=syd00093)

HIRSJÄRVI, Sirkka, REMES Pirkko ja SAJAVAARA, Paula 2003. Tutki ja kirjoita. 11. Painos. Helsinki: Tammi.

HIRSJÄRVI, Sirkka, REMES Pirkko ja SAJAVAARA, Paula 2009. Tutki ja kirjoita. 15. Painos. Helsinki: Tammi.

HUS KUVANTAMINEN 2016. Tutkimusohjekirja. Kromaffiinikudoksen/adrenergisen kudoksen gammakuvaus (MIBG) (BC5AN). Indikaatiot. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-13]. Saatavissa: <https://huslab.fi/ohjekirja/7620.html>

JOENSUU, Heikki, ROBERTS, Peter J, KELLOKUMPU-LEHTINEN, Pirkko-Liisa, JYRKKIÖ, Sirkku, KOURI, Mauri ja TEPPÖ, Lyly (toim.) 2013. Syöpätaudit. 5. painos. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

JURVELIN, S. Jukka 2005a. Radiologiset kuvantamismenetelmät. Radiologisen kuvantamisen fysiikka ja tekniikka sekä varjoaineet. Julkaisussa: Radiologia. SOIMAKALLIO, Seppo, KIVISAARI, Leena, MANNINEN, Hannu, SVEDSTRÖM, Erkki ja TERVONEN, Osmo (toim.). Radiologia. Helsinki: WSOY. 43-44

JURVELIN, S. Jukka 2005b. Röntgenkuvaus. Radiologiset kuvantamismenetelmät. Radiologisen kuvantamisen fysiikka ja tekniikka sekä varjoaineet. Julkaisussa: Radiologia. SOIMAKALLIO, Seppo, KIVISAARI, Leena, MANNINEN, Hannu, SVEDSTRÖM, Erkki ja TERVONEN, Osmo (toim.). Radiologia. Helsinki: WSOY. 32-33

JURVELIN, S. Jukka 2005c. Aineen ja energian vuorovaikutukset. Radiologiset kuvantamismenetelmät. Radiologisen kuvantamisen fysiikka ja tekniikka sekä varjoaineet. Julkaisussa: Radiologia. SOIMAKALLIO, Seppo, KIVISAARI, Leena, MANNINEN, Hannu, SVEDSTRÖM, Erkki ja TERVONEN, Osmo (toim.). Radiologia. Helsinki: WSOY. 19-21

JURVELIN, S. Jukka 2005d. Isotooppikuvaus. Gammakamera. Julkaisussa: Radiologia. SOIMAKALLIO, Seppo, KIVISAARI, Leena, MANNINEN, Hannu, SVEDSTRÖM, Erkki ja TERVONEN, Osmo (toim.). Radiologia. Helsinki: WSOY. 1-3

JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO 2015. Koppa. Etusivu. Avoimet. Humanistis-yhteiskuntatieteellinen tiedekunta. Menetelmäpolkuja humanisteille. Menetelmäpolku. Tutkimusstrategiat. Narratiivinen tutkimus. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-25] Saatavissa: <https://koppa.jyu.fi/avoimet/hum/menetelmapolkuja/menetelmapolku/tutkimusstrategiat/narratiivinen-tutkimus>



JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO 2017. Koppa. Etusivu. Avoimet. Yliopiston kirjasto. Kirjastotuutori. 3. Tallenna lähteet ja viittaa oikein. Älä sorru tieteelliseen vilppiin. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-24]. Saatavissa: <https://koppa.jyu.fi/avoimet/kirjasto/kirjastotuutori/lahteet-hallintaan/ala-plagioi/ala-plagioi>

KAJANDER, Sami, KAUFANEN, Salla, RISTAMÄKI, Raija ja SEPPÄNEN, Marko 2013. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. Positroniemissiotomografian ja magneettikuvauksen yhdistelmällä tarkkuutta onkologiseen kuvantamiseen? Pääkirjoitus. [digilehti]. Numero 24. [Viitattu 2017-11-11]. Saatavissa: <http://duodecimlehti.fi.ezproxy.savonia.fi/duo11420>

KANKURI, E. 2013. Farmakodynamiikka. Kohteen tunnistamisen jälkeen – miten lääkeaineiden sitoutuminen voidaan selvittää? [verkkojulkaisu]. s.2. Dia 3. [Viitattu 2017-11-04]. Saatavissa: [https://helda.helsinki.fi/dikk/bitstream/handle/2455/139379/Farmakodynamiikka\\_14.10.2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://helda.helsinki.fi/dikk/bitstream/handle/2455/139379/Farmakodynamiikka_14.10.2013.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

KANKURI-TAMMILEHTO, Minna ja SCHLEUTKER, Johanna 2017. Duodecim aikakauskirja. Geneettinen alttius syöväälle. Syöpäalttiuteen liittyvät geenit. [verkkojulkaisu]. Numero 19. [Viitattu 2017-11-29]. Saatavissa: <http://duodecimlehti.fi.ezproxy.savonia.fi/lehti/2017/19/duo13943>

KARJALAINEN, Pasi 2015. Itä-Suomen yliopiston professori. [Luento]. Kuopio: Savonia-ammattikorkeakoulu. Terveysala.

KAUPPILA, Esa, KUIKKA, Jyrki, SOHLBERG, Antti ja VANNINEN Esko 2004b. Suomen lääkärilehti 2004. Katsausartikkeli. Mitä isotooppikuvantaminen on? Kuvauslaitteet. [digilehti]. Vsk 59. [Viitattu 2017-10-14]. Saatavissa: <http://www.laakarilehti.fi.ezproxy.savonia.fi/pdf/2004/SLL32004-159.pdf>

KEMPPAINEN, Jukka 2014. Merkkiaineella on väliä endokriinisten kasvainten PET-TT-kuvantamisessa. Ajassa-Pääkirjoitus. Lääkärilehti. [digilehti]. s. 852 – 853. [Viitattu 2017-10-06]. Saatavissa: <http://www.laakarilehti.fi.ezproxy.savonia.fi/ajassa/paakirjoitukset/merkkiaineella-on-valia-endokriinisten-kasvainten-pet-tt-kuvantamisessa/>

KORPELA, Helinä 2004. Isotooppilääketiede. Radiolääkkeet 3.5. Radiolääkkeiden laaduntarkkailu. Stuk. Säteilyn käyttö. [verkkojulkaisu]. s. 233–234. [Viitattu 2017-11-04]. Saatavissa: [http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/125306/kirja3\\_3.pdf?sequence=1](http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/125306/kirja3_3.pdf?sequence=1)

LAITINEN, Mirja 2017. Tiedonhankinnan ja -hallinnan taidot varmistavat akateemista kasvua. [verkkojulkaisu]. Jyväskylän yliopisto. Pääsivu. Blogit. Tiedeblogi. [Viitattu 2017-11-24]. Saatavissa: <https://www.jyu.fi/fi/blogit/tiedeblogi/laitinen>

LANGNER, J. 2003. Development of a Parallel Computing Optimized Head Movement Correction Method in Positron-Emission-Tomography. Submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree "Master of Computer Science". Chapter 1. Positron-Emission-Tomography. 1.3 Quality Limitations. University of Applied Sciences. Dresden Department of Computer Science. Pro gradu - tutkielma. [digikuva]. [Viitattu 2017-11-23]. Saatavissa: [https://jens-maus.de/ftp/langner\\_msct-hesis.pdf](https://jens-maus.de/ftp/langner_msct-hesis.pdf)

LE HERON, John, PADOVANI Renato, SMITH, Ian ja CZARWINSKI, Renate 2010a. European Journal of Radiology. Radiation protection of medical staff. 5. Conclusions. [verkkojulkaisu]. Volume 76. Issue 1. Pages 20–23. [Viitattu 2017-11-01]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0720048X10003098>

LE HERON, John, PADOVANI Renato, SMITH, Ian ja CZARWINSKI, Renate 2010b. European Journal of Radiology. Radiation protection of medical staff. 2.1. Working at some distance from the patient. [verkkojulkaisu]. Volume 76. Issue 1. Pages 20–23. [Viitattu 2017-11-01]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0720048X10003098>

LOIMAALA, A., MÄENPÄÄ, H., LIPPONEN, T., SCHILDT, J., KÄMÄRÄINEN, E-L., KARHUMÄKI, L. ja AHONEN, A. 2014a. Somatostatiinireseptoreiden PET-TT-kuvaus Ga-DOTA-peptideillä parantaa neuro-endokriinisten kasvainten diagnostiikkaa. 68Ga-DOTA-merkkiaineen valmistusprosessi. [digilehti]. Numero 19. 1931-8. [Viitattu 2017-11-03]. Saatavissa: <http://duodecimlehti.fi.ezproxy.savonia.fi/lehti/2014/19/duo11859>

LOIMAALA, A., MÄENPÄÄ, H., LIPPONEN, T., SCHILDT, J., KÄMÄRÄINEN, E-L., KARHUMÄKI, L. ja AHONEN, A. 2014b. Somatostatiinireseptoreiden PET-TT-kuvaus 68Ga-DOTA-peptideillä parantaa neuroendokriinisten kasvainten diagnostiikkaa. Duodecim. [digilehti]. 130, 1932-8. [Viitattu 2017-10-05]. Saatavissa: <http://www.terveysportti.fi.ezproxy.savonia.fi/xmedia/duo/duo11859.pdf>

MAP MEDICAL TECHNOLOGIES 2017. Radiolääkkeet. Octreoscan™ (111In). [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-04.]. Saatavissa: <http://www.mapmedical.fi/cms/fi/tuotteet/octreoscan-111in>

MINN, Heikki 2006. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. Positroniemissiotomografia kasvaindiagnoosissa - saadaanko odotuksille katetta? PET:n oikea käyttö on kustannustehokasta. Pääkirjoitus. [digilehti]. Numero 16. [Viitattu 2017-11-11]. Saatavissa: <http://duodecimlehti.fi.ezproxy.savonia.fi/duo95936>

NURMINEN, Marja-Leena 2011. Lääkehoidon ABC. 5. Lääkeaineiden vaikutukset elimistössä. Lääkeaineiden vaikutusmekanismeista. 12.–13. painos. Helsinki: WSOYpro Oy.

OJALEHTO, Maaret, TIKKAKOSKI, Tapani ja SINILUOTO, Topi 2001. Lääketieteellinen aikakauskirja Duodecim. Kaulan ja ohimoluun paraganglioomat. Katsaukset. [digilehti]. 117(3):261–267. [Viitattu 2017-10-26]. Saatavissa: <http://www.duodecimlehti.fi/lehti/2001/3/duo92055>

OPETUSHALLITUS 2017. Sädökset ja ohjeet. Laadunhallinnan tuki. WBL-TOI Manual. Menetelmiä ja työvälineitä. SWOT-analyysi. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-10-04]. Saatavissa:

[http://www.oph.fi/saadokset\\_ja\\_ohjeet/laadunhallinnan\\_tuki/wbl-toi/menetelmia\\_ja\\_tyovalineita/swot-analyysi](http://www.oph.fi/saadokset_ja_ohjeet/laadunhallinnan_tuki/wbl-toi/menetelmia_ja_tyovalineita/swot-analyysi)

OPETUSMINISTERIÖ 2006. Ammattikorkeakoulusta terveydenhuoltoon. Koulutuksesta valmistuvien ammatillinen osaaminen, keskeiset opinnot ja vähimmäisopinnot. Terveysalan ammattikorkeakoulutuksesta valmistuvien ammatillinen osaaminen. Opetusministeriön työryhmämuistioita ja selvityksiä 2006:24. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-12-09]. Saatavissa: <https://julkaisut.valtioneuvosto.fi/bitstream/handle/10024/80112/tr24.pdf?sequence=1>

PATOMÄKI, Lauri 1997. Säteilyfysiikkaan ja -biologiaan liittyvät perussuureet. Teoksessa Kliininen säteilybiologia. Toim. Lahtinen Tapani ja Holsti R. Lars. Duodecim. Vammalan Kirjapaino Oy.

PELKONEN, Eija 2013. Fimea. Sic! Lääketietoa Fimeasta. Lääkevalvonta. Tavoitteena globaali lääkevalmistuksen valvonnan harmonisointi. [verkkojulkaisu]. s.17. [Viitattu 2017-10-31]. Saatavissa:

[http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/120436/3\\_13%2017-18%20Tavoitteena%20globaali%20%E4%E4kevalmistuksen%20valvonnan%20harmonisointi.pdf?sequence=1](http://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/120436/3_13%2017-18%20Tavoitteena%20globaali%20%E4%E4kevalmistuksen%20valvonnan%20harmonisointi.pdf?sequence=1)

PIXAPAY 2017a. Radioaktiivisen. Ydinvoima. Säteily. Vaara. Varoitus. [digikuva]. [Viitattu 2017-11-24]. Saatavissa: <https://pixabay.com/fi/radioaktiivisen-tiedot-varoitus-43961/>

PIXAPAY 2017b. Radioaktiivisen. Tiedot. Varoitus. Sisältö. [digikuva]. [Viitattu 2017-11-24]. Saatavissa: <https://pixabay.com/fi/radioaktiivisen-tiedot-varoitus-43961/>

SAKR Tamer M., NAWAR, Mohamed F., FASIH T.W., EL-BAYOUMY S. ja ABD EL-REHIM, H.A. 2017. Applied Radiation and Isotopes. Nano-technology contributions towards the development of high performance radioisotope generators: The future promise to meet the continuing clinical demand. 1. Introduction. [verkkojulkaisu]. Volume 129. Pages 67–75. [Viitattu 2017-10-26]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0969804317304724>

SALMINEN, Ari 2011. Vaasan yliopisto. Mikä kirjallisuuskatsaus? Johdatus kirjallisuuskatsauksen tyypeihin ja hallintotieteellisiin sovelluksiin. Vaasan yliopiston julkaisuja. 1.2 Kirjallisuuskatsaus teollisenä metodina. Miksi kirjallisuuskatsaus? [verkkojulkaisu]. s. 3-6. Opetusjulkaisuja 62. Julkijohtaminen 4. [Viitattu 2017-11-22]. Saatavissa: [http://www.uva.fi/materiaali/pdf/isbn\\_978-952-476-349-3.pdf](http://www.uva.fi/materiaali/pdf/isbn_978-952-476-349-3.pdf)

SATTLER, Bernhard ja WADDINGTON, Wendy 2013. *Physica Medica*. Curriculum for education and training of Medical Physicists in Nuclear Medicine: Recommendations from the EANM Physics Committee, the EANM Dosimetry Committee and EFOMP. [verkkojulkaisu]. Volume 29. Issue 2. Pages 139–162. [Viitattu 2017-10-26]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S1120179712000634>

SAVONIA-AMMATTIKORKEAKOULU 2017. Opinnäytetyö (amk-tutkinnot). [verkkosivu]. [Viitattu 2017-11-07]. Saatavissa: <https://reppu.savonia.fi/opinnaytetyo/amktutkinnot/Sivut/default.aspx>

SCRIBBR 2016. Opinnäytetyön rakenne. Miten kirjallisuuskatsaus tehdään. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-23]. Saatavissa: <https://www.scribbr.fi/opinnaytetyon-rakenne/kirjallisuuskatsaus-opinnaytetyo/>

SHAMIM, Ahmed Shamim, KUMAR, Abhishek ja KUMAR, Rakesh 2015. *PET Clinics*. PET/Computed Tomography in Neuroendocrine Tumor: Value to Patient Management and Survival Outcomes. [Verkkojulkaisu]. Volume 10. Issue 3. [viitattu 2017-10-12]. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.cpet.2015.03.005>

SMITH, Daniel L., BREEMAN, Wouter A.P. ja SIMS-MOURTADA, Jennifer 2013a. *Applied Radiation and Isotopes*. The untapped potential of Gallium 68-PET: The next wave of 68Ga-agents. 1. Introduction. 1.1. Somatostatin analogs. [verkkojulkaisu]. Volume 76. Pages 14–23. [Viitattu 2017-10-29]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0969804312005374>

SMITH, Daniel L., BREEMAN, Wouter A.P. ja SIMS-MOURTADA, Jennifer 2013b. *Applied Radiation and Isotopes*. The untapped potential of Gallium 68-PET: The next wave of 68Ga-agents. Abstract. [verkkojulkaisu]. Volume 76. Pages 14–23. [Viitattu 2017-10-3]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0969804312005374>

SOHLBERG, Antti, KAUPPILA, Esa, KUIKKA, Jyrki, ja VANNINEN Esko 2004a. *Suomen lääkärilehti* 2004. Katsausartikkeli. Mitä isotooppikuvantaminen on? Radioaktiiviset leimat ja niiden tuotto. [digilehti]. Vsk 59. [Viitattu 2017-10-14]. Saatavissa: <http://www.laakarilehti.fi.ezproxy.savonia.fi/pdf/2004/SLL32004-159.pdf>

SOIMAKALLIO, Seppo, KIVISAARI, Leena, MANNINEN, Hannu, SVEDSTRÖM, Erkki ja TERVONEN, Osmo (toim.) 2005, 39–40. *Radiologia*. Radiologisen kuvantamisen fysiikka ja tekniikka sekä varjoaineet. 1.4 Röntgenkuvaus. 1.4.6 Tietokonetomografia. 2005. Werner Söderström Osakeyhtiö.

SOLLINI, Martina, ERBA, Paola A., FRATERNALI, Alessandro, CASALI, Massimiliano, DI PAOLO, Maria Liberata, FROIO, Armando, FRASOLDATI, Andrea ja VERSARI, Annibale 2014. The Scientific World Journal. PET and PET/CT with 68Gallium-Labeled Somatostatin Analogues in Non GEP-NETS Tumors. Introduction. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-04]. Saatavissa: <https://www-ncbi-nlm-nih-gov.ezproxy.savonia.fi/pmc/articles/PMC3947736/>

SOVIJÄRVI, Anssi, AHONEN, Aapo, HARTIALA, Jaakko, LÄNSIMIES, Esko, SAVOLAINEN, Sauli, TURJANMAA, Väinö ja VANNINEN, Esko 2003. Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede. Isotooppilääketieteen menetelmien perusteet. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim.

STUK 2015a. Aiheet. Säteily terveydenhuollossa. Isotooppilääketiede. Radioaktiivisilla aineilla selvitetään ja hoidetaan sairauksia. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-01]. Saatavissa: <http://www.stuk.fi/aiheet/sateily-terveydenhuollossa/isotooppilaaeketiede>

STUK 2015b. Aiheet. Mitä säteily on? Terveyshaittojen ehkäiseminen säteilysuojelulla. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-10-05]. Saatavissa: <http://www.stuk.fi/aiheet/mita-sateily-on/terveyshaittojen-ehkaiseminen-sateilysojelulla>

STUK 2015c. Aiheet. Mitä säteily on? Terveyshaittojen ehkäiseminen säteilysuojelulla. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-10-05]. Saatavissa: <http://www.stuk.fi/aiheet/mita-sateily-on/terveyshaittojen-ehkaiseminen-sateilysojelulla>

STUK 2015d. Aiheet. Säteily terveydenhuollossa. Isotooppilääketiede. Radioaktiivisilla aineilla selvitetään ja hoidetaan sairauksia. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-01]. Saatavissa: <http://www.stuk.fi/aiheet/sateily-terveydenhuollossa/isotooppilaaeketiede>

STUK 2015e. Aiheet. Mitä säteily on. Ihmisen radioaktiivisuus. Suomalaisen keskimääräinen säteilyannos. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-11]. Saatavissa: <http://www.stuk.fi/aiheet/mita-sateily-on/ihmisen-radioaktiivisuus/suomalaisen-keskimaarainen-sateilyannos>

STUK 2016a. Säännöstö ST 6.1. Säteilyturvallisuus avolähteiden käytössä 2016. Radionuklidilaboratorioiden rakenteita ja varustusta koskevat vaatimukset. Yleisiä suunnitteluperiaatteita. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-05]. Saatavissa: <https://www.stuklex.fi/fi/ohje/ST6-1>

STUK 2016b. Säännöstö ST 6.1. Säteilyturvallisuus avolähteiden käytössä 2016. Radionuklidilaboratorioiden rakenteita ja varustusta koskevat vaatimukset. C-tyyppin laboratorio. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-05]. Saatavissa: <https://www.stuklex.fi/fi/ohje/ST6-1>

STUK 2016c. Säännöstö ST 6.1. Säteilyturvallisuus avolähteiden käytössä 2016. Radionuklidilaboratorioiden rakenteita ja varustusta koskevat vaatimukset. Terveysturvallisuuden isotooppiyksikön tilat. Yleistä. [verkkajulkaisu]. [Viitattu 2017-11-05]. Saatavissa: <https://www.stuklex.fi/fi/ohje/ST6-1>

STUK 2017. Aiheet. Säteily terveydenhuollossa. Röntgentutkimukset. Röntgentutkimusten säteilyannoksia. [verkkajulkaisu]. [Viitattu 2017-11-04] Saatavissa: <http://www.stuk.fi/aiheet/sateily-terveydenhuollossa/rontgentutkimukset>

STUKLEX 2013. Säännöstö. ST 6.3. Säteilyturvallisuus isotooppilääketieteessä. 4.2. Potilaan säteilynsuojelu. [verkkajulkaisu]. [Viitattu 2017-09-21]. Saatavissa: <https://www.stuklex.fi/fi/ohje/ST6-3>

TAYLOR, Julia S., KELLER, Leah ja MAYBODY, Majid 2017. Journal of Radiology Nursing. PET/CT-Guided Interventions in Oncology Patients: A Nursing Perspective. Introduction. [verkkajulkaisu]. Volume 36. Issue 2. Pages 99–103. [Viitattu 2017-10-06]. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.jradnu.2016.10.014>

THAKERA, Premal H. ja SOOD, Anil K. 2008. Seminars in Cancer Biology. Neuroendocrine influences on cancer biology. 1. Introduction. [verkkajulkaisu]. Volume 18, Issue 3, Pages 164–170. [Viitattu 2017-11-25]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S1044579X07001022>

TUTKIMUSEETTINEN NEUVOTTELUKUNTA 2012–2017. Tiedetilppi. Hyvä tieteellinen käytäntö. [verkkajulkaisu]. [Viitattu 2017-10-03]. Saatavissa: <http://www.tenk.fi/fi/hyva-tieteellinen-kaytanto>

UKKONEN, Heikki ja KOSKENVUO, Juha 2012. Sydänääni. Teemanumero. Iskeemisen kardiomyopatian kuvantaminen. Johdanto. [verkkajulkaisu]. 23:1A. B luku 6. s.45. [Viitattu 2017-11-04]. Saatavissa: [https://www.fincardio.fi/site/assets/files/3385/sa1a\\_12\\_teema\\_luku6.pdf](https://www.fincardio.fi/site/assets/files/3385/sa1a_12_teema_luku6.pdf)

UNDERSTANDING EVOLUTION 2017. DNA and mutations. Types of mutations. [verkkajulkaisu]. [Viitattu 2017-09-07]. Saatavissa: [http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/mutations\\_03](http://evolution.berkeley.edu/evolibrary/article/mutations_03)

VELIKYAN, Irina 2014. Theranostics. Prospective of 68Ga-Radiopharmaceutical Development. Imaging of G-protein coupled receptor family. Somatostatin receptor imaging. Fig 6. Structural formulae of the clinically used somatostatin analogue imaging agents. [digikuva]. Image no. 006. [Viitattu 2017-11-04]. Saatavissa: <http://www.thno.org/ms/getimage.php?name=thnov04p0047g006.jpg>

VELIKYAN, Irina 2014. Theranostics. Prospective of 68Ga-Radiopharmaceutical Development. Future perspective. [verkkajulkaisu]. 4(1): 47–80. [Viitattu 2017-11-15]. Saatavissa: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3881227/>

VON SCHULTHESS, Gustav K., STEINERT, Hans C. ja HANY, Thomas 2006. RSNA Radiology. Integrated PET/CT: Current Applications and Future Directions. [verkkojulkaisu]. Volume 238. Issue 2. [Viitattu 2017-11-11]. Saatavissa: <http://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2382041977>

VÄLIMÄKI, Matti J. ja AROLA, Johanna 2011. Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet. Oireet. Duodecim [digilehti]. 127, 1549 – 59. [Viitattu 2017-10-04]. Saatavissa: <http://www.duodecimlehti.fi/lehti/2011/15/duo99696>

WALLER, Michael L. ja CHOWDHURY, Fahmid U. 2016a. Orthopaedics and Trauma. The basic science of nuclear medicine. Positron-emitting tracers. [verkkojulkaisu]. Volume 30. Issue 3. Pages 201–222. [Viitattu 2017-10-03]. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2016.05.013>

WALLER, Michael L. ja CHOWDHURY, Fahmid U. 2016b. Orthopaedics and Trauma. The basic science of nuclear medicine. Introduction. [verkkojulkaisu]. Volume 30. Issue 3. Pages 201–222. [Viitattu 2017-10-03]. Saatavissa: <https://doi.org/10.1016/j.mporth.2016.05.013>

YANG, Jigang, KAN, Ying, GE, Benjamin H., YUAN, Leilei, LI, Chunlin, ja ZHAO Wenrui 2014. Sage journals. Acta Radiologica. Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. Conclusion. [verkkojulkaisu]. [Viitattu 2017-11-13]. Saatavissa: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0284185113496679>

YOUNG, Carl 2015. Appendix F – Half-Life. The Science and Technology of Counterterrorism. Measuring Physical and Electronic Security Risk. [verkkojulkaisu]. Pages 477–478. [Viitattu 2017-10-12]. Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1016/B978-0-12-420056-2.09975-9>

YUCHEN, Man 2014. Seminars in Nuclear Medicine. Radiation Protection and Regulations for the Nuclear Medicine Physician. Radiation Protection Program. ALARA Program. [verkkojulkaisu]. Volume 44. Issue 3. Pages 215–228. [viitattu 2017-11-11]. Saatavissa: <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.savonia.fi/science/article/pii/S0001299814000099#f0010>

ZIESSMAN, Harvey A., O'MALLEY, Janis P. ja THRALL, James H. 2014. Nuclear Medicine. Physics of Nuclear Medicine. The Requisites. [verkkojulkaisu]. Chapter 3. Fourth Edition. Pages 24–36. [Viitattu 2017-10-02]. Saatavissa: <https://doi-org.ezproxy.savonia.fi/10.1016/B978-0-323-08299-0.00003-1>

## LIITE 1. AINEISTOHAKU SÄHKÖISISTÄ TIETOKANNOISTA

Tietokanta	Hakusanat	Osumat	Rajaus	Valitut aineistot
<i>Science Direct</i>	The basic science of nuclear medicine	7 423	2013-2018	2
	The basic of nuclear cancer medicine	11 639	2009-2018	2
	PET/CT imaging	30 093	2010-2018	2
	Nuclear medicine	41 103	2014-2018	2
	Neuroendocrine tumors	43 539	-	3
	PET/CT imaging basics	570	-	2
	Nuclear Medicine science	273	2009-2018	2
	Radiopharmaceutical generator	2 886	-	1
	<sup>68</sup> Ga-DOTA radio-labelled	29	-	1
	Radiation protection distance	57 649	-	1
	GA-68 Somatostatin Receptors in PET/CT	904	-	3
	Gallium-68 PET: Infection and Inflammation Imaging	454	-	1
	Pet imaging radiation protection	6 044	-	1
	Somatostatin PET Ga68	27	-	1
	<i>Medic</i>	Neuroendocrine cancer	37 348	
Galliumradioisotopit		5	-	1
Syöpä		5 091	-	1
Radiolääke		36		2
Isotooppikuvantaminen		2	-	1



<i>Pub Med</i>	Clinical applications of Gallium-68	21	-	1
	PET/CT scanner	669	-	1
	PET and PET/CT with Gallium 68 labelled	30	-	1
<i>Terveysportti</i>	Positroniemissiotomografia kasvaindiagnoosissa	2	-	1
	Positroniemissiotomografia ja magneetti	8	-	1
	Syöpä	1717	-	1
<i>Google Scholar</i>	Isotooppilääketiede	373	-	2
	Gmp hyvät tuotantotavat	150	-	1
	Integrated PET/CT	346 000	-	2
	Ga-68 Dotatoc	701	2014-2017	2
<i>Google</i>	Karsinoidioireyhtymä	552	-	1
	Bronkusobstruktio	352	-	1
	Swot-analyysi	65 900	-	1
	Tutkimusetiikka TENK	12 100	-	1
	Isotooppi-tutkimuksen säteilysuojelu	519	-	1
	Säteilyn terveyshaitat	10 492	-	1
	What is mutation?	158 000 000	-	1
	Inaktiivinen tuumori	232	-	1
	Röntgentutkimusten säteilyannokset 2017	899	-	1
	Radionuklidi laboratoriodien säteilyturvalisuusvaatimukset	188	-	1

Stuk isotooppi- tutkimukset	1 883	-	1
I-123 MIBG kuvan- taminen	191	-	1
111 In-Octreoscan	40 000	-	1
Säteilyvaara merkki	2 501	-	2
Ga-68 dota mole- cule structure	86 700	-	1
Perinteinen kir- jallisuuskatsaus	21 700	-	
Kirjallisuus- katsauksen rakenne	35 000	-	1
Plagiointi	30 700	-	2
Radioactive Sign	-	-	2
Narratiivinen	33 400	-	1

## LIITE 2. TUTKIMUKSEEN VALITUT AINEISTOT

Vuosi	Julkaisu	Tekijät	Aineisto
2017	Applied Radiation and Isotopes	Sakr Tamer M., Nawar Mohamed F., Fasih T.W., El-Bayoumy S. ja Abd El-Rehim, H.A.	Nano-technology contributions towards the development of high performance radioisotope generators: The future promise to meet the continuing clinical demand
2014	Duodecim	Loimaala, A., Mäenpää, H., Lipponen, T., Schildt, J., Kämäräinen, E-L., Karhumäki, L. ja Ahonen, A.	Somatostatiinireseptoreiden PET-TT-kuvaus 68Ga-DOTA-peptideillä parantaa neuroendokriinisten kasvainten diagnostiikkaa
2015	European Journal of Radiology	Albanusa D.R., Apitzsch, J., Erdem, Z., Erdem, O., Verburg F.F., Behrendt F.F., Mottaghy, F.M. ja Heinzl, A	Clinical value of 68Ga-DOTATATE-PET/CT compared to stand-alone contrast enhanced CT for the detection of extra-hepatic metastases in patients with neuroendocrine tumours (NET)
2011	European Journal of Radiology	Ambrosini, V., Campana, D., Tomasetti, P., Grassetto, G., Rubello, D. ja Fanti, S.	PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: An over-view
2013	Médecine Nucléaire	Cambioli S., Ambrosini V., Morigi J.J., Tabacchi E. ja Fanti S.	68Ga-labelled peptides for diagnosis of neuroendocrine tumours. Les peptides marqués au 68Ga dans le diagnostic des tumeurs neuroendocrines
2011	Duodecim	Välimäki M. ja Arola, J.	Ruoansulatuskanavan ja haiman neuroendokriiniset kasvaimet
2016	NCBI. US National Library of Medicine	Arora, A. ja Bhagat, N.	Insight into the Molecular Imaging of Alzheimer's Disease. Positron Emission Tomography (PET) in AD
2013	NCBI. US National Library of Medicine	Banerjee, S.R. ja Pomper M.G.	Clinical Applications of Gallium-68
2013	Physica Medica	Del Guerra, A., Bardies, M., Belcaria, N., Caruanac, C.J., Christofides, S., Erba, P., Gori, C., Lassmann, M., Nowak Lonsdaleh, M., Sattler, B. ja Waddington, W.	Curriculum for education and training of Medical Physicists in Nuclear Medicine: Recommendations from the EANM Physics Committee, the EANM Dosimetry Committee and EFOMP

2012	THERANOSTICS	Baum, R.P. ja Kulkarni H.R.	From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. THERANOSTICS OF NETs
2015	STUK	Bergström, K.	Radioaktiivisten lääkkeiden laadunvarmistus
2010	Filtration & Separation	Bonnet, J.	Pharmaceuticals: Ensuring a supply of pyrogen-free water. Pyrogens - what are they?
2011	Seminars in Nuclear Medicine	Breeman W.A.P., De Blois, E., Chan, H., S., Konijnenberg, M., Kwekkeboom, D.J. ja Krenning, E.P.	68Ga-labeled DOTA-Peptides and 68Ga-labeled Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography: Current Status of Research, Clinical Applications, and Future Perspectives
2013	Applied Radiation and Isotopes	Smith, D.L., Breeman, W.A.P. ja Sims-Mourtada, J.	The untapped potential of Gallium 68-PET: The next wave of 68Ga-agents. Somatostatin analogs
2014	The Scientific World Journal	Sollini, M., Erba, P.A., Fraternali, A., Casali, M., Di Paolo, M.L., Froio, A., Frasoldati, A. ja Versari, A.	PET and PET/CT with 68Gallium-Labeled Somatostatin Analogues in Non GEP-NETs Tumors
2016	Orthopaedics and Trauma	Waller, M.L. ja Chowdhury, F.U.	The basic science of nuclear medicine. Positron-emitting tracers
2010	European Journal of Radiology	Le Heron, J., Padovani R., Smith, I. ja Czarwinski, R.	Radiation protection of medical staff. Conclusions
2016	Clinical Radiology	De Galiza B.F., Delso, G., Ter Voert, E.E.G.W., Huellner, M.W., Herrmann K., ja Veit-Haibach, P.	Multi-technique hybrid imaging in PET/CT and PET/MR: what does the future hold? Conclusion
2017	Seminars in Oncology	Enzler, T. ja Fojo, T.	Long-acting somatostatin analogues in the treatment of unresectable/metastatic neuroendocrine tumors
2016	Journal of Radiology Nursing	Fahey, F.H., Goodkind A., Treves, T. ja Grant, F.D.	Nuclear Medicine and Radiation Protection. Introduction-What is nuclear medicine?

2016	Applied Radiation and Isotopes	Green, M.A., Mathias, C. J. ja Fletcher, J.W.	Experience in production of <sup>68</sup> Ga-DOTA-NOC for clinical use under an Expanded Access. Results and discussion
2014	Acta Radiologica	Yang, J., Kan, Y., Ge, B.H., Yuan, L., Li, C. ja Zhao W.	Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis. Conclusion
2017	Duodecim	Hakama, M., Malila, N., Rantanen, M. ja Pitkaniemi, J.	Geenin periytyvyys ja syövän perimä
2006	RSNA Radiology	Von Schulthess, G.K. ja Steinert, H.C. ja Hany, T.F.	Integrated PET/CT: Current Applications and Future Directions
2016	HUS Kuvantaminen		Tutkimusohjekirja. Kromaffiinkudoksen/adrenergisen kudoksen gammakuvaus (MIBG) (BC5AN). Indikaatiot
2013	Duodecim	Kajander, S., Kauhanen, S., Ristamäki, R. ja Seppänen, M.	Positroniemissiotomografian ja magneettikuvauksen yhdistelmällä tarkkuutta onkologiseen kuvantamiseen?
2013	Farmakodynaamiikka	Kankuri, E.	Kohteen tunnistamisen jälkeen – miten lääkeaineiden sitoutuminen voidaan selvittää?
2004	Suomen Lääkärilehti	Sohlberg, A., Kauppila, E., Kuikka, J. ja Vanninen E.	Mitä isotooppikuvantaminen on? Radioaktiiviset leimat ja niiden tuotto
2017	Journal of Radiology Nursing	Taylor, J.S., Keller, L. ja Maybody, M.	PET/CT-Guided Interventions in Oncology Patients: A Nursing Perspective
2014	Lääkärilehti	Kemppainen, J.	Merkkiaineella on väliä endokriinisten kasvainten PET-TT-kuvantamisessa
2004	STUK	Korpela, H.	Isotooppilääketiede. Radiolääkkeet. Radiolääkkeiden laaduntarkkailu. Säteilyn käyttö
2015	PET Clinics	Shamim, A.S., Kumar, A. ja Kumar, R.	PET/Computed Tomography in Neuroendocrine Tumor: Value to Patient Management and Survival Outcomes

2017	MAP Medical Technologies		Radiolääkkeet. Octreoscan™ (111In)
2006	Duodecim	Minn, H.	Positroniemissiotomografia kasvaindiagnoosissa - saadaanko odotuksille katetta? PET:n oikea käyttö on kustannustehokasta
2001	Duodecim	Ojalehto, M., Tikkakoski, T. ja Siniluoto, T.	Kaulan ja ohimoluun paraganglioomat
2014	Nuclear Medicine	Ziessman, H.A., O'malley, J.P. ja Thrall, J.H.	Physics of Nuclear Medicine. The Requisites
2017	Opetushallitus		Säädökset ja ohjeet. Laadunhallinnan tuki. WBL-TOI Manual. Menetelmiä ja työvälineitä. SWOT-analyysi
2013	Fimea	Pelkonen, E.	Sic! Lääketietoa Fimeasta. Lääkevalvonta. Tavoitteena globaali lääkevalmistuksen valvonnan harmonisointi
2017	Understanding Evolution		DNA and mutations. Types of mutations
2014	Theranostics	Velikyan, I.	Prospective of 68Ga-Radiopharmaceutical Development. Future perspective
2014	Seminars in Nuclear Medicine	Yuchen, M.	Radiation Protection and Regulations for the Nuclear Medicine Physician. Radiation Protection Program. ALARA Program
2015	The Science and Technology of Counterterrorism	Young, C.	Appendix F – Half-Life. Measuring Physical and Electronic Security Risk.
2010	European Journal of Radiology.	Dudczak, R. ja Traubweidinger, T. 2010.	PET and PET/CT in endocrine tumours. 2. Neuroendocrine tumours (NETs)—carcinoids, GEP tumours
2008	Seminars in Cancer Biology	Thakera, Premal H. ja Sood, Anil K.	Neuroendocrine influences on cancer biology
2017	Duodecim aikakauskirja.	Kankuri-Tammilehto, M. ja Schleutker, J.	Geneettinen alttius syöväälle. Syöpäalttiuteen liittyvät geenit.

## LIITE 3. TUTKIMUSKYSYMYKSIIN VASTANNEET AINEISTOT

<b>Kuinka radionuklidi Gallium-68:a tuotetaan isotooppigeneraattorilla, ja kuinka Ga-68-radiomerkkiaineita valmistetaan?</b>		
Tutkimuksen / raportin tekijät sekä vuosi	Tutkimus / Julkaisu / Teos	Tutkimuksen aihe
Ambrosini, Campana, Tomassetti, Grassetto, Rubello ja Fanti, 2011	European Journal of Radiology. PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: An over-view	68-Ga-DOTATATE-PET:n hyötyjen tutkiminen neuroendokriinisiä kasvaimia omaavilla 54 potilaalla.
Bailey, 2004	Historical Development of Functional In Vivo Studies Using Positron-emitting Tracers. Julkaisussa: Positron Emission Tomography. Basic Science and Clinical Practice	Isotooppilääketiedettä käsittelevää historiaa. Positroniemission ensimmäisestä havaitsemisesta sekä ensimmäisestä kuvantamisesta käyttäen positroniemittoreita.
Banerjee ja Pomper, 2013	National Library of Medicine. National Institutes of Health. Clinical Applications of Gallium-68	Ga-68-DOTATOC, Ga-68-DOTATATE, Ga-68-DOTANOC radiomerkkiaineiden tuottaminen ja käyttäminen neuroendokriinisissä kasvaimissa sekä tehtävien tutkimusten määriä ja yleistymistä.
Bergström, 2015	Radioaktiivisten lääkkeiden laadunvarmistus. Julkaisussa: Stuk. Documents	Radioaktiivisten lääkeaineiden laadunvarmistus.
Bergström ja Nägren, 2003	Radiolääkkeet. Teoksessa: Kliininen fysiologia ja isotooppi-lääketiede	Radiolääkkeiden valmistusta, toimintamekanismeja ja käyttökohteita.
Bonnet, 2010	Filtration & Separation. Julkaisussa: Pharmaceuticals. Ensuring a supply of pyrogen-free water. Pyrogens - what are they?	Radiolääkkeiden valmistukseen käytettävien laitteiden toimintaa sekä aseptiikan tärkeyttä ja pyrogeenittömyyden merkitystä valmistuksessa. Mahdolliset saastumislähteet radiolääketuotannossa.
Del guerra, Bardies, Belcaria, Caruanac, Christofides, Erba, Gori, Lassmann, Nowak Lonsdaleh, Sattler ja Waddington, 2013.	Recommendations from the EANM Physics Committee, the EANM Dosimetry Committee and EFOMP. Julkaisussa: Physica Medica. Curriculum for education and training of Medical Physicists in Nuclear Medicine	Riippumattoman asiantuntijaryhmän tarkastelemia parhaita toimintatapoja useissa Euroopan maissa sekä Pohjois-Amerikassa koskien lääketieteellisen fysiikan, säteilyfysiikan ja ydinfysiikan koulutusohjelmia, päämääränä yhtenäisen koulutusohjelman luominen.
Duodecim Terveyskirjasto	Lääketieteellinen sanasto	Lääketieteellistä sanastoa.
Green, Mathias ja Fletcher, 2016	Experience in production of 68Ga-DOTA-NOC for clinical use under an Expanded Access IND. 3. Results and discussion. Julkaisussa: Applied Radiation and Isotopes	Gallium-68-leimattujen somatostatiinireseptoreihin kohdennettujen merkkiaineiden, Ga-68-DOTANOC:n, Ga-68-DOTATOC:n ja Ga-68-DOTATATE:n kliinistä käyttöä PET-kuvantamisessa Euroopassa.
Kankuri, 2013	Kohteen tunnistamisen jälkeen – miten lääkeaineiden	Farmakodynamiikkaa koskeva kattava dia-sarja.

	sitoutuminen voidaan selvittää? Julkaisussa: Farmakodynamiikka	
Korpela, 2004	Radiolääkkeet. Radiolääkkeiden laaduntarkkailu. Säteilyn käyttö. Julkaisussa: Isotooppilääketiede. Stuk	Isotooppi lääketiedettä laaja-alaisesti, esimerkiksi isotooppilääketieteen kehitystä, tehtäviä tutkimuksia, kuvantamislaitteita ja säteilysuojelua.
Loimaala, Mäenpää, Lipponen, Schildt, Kämäräinen, Karhumäki ja Ahonen, 2014	68Ga-DOTA-merkkiaineen valmistusprosessi. Julkaisussa: Somatostatiinireseptoreiden PET-TT-kuvaus Ga-DOTA-peptideillä parantaa neuro-endokriinisten kasvainten diagnostiikkaa	Neuroendokriinisiä kasvaimia, somatostatiinireseptoreita, Ga-68-DOTA-merkkiaineen valmistusprosessia ja kliinistä käyttöä.
Nurminen, 2010	Teoksessa: Lääkehoidon ABC	Lääkehoitoa kattavasti. Yleistä lääkehoidosta ja lääkeaineiden käytöstä hoidettaessa tavallisimpia sairauksia sekä lääkehoidon erityispiirteitä.
Pelkonen, 2013	Lääkevalvonta. Tavoitteena globaali lääke-valmistuksen valvonnan harmonisointi. Julkaisussa: Fimea. Sic! Lääketietoa Fimeasta.	EU:ssa lääkevalmistuksen valvontaa ja siihen liittyvää lainsäädäntöä ja tarkastuskäytäntöjä. Kansainvälistä lääkeviranomaisten tekemää yhteistyötä.
Sakr, Nawar, Fasih, El-bayoumy ja Abd El-rehim, 2017	Nano-technology contributions towards the development of high performance radioisotope generators: The future promise to meet the continuing clinical demand. Introduction. Julkaisussa: Applied Radiation and Isotopes	Yhteenveto lyhytikäisten ja ultra-lyhytikäisten radionuklidien kasvusta ja käyttämisestä isotooppilääketieteessä diagnostiikana ja terapeuttisena valmisteena.
Smith, Breeman, Wouter ja Sims-Mourtada, 2013	The untapped potential of Gallium 68-PET: The next wave of 68Ga-agents. 1. Introduction. 1.1. Somatostatin analogs. Julkaisussa: Applied Radiation and Isotopes	Gallium-68-merkkiaineiden merkittäviä kliinisiä lupauksia. Radionuklidien tuottamista Ge-68 / Ga-68-generaattorilla. Potilaan saamaa säderasitusta. Lisäksi Ga-68-radiomerkkiaineiden tulevaisuudennäkymiä.
Sohlberg, Kaupila, Kuikka, ja Vanninen, 2004	Katsausartikkeli. Mitä isotooppikuvantaminen on? Radioaktiiviset leimat ja niiden tuotto. Julkaisussa: Suomen lääkärilehti 2004.	Isotooppikuvantamismenetelmiä, radiomerkkiaineiden tuottamista ja leimaamista sekä kuvantamistutkimuksia.
Sovijärvi, Ahonen, Hartiala, Länsimies, Savolainen, Turjanmaa ja Vanninen, 2003	Isotooppilääketieteen menetelmien perusteet. Teoksessa: Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede	Isotooppilääketieteen perusteita.
Velikyan, 2014	Prospective of 68Ga-Radiopharmaceutical Development. Future perspective. g. Julkaisussa: Theranostics	Positroniemissiotomografian nopeasti kokenan kehityksen ja uusien radioaktiivisten lääkeaineiden kehittämisen myötä saavutettu PET-kuvantamisen kasvu ja tulevaisuus.
Young, 2015	The Science and Technology of Counterterrorism. Mea-	Radiomerkkiaineiden puoliintumisaika.



	asuring Physical and Electronic Security Risk. Julkaisussa: Appendix F – Half-Life	
Ziessman, O'malley ja Thrall, 2014	Physics of Nuclear Medicine. The Requisites. Julkaisussa: Nuclear Medicine	Isotooppilääketieteessä käytettävien radiofarmaseuttisten lääkkeiden antaminen potilaille diagnostisiin ja terapeuttisiin tarkoituksiin.

### Kuinka neuroendokriinisten kasvainten kuvantaminen tapahtuu positroniemissiotomografi-alla Ga-68-radiomerkkiaineita hyödyntäen?

Albanusa, Apitzsch, Erdem, Erdem, Verburg, Behrendt, Motaghy ja Heinzl 2015	European Journal of Radiology: Clinical value of 68Ga-DOTATATE-PET/CT compared to stand-alone contrast enhanced CT for the detection of extra-hepatic metastases in patients with neuroendocrine tumours (NET).	68Ga-DOTATATE-PET/TT:n kliininen arvo NET-kasvain potilaiden PET-kuvantamisessa.
Ambrosini, Campana, Tomassetti, Grassetto, Rubello ja Fanti, 2011	European Journal of Radiology: PET/CT with 68Gallium-DOTA-peptides in NET: An over-view	Yleiskatsaus NET-kasvainten kuvantamisesta PET/TT:lla Gallium-68-DOTA-merkkiainetta käyttämällä.
Arora ja Bhagat, 2016	NCBI. US National Library of Medicine: Insight into the Molecular Imaging of Alzheimer's Disease. 3. Positron Emission Tomography (PET) in AD.	Katsaus Alzheimerin taudin kuvantamistutkimuksiin.
Baum ja Kulkarni, 2012	THERANOSTICS: From Molecular Imaging Using Ga-68 Labeled Tracers and PET/CT to Personalized Radionuclide Therapy - The Bad Berka Experience. THERANOSTICS OF NETs.	Ga-68-merkkiaineilla suoritettuja PET/TT-tutkimuksia huomioimalla potilaan yksilöllisyys.
Boström, 2015	Eturauhasen sairaudet: Ennaltaehkäisy, tutkimukset ja hoito. Miehen lantion anatomia ja sen toiminta	Eturauhasen sairaudet, lantion anatomiaa. Diagnostisia kuvantamistutkimuksia sekä sairauksien hoitomuotoja.
Breeman, De Blois, Chan, Konijnenberg,	Seminars in Nuclear Medicine: 68Ga-labeled DOTA-Peptides and 68Ga-labeled Radiopharmaceuticals for	Ga-68-leimatut DOTA-peptidit ja Ga-68-leimatut radiofarmaseuttiset PET-valmisteet. Tutkimuksen nykytila, kliiniset sovellukset ja tulevaisuudennäkymät.

Kwekkeboom ja Krenning, 2011	Positron Emission Tomography: Current Status of Research, Clinical Applications, and Future Perspectives.	
Cambioli, Ambrosini, Morigi, Tabacchi ja Fanti, 2013	Médecine Nucléaire: 68Ga-labelled peptides for diagnosis of neuroendocrine tumours. Les peptides marqués au 68Ga dans le diagnostic des tumeurs neuro-endocrines.	Ga-68:lla leimatut peptidit neuroendokriinisten kasvainten diagnosoinnissa.
De Galiza Barbosa, Delso, Ter Voert, Huellner, Herrmann ja Veithaibach, 2016	Clinical Radiology: Multi-technique hybrid imaging in PET/CT and PET/MR: what does the future hold? Conclusion.	Hybridikuvaus PET/TT:n ja PET/MK:n tulevaisuuden näkymät.
Dudczak ja Traub-Weidinger, 2010	European Journal of Radiology: PET and PET/CT in endocrine tumours. 2. Neuroendocrine tumours (NETs)—carcinoids, GEP tumours.	NET-kasvainten PET- ja PET/TT- kuvantaminen.
HUS kuvantaminen, 2016	HUS-Tutkimusohjekirja: Kromaffiinikudoksen/adrenergisen kudoksen gamma-kuvaus (MIBG) (BC5AN). Indikaatiot.	Tutkimusohjekirja kromaffiinikudoksen tai adrenergisen kudoksen gamma-kuvaukselle.
Kauppila, Kuikka, Sohlberg ja Vaninen, 2004	Suomen lääkirilehti: Mitä isotooppikuvantaminen on? Kuvauslaitteet.	Isotooppikuvantamisen teoria, indikaatiot, radionuklidien käyttö ja merkkiainekertymän kuvantamista elimistössä.
Kemppainen, 2014	Lääkirilehti: Merkkiaineella on väliä endokriinisten kasvainten PET-TT-kuvantamisessa. Ajassa-Pääkirjoitus	NET-kasvainten histologiaa, radiomerkkiaineen valintaa ja kuvantamistutkimuksia.
Minn, 2006	Läketieteellinen aikakauskirja Duodecim: Positroniemissiotomografia kasvaindiagnoosissa - saadaanko odotuksille katetta? PET:n oikea käyttö on kustannustehokasta.	Positroniemissiotomografia kasvaindiagnoosissa. Herkän PET-kuvantamisen käyttäminen syöpädiagnoosissa ja hoito-vasteen seurannassa.
Shamim, Kumar, ja Kumar, 2015	PET Clinics: PET/Computed Tomography in Neuroendocrine Tumor: Value to Patient Management and Survival Outcomes	PET-kuvantaminen neuroendokriinisessä kasvaimessa. Potilaan hoito ja selviytymisen.

Sovijärvi, Ahonen, Hartiala, Länsimies, Savolainen, Turjanmaa ja Vanninen, 2003	Kliininen fysiologia ja isotooppilääketiede: Isotooppilääketieteen menetelmien perusteet.	Isotooppilääketieteen perusteet.
Taylor, Keller, ja Maybody, 2017	Journal of Radiology Nursing: PET/CT-Guided Interventions in Oncology Patients: A Nursing Perspective.	Syöpäpotilaiden PET/TT-kuvantaminen hoidotyön näkökulmasta.
Von Schulthess, Steinert ja Hany, 2006	RSNA Radiology: Integrated PET/CT: Current Applications and Future Directions.	Viimevuosien PET/TT-kuvantamisen kasvu: PET-tutkimus tarjoaa tietoa, joka on hyvin erilainen kuin muilla kuvantamismenetelmillä.
Yang, Kan, Ge, Yuan, Li ja Zhao, 2014.	Sage journals: Acta Radiologica. Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis	Gallium-68-DOTATOC: n ja Gallium-68-DOTATATE:n PET:n diagnostinen rooli NET-kasvain potilailla.