

Eturauhasen muodonmuutosten ja PEG-geelin vaikutus jodi-125-jyvähoitojen annosjakaumiin

Aarno Kärnä

Lisensiaattitutkielma

Jyväskylän yliopisto

Fysiikan laitos

2012

JYFL Laitosraportti 1/2012

Tiivistelmä

Lisensiaattitutkielma

Jyväskylän yliopisto

Fysiikan laitos

2012

Aarno Kärnä: *Eturauhasen muodonmuutosten ja PEG-geelin vaikutus jodi-125-jyvähoitojen annosjakaumiin*

Ohjaaja: Vesa-Pekka Heikkilä

Tarkastajat: Antero Koivula

Ari Virtanen

Tämän työn tavoitteina oli tutkia eturauhasen ultraäänikuvaukseen peräaukon kautta käytettävän TRUS-anturin aiheuttamien muodonmuutosten ja eturauhasen ja peräsuolen väliin ruiskutettavan polyetyleeniglykoli-geelin (PEG-geeli) vaikutusta annosjakaumiin kudoksensisäisissä jodi-125-sädehoidoissa. Muodonmuutosten vaikutusta tutkittiin gelatiinista valmistettujen fantomien avulla. PEG-geelin vaikutusten tutkimiseksi oli Oulun yliopistollisessa sairaalassa menossa 10 potilaan pilottitutkimus. Tähän tutkimukseen aineistosta saatiin kahdeksan potilasta, joista kaksi oli käynyt kaikki seurantatutkimukset läpi. Tarkoitus oli siis luoda esikatsaus pilotin tuloksiin.

PEG-geeli lisäsi eturauhasen ja peräsuolen välimatkaa keskimäärin 6 mm (TRUS) ja 8 mm (CT), kun verrattiin preoperatiivisia ja postoperatiivisia kuvia. Peräsuolen annosparametri $D_{2\text{cc}}$ (suurin annos, joka kattaa 2 cm^3 tilavuudesta) aleni geelin vaikutuksesta keskimäärin 29 % ja $D_{0,1\text{cc}}$ aleni 17 %. Keskiannos aleni keskimäärin 56 %. Löytyi kuitenkin viitteitä siitä, että PEG-geeli poistuu paikoiltaan niin aikaisin, että tällä olisi vaikutusta annoksiin. Vaikutusta arvioitiin ja arvion mukaan ilmiö voisi heikentää peräsuolen annossäästöä noin 10 prosenttiyksikköä. Potilaskohtainen vaihtelu oli erittäin suurta ja määrittelyyn liittyi suuria epävarmuuksia. Tulosten perusteella vaikuttaa kuitenkin selvältä, että PEG-geelin ruiskutuksella on alentavaa vaikutusta peräsuoliannoksiin. Myöhemmin julkaistava koko aineiston kattava tutkimus antanee tarkempia tuloksia.

Fantomimittauksissa havaittiin TRUS-anturin ja vesipatjan mahdollisesti aiheuttavan eturauhasen muodonmuutoksia, jotka voivat kasvattaa eturauhasen sisälle muodostuvia annosmaksimeita ja urethran annosta. Rectumannosta muodonmuutos vaikuttaisi pienentävän, eli voi olla, että annossuunnittelussa peräsuoliannosta yliarvioidaan. Fantomimittaukset eivät ota huomioon eturauhasen ödeemaa tai muita todellista prostataa koskevia epävarmuuksia ja saattaa olla, että havaituilla ilmiöillä ei ole kliinistä merkitystä ja ne jäävät täysin muiden tekijöiden varjoon.

Sanastoa

PEG	Polyetyleeniglykoli, rectum-prostata-separaattori
HA	Hyaluronihappo (Hyaluronic Acid), polysakkaridi, rectum-prostata-separaattori
AAPM	American Association of Physicists in Medicine
ESTRO	European Society for Radiotherapy & Oncology
WHO	World Health Organization
US	Ultraääni (UltraSound)
TRUS	Transrektaalinen (peräsuolen kautta tapahtuva) ultraäänikuvaus (TRansrectal UltraSound)
CT	Tietokonetomografia (Computed Tomography)
MRI	Magneettikuvaus (Magnetic Resonance Imaging)
Preoperatiivinen	Toimenpidettä ennen tapahtuva (PreOp)
Postoperatiivinen	Toimenpiteen jälkeen tapahtuva (PostOp)
Anteriorinen	Edessä sijaitseva
Posteriorinen	Takana sijaitseva
Prostata	Eturauhanen
Rectum	Peräsuoli
Urethra	Virtsaputki
PSA	ProstataSpesifinen Antigeeni
LDR	Matala-annosnopeuksinen (Low Dose Rate)
MDR	Keskiannosnopeuksinen (Medium Dose Rate)
HDR	Korkea-annosnopeuksinen (High Dose Rate)
Gauge	Neulojen paksuuden yksikkö, suurempi luku tarkoittaa ohuempaa neulaa
$D_{0,1 \text{ cc}}, D_{2 \text{ cc}}$	Suurin annos, joka kattaa 0,1 cm ³ tai 2 cm ³ kohteen tilavuudesta
$D_{10 \%}, D_{30 \%}$	Suurin annos, joka kattaa 10 % tai 30 % kohteen tilavuudesta
D_{mean}	Kohteen keskimääräinen annos
$V_{100}, V_{150}, V_{200}$	Tilavuus kohteessa, joka saa 100 %, 150 % tai 200 % hoitoannoksesta
cc	cm ³

Sisältö

Tiivistelmä.....	2
Sanastoa	3
1 Johdanto	5
2 Fysiikka.....	5
2.1 Säteilyfysiikka	5
2.1.1 Säteilyn ja aineen vuorovaikutus.....	5
2.1.2 Suureita ja yksiköitä.....	7
2.1.3 Radioaktiivinen hajoaminen	9
2.2 Lujuusoppia	9
3 Eturauhasen rakenne ja toiminta	13
4 Eturauhassyöpä	15
4.1 Eturauhassyövän hoito	17
5 Säteihoito.....	18
5.1 Ulkoinen sädehoito.....	19
5.2 Sisäinen sädehoito.....	19
5.3 Eturauhasen sisäinen sädehoito jodi-125-jyvillä	20
5.4 Eturauhasen jyvähoidon annossuunnittelu.....	21
5.5 Jyvien rakenne	23
5.6 Jyvähoidon annoslaskenta.....	25
5.7 Eturauhasen sisäinen sädehoito jodi-125-jyvillä Oulun yliopistollisessa sairaalassa	28
6 Eturauhasen muodonmuutokset.....	30
6.1 Eturauhasen ja peräsuolen välimatkan kasvatus keinotekoisesti	30
6.2 PEG-geelin implantointi Oulun yliopistollisessa sairaalassa	31
6.2.1 Eturauhasen ja peräsuolen lisääntynyt välimatka geelin vaikutuksesta	33
6.2.2 Geelin saaneiden potilaiden annokset	35
6.2.3 Geelipotilaiden eturauhasen annokset	36
6.2.4 Geelipotilaiden virtsaputken annokset	36
6.2.5 Geelipotilaiden peräsuolen annokset.....	37
6.2.6 Geelin ennenaikaisen absorboitumisen vaikutukset.....	39
6.3 Eturauhasen turvotus jyvähoidon vuoksi	43
6.4 Ultraäänianturin aiheuttama muodonmuutos.....	46
6.4.1 Eturauhasfantomi	47
7 Johtopäätöksiä.....	53
8 Kirjallisuus.....	55

1 Johdanto

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpätyyppi. Perinteisiä paikallisen eturauhassyövän hoitomenetelmiä ovat leikkaus ja ulkoinen tai sisäinen sädehoito pysyvästi eturauhaseen asennettavilla jodi-125-jyvillä. Menetelmien kesken ei toistaiseksi ole havaittu merkittäviä eroja taudin kurissa pysymisen suhteen. [1] Jyvähoidon etuna leikkaukseen on nopea toipuminen ja lievemmät haittavaikutukset. Sisäiseen sädehoitoon liittyy kuitenkin myös haittoja, joista peräsuolen säteilyannoksen aiheuttamat haittavaikutukset ovat merkittävä osa. Tavallisesti jyvähoidon aiheuttamien vakavien haittavaikutusten ilmaantuvuus on pieni. Lievempiä peräsuoleen liittyviä haittoja ilmaantuu kuitenkin kohtalaisen paljon ja vaikka niillä ei aina katsota olevan kliinistä merkitystä, on niillä potilaan elämänlaadun kannalta suurta merkitystä.

Oulun yliopistollisessa sairaalassa toteutettiin vuoden 2012 aikana tutkimus, jossa 10 potilaalle implantoitiin jodi-125-jyvähoidon yhteydessä DuraSeal-merkkistä PEG-geeliä prostatan ja rectumin väliin. Tässä tutkimuksessa oli tarkoitus arvioida geelin käyttökelpoisuutta jyvähoitojen osana ja tarkastella geelin saaneiden potilaiden annosjakaumia eturauhasen, peräsuolen ja urethran kannalta. Annosjakaumia ja niiden mahdollisia vaikutuksia arvioitiin kuvantamistutkimusten kautta saatujen tietojen avulla.

Ultraääniohjatussa jyvähoidossa eturauhasta joudutaan operaation aikana painamaan ultraäänianturilla ja mahdollisilla muilla apuvälineillä, kuten anturin yhteyteen asennetulla vesipatjalla. Tämä voi aiheuttaa eturauhasen muodonmuutoksia. Intraoperatiivisessa suunnittelussa toteutuneet neulojen ja jyvien paikat ja muodostuva senhetkinen annosjakauma voidaan määrittää tarkasti. Kuitenkin kun jyvät on implantoitu paikoilleen ja TRUS-anturi poistettu, muuttuu eturauhasen geometria. Toinen tämän tutkimuksen päätavoite oli selvittää, vaikuttaako tämä muodonmuutos eturauhasen tai riskielinten annokseen. TRUS-anturin ja vesipatjan aiheuttaman eturauhasen muodonmuutoksen vaikutusta annoksiin tutkittiin fantomimittausten avulla.

2 Fysiikkaa

2.1 Säteilyfysiikkaa

2.1.1 Säteilyn ja aineen vuorovaikutus

Ionisoiva säteily voi olla sähkömagneettista säteilyä, kuten gamma- tai röntgensäteilyä tai hiukkassäteilyä, kuten alfa-, beta-, tai neutronisäteily. Säteilyn ja aineen väliset vuorovaikutukset saavat aikaan muutoksia, jotka voidaan havaita esimerkiksi biologisina haittavaikutuksina. Myös säteilyn havaitseminen, hyötykäyttö sekä säteilyltä suojautuminen perustuvat vuorovaikutuksiin.

Ionisoiva sähkömagneettinen säteily, eli gamma- ja röntgensäteily, on epäsuorasti ionisoivaa säteilyä. Sen vuorovaikutus aineen kanssa saa aikaan ionisoivia sekundaarihiukkasia.

Sähkömagneettinen säteily voi vuorovaikuttaa ydintä tai elektroneja ympäröivän sähkömagneettisen kentän tai ydinvoimien aiheuttaman kentän kanssa. Vuorovaikutus voi olla säteilykvantin absorptio tai elastinen tai epäelastinen sironta. Jos fotoni vuorovaikuttaa atomin elektronin kanssa, voi seurauksena olla klassinen sironta, fotosähköilmiö (valosähköilmiö) tai Comptonin ilmiö (Comptonin sironta). Vuorovaikutus ytimen voimakentän kanssa voi johtaa parinmuodostukseen ja itse ytimen kanssa fotodydinreaktioon.

Hiukkasen tai fotonin ja väliaineen ytimien tai atomin vuorovaikutuksen todennäköisyyttä kuvataan vaikutusalan avulla. Vaikutusala on kohteen ja säteilykvantin tai -hiukkasen välisen vuorovaikutuksen todennäköisyys jaettuna kohteeseen tulleella hiukkaskertymällä. [2]

Seuraavassa esitellään säteilyn ja aineen pääasialliset vuorovaikutusmekanismit.

Klassinen sironta

Klassinen sironta (Rayleighin sironta) tarkoittaa fotonin elastista sirontaa lujasti sitoutuneesta elektroniverhon elektronista. Koko atomi vastaanottaa rekyylienergian ja fotonin energia ei muutu merkittävästi. Fotonin suunnan muutokset ovat vähäisiä, paitsi pienillä fotonienenergioilla ja erityisen raskaissa aineissa. Klassisella sironnalla on merkitystä vain järjestysluvultaan suurissa väliaineissa ja pienillä fotonin energioilla. Sironnan vaikutusala on verrannollinen järjestysluvun toiseen potenssiin. [2]

Fotosähköilmiö

Fotosähköilmiössä (valosähköinen ilmiö) fotoni luovuttaa kaiken energiansa atomin elektronille ja saa sen sinkoutumaan ulos atomista. Elektroni saa liike-energiakseen fotonin energian vähennettynä irrotetun elektronin sidosenergialla. Fotoelektronit ovat pääasiassa lujasti sitoutuneita atomin sisäkuorten elektroneja. Atomista poistuneen fotoelektronin jättämä aukko täyttyy ylemmältä kuorelta siirtyvällä elektronilla, jolloin kuorten energiatasojen erotus vapautuu karakteristisena röntgensäteilyfotonina tai augerelektronina. Fotosähköilmiö on merkittävin vuorovaikutusmuoto pienillä energioilla. Sen vaimennuskerroin on verrannollinen tekijään $Z^4 E^{-3.5} / A_r$, missä Z on väliaineen järjestysluku, E fotonin energia ja A_r väliaineen suhteellinen atomimassa. [2]

Comptonin ilmiö

Comptonin ilmiössä (Comptonin sironta) fotoni siroaa heikosti sitoutuneesta elektronista ja fotonin menettämä energia siirtyy elektronin liike-energiaksi. Menetetyn energian suuruus riippuu sirontakulmasta ja fotonin alkuperäisestä energiasta ja se on suurin takaisinsironnassa. Comptonin sironnan makrovaikutusala pienenee energian funktiona ja on suoraan verrannollinen aineen elektronitiheyteen $NZ = \rho N_A Z / M$, missä N on neutroniluku, Z väliaineen järjestysluku, ρ aineen tiheys, N_A Avogadron vakio ja M aineen moolimassa. Comptonin ilmiön tuloksena on aina sironneena jatkava fotoni ja elektroni, jonka energia absorboituu nopeasti väliaineeseen. [2]

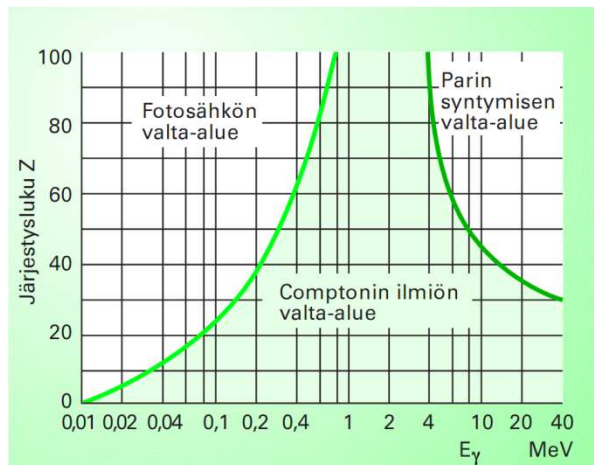
Parinmuodostus

Parinmuodostus voi tapahtua, kun fotonin energia ylittää parinmuodostuksen kynnyksarvon, eli $2m_e c^2 = 1,022 \text{ MeV}$, missä m_e on elektronin lepomassa ja c valonnopeus. Tällöin ytimen voimakenttään joutunut fotoni häviää ja sen energiasta syntyy elektroni ja positroni, joiden liike-energiaksi jää erotus $E_\gamma - 2m_e c^2$. Parinmuodostuksen makrovaikutusala on verrannollinen tekijään Z^2 / A ja karkeasti fotonien energian logaritmiin $\log E_\gamma$. Syntyneet elektroni ja positroni menettävät energiaansa beetasäteilyn tavoin. Kun positroni on menettänyt tarpeeksi liike-energiaansa, yhdistyy se elektroniin ja hiukkaset annihiloituvat. Häviämissäteilyä syntyy kaksi vastakkaisiin suuntiin lähtevää 511 keV fonia. Parinmuodostuksessa tapahtuu siis sekä energian absorptiota, että säteilyn muuntumista. Parinmuodostus on tärkein vuorovaikutusmuoto suurilla fotonienenergioilla. [2]

Fotoydinreaktio

Fotoydinreaktio voi tapahtua, jos fotonin energia on tarpeeksi suuri aiheuttaakseen nukleonin irtoamisen absorboituessaan ytimeen. Fotoydinreaktioilla on nukleonien sidosenergiasta johtuva kynnysenergia, joka useimmilla merkittävillä aineilla on 10–15 MeV. Fotoydinreaktioiden vaikutusalat ovat erittäin pieniä verrattuna muihin vuorovaikutuksiin. [2]

Säteilyn ja aineen vuorovaikutus on yleensä kombinaatio erilaisista vuorovaikutustavoista. Kuva 1 esittää hallitsevan vuorovaikutusmuodon fotonin energian ja väliaineen järjestysluvun funktiona. Kun käytössä on sädehoidon korkeaenergiset fotonisäteilykeilat, merkittävin säteilyn ja aineen välinen vuorovaikutus on Comptonin ilmiö. Matalaenerginen fotonisäteily, kuten esimerkiksi jyvähoidojen hoitosäteily, vuorovaikuttaa pääasiassa valosähköisen ilmiön kautta.



Kuva 1. Hallitseva vuorovaikutus fotonin energian ja väliaineen järjestysluvun funktiona. [2]

2.1.2 Suureita ja yksiköitä

Säteilyn vaikutusta aineeseen kuvataan dosimetriasuureilla. Dosimetriasuureiden tavoitteena on saada mitta säteilyn voimakkuuden ja säteilyn aiheuttamien todellisten ja potentiaalisten vaikutusten vastaavuussuhteille. Kudokseen siirtynyt energia kuluu loppujen lopuksi kudoksessa tapahtuviin atomi- ja molekyyli-tason muutoksiin, joista voi olla seurauksena muutoksia solujen tasolla ja lopulta koko elimistöä koskevia vaurioita. Tätä kuvaa ennen muuta absorboitunut annos. [2]

Kerma (Kinetic Energy Released Per Unit Mass) mittaa varauksettomien hiukkasten, kuten esimerkiksi fotonien ja neutronien tuottamien varattujen sekundaarihiukkasten liike-energiaa niiden syntyhetkellä. Kermaan ei lasketa mukaan energiaa, joka kuluu sekundaarihiukkasten sidosenergioiden purkamiseen. Kerma

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm}, \quad (1)$$

missä dE_{tr} on varattujen hiukkasten saama liike-energia, johon sisältyy myös augerelektronien liike-energia ja jarrutus säteilyksi muuttuva energia ja dm massa-alkio tarkastelupisteessä. Kerman yksikkö on gray [$J kg^{-1}$]. [2]

Kerman muutoksia ajan suhteen kuvaa *kermanopeus*

$$\dot{K} = \frac{dK}{dt}, \quad (2)$$

jonka yksikkö on $Gy\ s^{-1}$.

Usein puhutaan *ilmakermasta* K_a , joka siis tarkoittaa varauksettomien ionisoivien hiukkasten ilma-alkiossa tuottamien varauksellisten hiukkasten liike-energioiden summaa niiden syntyhetkellä jaettuna ilma-alkion massalla. *Ilmakermanopeus* \dot{K}_a on puolestaan ilmakerman kasvu jaettuna aikavälillä.

Säteilyn absorptioin ensi vaiheessa syntyneet ioniparit luovuttavat vastaanottamansa energian edelleen väliaineen atomeille ja molekyyleille. On luontevaa ajatella, että säteilyn vaikutukset riippuvat energian määrästä, joka aineeseen siirtyy säteilyn ja aineen vuorovaikutuksessa.

Jotta tärkeä säteilyn vaikutusta mittaava suure, absorboitunut annos, saadaan määriteltyä tarkasti, on otettava käyttöön seuraava suure: keskimääräinen aineeseen siirtynyt energia ($d\bar{\epsilon}$). Tämä saadaan laskemalla kaikkien tarkastelukohteeseen osuvien varattujen ja varauksettomien ionisoivien hiukkasten yhteensä tuoman säteilyenergian R_{out} ja kaikkien kohteesta poistuvien ionisoivien hiukkasten yhteensä pois viemän säteilyenergian R_{in} erotus. Lisäksi on huomioitava, että vuorovaikutukseen osallistuneiden hiukkasten ja atomiytimien lepoenergia on voinut muuttua. Tulevan ja lähtevän säteilyenergian erotukseen on lisättävä siis vapautuneiden sidosenergioiden summa ja vähennettävä sitoutuneiden energioiden summa. Aineeseen keskimäärin sitoutunut energia on siis

$$d\bar{\epsilon} = R_{in} - R_{out} + \Sigma Q, \quad (3)$$

missä summalla ΣQ merkitään lepoenergioiden kokonaismuutosta. ΣQ on positiivinen, jos lepoenergia vähenee ja negatiivinen, jos lepoenergia kasvaa. Keskimääräisen aineeseen siirtyneen energian yksikkö on J . [2]

Tästä päästään määrittelemään absorboitunut annos (D): Otetaan tarkasteluun infinitesimaalisen pienen massa-alkio pisteen ympäristöstä, jossa absorboitunut annos on mitattava. Absorboitunut annos on keskimääräinen ionisoivasta säteilystä tarkasteltavaan kohteeseen siirtynyt energia $d\bar{\epsilon}$ massayksikköä kohti:

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm}, \quad (4)$$

missä dm merkitsee kyseisen alkion massaa.

Absorboituneen annoksen D yksikkö on gray [$J\ kg^{-1}$].

Lisäksi on määritelty absorptioannosnopeus

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt}. \quad (5)$$

Absorptioannosnopeuden yksikkö on $\frac{Gy}{s}$. [2]

2.1.3 Radioaktiivinen hajoaminen

Atomiytimet voivat muuttua toisiksi ytimiksi radioaktiivisessa hajoamisessa tai ydinreaktioissa. Radioaktiivinen hajoaminen on spontaani prosessi, jossa epävakaa ydin muuttuu toiseksi ilman ulkoisia vaikutteita. Radioaktiivisen lähteen *aktiivisuus* A on lähteessä tapahtuvien radioaktiivisten hajoamisten määrä aikayksikössä. Aktiivisuuden SI-yksikkö on *becquerel* (Bq). Aktiivisuus $1 Bq$ tarkoittaa keskimäärin yhtä hajoamista sekunnissa ($1 Bq = 1/s$). Aktiivisuuden vanha yksikkö on *curie* (Ci), joka alun perin määriteltiin aktiivisuudeksi, joka on yhdellä grammalla radiumia: $1 Ci = 3,7 \cdot 10^{10} Bq$.

Radioaktiivinen hajoaminen on satunnaisilmiö, jota voidaan tarkastella vain tilastollisesti. Ei ole mahdollista tietää yksittäisen ytimen hajoamisajankohtaa, mutta suuresta määrästä ytimiä voidaan tarkasti ennustaa suhteellinen hajoamisten määrä. Tietyssä ajassa Δt hajoaa tietty määrä ytimiä ΔN :

$$\frac{\Delta N}{\Delta t} = -\lambda N, \quad (6)$$

missä λ on hajoamisen nopeutta kuvaava *hajoamisvakio*, joka on todennäköisyys sille, että tietty ydin hajoaa aikayksikön kuluessa. Kun differentiaaliyhtälö ratkaistaan, saadaan ratkaisuksi yhtälö

$$N = N_0 e^{-\lambda t}, \quad (7)$$

missä N_0 on radioaktiivisten ytimien alkuperäinen määrä. Vastaavasti voidaan ilmoittaa aktiivisuus

$$A = A_0 e^{-\lambda t}, \quad (8)$$

missä A_0 on radioaktiivisten aineen alkuaktiivisuus. *Puoliintumisaika* $T_{1/2}$ tarkoittaa aikaa, jossa radioaktiivisen lähteen aktiivisuus on laskenut puoleen alkuperäisestä. Sijoittamalla $A/A_0 = 1/2$, saadaan

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2}{\lambda}. \quad (9)$$

[3] [2]

Radioaktiivisen aineen luovuttaman säteilyenergian suhteellinen määrä voidaan laskea integroimalla aktiivisuus ajan suhteen alkuhetkestä tarkasteluhetkeen ja jakamalla tämä kokonaisenergialla:

$$\frac{\int_0^t A_0 e^{-\lambda t} dt}{\int_0^\infty A_0 e^{-\lambda t} dt} = \frac{\lambda}{A_0} \int_0^t A_0 e^{-\lambda t} dt. \quad (10)$$

2.2 Lujuusoppia

Lujuusoppi on fysiikan laji, jossa tutkitaan rakenteiden käyttäytymistä erilaisten kuormien vaikuttaessa niihin. [4]

Jäykän kappaleen muoto ei muutu siihen vaikuttavien voimien vaikutuksesta ja se on usein hyödyllinen yksinkertaisuus fysikaalisia ilmiöitä kuvailtaessa. Todelliset kappaleet eivät kuitenkaan käyttäydy jäykän kappaleen tavoin, vaan niiden muoto muuttuu niihin kohdistettujen voimien vaikutuksesta. Kappaletta voidaan esimerkiksi venyttää, puristaa ja vääntää. [5]

Kappaleen muodonmuutoksia erilaisten voimien vaikutuksesta voidaan kuvata erilaisilla elastisilla kertoimilla, jotka kuvaavat aineen muodonmuutoksen määrää tietyn suuruisen voiman vaikutuksesta.

Kimmokerroin

Kimmokerroin, joka tunnetaan myös nimillä kimmomoduuli, elastisuusmoduuli ja Youngin moduuli kuvaa kappaleen venymistä venyttävän voiman vaikutuksesta. Venyttävä voima määritellään jännityksenä

$$\sigma = \frac{F_{\perp}}{A}, \quad (11)$$

missä σ on jännitys, F_{\perp} on venyttävä voima kappaleen poikkileikkauksen pinta-alaa kohtisuoraan ja A on poikkileikkauksen pinta-ala.

Kappaleen suhteellinen venymä jännityksen aiheuttamana

$$\epsilon = \frac{\Delta l}{l}, \quad (12)$$

missä ϵ on venymä, Δl pituuden muutos ja l kappaleen alkuperäinen pituus.

Näin saadaan määriteltyä kimmokerroin

$$Y = \frac{\sigma}{\epsilon}. \quad (13)$$

Kimmokertoimen yksikkö on pascal, eli N/m^2 .

Puristuskerroin

Puristuskerroin B määritellään kappaleeseen kohdistuvan paineen muutoksen Δp tuottaman tilavuuden muutoksen ΔV avulla

$$B = -\frac{\Delta p}{\Delta V/V_0}, \quad (14)$$

missä V_0 on kappaleen alkuperäinen tilavuus. Miinusmerkki on yhtälössä, koska paineen kasvu pienentää aina tilavuutta.

Liukukerroin

Liukukerointa varten määritellään leikkausjännitys

$$\sigma = \frac{F_{\parallel}}{A}, \quad (15)$$

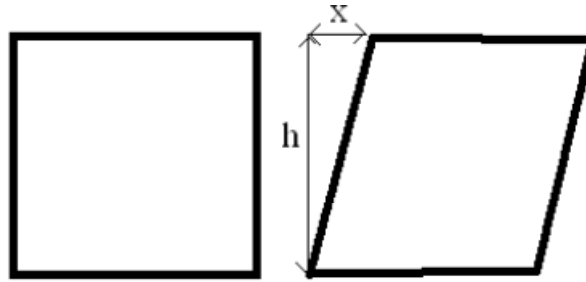
missä F_{\parallel} on kappaleen pinnan suuntainen voima ja A kappaleen voiman alaisen pinnan pinta-ala. Leikkausmyöntymä

$$\epsilon = \frac{x}{h}, \quad (16)$$

missä (Kuva 2) x on kappaleen voimanalaisen pinnan pisteiden siirtymä ja h kappaleen korkeus.

Leikkausjännityksen ja leikkausmyöntymän avulla määritellään liukukerroin

$$S = \frac{\sigma}{\epsilon}. \quad (17)$$



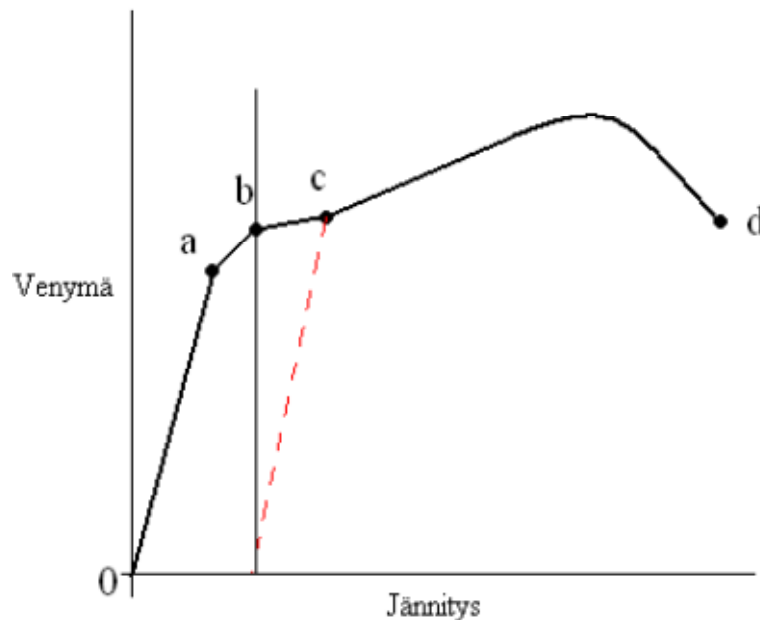
Kuva 2. Liukukertoimen määritelmä.

Hooken laki

Jos kappaleen muodonmuutos on riittävän pieni, on jännityksen ja venymän suhde lineaarinen. Tätä käyttäytymistä kutsutaan Hooken laiksi

$$E = \frac{\sigma}{\epsilon}, \quad (18)$$

missä E on kimmokerroin, σ jännitys ja ϵ muodonmuutos. Yllä esitettyjen kimmo-, puristus- ja liukukertoimien määritelmät pätevät, kun Hooken laki on voimassa, eli riittävän pienien muodonmuutosten yhteydessä. Kuvassa (Kuva 3) Hooken lain mukaista lineaarista jännityksen ja venymän suhdetta kuvaa käyrän alkuosa pisteeseen a saakka. [5]



Kuva 3. Jännitys-venymäkäyrä. 0-a lineaarinen käyttäytyminen, 0-b elastinen käyttäytyminen.

Elastisuus ja plastisuus

Kun kappaleen muodonmuutos on riittävän suuri, ei Hooken laki enää päde. Kuvassa (Kuva 3) on tyypillinen jännitys-venymä-kuvaaja. Pisteestä a jälkeen venymä ei ole enää lineaarisesti verrannollinen jännitykseen, joten Hooken laki ei ole enää voimassa. Tähän saakka kappaleen muodonmuutos ja tehty työ ovat kuitenkin reversiibeilitä, eli kappale palautuu alkuperäiseen muotoonsa, kun jännitys poistetaan ja

muodonmuutokseen kulutettu energia saadaan takaisin kappaleen palautuvan muodonmuutoksen tekemänä työnä. Käyrän alueella 0-b voidaan siis sanoa kappaleen käyttäytymisen olevan elastista ja pistettä b kutsutaan *kimmorajaksi* (myös myötöraja). Elastisesti käyttäytyvän venymän raja vaihtelee eri materiaaleilla suuresti. Metalleilla raja on yleensä varsin pieni, muutaman prosentin venymän luokkaa. Toisilla materiaaleilla, kuten esimerkiksi vulkanoidulla kumilla, käyttäytyminen voi olla elastista vaikka venymä olisi satoja prosenteja.

Kun jännitystä edelleen kasvatetaan pisteen b ohi, esimerkiksi pisteeseen c saakka, kasvaa myös venymä kuten edellä. Kuitenkin kun jännitys poistetaan, ei kappale palaudukaan alkuperäiseen muotoonsa, vaan voi seurata kuvan (Kuva 3) punaista katkoviivaa. Kappaleelle on siis tässä tapauksessa tapahtunut irreversiibeli palautumaton muodonmuutos. Kun jännitystä edelleen lisätään, havaitaan materiaalin venyvän suhteellisen paljon pienellä jännityksen lisäyksellä, kunnes jossain vaiheessa (kohta d) materiaali murtuu. Materiaalin käyttäytymistä pisteestä c pisteeseen d kutsutaan plastiseksi muodonmuutokseksi.

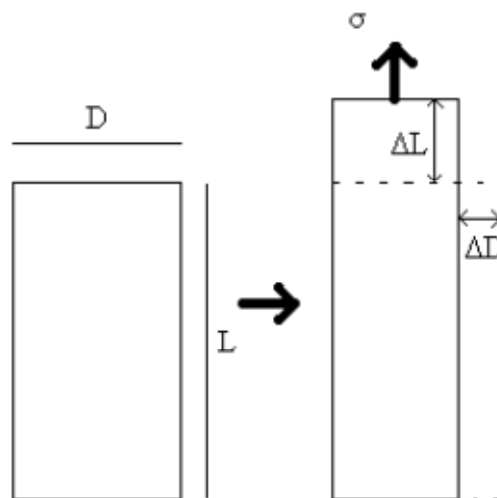
Materiaalista riippuen kappale voi kestää suuria plastisia muodonmuutoksia ennen murtumistaan. Hauras kappale taas voi murtua pian, kun venymä ylittää elastisen rajan. [5]

Poissonin suhde

Kun kappaletta puristetaan yhteen suuntaan, se pyrkii laajenemaan muihin suuntiin. Ilmiön suuruutta kuvaa *Poissonin suhde* (tai Poissonin vakio)

$$v = -\frac{\epsilon_{poik}}{\epsilon_{pitk}} = \frac{\Delta D/D}{\Delta L/L}, \quad (19)$$

missä ϵ_{poik} on kappaleen suhteellinen venymä poikittaiseen suuntaan ja ϵ_{pitk} pitkittäiseen suuntaan. D on kappaleen alkuperäinen leveys ΔD leveyden muutos. Vastaavasti L ja ΔL kuvaavat pituutta ja sen muutosta kuvan mukaisesti (Kuva 4). Poissonin suhde kuvaa siis hyvin kappaleen kokoonpuristuvuutta. Isotrooppisten eli tasaisesti suunnasta riippumatta käyttäytyvien materiaalien Poissonin suhde vaihtelee välillä $-1 \leq v \leq 0,5$ ja suurimmalla osalla materiaaleista vakion arvo on 0 ja 0,5 välillä. Poissonin suhteen arvo 0,5 kuvaa täydellisen kokoonpuristumatonta ja arvo 0 äärimmäisen puristuvaa materiaalia. Tavallisista aineista kumin Poissonin vakio on hyvin lähellä 0,5 ja korkin lähes 0.



Kuva 4. Poissonin suhteen määrittelmä. Alkuperäisen kappaleen leveys D ja pituus L , leveyden ja pituuden muutokset ΔD ja ΔL , jännitys σ .

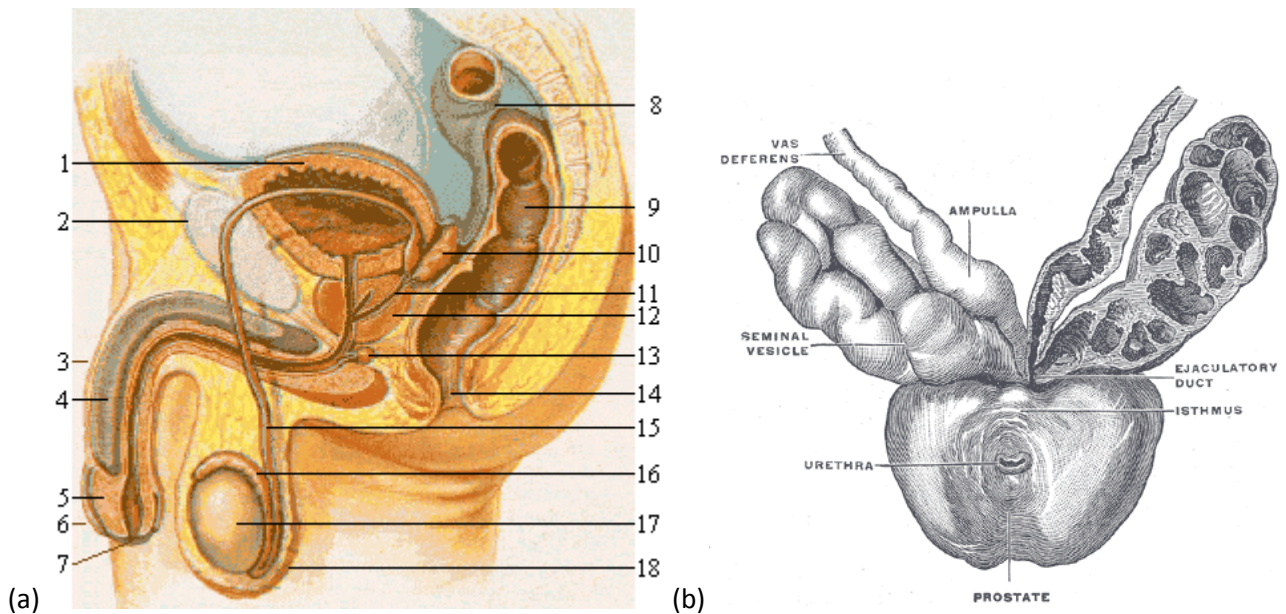
3 Eturauhasen rakenne ja toiminta

Eturauhanen (prostata) erittää osan siemennesteestä ja on muodostunut noin viidestäkymmenestä pikkurauhasesta, jotka laskevat parinkymmenen tiehyen kautta virtsaputkeen. Rauhasen välissä on runsaasti sidekudosta ja sileitä lihassyitä. Sidekudoksen määrä kasvaa vanhemmiten ja usein iäkkäiden miesten virtsaaminen onkin vaikeutunut prostatan suurenemisen takia. Eturauhasen eritteessä on runsaasti hapanta fosfataasia (PSA), jota vapautuu verenkiertoon eturauhassyövässä. Veren happaman fosfataasin pitoisuuden määrittämisellä on siten diagnostista merkitystä. [6]

Vastasyntyneen poikavauvan eturauhasen paino on noin 1 g ja 12-vuotiaalla noin 4 g. Puberteetin aikana hormonitoiminnan vilkastuessa eturauhanen alkaa kasvaa, ja 25-vuotiaan miehen eturauhanen painaa noin 20 g, mitä voitaneen pitää eturauhasen normaalina painona. [7]

Eturauhanen sijaitsee virtsarakon alapuolella, välittömästi peräsuolen edessä ja lepää kärjellään lantionpohjan lihasten päällä (Kuva 5a). [6] Eturauhanen jakautuu neljään vyöhykkeeseen. Suurin näistä on niin sanottu perifeerinen vyöhyke, jonka osuus on noin 75 %. Transitio- eli välivyöhyke sijaitsee parillisena virtsaputken molemmin puolin eturauhasen keskiosassa. Eturauhasen parillisen sentraalisen, eli keskusvyöhykkeen läpi kulkevat siemenheittotiehyet, jotka avautuvat siemenkukkulan seuduilla virtsaputkeen. Neljäs niin sanottu anteriorinen fibromuskulaarinen vyöhyke ei sisällä lainkaan rauhaskudosta. [7]

Virtsaputki muodostuu side- ja lihaskudoksesta ja mahdollistaa virtsan siirtymisen rakosta kehon ulkopuolelle. Miehen virtsaputki (urethra) on noin 15–20 cm pitkä ja sen ahdas alkuosa on eturauhasen sisällä. Virtsaputki voidaan jakaa kolmeen osaan: eturauhas- (prostatic part), kalvo- (membranous part) ja huokoinen osa (spongy part). Virtsaputken eturauhasosa on noin 3 cm pitkä ja läpäisee eturauhasen tyvestä (base) kärkeen (apex). Virtsaputki on jossain määrin kaareutunut anteroposteriorissa suunnassa. Virtsaputken eturauhasosa on joustavampi kuin muut osat virtsaputkea. Kun se on kokonaan levinneenä esimerkiksi virtsaamisen aikana, se on halkaisijaltaan suurin virtsaputken osa ja muodoltaan sukkulamainen. Kun virtsaputken eturauhasosa on tyhjä, putken seinämät painuvat kasaan toisiaan vasten. [8] [6]



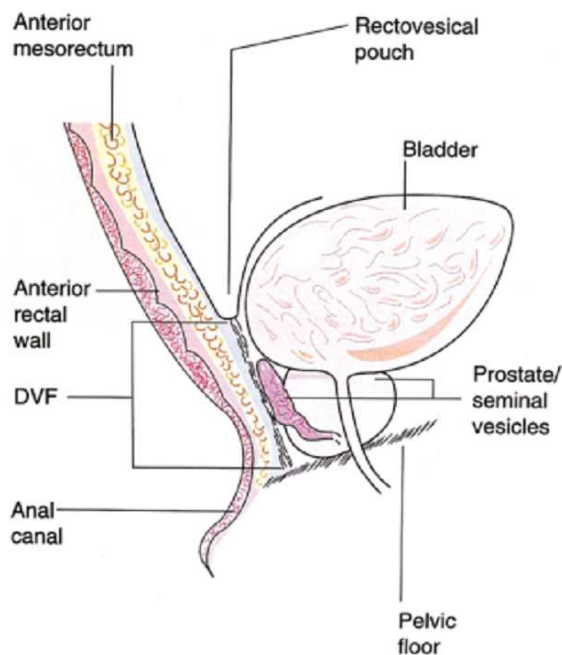
Kuva 5a. Miehen lantioalueen anatomiaa. 1. Virtsarakko, 2. Häpyliitos, 3. Siitin, 4. Paisuvaiskudos, 5. Terska, 6. Esinahka, 7. Virtsaputki, 8. Sigmasuoli, 9. Peräsuoli, 10. Rakkularauhanen, 11. Siemenheittotiehyt 12. Eturauhanen, 13. Bulbouretraali- eli Cowperin rauhanen, 14. Peräaukko, 15. Siemenjohdin, 16. Lisäkives, 17. Kives, 18. Kivespussi [9]

Kuva 5b. Eturauhanen ja rakkularauhanen (seminal vesicle) kuvattuna edestäpäin. Prostate: Eturauhanen, Urethra: Virtsaputki, Ampulla: Siemenjohtimen avartuma, Isthmus: Eturauhasen kapea keskikohta anteriorisesti virtsaputkeen nähden, Vas Deferens: Siemenjohdin, Ejaculatory Duct: Siemenheittotiehyt [10] [6]

Eturauhasen takana ja yläpuolella, virtsarakon ja peräsuolen välissä sijaitsee rakkularauhanen eli seminaalivesikkeli (Kuva 5b). Rakkularauhanen tuottaa suurimman osa siemennesteestä, joka kulkeutuu rauhasesta siemenheittotiehyttä pitkin siemensyöksyn yhteydessä.

Heti eturauhasen takana on niin sanottu Denonvillierin faskia eli sidekudoskalvo, joka koostuu tiheästä kollageenistä, sileästä lihaskudoksesta ja elastiinista. Rakente on hyvin lähellä ja osittain sulautunutkin eturauhasen kapseliin ja seminaalivesikkeleihin. Denonvilliersin faskian takana sijaitsee kehämäinen, rasvainen ja löysä mesorektaalinen kudosis. Mesorektaalisen kudoksen takana sijaitsee peräsuolen seinämän lihaskerrokset ja lopulta peräsuolen limakalvo.

Tämän tutkimuksen kannalta on tärkeää ja mielenkiintoista, että erilaisten kerrosten muodostama eturauhasta ja peräsuolta erottava kudosisseinämä on kohtalaisen helppo erotella ja esimerkiksi injisoida jotakin väliainetta kasvattamaan peräsuolen ja eturauhasen välimatkaa. (Kuva 6) [11] Optimaalinen paikka eturauhasta ja peräsuolta erottavalle väliaineelle on Denonvilliersin faskian takana posteriorisesti sijaitsevassa kudosisessa. [12]



Kuva 6. Eturauhasen ja peräsuolen välisen kudoksen rakennetta. Kuvassa esitettynä Denonvilliersin faskian (DVF) sijainti eturauhasen ja peräsuolen välissä. [11]

4 Eturauhassyöpä

Eturauhasen syöpä on miesten yleisin syöpä Suomessa. Vuonna 2005 todettiin 5539 uutta tapausta. [13] Tauti painottuu voimakkaasti vanhoihin ikäryhmiin ja alle 50-vuotiailla se on harvinainen. Tavallisimmin potilas on 65–80-vuotias. Oireettomia ja diagnosoimattomia eturauhasen syöpiä löytyy ruumiinavauksessa yli puolelta yli 80-vuotiaista miehistä, tosin niistä suurimman osan pahanlaatuisuusaste on matala. [14]

Eturauhasen syövän synnyn syyt ovat pääosin tuntemattomia. Noin 5–10 % arvioidaan olevan periytyviä. Tyydyttyneiden rasvahappojen runsas käyttö, etenkin lihan ja voin syöminen on todettu liittyvän suurentuneeseen eturauhassyövän vaaraan. Kasviperäisten fotoestrogeenien saanti voi puolestaan pienentää sairastumisriskiä. Myös veren seerumin suurella testosteronipitoisuudella on yhteys suurentuneeseen eturauhassyövän vaaraan. [14]

Suurin osa (80–90 %) syövästä saa alkunsa eturauhasen perifeerisestä vyöhykkeestä ja loppuosa virtsaputken vieressä sijaitsevasta välivyöhykkeestä. Melkein kaikki karsinoomat ovat adenokarsinomia, eli rauhasepiteelistä rauhasen pintoja peittävästä soluista lähtöisin olevia kasvaimia. Muut, kuten välimuotoisen epiteelin karsinoomat, neuroendokriiniset kasvaimet, sarkoomat, musinoosit karsinoomat ja adenokystiset karsinoomat ovat harvinaisia. Karsinooma esiintyy usein multifokaalisena, eli useina erillisinä pesäkkeinä ympäri eturauhasta. WHO:n luokituksen mukaisesti karsinoomat jaetaan kolmeen pahanlaatuisuusluokkaan, (luokat/gradukset 1–3) syöpäsolujen erilaistumisasteen perusteella. Gradus 1 tarkoittaa hyvin erilaistunutta, lähempänä normaalia solua olevaa kasvainsolua. Gradus 3 tarkoittaa huonosti erilaistunutta ja huomattavasti normaalisolusta eroavaa syöpäsolua. Pieni gradusluokitus viittaa hyvään ennusteeseen ja suuri huonoon. Yleisesti on käytössä myös Gleasonin luokitus, jossa syövän histologinen, eli kudospillinen kasvutapa on jaoteltu viiteen eri asteeseen (Gleason grade 1–5). Yleisimmin ja toiseksi yleisimmin kasvutavan mukaiset pistearvot summataan, jolloin saadaan Gleasonin pisteytys

(Gleason score 2–10). Ennuste on paras, jos pistearvo 2–5 ja huonoin jos se on 8–10. Syövät pistearvoilla 6 ja 7 muodostavat väliryhmän. [14]

Eturauhassyöpä ja myös hyvänlaatuinen eturauhasen liikakasvu oireilee yleensä ensimmäiseksi virtsaamisvaikeuksina. Virtsa tulee ulos heikolla paineella ja katkonaisesti. Koska rakko ei tyhjene kokonaan, tihenee virtsaamisen tarve ja virtsaamassa on käytävä entistä useammin sekä päivällä, että yöllä. Tyypillistä eturauhasen aiheuttamille virtsaamisongelmille on nimenomaan yövirtsaamisen tarve. Hyvänlaatuisen liikakasvun oireet kehittyvät tavallisesti hitaasti vuosien varrella. Oireiden nopea ilmaantuminen viittaa toisinaan pahanlaatuiseen syöpään. Verivirtsaisuus ei ole tyypillinen eturauhassyövän oire, mutta sitäkin voi esiintyä syöpäkudoksen tunkeuduttua virtsaputken tai virtsarakon limakalvoon. Noin viidesosalla potilaista eturauhassyövän ensimmäiset oireet ovat luustokipu tai murtuma, jotka johtuvat syövän luustoon muodostuneista etäpesäkkeistä. Joillakin tauti paljastuu vasta heikentyneen yleistilan vuoksi tehtyjen tutkimusten yhteydessä. Tällöin syöpä on jo pitkälle levinnyt. [14][7]

Eturauhassyöpää epäiltäessä primaaritutkimukset yleislääkärin vastaanotolla ovat eturauhasen tunnustelu ja PSA:n määrittäminen. Ensimmäinen ja tärkein tutkimus on eturauhasen tunnustelu peräsuolen kautta, eli tuseeraus (tuseeraus per rectum, TPR). Tunnustelemalla pyritään selvittämään eturauhasen kyhmyisyys ja tarkkarajaisuus, kyhmyjen koko ja kovuus, rauhasen liikkuvuus ja syövän kasvu viereisiin kudoksiin. Tunnustelemalla todettu kyhmy ei läheskään aina merkitse syöpää, mutta on aihe jatkotutkimuksiin. [14] [7] [13]

Perustutkimuksiin kuuluu myös aina prostataspesifisen antigeenin (PSA) määrittäminen veren seerumista. Sen perusteella voidaan varsin hyvin arvioida taudin levinneisyyttä. On kuitenkin muistettava, että PSA voi olla kohonnut myös eturauhasen hyvänlaatuisen kasvun yhteydessä. [14] [7] [13]

Jos tuseeraus ja PSA:n määrittäminen antavat aiheutta, lähetetään potilas jatkotutkimuksiin urologille. Urologian poliklinikassa tehtävät lisätutkimukset tähtäävät syövän histologiseen diagnostiikkaan, levinneisyyden selvittämiseen ja hoitolinjojen valintaan. Peräsuolen kautta tehtävä transrektaalinen ultraäänitutkimus (TRUS) antaa lisää tietoa eturauhasen koosta, muodosta ja sisäisestä kaikurakenteesta. Samalla selvitetään myös rakkularauhasen muoto ja kaikurakenne. Ultraäänitutkimuksella ei kuitenkaan voida sulkea pois eturauhassyöpää, joten samalla otetaan ultraääniohjatusti tarvittava määrä neulanäytteitä eri puolilta rauhasta. Lisäksi otetaan näytteet ultraäänikuvauksessa mahdollisesti löydettyistä epäilyttäviistä vajaakaikuisista alueista. Tyypillisesti näytteitä otetaan 10–12. Syövän mahdollinen leviäminen lantion imusolmukkeisiin voidaan todeta luotettavasti vain leikkauksen tai vatsaontelon tähystyksen (laparoskopia) yhteydessä otetuista näytepalloista. Käytävissä ei ole kuvantamismenetelmää, jolla voitaisiin varmuudella todeta etäpesäkkeet lantion imusolmukkeissa. Isotooppikuvantamista voidaan käyttää epäiltäessä metastasointia luustoon. [14] [7] [13]

Eturauhassyövät jaetaan levinneisyysluokkiin WHO:n TNM-järjestelmän avulla. Luokituksen T-luokka kuvaa syövän paikallista levinneisyyttä, N-luokka imusolmukelevinneisyyttä ja M-luokka syövän levinneisyyttä etäpesäkkeiden suhteen. Levinneisyysluokituksen perusteella voidaan sanoa syövän olevan joko paikallinen, paikallisesti levinnyt ja levinnyt eturauhassyöpä. Paikallisessa taudissa syöpäkudoksen kasvua on ainoastaan eturauhasta ympäröivän kapselin sisällä. Paikallisesti levinneessä eturauhassyövässä syöpä on kasvanut eturauhasen kapselin läpi, mutta ei ole levinnyt laajemmalle, eikä ole lähettänyt etäpesäkkeitä. Kyseessä on levinnyt eturauhassyöpä, jos syöpä on levinnyt lantion imusolmukkeisiin, luustoon tai muualle elimistöön. [13] [14] [7]

Syövän TMN-luokituksen, Gleason-pisteiden ja PSA-pitoisuuden perusteella paikallista eturauhassyöpää sairastava potilas voidaan luokitella pienen, kohtalaisen ja suuren riskin ryhmään. Luokittelun perusteella voidaan suunnitella potilaan hoito. [14] [7] [13]

4.1 Eturauhassyövän hoito

Paikallisen eturauhassyövän tavanomaiset hoitovaihtoehdot ovat seuranta, aktiivinen seuranta, radikaalinen leikkaus, radikaalinen ulkoinen sädehoito ja kudoksensisäinen sädehoito. Hoitoratkaisuun vaikuttavat taudin kliininen levinneisyysluokka, histopatologinen luokka, PSA-pitoisuus, potilaan ikä, muut mahdolliset sairaudet, potilaan yleiskunto ja hoitojen haittavaikutukset. Lisäksi otetaan huomioon potilaan ja mahdollisesti omaisten toiveet. [13]

Taudin seurantaan päädytään, jos potilaan todennäköinen tuleva elinikä on alle kymmenen vuotta diagnoosista, syöpä ei aiheuta oireita, on paikallinen ja kyseessä on pienen tai kohtalaisen riskin syöpä. Aktiivinen seuranta tarkoittaa, että pieniä ja hyvän ennusteen syöpiä seurataan ja pyritään tunnistamaan tapaukset, joissa syöpä on lähdössä leviämään. Näin voidaan aloittaa kuratiivinen, eli taudin parantamiseen tähtäävä hoito, ennen kuin syöpä ehtii levitä. Seuranta soveltuu yleensä etenkin iäkkäille potilaille, jotka eivät halua tai sovellu radikaalisiin hoitoihin tai haluavat välttää näiden sivuvaikutukset. [13] [7]

Radikaalisessa eturauhasen leikkauksessa eli prostatektomiassa tavoitteena on poistaa syöpäkudos kokonaan. Yleisesti radikaalileikkaus tulee kyseeseen vain, jos odotettavissa oleva elinikä on yli 10 vuotta. Käytännön raja-arvoksi on yleensä muodostunut noin 70 vuoden ikä. Virtsanpidätyskyky säilyy operaation jälkeen 86–92 %:lla potilaista ja erektiokyky 25–91 %:lla potilaista riippuen iästä.

Ulkoista sädehoitoa voidaan antaa eturauhassyöpäpotilaille parantavassa tai palliatiivisessa, eli oireita helpottavassa mielessä. Joskus ulkoinen sädehoito toteutetaan myös leikkauksen jälkeen. Ulkoisessa radikaalissa sädehoidossa annetaan kolmiulotteisella konformaalisella tai nykyisin yleisemmin intensiteettimuokatulla sädehoidolla eturauhasen ja rakkularauhasen alueelle 70–79 Gy:n kokonaisannos. Harkinnan mukaan voidaan jättää rakkularauhasen hoitoalueen ulkopuolella 45–50 Gy:n jälkeen. Pienen riskin taudissa voidaan hoitaa pelkästään eturauhasen. Usein hoidetaan myös lantion imusolmukkeet 45–50 Gy:n annoksella. Ulkoisen sädehoidon varhaisia haittavaikutuksia ilmaantuu usein hoitojakson aikana tai pian sen jälkeen. Ne paranevat yleensä 2–3 kuukaudessa. Tyypillisiä oireita ovat erilaiset virtsausongelmat, suoliston ärtymisestä aiheutunut tihtentynyt ulostamistarve tai ripuli. Myöhäiset haittavaikutukset kehittyvät hitaammin kuukausien ja vuosien aikana ja ne voivat jäädä myös pysyviksi. Hidastunut virtsankulku, virtsauspakko ja yövirtsaus ovat haittoja, joita esiintyy noin 20 %:lla potilaista. Peräsuolen haittavaikutuksia ovat tihtentynyt ulostamistarve, ulostamispakko ja veren vuoto peräsuolesta. Myös sädehoitoon liittyy erektiohäiriöitä noin 1–5 vuoden kuluttua hoidosta noin puolelle potilaista. Haittavaikutuksiin voidaan suuresti vaikuttaa sädehoidon huolellisella suunnittelulla. Etenkin uudemmat tarkat sädehoitotekniikat auttavat vakavien haittavaikutusten minimoimisessa. [13]

Paikallisen eturauhassyövän hoitoon voidaan käyttää kudoksensisäistä sädehoitoa, eli brakyterapiaa, tyköhoitoa. Siinä eturauhasen sisälle viedään pysyvästi ultraääniohjauksessa radioaktiivisia jyvviä.

Tässä tutkimuksessa keskitytään paikallisen ja pienen riskin eturauhassyövän hoitoon kudoksensisäisellä jyvähoidolla.

5 Sädehoito

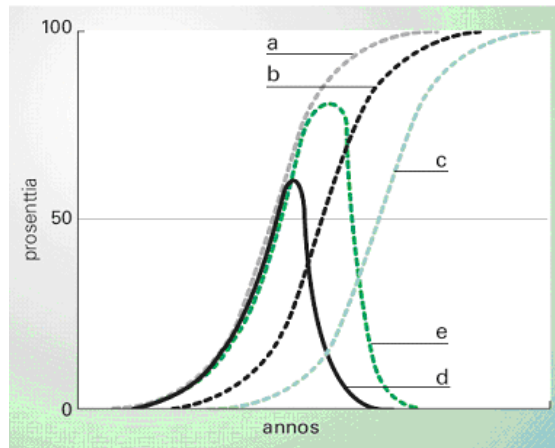
Säteilyn kudosta vaurioittava vaikutus ja sitä kautta mahdollinen käyttökelpoisuus syövän hoidossa huomattiin varsin aikaisessa vaiheessa röntgensäteilyn keksimisen jälkeen. Jo seuraavana vuonna 1896 hoidettiin Saksassa ja Yhdysvalloissa ensimmäiset potilaat. Ruotsissa sädehoito aloitettiin kolme vuotta myöhemmin ja Suomessa 1900-luvun alussa.

Sädehoito on kirurgian ja lääkehoidon ohella syövän perushoitomuoto. Se yhdistetään usein muihin hoitomuotoihin ja tyypillisesti noin puolet syöpäpotilaista saa sairautensa aikana sädehoitoa. Erityisesti sädehoitoa käytetään, jos koko syöpäsolukkoa ei pystytä poistamaan kirurgisesti. Sädehoitoa käytetään usein myös muuhun kuin syövän hoitoon, esimerkiksi verisuoniahtaumien ja joidenkin ihosairauksien hoitoon.

Sädehoidon tarkoituksena on tuhota syöpäsolukko käyttämällä ionisoivaa säteilyä. Säteily pyritään kohdistamaan potilaaseen siten, että kasvaimen säteilyannos on huomattavasti suurempi kuin sitä ympäröivän normaalikudoksen annos.

Sädehoito voidaan jakaa säteilylähteen sijoittelun mukaan ulkoiseen ja sisäiseen sädehoitoon. Ulkoisessa sädehoidossa hoitoon käytettävä säteily tuotetaan potilaan ulkopuolella olevalla säteilylähteellä, tyypillisesti lineaarikiihdyttimellä. Sisäisessä sädehoidossa säteilylähde sijoitetaan potilaaseen hoidettavan kohteen sisälle tai välittömään läheisyyteen. Tällöin säteilylähteenä käytetään yleensä jotakin radioaktiivista isotooppia sisältävää kapselia tai neulaa.

Sädehoidon tehon kannalta on tärkeää, että syöpäkudos saa tarkasti oikeansuuruisen säteilyannoksen. Kuva 7 esittää sädehoidon annosvastetta. Kun hoitoannosta kasvatetaan, soluja kuolee ja riittävän suuren annoksen jälkeen kaikki syöpäsolut ovat kuolleet (käyrä a). Vakavien sivuvaikutusten todennäköisyys kasvaa kuitenkin myös annoksen kasvaessa (käyrä b). Kenttiä optimoimalla sivuvaikutusten todennäköisyyttä voidaan alentaa (käyrä c). Näistä seikoista seuraa, että hoitoannoksella on olemassa jokin optimiarvo. Käyrät (d) ja (e) kuvaavat todennäköisyyttä, että syöpäkasvain saadaan hävitetyksi ilman vakavia sivuvaikutuksia. Paras hoitotulos saavutetaan käyrän huipulla. Joillakin syöpätyypeillä käyrien (a) ja (b) väli on niin kapea, että 3–4 prosentin poikkeama oikeasta annoksesta pienentää paranemistodennäköisyyttä yli 10 prosenttia. Hoitoannos ei saisi missään kasvaimen alueella poiketa viittä prosenttia enempää hoidon kannalta sopivaksi katsotusta annoksesta, useissa syöpätyypeissä ei niinkään paljon. Useat osatekijät aiheuttavat kuitenkin hoitoannokseen epävarmuutta ja käytännössä hoitoannos voi poiketa jonkin verran suunnitellusta annoksesta. Kokonaisepävarmuuden minimoimiseksi tarvitaan kaikilta annokseen vaikuttavilta tekijöiltä suurta tarkkuutta.



Kuva 7. Annosvastetta kuvaavia todennäköisyyskäyriä. (a) Kasvaimen häviäminen, (b) vakavat sivuvaikutukset, (c) vakavat sivuvaikutukset optimoiduilla kenttäjärjestelyillä, (d) kasvaimen häviäminen ilman vakavia sivuvaikutuksia, (e) kasvaimen häviäminen ilman vakavia sivuvaikutuksia optimoiduilla kenttäjärjestelyillä. [15]

Hoidossa tarvittava annos määräytyy syöpätyypin ja mahdollisesti käytettävien lääkeaineiden mukaan. Jos hoitotekniikat valitaan oikein, kyetään sivuvaikutuksien vastekäyrää (b) siirtämään kohti suurempia annoksia (käyrä c), jolloin hoitoennustetta voidaan parantaa kokonaisannosta kasvattamalla. Pienentämällä kenttiä ja suuntaamalla ne useasta eri suunnasta syöpäsolukkoon voidaan annosta lisätä ja paranemistodennäköisyyttä kasvattaa vastaamaan käyrää (e). Tällöin kuitenkin kenttien kohdistustarkkuudelle asetettavat laatuvaatimukset kasvavat.

Nykyisin yli puolet sädehoidettavista potilaista saa hoidon paranemistarkoituksessa, eli hoidon tavoite on kuratiivinen. Mikäli tällä ei saavuteta toivottua tulosta, tai syöpä on hyvin laajalle levinnyt eikä tästä syystä parannettavissa, voi hoito olla oireen mukaista eli palliatiivista hoitoa. Tällaisen hoidon tavoitteena on lievittää potilaan kipuja tai muita oireita. [15]

5.1 Ulkoinen sädehoito

Sädehoitoa on mahdollista antaa ulkoisesti röntgenhoitolaitteilla, gammakeilahoitolaitteilla ja suurenergiahoitolaitteilla. Tällöin potilaaseen kohdistetaan kehon ulkopuolelta sähkömagneettista säteilyä tai hiukkassäteilyä. Nykyisin ulkoista sädehoitoa annetaan lähes yksinomaan lineaarikiihdyttimillä. [15]

5.2 Sisäinen sädehoito

Sisäisessä sädehoidossa (brakyterapia, tykösädehoito, lyhytetäisyksinen sädehoito) käytetään radioaktiivisia lähteitä syöpäkudoksen tuhoamiseksi tai muun halutun hoitotuloksen aikaansaamiseksi. Lähteet voivat olla umpi- tai avolähteitä. Sisäisen sädehoidon etuna on usein mahdollisuus rajata hoitoannos tarkasti vain hoidettavaan kohteeseen ja säästää ympäröiviä terveitä kudoksia säteilyltä. [14] [15]

Umpilähteillä hoitoon käytettävät suljetut säteilylähteet viedään hoidettavan kohteen sisään tai välittömään läheisyyteen. Ne voidaan sijoittaa kudoksen sisään invasiivisesti, kehon luonnolliseen onteloon tai ihon pinnalle. Ne voidaan joissakin tapauksissa jättää kudokseen pysyvästi tai sijoittaa hoidettavan kohteen läheisyyteen väliaikaisesti ja poistaa, kun suunniteltu säteilyannos on tullut täyteen. Lähteet voidaan asettaa potilaaseen manuaalisesti, jolloin kyseessä on niin sanottu lataushoito, tai lähteet siirretään potilaaseen katetria pitkin kauko-ohjatusti, jolloin kyseessä on jälkilataushoito. Jälkilataushoitolaitteet voidaan jakaa lähteen aktiivisuuden mukaan kolmeen luokkaan: pienen

annosnopeuden (LDR, Low Dose Rate, annosnopeus 0,4–2 Gy/t), keskiannosnopeuden (MDR, Medium Dose Rate 2–12 Gy/t) ja suuren annosnopeuden (HDR, High Dose Rate >12 Gy/t) laitteisiin. Lisäksi joskus käytetään pulssitetun annosnopeuden (PDR, Pulsed Dose Rate) laitteita. [14]

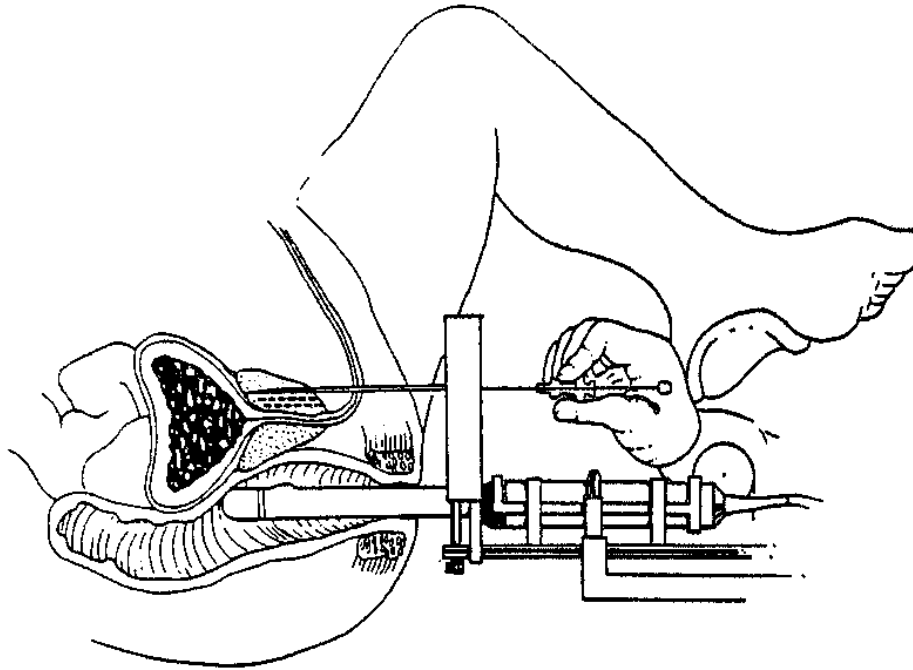
Kudoksen sisään pysyvästi jätettävistä lähteistä tyypillisin esimerkki on eturauhasen syövän hoitoon käytetyt jodi-125-jyvät. [14]

Sisäiseen sädehoitoon voidaan käyttää myös avolähteitä. Tyypillinen esimerkki on kilpirauhasen syövän ja liikatoiminnan hoitoon käytettävä radiojodihoito, jossa potilas ottaa esimerkiksi suun kautta jodi-131-radioisotooppia sisältävää ainetta. Osa jodista hakeutuu elimistön fysiologian mukana kilpirauhaskudokseen ja aiheuttaa sinne sädehoitovaikutusta. Avolähteillä annoksen tarkka määrittäminen on hankalaa, koska potilaan vaihtelevalla fysiologialla on suurta merkitystä. [15]

5.3 Eturauhasen sisäinen sädehoito jodi-125-jyvillä

Eturauhasen sisäinen sädehoito jodi-125-jyväsien on esimerkki kudoksensisäisestä sädehoidosta, jossa säteilylähteet jätetään pysyvästi elimistöön. Jodijyvät viedään paikalleen ultraääniohjauksessa ja koko rauhasen alueelle ladataan 145 Gy:n sädeannos, mikä on vakiintunut perusannokseksi. Hoito on kertaluonteinen ja jälkihoidoltaan lyhyt operaatio, joka tehdään nukutuksessa tai selkäydinpuudutuksessa. [14]

Jyvien implantointitekniikoita on useita, mutta pääpiirteittäin ultraääniohjatun jyvähoidon prosessi on yleensä seuraanvanlainen: Nukutettu tai puudutettu potilas makaa selällään jalat kohotettuina hoitotasolla niin sanotussa makaavassa synnytysasennossa (lithotomy position). Pöytään kiinnitetyn ultraäänilaitteiston peräsuolianturi (TRUS, transrectal ultrasound probe) viedään potilaan peräsuoleen eturauhasen alle. Anturia liikutteleamalla saadaan eturauhasesta tietyin leikevälein ultraäänikuva kärjestä juureen saakka transversaalitasossa. Ultraäänilaitteistossa on kiinni myös hila, jonka läpi jyvien asetteluun käytettävät neulat viedään. Hilan koordinaatisto kohdistetaan jokaiseen ultraäänileikekuvaan, jolloin tiedetään kunkin hila-aukon läpi työnnettävän neulan sijainti kudoksessa. Annossuunnitteluohjelmistolla voidaan piirtää automaattisesti tai manuaalisesti ultraäänikuvista eturauhasen ääriviivat ja mahdollisesti muita hoidon kannalta tärkeitä rakenteita, kuten virtsaputki ja peräsuolen seinämää. Näin saadaan kohteista rekonstruoitua kolmiulotteiset tilavuuskuvat, joiden perusteella voidaan suunnitella hoito. (Kuva 8) [3]



Kuva 8. Kaavakuvamainen esitys ultraääniohjatusta eturauhasen jyvähoidosta. [3]

Kun hoidettava kohde ja mahdolliset muut rakenteet on määritetty, voidaan annossuunnitteluohjelmalla suunnitella sellaiset jyvien paikat, että tavoitteet täyttyvät. Suunnitelman perusteella voidaan ladata tarvittava määrä jyviä tarvittavaan määrään neuloja. Neulojen lataus suoritetaan tavallisesti säteilysuojelullisista syistä lyijylasin takana. Määrä riippuu eturauhasen koosta, muodosta ja annossuunnitelmasta. Jyvät voivat olla joko irrallisia tai nykyisin usein kiinni kudokseen hajoavassa langassa 1 cm välein, eli edustavat niin sanottua RapidStrand-tekniikkaa. Ohjelmisto kertoo, mihin laitteiston hilan aukkoon ja miten syvälle kukin neula on vietävä, jotta saavutetaan suunnitelman mukainen jyvien sijoittelu. Yleensä implantoinnissa käytetään halkaisijaltaan 18 gaugen ja 21 cm pitkiä neuloja onntoja neuloja. Gauge on neulojen paksuuden yksikkö, jossa pienempi gaugen arvo tarkoittaa paksumpaa ja suurempi gaugen arvo ohuempaa neulaa. Gauge 18 neula on ulkohalkaisijaltaan 1,27 mm ja sisähalkaisijaltaan 1,067 mm. [16] Jyvien asettelu suoritetaan neula kerrallaan ja kohdistuksessa käytetään apuna laitteiston hilaa ja usein myös reaaliaikaista ultraäänikuvaa. Kun on varmistuttu, että neulan kärki on oikeassa paikassa ja oikealla syvyydellä, vedetään neula hitaasti pois samalla, kun asettia pidetään paikallaan, jolloin jyvät jäävät paikoilleen jonoon neulan suunnassa. Kun kaikki jyvät on saatu sijoiteltua, voidaan ottaa esimerkiksi etusuunnasta röntgenkuva ja laskea jyvien määrä ja tarkistaa niiden asettelu. Näin voidaan havaita, jos esimerkiksi rakkoon tai virtsaputkeen on joutunut jyviä. [3] [14]

5.4 Eturauhasen jyvähoidojen annossuunnittelu

Eturauhasen jyvähoidojen annossuunnittelun tavoitteena on suunnitella eturauhasen sisälle sellainen jyvien geometria, että hoitotavoite täyttyy. Syöpäsolut täytyy saada tuhottua ilman vakavia potilaalle aiheutuvia haittavaikutuksia. Tämä vaatii, että hoidettava alue saa riittävän suuren annoksen ja riskielinten annos jää tiettyjen arvojen alapuolelle.

Jyvähoidojen alkuaikoina tapana oli sijoittaa suuri määrä jyviä tasaisesti koko eturauhasen alueelle (uniform loading). Tämä perustui oletukseen, että jyvien aiheuttama kumulatiivinen annos olisi merkityksetön suuremmilla etäisyyksillä. Vaikka jyvien aiheuttama annos pieneneekin voimakkaasti etäisyyden kasvaessa, annoksen kumuloituminen ei ole merkityksetöntä etenkin eturauhasen keskiosissa, jossa annos voi

kasvaa huomattavan suureksi. Tästä aiheutuu helposti virtsaputken vakavia haittavaikutuksia, mistä syystä tasaisesta jyvien latauksesta luovuttiinkin pian. [17]

Tasaisen latauksen vaihtoehdona on perifeerinen jyvien sijoittelu (peripheral loading). Siinä jyviä implantoidaan ainoastaan eturauhasen reunoille. Ratkaisu madaltaa eturauhasen sisäosien ja virtsaputken annosta, mutta voi johtaa myös erityisesti kookkaamman eturauhasen sisäosien annosvajaukseen. Lisäksi eturauhasen takareunan ja peräsuolen väliin sijoitettavat jyvät voivat kasvattaa peräsuolen annosta liikaa. [17]

Nykyisin jyvien sijoittelussa suositaan tasaisen ja perifeerisen latauksen modifioituja versioita. Suunnittelussa voidaan esimerkiksi lähteä tasaisesta asettelusta koko eturauhasen alueella ja tämän jälkeen poistaa jyviä, kunnes annosjakauksta saadaan halutunlainen. [17]

Annoksena käytetään nykyisin jodi-125-hoidoissa 145 Gy:tä ja palladium-103-hoidoissa 125 Gy:tä. Suunnittelun apuna käytetään erilaisia annosparametreja. Tärkein parametri on eturauhasen V_{100} , joka kertoo eturauhasen sen osuuden, joka saa täyden hoitoannoksen. Hyvässä annossuunnitelmassa V_{100} tulisi olla hyvin lähellä 100 %. ESTRO:n suositusten mukaan V_{100} tulisi olla vähintään 95 %. Vastaavasti voidaan eturauhasen osalta tarkkailla parametria V_{150} , joka kertoo eturauhasen suhteellisen tilavuuden, joka saa vähintään 150 % hoitoannoksesta. Tämän arvon tulisi olla alle 50 %. Eturauhasen annosta voidaan kuvata myös esimerkiksi parametreilla D_{90} tai D_{100} , jotka ilmoittavat annoksen, joka kattaa 90 % tai 100 % eturauhasen tilavuudesta. Samaan tapaan annosparametrien avulla voidaan ilmoittaa riskielinten annoksia. Tavallisesti urethran osalta käytetään parametria D_{10} , jonka arvo pyritään pitämään alle 150 % tai vaihtoehtoisesti V_{150} , joka pyritään saamaan esimerkiksi alle 1 %. Peräsuolen osalta tarkkaillaan tavallisesti parametreja $D_{0,1cc}$ ja D_{2cc} , jotka kertovat 0,1 ja 2 kuutiokeskimetrin tilavuuteen tulevat annokset. Ohjeelliset maksimiarvot ovat D_{2cc} alle 145 Gy ja $D_{0,1cc}$ alle 200 Gy. Joskus voidaan seurata myös peräsuolen keskimääräistä annosta D_{mean} . [17]

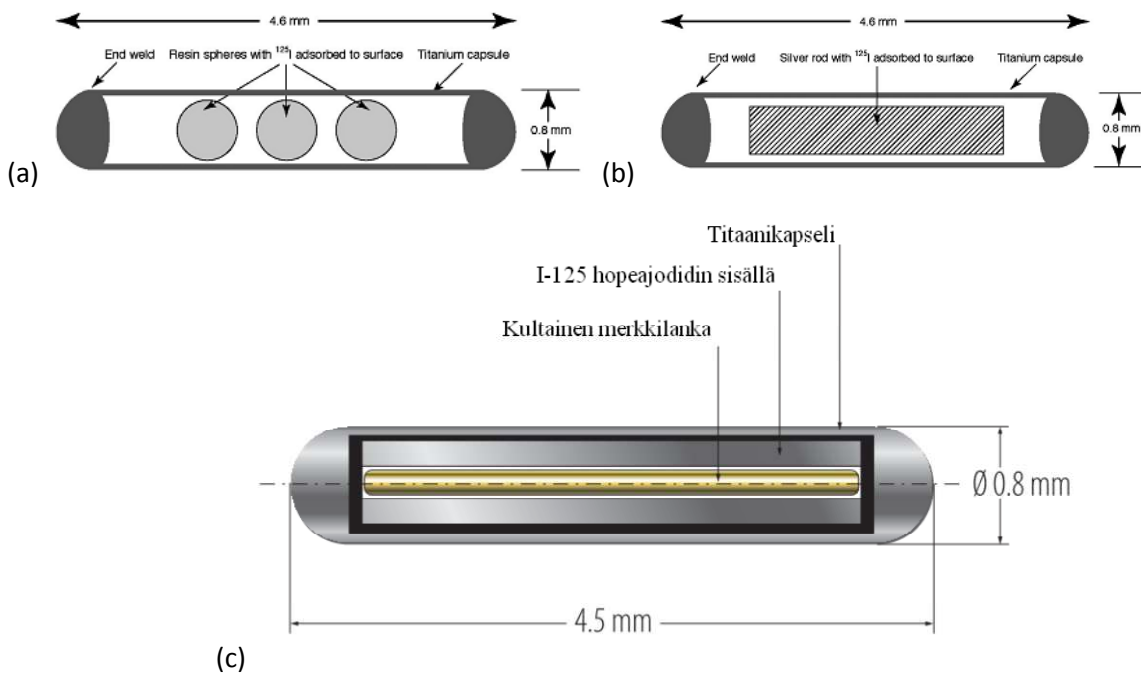
Jyvähoidon annossuunnitteluprosessia, jossa prostatan kuvaus, suunnittelu ja implantointi suoritetaan samalla istunnolla, kutsutaan intraoperatiiviseksi annossuunnitteluksi (ITP, Intraoperative Treatment Planning). Intraoperatiivinen annossuunnittelu voidaan jakaa edelleen intraoperatiiviseen esisuunnitteluun (intraoperative preplanning) ja interaktiiviseen suunnitteluun (interactive planning). Intraoperatiivisessa esisuunnittelussa annossuunnitelma tehdään ja toteutetaan välittömästi, mutta ilman tämän jälkeistä kuvantamista ja sen perusteella tehtäviä korjauksia. Interaktiivisessa suunnittelussa toimitaan kuten interoperatiivisessa suunnittelussakin, mutta neulojen todellisia paikkoja verrataan suunnitelmassa oleviin. Jos suunnittelun ja todellisen sijainnin kesken havaitaan merkittäviä eroja, päivitetään annossuunnitelmassa olevat neulojen asemat vastaamaan todellisia. Näin saadaan todellisuutta vastaava annosjakauksta kohteessa ja suunnitelmaan voidaan tehdä vielä viime hetken parannuksia, kuten lisätä jyviä mahdollisiin vajaa-annoksiin kohteisiin. Edelleen pidemmälle viety suunnittelumetodi on dynaaminen annoksen laskeminen (dynamic dose calculation), jonka vaatimuksena on, että jokainen jyvä saadaan luotettavasti paikannettua reaaliajassa, jolloin sen hetkinen annosjakauksta voidaan ilmoittaa tarkasti. Lisäksi prostatan muodonmuutokset, koon muutokset ja liikkuminen tulee pystyä havaitsemaan ja ottamaan huomioon. Dynaamisen annoslaskennan käyttöönotto vaatisi nykyisiin menetelmiin runsaasti lisäkehitystä, koska esimerkiksi yksittäisiä jyviä ei voi, toisin kuin neuloja, luotettavasti paikantaa TRUS-ultraäänikuvista. [17]

5.5 Jyvien rakenne

Jodi-125 on nykyisin laajassa käytössä eturauhasen sisäisessä sädehoidossa. Sen erityispiirteitä moniin muihin isotooppeihin verrattuna ovat muun muassa pitkä puoliintumisaika (59,4 päivää) ja matala fotonisäteilyn energia. Jyvähoidoissa voidaan käyttää myös palladium-103 -isotooppia, jonka puoliintumisaika on 17 päivää, eli huomattavasti lyhempi kuin jodi-125:llä. Palladium-103 hajoaa elektronikaappauksen kautta ja emittoi karakteristista röntgensäteilyä energiavälillä 20–23 keV ja keskiarvolla 20,9 keV sekä Augerelektroneja. Suomalaiset keskuskeskukset käyttävät kuitenkin jodi-125-isotooppia ja muuallakin maailmalla jodi lienee suosituimpi. [3] [13]

Hoitokäytössä on käytetty ja käytetään useita rakenteeltaan hiukan erilaisia jodi-125-jyviä. AAPM päivitetyssä TG-43:ssa [18] mainitaan seitsemän erilaista jyvää ja Khan [3] mainitsee kirjassaan kolme erilaista vanhaa jodi-125 jyvämallia, mallinumeroiltaan 6701, 6702 ja 6711. Näistä vanha malli 6701 on vanhentunut ja käytöstä poistunut. Kaikki jyvämallit ovat ulkoisilta mitoiltaan hyvin lähelle identtisiä, mutta eroavat sisäiseltä rakenteeltaan ja säteilyspektriltään ja -jakaumaltaan toisistaan. Yksittäisen jodijyvän pituus on tavallisesti noin 4,5 mm vaihteluvälillä 4,5–5,0 mm. Kaikkien kirjallisuudessa mainittujen jyvien paksuus on 0,8 mm. Jyvien titaanista valmistettu kapselikuori on pitkältä sivultaan 0,05 mm paksu ja päistä paksumpi. Mallissa 6702 radioaktiivinen jodi on kyllästettynä hartsihelmiin, joita on jyvän sisällä tasaisin välein (Kuva 9a). Uudemmassa 6711-mallissa jyväkapselin sisällä on 0,5 mm paksu hopealanka, jonka pintaan hopeajodidi (AgI) on absorboitunut (Kuva 9b). Joihinkin jyvämalleihin on lisätty myös kuvantamislaitteilla näkyvyyttä parantavia lisäosia, kuten kulta- tai lyijy-merkkejä. Jyviä voidaan käsitellä irtojyvinä tai nykyisin yleisemmin kudoksessa hajoavaan nauhaan kiinnitettyinä.

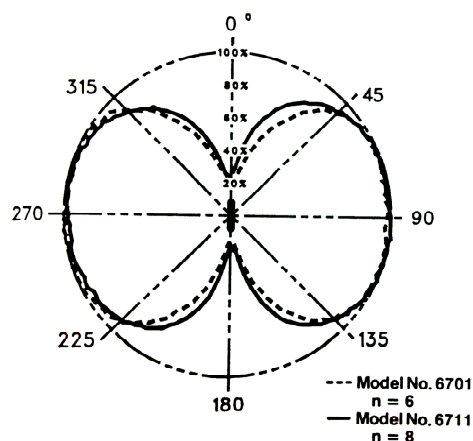
Tämän tutkimuksen potilashoidoissa on käytetty Eckert & Ziegler BEBIGin IsoSeed I25.S06 -jyviä (Kuva 9c). Jyvien rakenteessa on pyritty siihen, että jyvät näkyisivät hyvin eri kuvantamislaitteiden, kuten tietokonetomografiassa, magneettikuvauksessa, ultraäänessä ja perinteisessä tasoröntgenkuvassa. Mallin I25.S06-jyvissä on ohutta kultalankaa käyttämällä on saavutettu hyvä näkyvyys tietokonetomografiassa ilman merkittäviä artefakteja. [19] Käytössä oli lisäksi Eckert & Ziegler BEBIGin IsoCord-järjestelmä, jossa jodijyvät on kiinnitetty kudoksessa ajan mittaan hajoavaan nauhaan sentin välein. Tämä nopeuttaa implantointitoimenpidettä, koska useita jyviä saadaan nauhana paikoilleen kerralla. Nauha pitää jyviä myös paremmin paikoillaan irtojyviin verrattuna ja implantoitujen jyvien haitallinen liikkuminen vähentyy. [20]



Kuva 9. Erilaisia käytössä olevia jodijyviä: (a) malli 6702 ja (b) malli 6711 [18] ja (c) IsoSeed I25.S06 -jyvän rakenne. [19]

Jodi-125 hajoaa elektronikaappauksella Telluuri-125:n virittyneeseen tilaan, joka hajoaa spontaanisti perustilalleen ja emittoi 35,5 keV fotonin. Elektronikaappauksen ja sisäisen konversion kautta syntyy myös karakteristista röntgensäteilyä energiavälillä 27 keV–35 keV. Jyvän titaanikuori estää tehokkaasti syntyvän elektronisäteilyn ja alle 5 keV röntgensäteilyn pääsyn jyvän ulkopuolelle. Eri jyvämallien säteilyspektri poikkeaa jonkin verran toisistaan radioaktiivisen aineen jakauman ja jyvärakenteen vuoksi. Esimerkiksi mallissa 6711 syntyy karakteristista röntgensäteilyä energioilla 22,1 keV ja 25,2 keV, kun jodin säteilevät fotonit vuorovaikuttavat hopealangan atomien kanssa. [3]

Koska jyvät varjostavat itse omaa säteilyään, on jyvien tuottama annosjakauma erittäin anisotrooppinen eli epätasainen (Kuva 10). Jyvän päihin muodostuva annos on huomattavasti pienempi kuin kohtisuoraan jyvien pitkää sivua. [3]



Kuva 10. Kahden eri jodi-125-jyvämallin (6701 ja 6711) annosjakauman kulmariippuvuus. n kertoo monenko jyvän mittaustulokset on keskiarvoistettu käyrään. [21]

5.6 Jyvähoitojen annoslaskenta

Nykyisin jyvähoitojen annoslaskenta perustuu tavallisimmin AAPM:n vuonna 1995 julkaiseman raportin 51 protokollaan TG-43. [22] Sittemmin ohjeistusta on päivitetty protokollassa TG-43U1 vastaamaan uudempaa tietämystä vuoden 2004 päivitettyssä julkaisussa. [18]

Protokollan mukaan voidaan laskea annosta sylinterisymmetristen säteilylähteiden ympärillä. Tällaisten lähteiden annosjakauma voidaan ilmoittaa kaksiulotteisesti napakoordinaatistossa, siten että origo on lähteen keskipisteessä. Yleisesti kaksiulotteisessa tasossa annosnopeus $\dot{D}(r, \theta)$ pisteessä (r, θ) määritellään TG-43:ssa seuraavasti:

$$\dot{D}(r, \theta) = S_K \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} \cdot g_L(r) \cdot F(r, \theta), \quad (20)$$

missä S_K on lähteen ilmakerman voimakkuus, Λ annosnopeusvakio, $G_L(r, \theta)$ geometriafunktio, $g_L(r)$ radiaalinen annosfunktio, $F(r, \theta)$ anisotrooppinen funktio, r etäisyys säteilylähteen keskipisteestä tarkastelupisteeseen senttimetreinä, r_0 on vertailuetäisyys (1 cm), θ on kulma lähteestä tarkastelupisteeseen $P(r, \theta)$ napakoordinaateissa ja vertailukulma θ_0 määrittelee säteilylähdettä vastaan poikittaisen tason (90°) (Kuva 11).

Ilmakerman voimakkuus S_K on suure, joka ilmoittaa säteilylähteen voimakkuuden ja sen yksikkö on $\mu\text{Gym}^2\text{h}^{-1}$. Ilmakerman voimakkuus tyhjiössä määritellään seuraavasti:

$$S_K = \dot{K}_\delta(d)d^2, \quad (21)$$

missä d on etäisyys säteilylähteen keskeltä ilmakerman nopeuden $\dot{K}_\delta(d)$ määrittelypisteeseen, minkä tulisi olla kohtisuoraan säteilylähteen pituusakselia vastaan. Etäisyys d voidaan valita vapaasti, kunhan se on suuri verrattuna säteilylähteen mittasuhteisiin. Tyypillisesti mittauksissa d on yhden metrin luokkaa. Määritelmässä mainittu tyhjiö tarkoittaa sitä, että mittaustulos tulisi korjata säteilyn ilmassa tai muussa väliaineessa vaimenemisen ja siroamisen osalta. Termi δ ilmoittaa matalaenergistien fotonien leikkautumisenergian, eli kynnyksenergian jonka alle jääviä fotoneita ei enää lasketa ilmakermaan mukaan. Tarkoituksena on poistaa energiat, jotka eivät vaikuta säteilylähteen tuottamaan annokseen kudoksessa merkittävästi yli 0,1 mm etäisyydellä. Tällaista fotonikontaminaatiota syntyy esimerkiksi säteilylähteen kuoressa karakteristisena röntgensäteilynä. Tyypillisesti δ arvo on 5 keV matalaenergisille brakyhoitolähteille. [18]

Annosnopeusvakio Λ on määritelty annosnopeutena vedessä vertailupisteessä $P(r_0, \theta_0)$:

$$\Lambda = \dot{D}(r_0, \theta_0)/S_K. \quad (22)$$

Annosnopeusvakio sisältää säteilylähteen ulkoisen ja sisäisen geometrian, lähteen kuoren ja lähteen itsensä vaimennuksen ja väliaineen sironnan vaikutuksen annokseen. [18] [22]

Geometriafunktio $G_L(r, \theta)$ ottaa huomioon säteilylähteen sisäisen aktiivisen aineen jakautumisen, mutta jättää huomioimatta säteilyn vaimenemisen ja siroamisen. Vuoden 2004 päivitys AAPM-ohjeistukseen yksinkertaistaa geometriafunktion määritelmää huomattavasti ja suosittelee käyttämään joko piste- tai viivalähdemallia seuraavasti

$$G_L(r, \theta) = \begin{cases} G_p(r, \theta) = r^2 & \text{pistelähdeapproksimaatio} \\ \frac{\beta}{Lr \sin \theta} & \text{jos } \theta \neq 0^\circ \\ \left(r^2 - \frac{L^2}{4}\right)^{-1} & \text{jos } \theta = 0^\circ \end{cases} \quad \text{viivalähdeapproksimaatio,}$$

missä β on kulma viivalähteen ja tarkastelupisteen välillä ja L viivalähteen pituus.

Radiaalinen annosfunktio $g_L(r)$ huomioi annoksen pienenemisen säteilylähteen transversaalisuunnassa etäisyyden funktiona siroamisen ja vaimenemisen vaikutuksesta, mutta jättää huomioimatta geometriafunktioon sisällytetyn korjauksen. Geometriafunktio määritellään kaavan (23) mukaisesti ja se on arvoltaan 1, kun $r = r_0 = 1 \text{ cm}$.

$$g_X(r) = \frac{\dot{D}(r, \theta) G_X(r, \theta)}{\dot{D}(r_0, \theta_0) G_X(r_0, \theta_0)} \quad (23)$$

Radiaalisessa annosfunktiossa X ilmaisee, onko käytössä piste (P)- vai viivalähdeapproksimaatio (L).

Anisotrooppisuusfunktio $F(r, \theta)$ huomio säteilylähdettä ympäröivän annosjakauman anisotrooppisuuden ja on määritelty kaavan (24) mukaisesti. Anisotrooppisuusfunktio kertoo eri tekijöistä johtuvan ja kulmasta riippuvan annosnopeuden muutoksen säteilylähteen ympärillä. [18] [22]

$$F(r, \theta) = \frac{\dot{D}(r, \theta) G_L(r, \theta_0)}{\dot{D}(r, \theta_0) G_L(r_0, \theta)} \quad (24)$$

Usein kliinisessä käytössä olevat annoslaskentaohjelmistot yksinkertaistavat annoslaskentaa, eivätkä täytä aivan tarkkaan yllä kuvattua formalismia. Usein ohjelmistoissa jyvien oletetaan käyttäytyvän isotrooppisten pistelähteiden tavoin. Tällöin jyvän ympärillä vallitsevaa annosnopeutta voidaan approksimoida kaavan (25) mukaisesti integroimalla annosnopeus jyvän ympärillä täyden ympyrän yli:

$$\dot{D}(r) = \frac{1}{4\pi} \int_0^{4\pi} \dot{D}(r, \theta) d\Omega, \quad (25)$$

missä $d\Omega = 2\pi \sin \theta d\theta$ sylinterisymmetriselle annosjakaumalle.

Kun annosnopeuden yhtälö (25) sijoitetaan yhtälöön (20) yksinkertaistuu yleinen kaava muotoon

$$\dot{D}(r, \theta) = S_K \cdot \Lambda \cdot \frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} \cdot g_L(r) \cdot \phi_{an}(r), \quad (26)$$

missä $\phi_{an}(r)$ *anisotrooppisuuskertoimella*, joka riippuu vain etäisyydestä r .

Anisotrooppisuuskerrointa $\phi_{an}(r)$ voidaan edelleen approksimoida *anisotrooppisuusvakiolla* $\bar{\phi}_{an}$. Lisäksi annosuunnitteluohjelmistot yleensä olettavat väliaineen vedeksi, eikä minkäänlaisia elektronitiheyden perustuvia epähomogeenisuuskorjauksia tehdä annoslaskentaan.

Yleisesti ottaen pistelähdeapproksimaatio tuottaa kliiniseen käyttöön riittävän tarkkoja annoslaskelmia, ainakin, kun tarkastellaan jyvistä riittävän kaukana olevia annoksia.

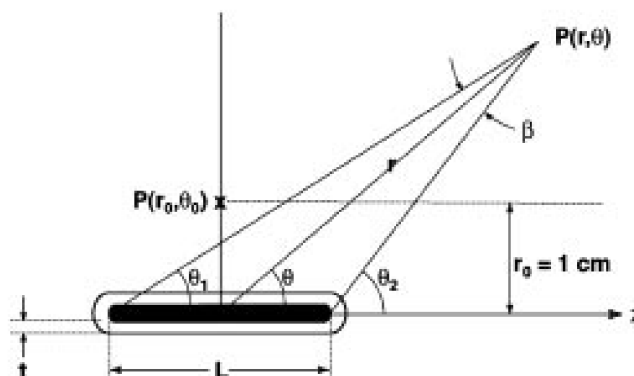
Jos käytetään jyvälähteille isotrooppista pisteapproksimaatiota, on yksittäisen jyvän ympärilleen aiheuttama annos [23]

$$D = \dot{D}_0 \cdot 1,443 \cdot T_{1/2}, \quad (27)$$

missä nolлахetken annosnopeus

$$\dot{D}_0 = \frac{S_K \Lambda g_L(r) \bar{\varphi}_{an}}{r^2}. \quad (28)$$

$\bar{\varphi}_{an}$ on anisotrooppisuusvakio. [23]



Kuva 11. Jyvähoitojen annoslaskennan koordinaattimäärittelyt TG-43:n mukaisesti. [18]

Tässä tutkimuksessa annosjakaumien laskentaan käytettiin Varian VariSeed 8.0.2 -ohjelmaa, jonka annoslaskenta on otettu suoraan TG-43:sta. Ohjelmassa annoslaskennassa voidaan käyttää viittä erilaista anisotrooppisuuskorjausta, joissa käytetään kahta erilaista geometriafunktiota (piste- ja viivalähdeapproksimaatio) riippuen valitusta korjauksesta. Valittavat laskentavaihtoehdot ovat [24]:

- ei anisotrooppista korjausta pistelähdeapproksimoidulla geometriafunktiolla,
- anisotrooppinen korjaus anisotrooppisuusvakiolla ja pistelähdeapproksimoidulla geometriafunktiolla,
- anisotrooppinen korjaus anisotrooppisuuskertoimilla pistelähdeapproksimoidulla geometriafunktiolla,
- anisotrooppinen korjaus anisotrooppisuuskertoimilla viivalähdeapproksimoidulla geometriafunktiolla,
- anisotrooppinen korjaus anisotrooppisuusfunktioilla ja viivalähdeapproksimoidulla geometriafunktiolla.

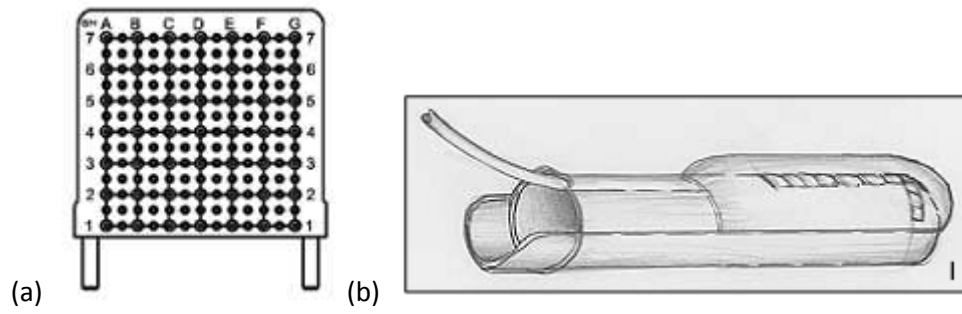
VariSeed-ohjelman annoslaskennassa ei ole väliaineen epähomogeenisuuden korjausta. Ohjelma olettaa myös säteilylähteiden olevan aina kohtisuorassa tasossa eturauhasen poikki- eli transversaalileikkeiden suhteen. Tämän tutkimuksen potilassuunnitelmien ja fantomitutkimusten annoslaskenta suoritettiin anisotrooppisuuskertoimia ja pistelähdeapproksimoitua geometriafunktiota käyttämällä VariSeed 8.0.2-ohjelmalla.

5.7 Eturauhasen sisäinen sädehoito jodi-125-jyvillä Oulun yliopistollisessa sairaalassa

Oulun yliopistollisessa sairaalassa eturauhasen jyvähoidoihin käytettiin tämän tutkimuksen aikaan Eckert & Ziegler BEBIGin IsoSeed I25.S06 -mallisia jyviä ja saman yrityksen IsoCord-järjestelmää, jossa jyvät ovat kiinnitettyinä kudoksessa hajoavaan nauhaan. Ultraäänilaitteistona oli B-K Medicalin laitteet, ultraäänianturi 8848 ja neularistikko (Kuva 12a). Anturi oli kiinnitettynä Civcon stepperilaitteeseen (askelluslaite), jolla sitä voidaan hallitusti liikutella peräsuoleessa. Ultraäänilaitteella on yhteys annossuunnittelujärjestelmään, johon oli asennettu Varian VariSeed 8.0.2 -annossuunnittelujärjestelmä. Lisävarusteena laitteistossa oli kammionsisäinen pallo -järjestelmä (Kuva 12b), täytettävä ja ultraäänianturin päälle asetettava vesipatja. Kammionsisäistä palloa käytetään jyvähoidoissa eturauhasen nostamiseen sellaiseen asemaan, että ristikon läpi työnnettävät neulat kattavat eturauhasen. Muuten esimerkiksi eturauhasen alaosat voisivat jäädä neulojen ja jyvien ulottumattomiin.

Ennen operaatiota potilaat olivat käyneet erillisessä eturauhasen koon määrittämiseen tähtäävässä ultraäänitutkimuksessa, jonka tuloksen perusteella tiedettiin varata sopiva määrä jyviä implantointia varten. Hoitoihin käytettävien jyvien lähtöaktiivisuus operaatiopäivänä oli pääsääntöisesti 0,472 mCi, tosin joissakin tapauksissa suunnitelmissa käytettiin tuoreiden jyvien ohella myös hiukan vanhentuneita käyttämättä jääneitä jyviä. Implantointi suoritettiin potilaan ollessa nukutuksessa. Hoitohenkilökunta käsitti fyysikon, urologin, onkologin, anestesiatiimin ja hoitajia.

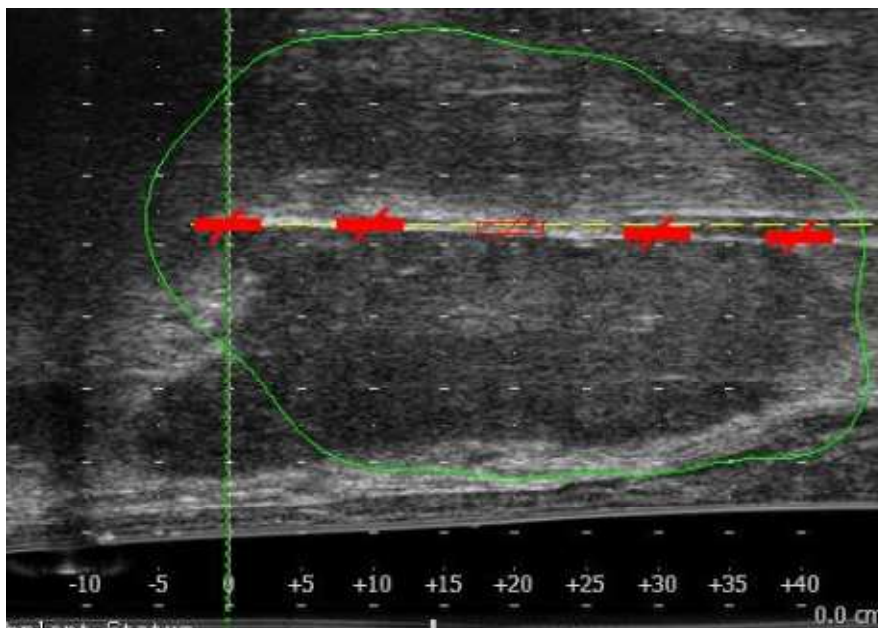
Itse implantointi aloitettiin viemällä potilaan peräsuoleen ultraäänianturi, jossa oli vesipatjajärjestelmä. Virtsaputki oli katetroitu. Anturin kuvan koordinaatistoon oli rekisteröity käytössä olleen neularistikon koordinaatit. Tarvittaessa eturauhasen nostettiin neularistikon aukkojen ja myöhemmin neulojen ulottuville pumpaamalla vesipatjaan vettä. Kun eturauhasen oli oikeassa paikassa, työnnettiin siihen muutamia stabilointineuloja, joilla prostatan liikettä operaation aikana saatiin minimoitua. Käytössä oli 18 gaugen neulat. Ultraäänianturia liikuteltiin peräsuoleessa stepperilaitteella ja eturauhasesta otettiin sen koko pituudelta 5 mm välein leikekuvia. Eturauhasen ääriviivat ja näkyvä katetroitu urethra segmentoitiiin kuvista. Kuvat vietiin annossuunnittelujärjestelmään VariSeed-ohjelmaan, jonka avulla fyysikko suunnitteli tarvittavan jyväjakauman annossuunnittelutavoitteiden saavuttamiseksi. Annossuunnitelman kriteereinä oli, että eturauhasen annosparametrin V_{100} tuli olla vähintään 99 % ja urethran V_{150} korkeintaan 1 %. PTV:nä käytettiin prostatan ääriviivoja ilman marginaaleja. Peräsuolta ei segmentoitu, eikä annosparametreja määritetty, annosta tarkkailtiin vain silmämääräisesti. Kun suunnitelma oli hyväksyttävä, fyysikko leikkasi tarvittavan määrän jyviä sopivan mittaisiin paloihin IsoCord-nauhasta ja vei ne käytössä olleiden säteilysuoja-asettien sisään. Yksittäisten nauhojen jyvämäärä vaihteli yhdestä viiteen. Tutkimuksen potilasaineiston kohdalla potilaille implantoitiin 45–77 jyvää, tavallisesti noin parillakymmenellä neulalla, riippuen prostatan koosta ja muodosta. Urologi implantoi jyvät sisältävät nauhat paikoilleen ultraääniohjatusti pyrkien saamaan neulat ja jyvät annossuunnitelman mukaisiin kohtiin (Kuva 13). Jos ultraäänikuvassa voitiin havaita merkittävä poikkeama todellisen ja suunnitellun neulan kohdan välillä, voitiin annossuunnitelmassa neulaa siirtää vastaamaan todellista (Kuva 14). Näin saatiin lähempänä totuutta oleva annosjakamatieto. Jyvien implantoinnin jälkeen potilaille ruiskutettiin ultraääniohjatusti DuraSeal PEG-geeliä prostatan ja rectumin väliin. Lopuksi potilaasta otettiin vielä läpivalaisukuva, josta implantoitujen jyvät voitiin laskea ja vakuuttua siitä, että kaikki menivät oikeaan paikkaan.



Kuva 12. B-K Medical neularistikko. (b) kammionsisäinen pallo, vesipatja. [25]



Kuva 13. Meneillään oleva neurojen implantointi.



Kuva 14. Interaktiivinen neurojen ja jyvien implantointi ultraääniohjauksessa.

6 Eturauhasen muodonmuutokset

Eturauhasen muoto voi muuttua useiden tekijöiden vaikutuksesta jyvähoidon aikana. Näitä tekijöitä voivat olla esimerkiksi peräsuoleen viedyn ultraäänianturin ja sen mahdollisten lisäosien mekaaninen paine, neulojen työntäminen eturauhasen kudoksen läpi, eturauhasen turvotus operaation jälkeen ja potilaan asennon muuttuminen. [26] Lisäksi erilaiset kiinteät vierasesineet eturauhasen lähistöllä voivat muuttaa sen muotoa, kuten esimerkiksi eturauhasen ja peräsuolen väliin ruiskutettu geeli.

6.1 Eturauhasen ja peräsuolen välimatkan kasvatus keinotekoisesti

Eturauhasen sädehoidossa anteriorinen peräsuolen seinämä on merkittävin ulkoisen sädehoidon annosta rajoittava tekijä. Tästä syystä on tutkittu runsaasti mahdollisuuksia erottaa peräsuolen seinämä ja eturauhasen toisistaan ja lisätä niiden välimatkaa keinotekoisesti. Elimiä voidaan siirtää esimerkiksi ruiskuttamalla välitilaan fysiologista suolavettä juuri ennen hoitoa. Vesi imeytyy ruiskutuskohdasta pois elimistöön kohtalaisen nopeasti. Voidaan myös käyttää pidempään paikallaan pysyviä aineita, kuten erilaisia kollageeneja, hyaluronihappoa tai synteettistä polyetylenei-glykoliin (PEG) perustuvia hydrogeelejä. Nämä hydrogeelit ovat yli 90 %:sti vettä ja ovat nestemäisiä injisoitaessa, mutta polymeroituvat ja muodostavat kiinteän pehmeän hydrogeelin kohteessa, kun injektoinnin kaksi liuoskomponenttia kohtaavat toisensa. [12] Hyaluronihappo on suurimolekyylinen polysakkaridi, jota esiintyy miltei kaikissa ihmisen kudoksissa. Erityisen paljon sitä on esimerkiksi nivelnesteessä. Tavallisesti hyaluronihappo hajoaa elimistössä nopeasti, mutta lääketieteellisessä käytössä aineeseen on tehty muutoksia, jotka saavat injektoidun aineen pysymään elimistössä paikoillaan absorboitumatta noin vuoden. [27]

Tämän tutkimuksen potilasaineistossa oli käytössä PEG-pohjainen kaksikomponenttinen geeli kaupanimeltään DuraSeal. Geelin alkuperäinen käyttötarkoitus on kalleleikkausten jälkeinen luiden liimaus paikoilleen, mutta aine toimii hyvin myös eturauhasen ja peräsuolen erotukseen. Valmistajan mukaan DuraSeal pysyy kalleleikkausten yhteydessä elimistössä paikoillaan 4–8 viikkoa, jonka jälkeen hydrogeelin rakenne pikkuhiljaa hajoaa hydrolyysin vaikutuksesta ja aine poistuu elimistöstä pääosin munuaisten kautta. Aine on pääosin hyvin siedetty ja turvallinen. DuraSeal-paketti sisältää kaksi komponenttia, polyetylenei-glykoli -esteriliuksen ja trilysiini amiini -esiastetta. Trilysiini amiini -liuosta saa joko sinertäväksi värjättyinä tai kirkkaana. Erillään nämä eri komponentit ovat nestemäisiä ja juoksevia, mutta yhdessä ne muodostavat nopeasti geelimäisen kiinteän aineen. [28] [29]

Samaan polyetylenei-glykoli-liuokseen pohjautuvia tuotteita on markkinoilla useita. Näistä ainakin yksi, kaupanimeltään SpaceOAR on alun perinkin suunniteltu juuri eturauhasen ja peräsuolen erotukseen sädehoidon yhteydessä. SpaceOARin valmistaja lupaa tuotteen pysyvän paikoillaan noin kolme kuukautta ja absorboituvan elimistöstä noin kuuden kuukauden kuluttua. [30]

Geelin tai vastaavan keinotekoisin aineen avulla toteutettua eturauhasen ja peräsuolen erottelua on tutkittu runsaasti erityisesti ulkoisen sädehoidon yhteydessä ja tulokset ovat selviä. Eturauhasen ja peräsuolen lisääntyneen välimatkan ansiosta peräsuolen annos laskee merkittävästi ilman, että PTV:n annoksesta pitäisi tinkiä. [12] [31] [32] [33] [34]

Useissa tutkimuksissa eturauhasyöpää hoidettiin korkean annosnopeuden (HDR) sisäisellä tyköhoidolla tai ulkoisen sädehoidon ja HDR:n yhdistelmällä. Peräsuoliannos aleni huomattavasti myös HDR-hoidossa. [35] [36] [37] [38]

Vähemmän on tutkittu eturauhasen ja peräsuolen erotuksen vaikutusta LDR-jyvähoidoissa. Prada et al. julkaisi ensimmäisen artikkelin aiheesta vuonna 2009. [27] Tutkimuksessa verrattiin kahta jodi-125 jyvätyköhoidon saanutta potilasryhmää keskenään. Toinen ryhmä sai hyaluronihappoa rectumin ja jyvähoidetun eturauhasen väliin ja toinen ei. Peräsuolen haittavaikutusten ilmaantumisesta seurattiin tähystyksellä endoskopiassa. Potilailla, joilla eturauhasen ja peräsuolen erotus oli tehty, ilmeni huomattavasti vähemmän endoskopiassa todettavia peräsuolen limakalvovaurioita (5 % vs. 36 %, $p=0,002$) ja peräsuolen verenvuotoa (0 % vs. 12 %, $p=0,047$) kuin verrokkiryhmässä.

Vakavien peräsuolen haittavaikutusten, kuten esimerkiksi ulkuksen (kuolioon menneen kudoksen irtoamisesta johtuva haavauma [39]) tai fistelin (kahden ontelon tai ontelon ja ihonpinnan välinen epänormaali yhteys [39]), ilmaantuminen jyvähoitojen vuoksi on useiden tutkimusten mukaan harvinaista. Lievempiä haittoja (limakalvovauriot, ulostamisongelmat, verenvuoto) esiintyy kuitenkin kohtalaisen usein ja vaikka niillä ei aina katsottaisi olevankaan kliinistä merkitystä, voi niillä olla suuri merkitys potilaan elämänlaatuun. [40] [41] [27] [35] Alentamalla peräsuolen annosta voidaan todennäköisesti vähentää haittavaikutusten ilmaantumista.

6.2 PEG-geelin implantointi Oulun yliopistollisessa sairaalassa

Oulun yliopistollisessa sairaalassa toteutettiin vuoden 2012 aikana tutkimus, jossa 10 potilaalle implantoitiin jodi-125-jyvähoidon yhteydessä DuraSeal-merkkistä PEG-geeliä prostatan ja rectumin väliin. Tässä tutkimuksessa oli tarkoitus arvioida geelin käyttökelpoisuutta jyvähoitojen osana ja tarkastella geelin saaneiden potilaiden annosjakaumia eturauhasen, peräsuolen ja urethran kannalta. Annosjakaumia ja niiden mahdollisia vaikutuksia arvioitiin kuvantamistutkimusten kautta saatujen tietojen avulla.

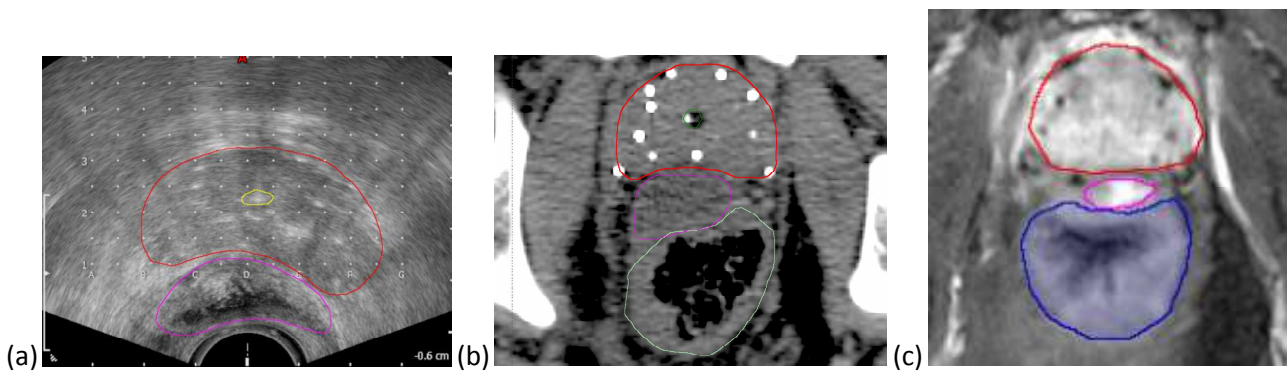
Potilaille suoritettiin interaktiivinen ultraääniohjattu jyvähoito jodi-125-jyvillä, jonka jälkeen eturauhasen taakse ruiskutettiin DuraSeal-geeliä noin 10 ml. Kaikille potilaille suoritettiin preoperatiivinen CT-kuvaus, jyvien implantoinnin aikainen ultraäänikuvaus, geelin implantoinnin jälkeinen ultraäänikuvaus, postoperatiivinen CT-kuvaus yhden päivän, yhden kuukauden ja kahden kuukauden kuluttua sekä magneettikuvaus noin kolmen kuukauden kuluttua operaatiosta. Postoperatiiviset tietokonetomografiakuvat siirrettiin annoslaskentaohjelmaan, paikannettiin jyvät ja laskettiin kunkin kuvaushetken mukainen annosjakauma. CT- ja muiden kuvausten perusteella voitiin myös arvioida eturauhasen jyvien injektioinnin jälkeistä turvotusta ja geelin stabiiliutta ajan kuluessa.

Tähän esikatsauksen omaiseen tutkimukseen saatiin tästä potilasjoukosta 8 potilasta, joista kahdelle oli ehditty tehdä koko suunnitelman mukainen kuvaussarja kolmeen kuukauteen saakka, kahdelle yhden kuukauden CT-kuvaan saakka ja neljälle potilaalle yhden päivän CT-kuvaan saakka. Koko aineiston perusteella tehtävä kattavampi tutkimus julkaistaan myöhemmin.

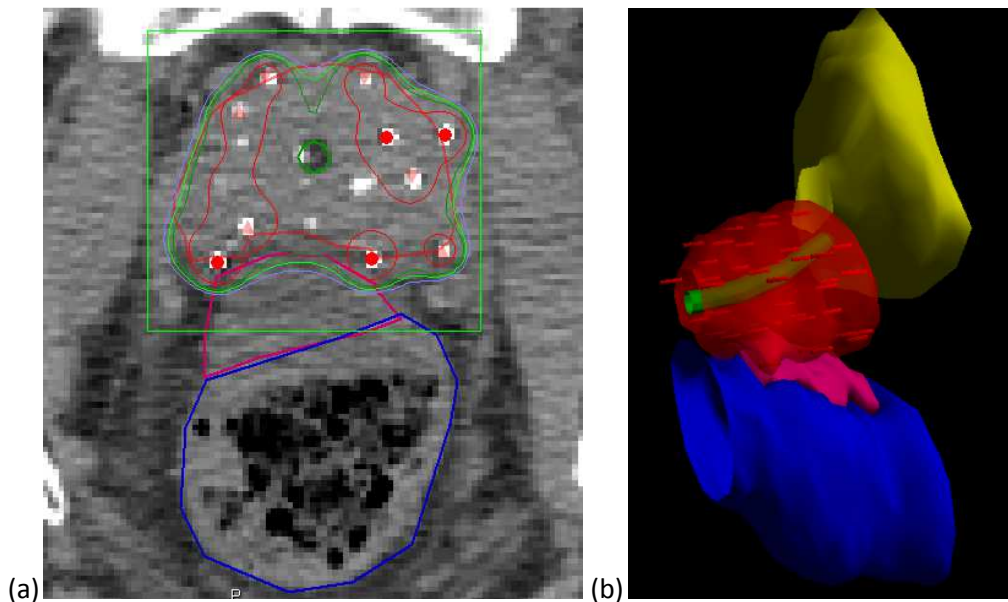
Preoperatiivisesta CT-kuvasta segmentoitiin eturauhanen ja peräsuoli, joiden perusteella voitiin laskea eturauhasen lähtötilavuus ennen operaatiota ja peräsuolen ja eturauhasen välimatka ennen geelin implantointia. Implantoinnin aikaisista ultraäänikuvista ja annossuunnitelmasta määritettiin myös eturauhasen koko, eturauhasen ja peräsuolen välimatka ja eturauhasen, peräsuolen ja virtsaputken annosparametreja. Geelin ruiskutuksen jälkeisestä ultraäänikuvasta määritettiin eturauhasen ja peräsuolen välimatka ja geelin tilavuus. Jyväimplantoinnin jälkeen potilaat kävivät yhden päivän sekä yhden ja kahden kuukauden postoperatiivisessa CT-kuvauksessa. Postoperatiivisista kuvista määritettiin eturauhasen ja peräsuolen välimatka, geelin ja eturauhasen tilavuus ja annosparametrit. Lopuksi potilaat kävivät noin kolmen kuukauden postoperatiivisessa magneettikuvauksessa.

Jokaisesta analysoitavasta potilaskuvasta segmentoitii mahdollisuuksien mukaan prostata, rectum, urethra ja geeli. Eri rajapintojen näkyvyys vaihteli suuresti eri kuvantamismenetelmien välillä (Kuva 15). Kaikissa segmentoinneissa piirrettiin vain rectumin ulkopinta. Ultraäänikuvissa rectum piirrettiin 3 mm marginaalina ultraäänianturin ja vesipatjan lisäksi. CT- ja MRI-kuvissa rectumin ulkoreunat piirrettiin siltä osin mitä se todellisuudessa näkyi. Urethra oli ultraäänikuvissa ja yhden päivän CT-kuvissa katetroitu, jolloin sen paikantaminen oli helppoa. Urethra segmentoitii halkaisijaltaan 5 mm putkena. Myöhemmissä CT-kuvissa urethran näkyminen oli heikkoa, koska katetrointia ei tehty. Näissä urethran paikka arvioitiin aikaisempien kuvien perusteella. MRI-kuvista määritettiin prostatan ja geelin tilavuus sekä prostatan ja rectumin välimatka. Annosparametrit voitiin kerätä alkuperäisestä suunnitelmasta ja postoperatiivisista CT-tutkimuksista, joissa jyvät paikannettiin ja annosjakaumat laskettiin VariSeed-ohjelmalla (Kuva 16).

Saadut mittaustulokset taulukoitiin ja niitä käsitellään tarkemmin tuonnempana.



Kuva 15. Eturauhanen, jodijyvät, DuraSeal-geeli ja peräsuoli samassa leiketassossa (a) ultraäänikuvassa, (b) tietokonetomografiakuvassa ja (c) magneettikuvassa.



Kuva 16. I-125-hoidon ja DuraSeal-geelin saaneen potilaan eturauhasen annosjakauman laskeminen VariSeed-ohjelmalla yksi päivä hoidon jälkeen (a) CT-leikkeeseen piirretty eturauhasen, peräsuolen ja geelin ääriviivat ja annosjakauman isodoseja (b) 3D-kuva eturauhasen, rakon, urethran, peräsuolen, geelin ja jyvien sijainneista toisiinsa nähden

6.2.1 Eturauhasen ja peräsuolen lisääntynyt välimatka geelin vaikutuksesta

Eturauhasen ja peräsuolen välimatkan muutos implantoidun geelin vaikutuksesta määritettiin, kuten Pinkawan tutkimuksessa [34] oli tehty. Etäisyydet ennen ja jälkeen implantoinnin määritettiin mittaamalla eturauhasen tyven (base), keskikohdan ja kärjen (apex) etäisyys peräsuolesta transversaalisista TRUS- ja CT-kuvista ja määrittämällä näiden keskiarvo. Etäisyyden määrittämisen kannalta eturauhasen tyveksi ja kärjeksi määritettiin 5 mm äärimmäisistä leikkeistä keskikohtaa kohti sijaitsevat leikkeet. Näin määrittämisen tarkkuutta saatiin parannettua, koska äärireunojen segmentointiin liittyi suurta epävarmuutta ja vaihtelua. Saadut tulokset ovat taulukoissa alla (Taulukko 1 ja Taulukko 2).

Taulukko 1. Eturauhasen ja peräsuolen väliset etäisyydet ennen ja jälkeen geelin implantoinnin TRUS-kuvien perusteella.

	PreOp US				PostOp US [mm]				
	Base	Keski	Apex	KA	Base	Keski	Apex	KA	Ero
Potilas 1	5	2	3	3	11	11	12	11	8
Potilas 2	3	2	4	3	10	13	13	12	9
Potilas 3	8	4	8	7	12	12	13	12	5
Potilas 4	9	4	8	7	10	14	15	13	6
Potilas 5	9	2	8	6	11	12	9	11	4
Potilas 6	8	4	7	6	12	11	13	12	6
Potilas 7	8	2	3	4	9	7	8	8	4
Potilas 8	1	3	7	4	8	11	12	10	6
Keskiarvo				5				11	6
Keskihajonta				2				2	2

Taulukko 2. Eturauhasen ja peräsuolen väliset etäisyydet ennen ja jälkeen geelin implantoinnin CT-kuvien perusteella.

	PreOp US				PostOp US [mm]				
	Base	Keski	Apex	KA	Base	Keski	Apex	KA	Ero
Potilas 1	3	0	0	1	16	18	6	13	12
Potilas 2	0	0	6	2	2	1	13	5	3
Potilas 3	9	0	0	3	14	15	3	10	7
Potilas 4	2	1	0	1	10	9	10	10	8
Potilas 5	1	2	1	1	9	7	16	11	9
Potilas 6	4	0	2	2	22	12	4	13	11
Potilas 7	12	1	1	5	13	8	10	10	5
Potilas 8	4	0	1	2	14	12	7	11	9
Keskiarvo				2				10	8
Keskihajonta				1				2	3

TRUS-kuvien perusteella geelin implantointi lisäsi peräsuolen ja eturauhasen välimatkaa keskimäärin noin 6 mm keskihajonnalla 2 mm ja vaihteluvälillä 4–9 mm. Pre- ja yhden päivän postoperatiivisten tietokonetomografiakuvausten perusteella määritettynä lisäys oli noin 8 mm keskihajonnalla 3 mm ja vaihteluvälillä 3–12 mm.

Saadut tulokset sopivat hyvin yhteen muiden tutkimusten tulosten kanssa. Pinkawa ym. [34] sai 18 potilaan aineistolla ja samalla 10 ml PEG-annoksella keskimääräiseksi etäisyyden lisääntymiseksi 7 mm TRUS-kuvien

perusteella. Noyes [33] käytti tutkimuksessaan ihmisen kollageeniä ja tuplasti suurempaa 20 ml annosta ja etäisyys kasvoi 12,7 mm. Susil [12] käytti DureSealia, mutta 20 ml annosta ja sai keskimääräiseksi välimatkan kasvuksi 12,5 mm.

Mielenkiintoista jyvähoidojen kannalta on PEG-geelin stabiilius elimistössä ajan kuluessa. Tässä tutkimuksessa käytetyn geelin (DuraSeal) valmistaja lupaa geelin pysyvän paikoillaan 1–2 kuukautta. Samaan PEG-geeliin perustuvan SpaceOAR-tuotteen valmistaja lupaa geelin pysyvän paikoillaan noin kolme kuukautta, jonka jälkeen se absorboituu ja poistuu elimistöstä virtsan mukana 4–6 kuukaudessa implantoinnista. Absorptioaikojen poikkeavuus toisistaan samoilla aineilla voi poiketa anatomisen injektointikohdan suhteen. Voi olla, että kallossa aine absorboituu nopeammin kuin eturauhasen ja peräsuolen välitilassa. Nämä ajat riittävät yleensä hyvin ulkoisen sädehoidon aikaskaalalla, joka on tavallisesti maksimissaan esimerkiksi annokseen 76 Gy perinteisellä 2 Gy:n fraktiolla viitenä päivänä viikossa hoidettavalla potilaalla noin 8 viikkoa. Tilanne voi kuitenkin olla toinen jodilla suoritettavan sisäisen sädehoidon kohdalla. Jodi-125:n puoliintumisaika on 59,4 päivää, joten esimerkiksi geelin luvatus kolmen kuukauden stabiiliuden aikana jyvät ovat ennättäneen luovuttaa vasta noin 65 % säteilyenergiastaan (ks. kaava (10)). Jos geeli poistuu paikaltaan, voi tämä merkittävästi heikentää ainakin geelin ansiosta saatavaa peräsuolen annossäästöä. Tässä mielessä hyaluronihapolla tehty erottelu voi olla jodi-125 -jyvähoidoissa tehokkaampi keino, koska se pysyy tutkimusten mukana paikoillaan ainakin noin vuoden. Vuodessa annoksesta on ehtinyt kertyä jo melkein kaikki, noin 99 % (kaava (10)).

Seurantakuvauksilla pyrittiin tarkkailemaan geelin käyttäytymistä. Heti implantoinnin jälkeen otettiin ultraäänikuva, yhden päivän, yhden kuukauden ja kahden kuukauden jälkeen tietokonetomografia sekä noin kolmen kuukauden kuluttua magneettikuva. Kaikkien potilaiden kohdalla implantoitu geelin tilavuus oli 10 ml. Kaikista kuvista määritettiin näkyvän geelin tilavuus sekä eturauhasen ja peräsuolen välimatka. Määritetyt geelin tilavuudet ja eturauhasen ja peräsuolen välimatkat eri kuvausten perusteella eri aikoina on esitetty taulukoissa alla (Taulukko 3 ja Taulukko 4).

Taulukko 3. Geelin tilavuus eri kuvausten perusteella. Tilavuudet kuutiokesseentimetreinä [cm^3].

	US	CT 1 pv	CT 1 kk	CT 2 kk	MRI 3 kk
Potilas 1	10	10	11	4	3
Potilas 2	12	5	5	3	1
Potilas 3	8	10	5		
Potilas 4	12	10	8		
Potilas 5	11	9			
Potilas 6	10	9			
Potilas 7	8	7			
Potilas 8	10	9			
Keskiarvo	10	9	7	4	2
Keskihajonta	2	2	3	1	2

Taulukko 4. Eturauhasen ja peräsuolen välimatka eri kuvausten perusteella. Etäisyydet millimetreinä [mm].

	CT -1 pv	CT 1 pv	CT 1 kk	CT 2 kk	MRI 3 kk
Potilas 1	1	13	14	13	11
Potilas 2	2	5	11	10	5
Potilas 3	3	10	7		
Potilas 4	1	10	11		
Potilas 5	1	11			
Potilas 6	2	13			
Potilas 7	5	10			
Potilas 8	2	11			
Keskiarvo	2	10	11	12	8
Keskihajonta	1	2	3	2	4

Seurantakuvausten perusteella geelin tilavuus näyttäisi pienevän kolmen kuukauden aikana merkittävästi (Taulukko 3). Tässäkin tosin tulosten luotettavuutta heikentää pitkään seurattujen potilaiden vähäinen lukumäärä. Lisäksi erityisesti tietokonetomografiakuvista on varsin vaikeaa erottaa geelin, peräsuolen ja eturauhasen rajapintoja kuvauksen heikon pehmytkudoskontrastin vuoksi. Tästä aiheutuu tilavuusmäärittäisiin huomattavia epävarmuuksia. Tyypillisesti CT-kuviin prostata piirretään helposti todellisuutta suuremmaksi. [17] Magneettikuvista eri rakenteiden erottaminen toisistaan oli huomattavasti helpompaa (ks. Kuva 15). Magneettikuvaus oli kuitenkin tarjolla tutkimusta varten rajallisesti, vain kerran yhtä potilasta kohti.

Eturauhasen ja peräsuolen välimatkassa ei havaita yhtä selvää pienenemistä (Taulukko 4). Välimatka vaikuttaisi pikemminkin kasvavan yhden päivän ja yhden ja kahden kuukauden kuvausten välillä. Tämä voisi johtua eturauhasen turvotuksesta, joka yhden päivän kuvauksen aikana kasvattaa rauhasen kokoa ja painaa sitä lähemmäs peräsuolta. Lienee mahdollista myös, että geeli poistuu kudoksesta, mutta kudoksesta ei palaudu aivan entiselleen välittömästi, vaan tilaan jää esimerkiksi jonkinlaista neste- tai kuduskertymää. Edelleen pidemmän aikavälin seurantakuvausten puute estää toistaiseksi tarkempien päätelmien tekemisen.

Tulosten perusteella vaikuttaisi siltä, että PEG-geeli voi mahdollisesti poistua paikaltaan merkittävässä määrin kolmen kuukauden aikana. Tällä olisi todennäköisesti vaikutusta peräsuolen annokseen ja voi olla, että määritetyt peräsuoliannokset yliarvioivat saavutettavaa annossäästöä.

6.2.2 Geelin saaneiden potilaiden annokset

Tämän tutkimuksen yhtenä päätavoitteena oli selvittää, miten PEG-pohjainen DuraSeal-geeli vaikuttaa jyvähoidoihin ja erityisesti peräsuolen annokseen. Geelin vaikutusta jyvähoidoihin ei ole vielä runsaasti tutkittu maailmalla ja PEG-pohjaisella geelillä tehtyjä tutkimuksia ei tiettävästi ole tehty ollenkaan. Prada [27] sai lupaavia tuloksia käyttämällä hyaluronista happoa, mutta muita tutkimuksia jyvähoidon ja geelin yhteisvaikutuksesta ei ole.

Potilaiden annostietoja kirjattiin ylös VariSeed-annossuunnittelujärjestelmästä. Pohja-arvoiksi otettiin toteutuneen annossuunnitelman tiedot eturauhasen, urethran ja peräsuolen osalta. Seurattavat annosparametrit valittiin ESTRON suosituksen joukosta. [42] Eturauhasen osalta kerättiin parametrien V_{100} , V_{150} , V_{200} , D_{90} , D_{100} arvot. Urethran osalta seurantaan otettiin V_{150} , D_{10} , D_{30} . Peräsuolen annostiedoista kerättiin D_{2cc} , $D_{0,1cc}$, V_{100} , D_{mean} . Näistä ensisijaisiksi ESTRON suositus mainitsee eturauhasen osalta

V_{100} , V_{150} ja D_{90} :n, peräsuolen osalta D_{2cc} :n ja urethran osalta D_{10} :n. Myös tässä tutkimuksessa otettiin nämä parametrit tarkkailuun. Lisäksi seurattiin peräsuolen keskimääräistä annosta D_{mean} , koska se on ilmoitettu useissa samankaltaisissa tutkimuksissa. ESTRO suosittelee, että tilavuusarvot riskielinten suhteen ilmoitettaisiin ensisijaisesti absoluuttisina tilavuuksina kuutiosenttimetreinä.

6.2.3 Geelipotilaiden eturauhasen annokset

Geelipotilaiden prostatan annosparametreista kerättiin V_{100} , V_{150} , V_{200} , D_{90} ja D_{100} . Annosparametrit V_{100} , V_{150} ja V_{200} otettiin tarkempaan tarkasteluun ja arvot eri potilaille eri ajanhetkillä ovat taulukossa alla (Taulukko 5). Tuloksista voidaan todeta, että kaikilla potilailla annosparametrien arvot laskevat annossuunnittelusta seurantakuvauxsiin. Erityisen voimakasta parametrien alenema on yhden päivän postoperatiivisen kuvauksen perusteella tehdyssä annosmäärityksessä. Tämä on ymmärrettävää ja odotettua, koska tällöin eturauhasen ödeema on suurimmillaan. Turvotus kasvattaa prostatan kokoa ja vie jyviä kauemmas toisistaan, jolloin annokset laskevat. Myöhemmin tehdyssä yhden ja kahden kuukauden seurantakuvauxsissa voidaan havaita annosparametrien arvojen kasvua verrattuna aikaisempaan, kun eturauhasen turvotus laskee. Ilmiöllä tuskin on yhteyttä implantoidun PEG-geelin kanssa. Ödeeman vaikutuksesta lisää osiossa 6.3 alla.

Taulukko 5. Geelipotilaiden prostatan annosparametrit V_{100} , V_{150} , V_{200} eri kuvausten perusteella määritettynä.

P V_{100} (%) Potilas	1	2	3	4	5	6	7	8
US	99,5	99,1	99,8	98,2	99,5	99,0	99,8	99,9
CT Post1pv	87,6	84,5	75,3	82,8	91,4	91,8	92,9	93,3
CT Post1kk	87,1	85,6	93,1	91,7				
CT Post2kk	84,0	92,9						
P V_{150} (%)								
US	63,8	52,5	68,7	43,4	62,2	62,5	66,2	76,0
CT Post1pv	39,8	45,9	37,9	36,4	58,7	50,5	50,6	57,4
CT Post1kk	49,6	50,5	56,5	44,4				
CT Post2kk	55,0	66,7						
P V_{200} (%)								
US	22,9	22,8	32,6	16,0	26,3	23,6	23,8	26,5
CT Post1pv	14,3	19,2	14,4	12,1	25,0	17,8	16,6	21,1
CT Post1kk	19,7	22,0	26,0	16,5				
CT Post2kk	26,4	31,6						

6.2.4 Geelipotilaiden virtsaputken annokset

Geelipotilaiden virtsaputken annosparametreista kirjattiin V_{150} , D_{10} , D_{30} ja V_{150} osalta suhteellinen prosentuaalinen sekä absoluuttinen tilavuus (Taulukko 6). Urethra-annoksissa vaihtelu on suurta, eikä mitään varsinaista johdonmukaisuutta tässä aineistossa ole nähtävissä. Pienenä kohteena urethran piirtotarkkuuden heilahtelut aiheuttavat suuria muutoksia annosparametrien arvoihin.

Taulukko 6. Geelipotilaiden urethran annosparametrit V_{150} , D_{10} , D_{30} .

U V_{150} (%)								
Potilas	1	2	3	4	5	6	7	8
US	0,1	0,1	5,5	0,0	8,7	0,0	1,8	2,2
CT Post1pv	3,9	8,4	0,0	0,0	0,3	0,0	0,3	1,4
CT Post1kk	9,0	23,1	7,9	0,2				
CT Post2kk	22,4	40,5						
U V_{150} (cc)								
US	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0
CT Post1pv	0,0	0,1	0,0	0,0	29,0	0,0	0,0	0,0
CT Post1kk	0,0	0,2	0,1	0,0				
CT Post2kk	0,2	0,3						
U D_{10} (%)								
US	138,2	130,7	148,1	120,7	148,9	139,4	145,3	144,5
CT Post1pv	141,5	148,9	130,6	126,6	161,4	129,5	138,2	139,1
CT Post1kk	147,7	163,0	148,5	136,1				
CT Post2kk	164,7	182,0						
U D_{30} (%)								
US	135,6	126,7	144,3	118,0	142,3	133,3	140,8	139,7
CT Post1pv	127,4	135,0	125,0	121,6	149,4	126,0	129,2	133,8
CT Post1kk	135,4	144,1	141,6	129,7				
CT Post2kk	140,9	161,5						

6.2.5 Geelipotilaiden peräsuolen annokset

Geelin vaikutusta peräsuolen annokseen vertailtiin annosparametreilla D_{2cc} , $D_{0,1cc}$ ja D_{mean} . Tulokset taulukoissa alla yhden päivän (Taulukko 7), yhden kuukauden (Taulukko 8) ja kahden kuukauden (Taulukko 9) seurantakuvauksille.

Taulukko 7. Geelin vaikutus peräsuolen annokseen ennen ja jälkeen (yksi päivä) geelin implantoinnin annosparametrien D_{2cc} , $D_{0,1cc}$ ja D_{mean} avulla esitettyinä. Annokset ilmoitettu grayna [Gy].

	D_{2cc}			$D_{0,1cc}$			D_{mean}		
	US	CT 1pv	Ero %	US	CT 1pv	Ero %	US	CT 1pv	Ero %
Potilas 1	103	60	42 %	156	103	34 %	72	19	73 %
Potilas 2	94	84	11 %	134	142	-6 %	59	29	51 %
Potilas 3	84	50	40 %	120	70	42 %	49	23	54 %
Potilas 4	91	58	36 %	134	99	27 %	54	19	64 %
Potilas 5	90	75	17 %	132	128	3 %	53	26	52 %
Potilas 6	89	95	-7 %	127	175	-38 %	57	41	28 %
Potilas 7	112	61	46 %	150	111	26 %	69	24	66 %
Potilas 8	97	53	46 %	148	78	47 %	65	26	59 %
Keskiarvo			29 %			17 %			56 %
Keskihajonta			20 %			29 %			14 %

Taulukko 8. Geelin vaikutus peräsuolen annoksiin ennen ja jälkeen (yksi kuukausi) geelin implantoinnin annosparametrien D_{2cc} , $D_{0,1cc}$ ja D_{mean} avulla esitettyinä. Annokset ilmoitettu grayna [Gy].

	D_{2cc}			$D_{0,1cc}$			D_{mean}		
	D_{2cc}	D_{2cc}	Ero %	$D_{0,1cc}$	$D_{0,1cc}$	Ero %	D_{mean}	D_{mean}	Ero %
	US	CT		US	CT		US	CT	
Potilas 1	103	48,4	53 %	156	83,7	46 %	72	22,1	69 %
Potilas 2	94	81,76	13 %	134	153,2	-14 %	59	25,3	57 %
Potilas 3	84	80,61	4 %	120	120,37	0 %	49	29,2	40 %
Potilas 4	91	75,68	17 %	134	131,88	2 %	54	24,3	55 %
Keskiarvo			22 %			8 %			55 %
Keskihajonta			21 %			26 %			12 %

Taulukko 9. Geelin vaikutus peräsuolen annoksiin ennen ja jälkeen (kaksi kuukautta) geelin implantoinnin annosparametrien D_{2cc} , $D_{0,1cc}$ ja D_{mean} avulla esitettyinä. Annokset ilmoitettu grayna [Gy].

	D_{2cc}			$D_{0,1cc}$			D_{mean}		
	D_{2cc}	D_{2cc}	Ero %	$D_{0,1cc}$	$D_{0,1cc}$	Ero %	D_{mean}	D_{mean}	Ero %
	US	CT		US	CT		US	CT	
Potilas 1	103	78,43	23 %	156	127,89	18 %	72	27,8	61 %
Potilas 2	94	86,25	8 %	134	155,64	-16 %	59	35,8	39 %
Keskiarvo			16 %			1 %			50 %
Keskihajonta			11 %			24 %			15 %

Annossuunnittelu-ultraäänien ja yhden päivän postoperatiivisen tietokonetomografian perusteella peräsuolen D_{2cc} annos laski keskimäärin 29 % (keskihajonta 20 %, vaihteluväli -7%–46 %) geelin vaikutuksesta. $D_{0,1cc}$ annos laski keskimäärin 17 % (keskihajonta 29 %, vaihteluväli -38%–47 %). Peräsuolen keskimääräinen annos D_{mean} laski 56 % (keskihajonta 14 %, vaihteluväli 28%–73 %). Tässä vaiheessa eturauhasen turvotus on yleensä vielä voimakasta ja se voi vääristää tuloksia. Yhden kuukauden (Taulukko 8) jälkeen tehtyjen annosmääritysten perusteella voidaankin havaita keskimääräisten annoserojen pienentymistä. D_{2cc} annos laski keskimäärin 22 % (keskihajonta 21 %, vaihteluväli 4%–53 %), $D_{0,1cc}$ annos laski keskimäärin 8 % (keskihajonta 26 %, vaihteluväli -14%–46 %). Peräsuolen keskimääräinen annos D_{mean} laski 55 % (keskihajonta 12 %, vaihteluväli 40%–69 %). Edelleen ero pienenee 2 kuukauden (Taulukko 9) seurantakuvauksessa, joka tosin saatiin vain kahdelta potilaalta ja on näin ollen erittäin epävarma tulos.

Rectumin keskimääräisen annoksen D_{mean} käyttöä hankaloittaa se, että annossuunnittelun annosparametri on määritetty ultraäänikuvasta ja postoperatiiviset arvot tietokonetomografiakuvasta. Ultraäänessä ei näy kuin osa rectumia posteriorisen osan jäädessä kuva-alan ulkopuolelle. Tietokonetomografiassa piirrettiin koko peräsuolen tilavuus näkyvien ulkorajojen mukaisesti. Tästä syystä eri kuvantamismenetelmillä määritellyt peräsuolen tilavuudet poikkeavat toisistaan. Tämä vaikuttaa myös epäilemättä keskimääräiseen annokseen vertailukelpoisuutta huonontavasti. Suurempaa painoarvoa tulee siis laittaa absoluuttisiin tilavuuksiin pohjautuviin annosparametreihin, joissa peräsuolen tilavuusmäärittelyllä ei ole suurta vaikutusta.

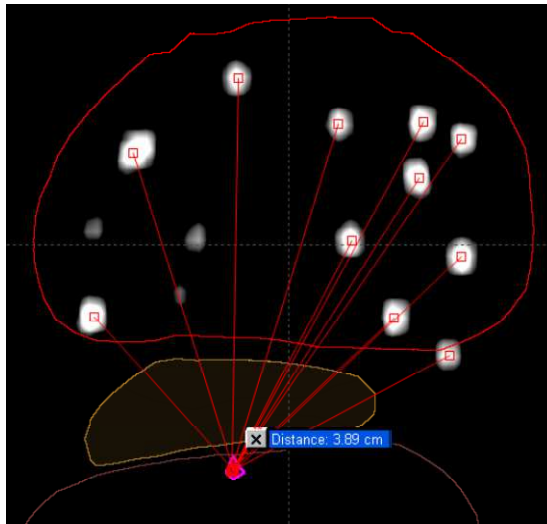
Annosten määritykseen liittyi merkittäviä virhetekijöitä ja käytössä ollut potilasjoukko oli pieni, joten vahvoja päätelmiä tulosten perusteella ei voida tehdä. Näyttäisi kuitenkin siltä, että geelin lisäyksellä on alentavaa vaikutusta peräsuolen annoksiin.

6.2.6 Geelin ennenaikaisen absorboitumisen vaikutukset

Jos oletetaan, että PEG-geeli poistuu rectumin ja peräsuolen välisestä tilasta kolmen kuukauden kohdalla, on tällä epäilemättä vaikutusta peräsuolen annokseen. Kolmessa kuukaudessa jodi-125-jyvät, joiden puoliintumisaika on 59,4 päivää, ovat luovuttaneet energiastaan noin 65 % (kaava (10)). Seuraavassa arvioidaan geelin poistumisen mahdollista vaikutusta kahden erilaisen arvion avulla.

Kaksiulotteinen laskenta-arvio

Ensimmäistä arviota varten valittiin yksittäisen potilaan prostataleike pre- ja yhden kuukauden postoperatiivisista CT-pakoista samasta kohtaa prostataa. Tarkasteluun otettiin potilas, jossa prostatan turvotus oli yhden kuukauden seurantakuvauksen aikaan mahdollisimman pientä (potilas 3). Preoperatiiviseen leikkeeseen jyvien paikat arvioitiin kuvafuusion avulla (Kuva 17). Kuvafuusioon ja etäisyyksien määrittämiseen käytettiin ulkoisen sädehoidon annossuunnitteluun tarkoitettua Eclipse-ohjelmiston työkaluja. Rectumista valittiin tietty tarkastelupiste, jonka suhteen annosta arvioitiin. Jyvien välimatkat tähän tarkastelupisteeseen määritettiin pre- ja postoperatiivisesta leikkeestä erikseen. Jyvien tuottamat annokset tähän tarkastelupisteeseen laskettiin ja tarkasteltiin suhteellisia eroja.



Kuva 17. Jyvien etäisyyksien määrittäminen rectumin valittuun tarkastelupisteeseen yhden kuukauden postoperatiivisessa kuvassa. Geelin poistumisen vaikutus rectum-annokseen - arvio. Kuvassa segmentoitu prostata, geeli ja rectum.

Tarkasteltavan potilaan prostataleikkeessä oli näkyvillä 11 jyvää. Jyvien etäisyydet valittuun rectumin tarkastelupisteeseen mitattiin (Taulukko 10).

Taulukko 10. Jyvien etäisyys rectumin tarkastelupisteeseen yhden kuukauden postoperatiivisessa ja preoperatiivisessa prostatan CT-leikkeessä.

1 kk Postop	PreOp	Ero [cm]
2,0	1,9	0,1
3,2	2,9	0,3
3,8	3,4	0,4
3,5	3,0	0,5
2,5	2,0	0,5
2,2	1,6	0,6
3,3	2,8	0,5
3,8	3,3	0,5
2,4	1,9	0,5
3,0	2,5	0,5
3,9	3,4	0,5

Jyvien tarkastelupisteeseen aiheuttamaa annosta voitiin arvioida kaavojen (27) ja (28) avulla. Tarkastelupiste tarkoittaa siis rectumin yhtä valittua pistettä, jossa annosta tarkastellaan. Tehdyssä rectumin annoksen arviossa ei oleellista ollut niinkään absoluuttinen annos, vaan pelkästään suhteelliset osuudet. Kaavoja voidaan siis yksinkertaistaa ja vakioita poistaa. Pisteapproksimaation avulla yksittäisen jyvän aiheuttama annos

$$D = \dot{D}_0 \cdot 1,443 \cdot T_{1/2}, \text{ missä alkuhetken annosnopeus } \dot{D}_0 = \frac{S_K \Lambda g_L(r) \bar{\varphi}_{an}}{r^2}.$$

Tässä tarkastelussa ollaan kiinnostuneita vain suhteellisista annoksista eri tilanteiden välillä, joten merkittävää on vain jyvän etäisyys tarkastelupisteeseen r ja alkuhetken annosnopeus \dot{D}_0 , joka riippuu oleellisesti vain ilmakerman voimakkuudesta S_K . Kaikki yhtälöissä olevat vakiot voidaan siis asettaa tässä tarkastelussa ykkösiksi. Ilmakerman voimakkuus taas riippuu suoraan säteilylähteen aktiivisuudesta. Yksittäisen jyvän annosta voidaan siis kuvata tässä yhtälöllä

$$D = \dot{D}_0 = \frac{K(t)}{r^2}, \quad (29)$$

missä $K(t)$ on jyvän suhteellinen jäljellä oleva aktiivisuus: $K(t) = 1 - \frac{\lambda}{A_0} \int_0^t A_0 e^{-\lambda t} dt$ (kaava (10)).

Jos oletetaan, että geeli ei missään vaiheessa poistu, eli prostatan ja rectumin erotus pysyy koko annoksen kertymisen aikana vakiona ($K(t) = 1$), voidaan laskea annossäästöksi 30 % (Taulukko 11).

Taulukko 11. Kaksiulotteisen potilaskuvan perusteella laskettu rectumin tarkastelupisteen annossäästöarvio geelipotilaalla, jos geeli ei poistu koskaan.

Jyvä	Annos D Geeli	Annos D Ei geeliä
1	0,250	0,277
2	0,098	0,119
3	0,069	0,087
4	0,082	0,111
5	0,160	0,250
6	0,207	0,391
7	0,092	0,128
8	0,069	0,092
9	0,174	0,277
10	0,111	0,160
11	0,066	0,087
Summa	1,377	1,977
Annossäästö		30 %

Jos taas geeli poistuisi kolmen kuukauden kohdalla täydellisesti, voidaan rectumin tarkastelupisteen annosta arvioida siten, että ensin kolmen kuukauden aikana annosta kertyy 65 % postoperatiivisen kuvan perusteella ja loput 35 % preoperatiivisen kuvan perusteella (Taulukko 12). Tällöin annossäästöksi saadaan 20 %.

Taulukko 12. Kaksiulotteisen potilaskuvan perusteella laskettu rectumin tarkastelupisteen annossäästöarvio geelipotilaalla, jos geeli poistuu kolmen kuukauden kuluttua.

Jyvä	Annos Geeli 0 – 3kk	Annos Ei geeliä 3 kk – ∞	Summa	Annos, jos ei geeli poistu
1	0,163	0,097	0,259	0,277
2	0,063	0,042	0,105	0,119
3	0,045	0,030	0,075	0,087
4	0,053	0,039	0,092	0,111
5	0,104	0,088	0,192	0,250
6	0,134	0,137	0,271	0,391
7	0,060	0,045	0,104	0,128
8	0,045	0,032	0,077	0,092
9	0,113	0,097	0,210	0,277
10	0,072	0,056	0,128	0,160
11	0,043	0,030	0,073	0,087
Summa	0,895	0,692	1,587	1,977
Annossäästö			20 %	

Näin tehty arvio antaa siis tuloksen, että geelin poistuminen kolmen kuukauden kuluttua operatiosta alentaa rectumin annossäästöä 10 prosenttiyksikköä 30 %:ta 20 %:iin.

Todellisuudessa geeli ei epäilemättä häviä yhtäkkisesti, vaan absorboituu elimistöön hiljalleen. Lisäksi potilaan yksilöllisellä fysiologialla on varmasti vaikutusta geelin häviämiseen. Asiaan saataneen lisäselvyyttä, kun koko aineisto kaikkine seurantakuvausineen saadaan analysoitua.

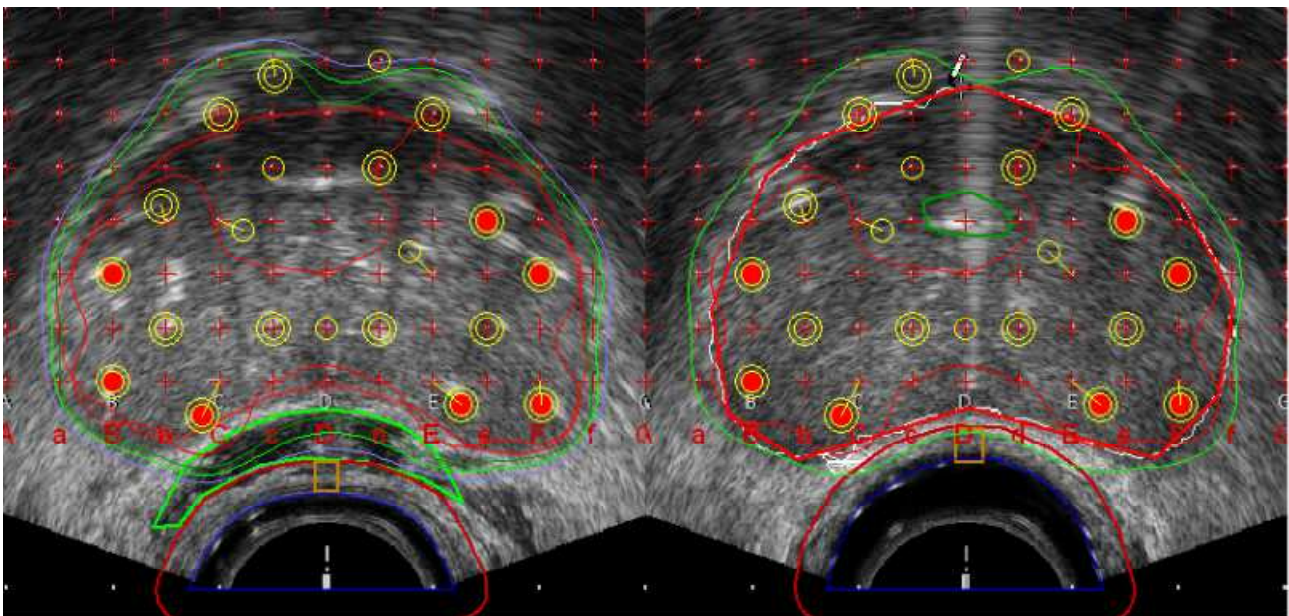
Yllä tehdyn arvion tarkoitus on tarjota suuntaa antava arvio mahdollisista vaikutuksista. Kaksiulotteisena tehty annostarkastelu on todennäköisesti kaukana todellisuudesta. Lisäksi vertailu tehtiin vain yhden potilaan yksilöllisten tietojen perusteella.

Annossuunnitelma-ohjelmalla toteutettu askenta-arvio

Ilmiön vaikutusta pyrittiin mallintamaan myös toisella tapaa. Valitun potilaan (potilas 7) annossuunnitelman mukainen jyväjakauma siirrettiin jyvien ja geelin implantoinnin jälkeiseen ultraäänikuvapakkaan ja annosparametreja D_{2cc} , $D_{0,1cc}$ ja D_{mean} vertailtiin rectumin osalta (Kuva 18). Lisäksi vertailuun otettiin edellisessä laskelmassa käytetty tarkastelupiste. Saadut tulokset taulukoitiin tilanteessa, jossa geeli ei poistuisi missään vaiheessa ja tilanteessa, jossa se poistuisi täydellisesti ja yhtäkkisesti kolmen kuukauden kohdalla (Taulukko 13).

Taulukko 13. Arvio geelin kolmen kuukauden kohdalla poistumisen vaikutuksesta rectummannoksiin annosparametrien D_{2cc} , $D_{0,1cc}$ ja D_{mean} sekä valitun tarkastelupisteen osalta. ERO on laskettu prosentuaalisena erona alkuperäisen ja geelisuunnitelman kesken sekä summan prosentuaalisena erona alkuperäisiin annosparametreihin.

	Ei geeliä	Geeli	ERO	Geeli 3 kk	Ei geeliä 3 kk ->	Summa	ERO
$D_{0,1cc}$	150,0	117,6	22 %	76,5	52,5	128,9	14 %
D_{2cc}	112,3	88,0	22 %	57,2	39,3	96,5	14 %
D_{mean}	69,0	58,9	15 %	38,3	24,1	62,4	9 %
Tarkastelupiste	136,9	108,8	21 %	70,7	47,9	118,6	13 %



Kuva 18. Arvio geelin poistumisen vaikutuksesta rectummannoksiin, annossuunnitelman siirto geelikuviin.

Tarkastelupisteen annossäästö näyttäisi näin laskettuna pienenevän 21 %:sta 13 %:iin, eli 8 prosenttiyksikköä. Tässä arvioissa päädyttiin siis samoihin suuruusluokkiin kuin edellä käsitellyssä yhden leikkeen käsittävässä arvioissa. Annossäästöt parametreilla D_{2cc} ja $D_{0,1cc}$ laskivat molemmat arvioissa

22 %:sta 14 %:iin, eli myös 8 prosenttiyksikköä. Tarkastelupistettä haluttiin käyttää, koska annosparametrit eivät ota kantaa annosten tarkempaan sijaintiin tarkasteltavassa rakenteessa. Tarkastelupisteen avulla tarkasteltava kohta voitiin piirtää ja saatiin vakioitua sekä paremmin vertailukelpoiseksi. Rectumin keskimääräisen annoksen D_{mean} :n annossäästö laski 21 %:sta 13 %:iin, eli 7 prosenttiyksikköä. Tässäkin arvioissa tulee huomioida suuri epävarmuus ja se, että laskelma tehtiin vain yhdellä potilaalla.

6.3 Eturauhasen turvotus jyvähoidon vuoksi

Jyvähoido on invasiivinen toimenpide ja aiheuttaa kudosaivurioita. Eturauhasen kudoksen läpi työnnetty neulat aiheuttavat mekaanista kudoksen rikkoutumista, sisäistä verenvuotoa ja yleisen eturauhasen tulehdusellisen tilan. Näiden tekijöiden yhteisvaikutuksesta eturauhanen alkaa turvota saavuttaen maksimitilavuutensa pian toimenpiteen jälkeen. Maksimaalista turvotusta seuraa asteittainen turvotuksen eli ödeeman tasoittuminen. [17] [43] [44] Yleisesti ottaen ödeeman voimakkuus ja nopeus vaihtelevat suuresti potilaskohtaisesti, eikä pääsääntöisesti ole ennustettavissa esitietojen, kuten potilaan iän, eturauhasen alkuperäisen koon, jyvien tai neurolojen lukumäärän tai kokonaisaktiivisuuden perusteella. [17]

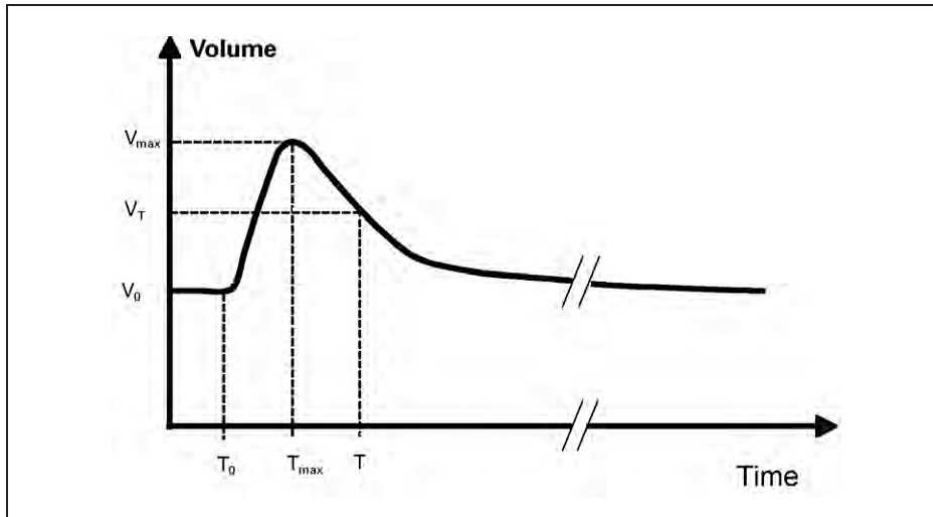
Kuvassa alla (Kuva 19) on kaavakuvamainen esitys eturauhasen ödeeman käyttäytymisestä jyvähoidon jälkeen. Kuvassa T_0 ja V_0 ovat aika ja tilavuus juuri ennen toimenpidettä, T_{max} ja V_{max} kertovat maksimaalisen ödeeman ajan ja tilavuuden ja T ja V_T vapaavalintaisen ajan ja eturauhasen koon tällöin. Eturauhasen ödeeman vaikutusta kuvataan usein määrittelemällä ödeemaan voimakkuus ja ödeeman puoliintumisaika. [17] Ödeeman voimakkuus

$$\Delta = \frac{V_T}{V_0} \quad \text{tai} \quad \Delta = 100 \% \times (V_T/V_0 - 1) \quad (30)$$

ilmoitetaan yleensä suhdelukuna tai prosentuaalisena kasvuna ennen toimenpidettä olevaan tilavuuteen verrattuna. Ödeeman vaimentumisen kuvaamiseen tarvittaisiin täsmällistä tietoa ödeeman eri syiden käyttäytymisestä. Ödeemaa voidaan tietyllä tarkkuudella kuvata yhden kertaluvun eksponentiaalisella puoliintumisella esimerkiksi radioaktiivisen hajoamisen tapaan, mutta tällainen approksimaatio ei ole kovin tarkka. [45]

Ödeeman voimakkuus vaihtelee suuresti potilaiden välillä. AAPM: suosituksessa [17] oli tehty 14 tutkimuksen yhteenveto, jossa todettiin keskimääräiseksi ödeeman voimakkuudeksi 1,32 vaihteluvälin ollessa 0,77–2,20. Eturauhasen mitattu koko saattaa vaihdella paljon systemaattisesti riippuen käytettävästä kuvausmenetelmästä. Esimerkiksi tietokonetomografiassa eturauhanen piirretään helposti usein todellisuutta suuremmaksi.

Ödeeman palautumisen käyttäytymistä on tutkittu vähemmän kuin sen voimakkuutta. AAPM [17] mainitsee parhaaksi tutkimukseksi Watermanin [45] työn. Siinä keskimääräinen turvotuksen puoliintumisaika oli 9,3 päivää vaihteluvälillä 4–25 päivää. Jos muutkin samaa aihetta käsitelleet tutkimukset yhdistetään, saadaan keskimääräiseksi puoliintumisajaksi 16 päivää vaihteluvälillä 3–170 päivää. Yleisesti ottaen tutkimusten perusteella voidaan todeta, että eturauhasen ödeema alkaa nopeasti operaation aikana ja sen jälkeen ja saavuttaa huippunsa yleensä yhden vuorokauden kuluessa. Turvotuksen palautuminen kestää huomattavasti kauemmin kuin sen syntyminen ja on yleensä suhteellisen nopeaa ensimmäiset kaksi viikkoa. Nopeaa vaihetta seuraava hitaampi palautuminen voi kestään yli kuukauden.



Kuva 19. Suuntaa antava esitys jyvähoidetun eturauhasen ödeeman käyttäytymisestä ajan funktiona. T_0 ja V_0 ovat aika ja tilavuus juuri ennen toimenpidettä, T_{max} ja V_{max} kertovat maksimaalisen ödeeman ajan ja tilavuuden ja T ja V_T vapaavalintaisen ajan ja eturauhasen koon tällöin. [17]

Ödeema ja sen palautuminen muuttaa hoitoalueen geometriaa ja jyvien paikkoja ajan mittaan. Tavallisesti kuitenkin suunnittelukuvaus ja hoidon jälkeinen seuranta tehdään yhtenä tiettyä ajanhetkenä, mikä ei ota huomioon ödeemasta johtuvia dynaamisia muutoksia. Aihetta on tutkittu paljon ja vaikutuksesta on esitetty arvioita. [17]

Yleisesti ottaen ennen jyvien asettelua laskettu annosjakauma yliarvioi todellista annosjakaumaa, koska siinä ei oteta huomioon eturauhasen eli hoitoalueen tilavuuden kasvua ja sitä myöten jyvien keskinäisen etäisyyden kasvua. Operaation jälkeinen dosimetria sitä vastoin voi joko yli- tai aliarvioida annosta, riippuen siitä, milloin post-operatiivinen kuvantaminen on suoritettu. Jos kuvaus tehdään ödeeman ollessa voimakkaana, eli esimerkiksi heti operaation jälkeen, aliarvioi tulos annosta verrattuna todelliseen jakaumaan. Kuvaus myöhemmin ödeeman jo palauduttua taas helposti yliarvioi annosta verrattuna todellisuuteen. Kuvantamisajankohdan lisäksi arvion virheellisyyteen vaikuttaa potilaskohtainen ödeeman voimakkuus ja sen palautumisdynamiikka, kuten edellä esitettiin. Tämän lisäksi vaikutusta on käytetyn radioisotoopin puoliintumisajalla, esimerkiksi jodi-125 ($T_{1/2}=59,4$ d) verrattuna palladium-103:en ($T_{1/2}=17$ d). Annosmäärityksen virhe voi olla suuri eri potilaiden välillä, koska ödeeman käyttäytyminen vaihtelee paljon yksilökohtaisesti. Yleensä dosimetrinen virhe on suurempi, jos käytetyn radioisotoopin puoliintumisaika on lyhyt ja fotonienenergia pieni. Tällainen tilanne on esimerkiksi Pd-103-jyviä käytettäessä. [17]

Jos ödeeman käyttäytyminen tunnettaisiin tarkasti, voitaisiin periaatteessa annokset laskea tarkasti. Tämä vaatisi kuitenkin jatkuvaa seuranta kuvauksin, koska ödeemakäyttäytyminen on yksilöllistä. Jatkuva seuranta ei ole tavallisesti mahdollista resurssien rajallisuuden vuoksi. Koska todellisen ja lasketun annoksen poikkeama vaihtelee yliarviosta aliarvioon, voidaan myös määrittää joku tietty ajanhetki, jolloin post-operatiivinen kuvaus ja sen perusteella tehtävä annosarvio tulisi tehdä, että tulos olisi mahdollisimman totuudenmukainen. Tällöinkin tosin tarvitaan tarkka tieto kyseessä olevan potilaan ödeeman käyttäytymisestä. Tällä hetkellä tämä tieto saadaan vain jatkuvalla kuvantamisseurannalla, joka on työlästä ja epäkäytännöllistä. Ödeemaa ja sen vaikutusta dosimetriaan simuloineet tutkimukset ovat osoittaneet, että kullekin radioisotoopille on olemassa jokin optimaalinen aika, jolloin post-operatiivinen kuvantaminen ja annoslaskenta kannattaa suorittaa aiheutuvan virheen minimoimiseksi. [46] [47] [48]

Eksponentiaalista pienenemistä noudattava ödeema kannattaisi kuvata näiden tutkimusten perusteella jodi-125-isotoopilla 42 ± 2 päivän, palladium-103:lla 16 ± 2 päivän ja cesium-131:llä 10 ± 2 päivän kuluttua implantoinnista. Tällöin virhe olisi alle 5 % riippumatta ödeeman käyttäytymisestä. Perinteisesti postoperatiivinen kuvaus on tehty noin kuukauden kuluttua implantoinnista, mikä on hyvin lähellä simuloinneissa havaittua optimiarvoa. Myös AAPM TG-137 -raportti suosittelee jodi-125-jyvillä tehdyn implantoinnin seurantakuvausten ajankohdaksi kuukautta viikon tarkkuudella. [17]

Watermanin tutkimuksessa [45] ödeeman approksimoimiseksi löydettiin seuraava kaava:

$$V(T) = V_p(1 + Me^{-0,693T/T_e}), \quad (31)$$

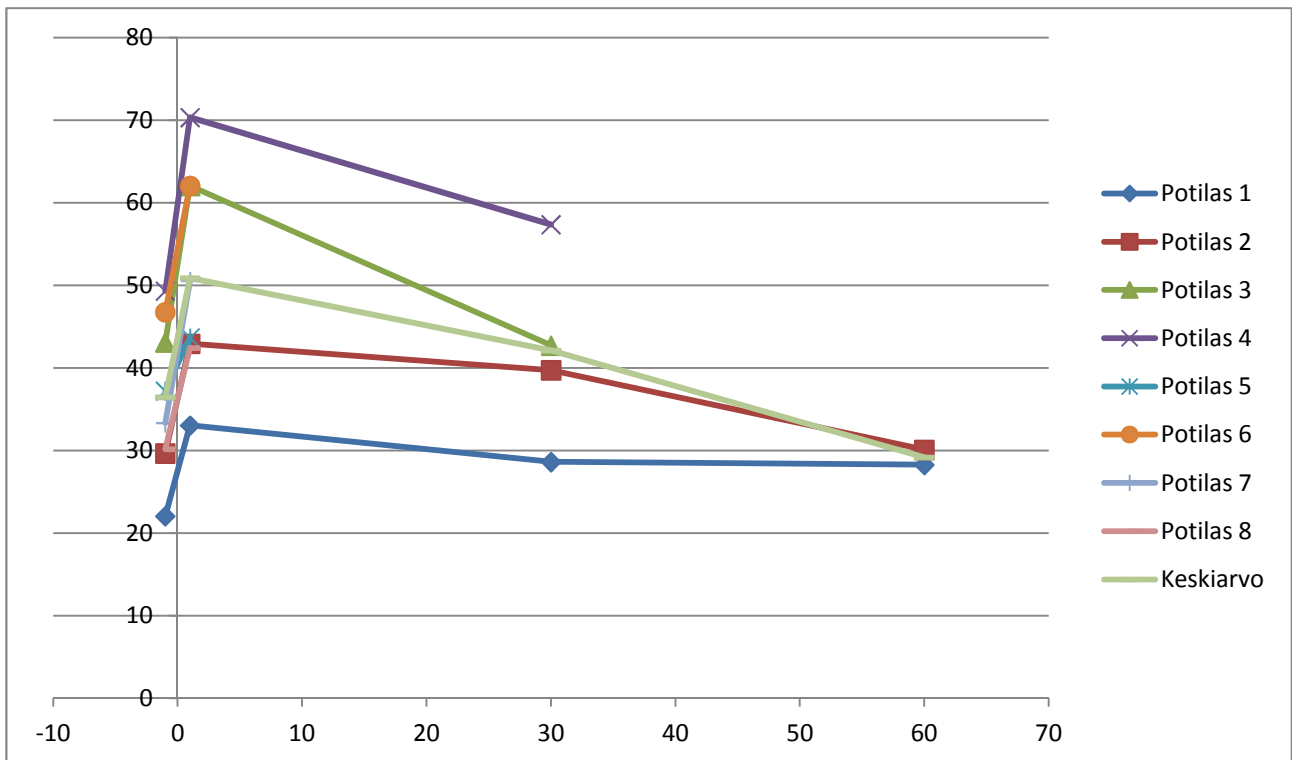
missä V_p on eturauhasen tilavuus ennen implantointia, M ödeeman voimakkuus, T_e ödeeman puoliintumisaika ja T aika implantoinnin jälkeen.

Eturauhasen turvotus tämän tutkimuksen perusteella

Tämän tutkimuksen potilasmateriaalin seurantakuvausten perusteella voitiin seurata ja arvioida eturauhasen ödeemaa. Seuranta vaikeuttaa, ettei tähän tutkimukseen saatu vielä käyttöön pidemmän aikavälin seurantakuvia. Eturauhasen tilavuudet määritettiin tässä seurannassa pelkästään CT-kuvien perusteella, jotta tulokset olisivat parhaiten verrannollisia keskenään. Eri kuvantamismenetelmien perusteella määritetyt tilavuudet voivat poiketa toisistaan, vaikka kuvattu anatomia olisi täysin sama. [17] Mitatut arvot taulukossa ja kuvassa alla (Taulukko 14 ja Kuva 20).

Taulukko 14. Eturauhasen tilavuus ja ödeeman voimakkuus $\Delta = \frac{V_T}{V_0}$ ajan funktiona jyvähoidon jälkeen. Prostatan tilavuudet on ilmoitettu millilitroina [ml].

	Pre CT	1 pv CT	Δ 1 pv	1 kk CT	Δ 1 kk	2 kk CT	Δ 2 kk
Päiviä	-1	1	1	30	30	60	60
Potilas 1	22	33	1,50	29	1,30	28	1,28
Potilas 2	30	43	1,45	40	1,34	30	1,01
Potilas 3	43	62	1,44	43	0,99		
Potilas 4	49	70	1,43	57	1,16		
Potilas 5	37	44	1,17				
Potilas 6	47	62	1,33				
Potilas 7	33	51	1,52				
Potilas 8	30	42	1,41				
Keskiarvo	36	51	1,40	42	1,20	29	1,15



Kuva 20. Eturauhasen tilavuus ajan funktiona jyvähoidon jälkeen. Pystyakselilla tilavuus, vaaka-akselilla aika päivinä. Tilavuudet kuutiokeskittimetreinä [cm^3].

Prostatan ödeeman voimakkuus Δ on pre- ja yhden päivän postoperatiivisen kuvauksen perusteella tehtyjen tilavuusmäärittysten perusteella keskimäärin 1,40 (vaihteluväli 1,17–1,52). Yhden kuukauden seurantakuvausten perusteella keskimäärin 1,20 (vaihteluväli 0,99–1,34) ja kahden kuukauden kuvausten perusteella 1,15 (vaihteluväli 1,01–1,28).

Kahdelle potilaalle ennätettiin tehdä noin kolmen kuukauden päästä operatiosta magneettikuvaustutkimus. Molempien potilaiden kohdalla MRI-kuviin piirretyn prostatan tilavuus on pienempi kuin preoperatiivisessa CT- tai US-kuvassa. Tämä kertoo osaltaan ödeeman tasoittumisesta ja toisaalta eri kuvaustekniikoiden eroista ja tarkkuuksista prostatan piirtämiseen.

Tulosten perusteella ödeeman maksimi näyttäisi osuvan odotetusti yhden päivän seurantakuvausten kohdalle. Ödeema on jossain määrin tasoittunut yhden kuukauden kuvauksen aikana. Yksilölliset erot eri potilaiden välillä ovat suuria. Tulokset ovat odotetunlaisia ja vastaavat hyvin kirjallisuudessa mainittuja arvoja.

6.4 Ultraäänianturin aiheuttama muodonmuutos

Ultraääniohjatussa jyvähoidossa eturauhasta joudutaan operaation aikana painamaan ultraäänianturilla ja mahdollisilla muilla apuvälineillä, kuten anturin yhteyteen asennetulla vesipatjalla. Tämä voi aiheuttaa eturauhasen muodonmuutoksia. Intraoperatiivisessa suunnittelussa toteutuneet neulojen ja jyvien paikat ja muodostuva senhetkinen annosjakauma voidaan määrittää tarkasti. Kuitenkin kun jyvät on implantoitu paikoilleen ja TRUS-anturi poistettu, muuttuu eturauhasen geometria. Tässä tutkimuksessa oli tarkoitus selvittää, vaikuttaako tämä muodonmuutos eturauhasen tai riskielinten annokseen.

6.4.1 Eturauhasfantomi

TRUS-anturin ja vesipatjan aiheuttaman eturauhasen muodonmuutoksen vaikutusta annoksiin tutkittiin fantomimittausten avulla. Eturauhasfantomit valmistettiin gelatiinista Heikkilän [49] tutkimuksessa esitellyillä tekniikoilla ja välineillä.

Yleensä maailmalla tehdyissä tutkimuksissa pyritään yksinkertaistamaan tarkasteltavia ilmiöitä ja usein biologisten kudosten oletetaan käyttäytyvän ideaalisen homogeenisen, isotrooppisen ja elastisen materiaalin tavoin. Tällöin kudoksen käyttäytymistä voidaan kuvata vain kimmokertoimen ja Poissonin suhteen avulla. [50] Pehmytkudosten Poissonin suhteesta on heikosti mittaustietoa, mutta yleensä suhteen on oletettu olevan hyvin lähellä 0,5:ttä. Kudokset eivät siis puristuisi kasaan käytännössä ollenkaan. Carson [51] käytti tutkimuksessaan Poissonin suhteen arvoa 0,47. On tosin viitteitä siitä, että eturauhasen Poissonin suhde ei olisi lähelläkään 0,5:ttä, vaan puristuksessa eturauhasesta poistuisi nesteitä ja virtsaputki painuisi kasaan, mikä johtaisi kokoonpuristumiseen ja Poissonin suhteen pienenemiseen. [52] Lisäksi eturauhasen elastiseen käyttäytymiseen vaikuttaa henkilön ikä, mahdolliset sairaudet ja lisäksi eturauhasen rakenteessa voi olla huomattavia yksilöllisiä eroja. Muodonmuutokseen johtavan kuormituksen ajallisen keston tiedetään myös vaikuttavan rauhasen palautumiseen. [50]

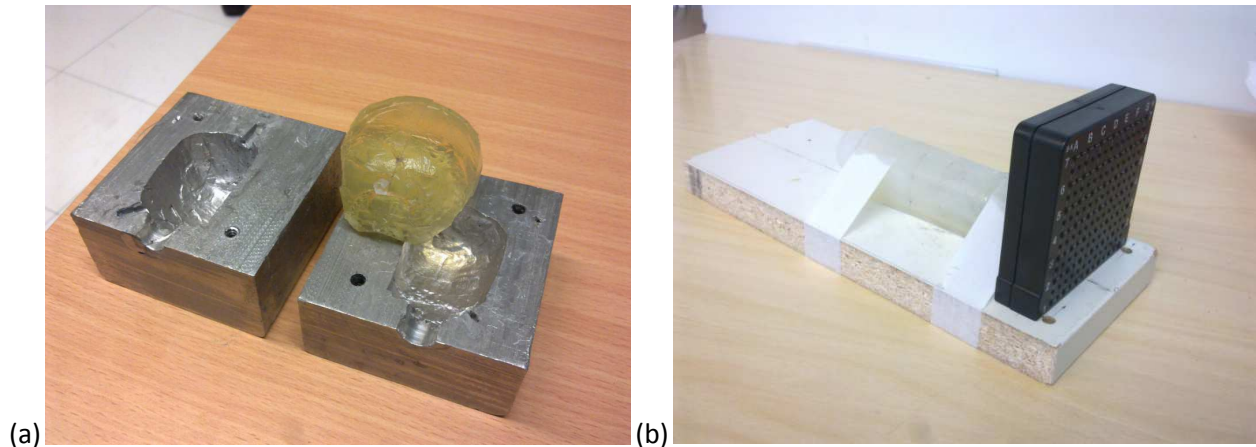
Kirjallisuudessa eturauhasta on mallinnettu runsaasti tietokonesimulaatioiden avulla erilaisten kuvankäsittelyyn liittyvien rekisteröintiongelmien yhteydessä. [26] [53] Niissä eturauhasen on yleensä oletettu käyttäytyvän ideaalisen isotrooppisen ja kokoonpuristumattoman elastisen materiaalin tavoin.

Eturauhasfantomeita tieteellisissä julkaisuissa on yleensä valmistettu ultraäänikuvantamisen tarpeisiin, jolloin fantomin koostumuksessa korostuu materiaalin näkyvyys ja käyttäytyminen ultraäänikuvauksen yhteydessä. Eri tutkimuksissa on käytetty useita materiaaleja, kuten agaria, gelatiinia tai erilaisia polymeerisekoituksia.

Gelatiinigeelistä valmistettuja eturauhasfantomeita on käytetty tutkimuksissa jonkin verran eri tarkoituksiin. Gelatiinin etuja ovat edullisuus, helppous ja hyvä kudosturvallisuus. Tunnetuin gelatiinin käyttötarkoitus elintarvikekäytön ohella on ballistinen geeli, jolla voidaan mallintaa esimerkiksi ammusten käyttäytymistä kudoksessa. [54] Lawrentschuk [55] valmisti gelatiiniin perustuvia eturauhasfantomeita kirurgisten toimenpiteiden harjoittelua varten. Lindner [56] valmisti eturauhasen magneettikuvien segmentoinnin perusteella muotin, jolla valmistaa eturauhasfantomeita. Tavoitteena oli tuottaa fantomi, joka erottuisi magneetti-, ultraääni- ja tietokonetomografiakuviissa ja jota voitaisiin käyttää paikallisen eturauhassyövän laserhoidon ja siihen liittyvän kuvantamistoiminnan harjoittelussa. Heikkilä [49] valmisti gelatiinigeelistä fantomin, jolla voi harjoitella jyvien implantointia ja joka vastasi oikeaa eturauhasta neulojen työntämiseen vaadittavan voiman osalta. Rossi [57] [58] käytti gelatiinifantomia eturauhasen jäädytyshoitojen simulointiin.

Tässä tutkimuksessa fantomin näkyvyydellä ultraäänikuvauksessa ei ollut merkitystä. Fantomin tuli käyttäytyä uskottavasti muodonmuutosten osalta ja siihen piti pystyä implantoimaan jyviä riittävällä tarkkuudella. Woodin metallista valmistettuun eturauhasen muotoa jäljittelevään muottiin kaadettiin gelatiinijauheen (Sigma G2500 [59]) ja veden sekoitusta ja fantomin annettiin jähmettyä. Fantomin läpi johdettiin valuvaiheessa halkaisijaltaan 3 mm muoviputki mallintamaan eturauhasen läpi kulkevaa virtsaputkea. Valmiista fantomista muoviputki poistettiin ja jäljelle jäi ontelo. Kuvassa alla on (Kuva 21a) käytetty muotti ja valmis fantomi. Muotin tilavuus oli noin 50 ml ja gelatiiniliuoksen gelatiinipitoisuus oli noin 20 % tilavuuksien suhteen mitattuna. Käytetty sekoitus oli 150 ml vettä ja 30 ml gelatiinijauhetta.

Gelatiinifantomien oletettiin käyttäytyvän kumin tavoin, eli materiaali olisi hyvin lähellä ideaalisen elastista ja kappaleen muodonmuutokset ja niihin käytetty työ olisi palautuvaa, eli nettotyötä ei tehtäisi. Fantomin oletettiin käyttäytyvän myös isotrooppisesti muodonmuutoksissa, eli muokkautuvat joka suuntaan samalla tavalla, riippumatta materiaalin orientaatiosta. [4]



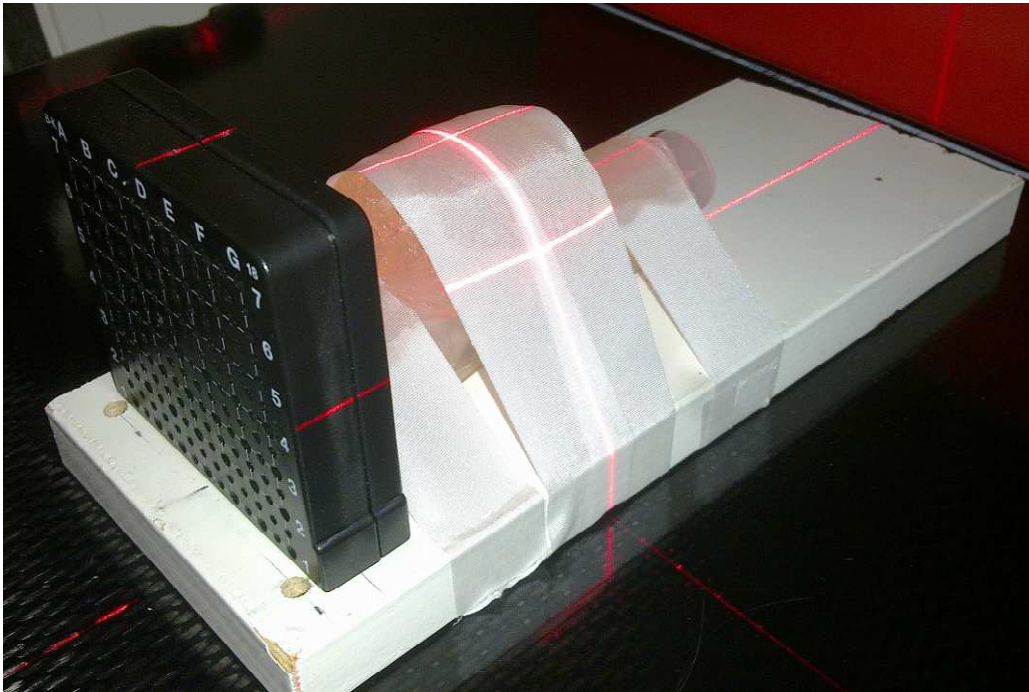
Kuva 21. Tutkimuksessa käytetty (a) eturauhasmuotti ja valmis fantomi sekä (b) fantomiteline.

Valmis fantomi kiinnitettiin tutkimusta varten rakennettuun telineeseen (Kuva 21b). Teline koostui lastulevystä, johon oli kiinnitetty neulojen kohdistushila ja ultraäänianturia ja vesipatjaa simuloiva muoviruisku, jonka ympärillä oli 3 mm boluksesta tehty pehmuste. Eturauhasfantomi kiinnitettiin telineessä olevaan ruiskuun venymättömällä kangasteipillä koko pituudeltaan. Teippaus suoritettiin siten, että fantomi puristui kasaan. Puristuma pyrittiin toteuttamaan samansuuruisena kuin potilaiden kuvantamistutkimuksissa oli havaittu. Kuvassa alla on esitettyinä päällekkäin asetellut ultraäänikuvat eturauhasen poikkileikkeestä rauhasen keskeltä puristetussa ja vapaassa tilassa (Kuva 24a). Kun näin mitattiin eturauhasen puristuma kärjestä, tyvestä ja keskeltä ja laskettiin keskiarvo, saatiin keskimääräiseksi puristumaksi noin 5 mm.

Kahdessa suoritettussa fantomimittauksessa keskimääräiseksi puristumaksi saatiin 6 mm ja 5 mm, joten puristuman osalta fantomimittaukset vastaavat potilaskuvantamisella saatuja tuloksia. Toisen fantomimittauksen puristumakuva on esitettyä alla (Kuva 24b).

Puristuksessa olevan fantomi vietiin tietokonetomografialaitteelle (GE HiSpeed QX/i), jossa se kuvattiin 80 kV kuvasjännitteellä, 1,25 mm leikevälillä, 300 mA putkivirralla ja pienellä FOV:lla. Leikekuvat vietiin VariSeed-ohjelmaan, jolla fantomille suunniteltiin jyvähoido. Suunnittelu toteutettiin ohjelmiston automaattisuunnittelutoiminnolla. PTV:ksi piirrettiin fantomin ulkorajat, urethra piirrettiin putken jättämän ilmaontelon kohdalle halkaisijaltaan 5 mm ympyränä ja peräsuolta kuvaamaan piirrettiin anturia ympäröivän 3 mm boluksen ulkorajat. Automaattisuunnittelun parametreina käytettiin potilassuunnittelussakin käytettyjä arvoja eli prostatan V_{100} tuli olla yli 99 % ja urethran V_{150} alle 1 %. Rajoittavana tekijänä fantomimittauksissa verrattuna potilashoitoihin oli, että jyviä ei voinut suunnittelussa sijoittaa PTV:n ulkopuolelle eikä aivan sen reunoille, koska ympäröivää materiaalia ei ollut. Tämä huononsi väistämättä fantomiin tehtyä suunnitelmaa verrattuna aitoon potilashoitoon. Tavoitteena oli kuitenkin arvioida muodonmuutosten vaikutusta annoksiin, joten täydellinen vertailtavuus aitoihin suunnitelmiin ei ollut välttämätöntä. Suunnitelman mukainen hoito toteutettiin välittömästi suunnittelun jälkeen fantomitelineen avulla. Jyvinä käytettiin noin 4,5 mm pituisiksi leikattuja ja 0,8 mm paksuja metallisia klemmarin eli paperiliittimen palasia (SHF Top Grip, 25 mm) (Kuva 23). Fantomikäyttöön harkittiin myös

potilashoidoissa käyttämättä jääneitä vanhentuneita jodi-125-jyviä, joissa ei ollut enää havaittavaa säteilyaktiivisuutta. Jyviä toisissaan kiinni pitävä IsoCord-nauha oli kuitenkin haurastunut ajan mittaan jyväkaseteissa niin, ettei sitä voitu käyttää tässä tutkimuksessa.

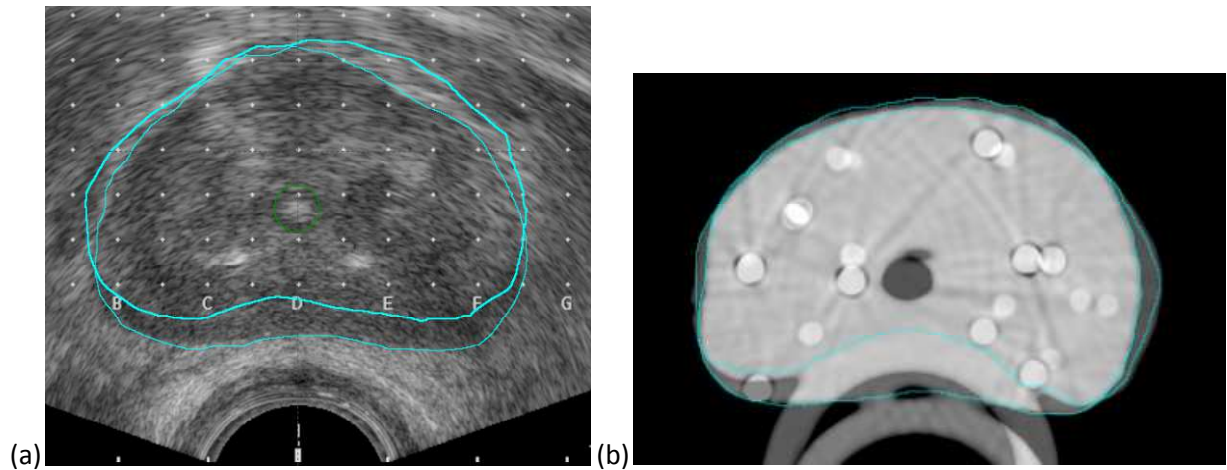


Kuva 22. Puristuksessa oleva prostatafantomi CT-kuvauksessa ennen annossuunnittelua ja jyvien implantointia.



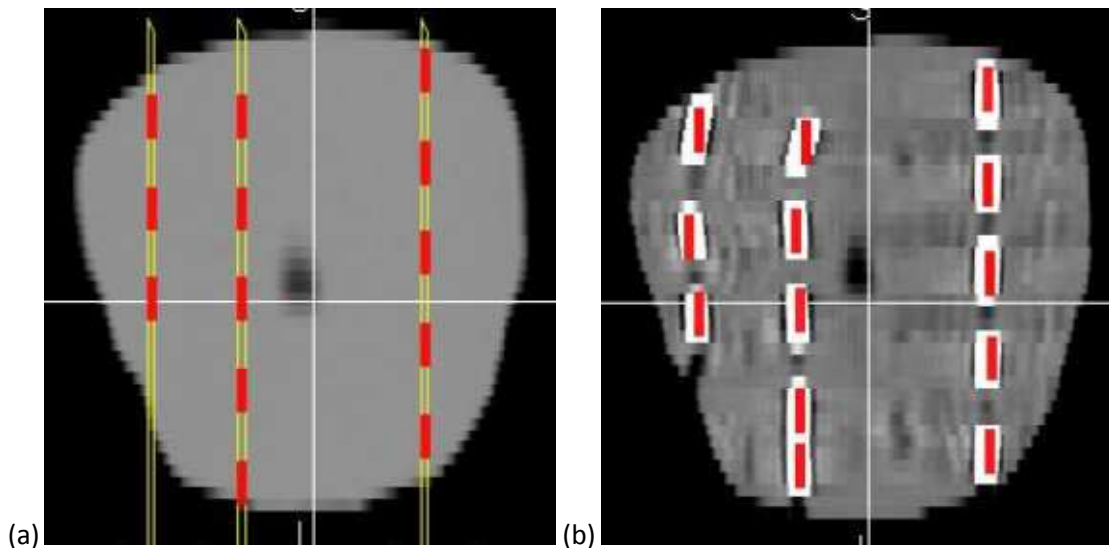
Kuva 23. Tutkimuksessa käytettyjä jyviä. Vasemmalla jyvien mallinnukseen käytettyjä paperiliittimen palasia ja oikealla aitoja IsoCord-nauhasta poistettuja IsoSeed-jodijyviä.

Kun jyvät oli saatu suunnitelman mukaisille paikoilleen, kuvattiin fantomi uudelleen CT:llä puristetussa tilassa. Tämän jälkeen fantomin puristus poistettiin ja fantomin annettiin palautua lepotilaansa. Tietokonetomografiakuvaus toistettiin vielä lepotilassa olevalle fantomille. Kuvat siirrettiin VariSeed-ohjelmaan ja jyvien paikat etsittiin ohjelman automaattisella paikannustoiminnolla. Saatuja annosjakaumia ja annosparametreja vertailtiin toisiinsa eturauhasen, urethran ja peräsuolen osalta.



Kuva 24. (a) Potilaan ultraäänikuvissa havaittu eturauhasen muodonmuutos keskileikkeen kohdalta ennen ja jälkeen TRUS-puristuksen. (b) Fantomipuristus tietokonetomografialla kuvattuna.

Tutkimusta varten tehtiin kaksi fantomimittausta. Ensimmäisessä suunnitelmassa käytettiin 53 jyvää ja toisessa 56 jyvää.



Kuva 25. (a) Suunnitellut ja (b) toteutuneet jyvien paikat eturauhasfantomin pitkittäisleikkeessä.

Jyvien implantointi fantomiin pyrittiin toteuttamaan mahdollisimman tarkasti, mutta osoittautui, että jyviä oli vaikea implantoida paikoilleen täsmälleen suunnitelman mukaisiin kohtiin (Kuva 25). Yksittäiset jyvät saattoivat mennä useita millimetrejä ohi tavoitesijainnin, mutta keskimäärin tarkkuus oli kuitenkin hyvä (alle 1 mm virhe). Asetteluvirheistä aiheutui kuitenkin poikkeamia suunnittelussa saatujen ja painetussa tilassa olevan fantomin annosparametreihin. Jyvien asettelun pituussuunnassa paikkatarkkuus oli heikompi kuin poikittaissuunnassa. Lisäksi toisinaan yksittäiset jyvät taipuivat implantoitaessa vinoon neulojen suunnasta, mikä vaikeutti jyvien paikannusta. Implantointi olisi epäilemättä ollut helpompaa, jos olisi voitu käyttää IsoCord-nauhassa olevia oikeita jyviä, jolloin jyvät olisi voitu viedä paikoilleen rivi kerrallaan. Tutkimuksen tavoitteena oli kuitenkin tutkia puristetun ja vapaan fantomin annosparametrien muutoksia, joten suunnitelman täysin tarkka toteutuminen käytännössä oli toissijaista.

Tietokonetomografiassa klemmareista leikellyt jyvät kuvautuivat suurempina kuin ne todellisuudessa olivat ja huomattavasti suurempina kuin aidot jodijyvät. Tämä johtui klemmarin huomattavasti suuremmasta

säteilyä voimakkaasti vaimentavasta metallimäärästä potilastyössä käytettyihin jodjyviin verrattuna. Ilmiö aiheutti automaattiselle paikannusohjelmalle tarkkuusongelmia. Jokaisen löydetyn jyvän asema kuitenkin tarkastettiin ja hienosäädettiin käsin kuvassa näkyvän jyväkuvan keskelle, joten tästä aiheutuva virhe jäi pieneksi. Kaiken kaikkiaan jyvät saatiin paikannettua kuitenkin noin 1 mm tarkkuudella.

Saadut tulokset prostatan, rectumin ja urethran osalta on taulukoitu alla (Taulukko 15, Taulukko 16 ja Taulukko 17).

Taulukko 15. Fantomimittauksissa määritetyt eturauhasen annosparametrit suunnittelussa sekä painetussa ja vapaassa tilassa olevan eturauhasen tapauksessa. Ero kertoo painetun eturauhasen annosparametrin prosentuaalisen eron vapaaseen verrattuna.

Eturauhanen		V_{100} [%]	V_{150} [%]	V_{200} [%]	$D_{90\%}$ [%]	$D_{100\%}$ [%]
Fantomi 1	<i>Suunnitelma</i>	92,75	55,57	20,25	105,61	61,79
	Painettu	90,56	59,15	22,04	101,56	50,42
	Vapaa	92,61	64,28	26,98	107,12	54,15
	Ero	-2 %	-9 %	-22 %	-5 %	-7 %
Fantomi 2	<i>Suunnitelma</i>	92,98	54,94	26,77	106,16	66,11
	Painettu	92,65	56,15	27,85	105,85	63,78
	Vapaa	95,78	63,5	31,55	113,8	72,43
	Ero	-3 %	-13 %	-13 %	-8 %	-14 %

Eturauhasen annosparametreista (Taulukko 15) voidaan havaita, että fantomin 2 kohdalla suunniteltu jyväjakauma saatiin toteutettua hiukan paremmin kuin fantomin 1 tapauksessa. Suunnitelman annosparametrit ovat siinä lähempänä painetussa tilassa toteutetun postoperatiivisen annosmäärityksen tuloksia.

Kaikkien annosparametrien kohdalla painetussa tilassa olevan fantomin annos on pienempi kuin vapaassa fantomissa. Erityisesti suurista annoksista kertovat V_{150} ja V_{200} olivat huomattavasti suurempia vapaassa fantomissa. V_{150} oli 9 % ja 13 % ja V_{200} 22 % ja 13 % pienempi. Voi olla, että fantomin vapautuksen yhteydessä jyvät liikkuvat paikoitellen lähemmäs toisiaan, jolloin suurten annosten alueiden tilavuus kasvaa.

Taulukko 16. Fantomimittauksissa määritetyt peräsuolen annosparametrit suunnittelussa sekä painetussa ja vapaassa tilassa olevan eturauhasen tapauksessa. Ero kertoo painetun eturauhasen annosparametrin prosentuaalisen eron vapaaseen verrattuna.

Peräsuoli		D_{2cc} [Gy]	$D_{0,1cc}$ [Gy]	V_{100} [%]	V_{100} [cm ³]	D_{mean} [Gy]
Fantomi 1	<i>Suunnitelma</i>	138,3	181,7	3,7	1,5	59,1
	Painettu	144,5	187,1	5,0	2,0	61,9
	Vapaa	120,0	161,7	1,7	0,6	52,0
	Ero	17 %	14 %	67 %	70 %	16 %
Fantomi 2	<i>Suunnitelma</i>	144,6	188,6	5,0	2,0	62,7
	Painettu	147,2	200,2	5,7	2,2	64,0
	Vapaa	115,0	160,5	1,3	0,5	51,0
	Ero	22 %	20 %	77 %	79 %	20 %

Peräsuolen maksimiannosta hyvin kuvaava parametri $D_{0,1cc}$ pieneni mittauksissa 14 % ja 20 %. D_{2cc} pieneni 17 % ja 22 % ja peräsuolen keskimääräinen annos D_{mean} 16 % ja 20 %. Myös peräsuolen tilavuus, joka saa täyden hoitoannoksen (V_{100}) pieneni molemmissa mittauksissa noin 70 % sekä suhteellisesti, että absoluuttisten tilavuuksien kautta määritettynä.

Peräsuolen osalta tulokset viittaavat siihen, että painetussa tilassa annossuunnitelman mukainen hoito voi yliarvioida peräsuolen annosta. Tämä olisi ymmärrettävää, koska ultraäänianturi ja mahdollinen vesipatja painavat rectumia lähemmäs prostataa, jyvää ja suurempia annoksia. Lisäksi painamisesta aiheutuva muodonmuutos litistää eturauhasta ja vähentää jyvien ja peräsuolen välisen kudoksen paksuutta. Vapaassa tilassa peräsuoli pääsee vapautumaan luonnolliseen tilaansa, yleensä kauemmas eturauhasesta. Myös eturauhanen palautuu normaalitilaansa, mikä voi myös vähentää peräsuolen annosta.

Taulukko 17. Fantomimittauksissa määritetyt urethran annosparametrit suunnittelussa sekä painetussa ja vapaassa tilassa olevan eturauhasen tapauksessa. Ero kertoo painetun eturauhasen annosparametrin prosentuaalisen eron vapaaseen verrattuna.

Urethra		V_{150} [%]	V_{150} [cc]	$D_{10\%}$ [%]	$D_{30\%}$ [%]
Fantomi 1	<i>Suunnitelma</i>	28,02	0,22	155,78	149,47
	Painettu	57,15	0,48	175,95	159,94
	Vapaa	64,74	0,5	210,66	182,64
	Ero	-13 %	-4 %	-20 %	-14 %
Fantomi 2	<i>Suunnitelma</i>	13,26	0,11	151,59	142,51
	Painettu	16,82	0,14	156,74	145,84
	Vapaa	49,84	0,37	183,62	168,2
	Ero	-196 %	-164 %	-17 %	-15 %

Urethran osalta painetun ja vapaan fantomin annoksissa oli erittäin suurta vaihtelua eri mittauskertojen välillä (Taulukko 17). Tämä johtunee siitä, että fantomin urethra on pieni kohde ja pienetkin muutokset sitä lähellä olevien jyvien sijainneissa ja segmentoinnin tarkkuudessa vaikuttavat suuresti virtsaputken annokseen. Yleisesti ottaen vaikuttaisi kuitenkin siltä, että vapaan fantomin urethran annokset ovat jossain määrin suurempia kuin painetun fantomin annokset. Tämä käy yhteen eturauhasen annosparametrien kanssa, eli vapaassa tilassa suurten annosten tilavuudet kasvavat todennäköisesti, koska jyvät liikkuvat lähemmäs toisiaan.

Yhteenvetona fantomimittauksista voidaan todeta, että eturauhasen muodonmuutos interaktiivisen TRUS-ohjatun jyvähoidon jälkeen voi muuttaa eturauhasen geometriaa siten, että korkean annoksen annosmaksimit V_{150} ja V_{200} prostatassa kasvavat jonkin verran. Samasta syystä urethran annokset voivat kasvaa. Rectumin annosta sen sijaan annossuunnitelman mukaiset jakaumat voivat yliarvioida. Toki täytyy ottaa huomioon, että tässä tehdyt fantomimittaukset kuvaavat todellisuutta rajallisesti, eikä annossuunnitelmaa ja jyväjakaumaa saatu toteutetuksi teknisten rajoitusten vuoksi täysin oikeisiin hoitoihin verrannollisella tavalla. Fantomille ei esimerkiksi aiheudu neuloista ödeemaa, joka vaikuttaa aitoon prostataan operaation jälkeen. Ödeeman vaikutus ainakin prostatan annosparametreihin on niitä pienentävä, mikä voi hyvinkin kompensoida fantomimittauksissa havaittuja annosten kasvuja.

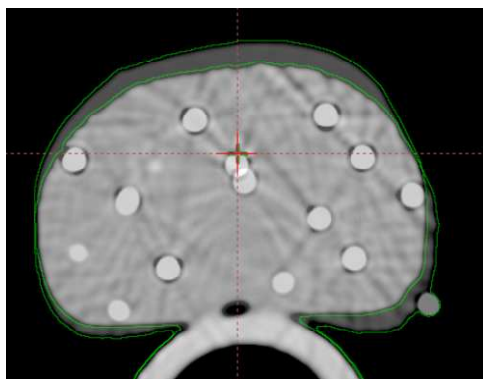
Nakamura [60] mittasi tutkimuksessaan jyvähoidon saaneiden potilaiden eturauhasten poikkileikkauksien suuruuksia pituus-, paksuus- ja syvyys-suunnissa ja määritteli näiden perusteella kullekin potilaalle aksiaalisen ja sagittaalisen ellipsoidisen muodonmuutuskertoimen E_{ax} ja E_{sag} . Kerroin oli siis sitä

suurempi, mitä enemmän prostata painua kasaan oletetusta ellipsoidisesta alkutilastaan. Kertoimien ja kuukauden postoperatiivisen kuvauksen perusteella laskettuja annosparametreja vertailtiin toisiinsa. Tuloksena oli, että E_{ax} korreloi prostatan V_{150} ja urethran $D_5\%$ kasvun kanssa. Nakamuran tulokset sopivat hyvin yhteen tämän tutkimuksen tulosten kanssa tältä osin, toteutettua fantomin puristusta voitaneen pitää tietyllä tarkkuudella ellipsoidisena aksiaalisena muodonmuutoksena. Sagittaalisuuntainen ellipsoidinen E_{sag} korreloi rectumannoksien V_{100} ja V_{150} kasvun kanssa, mihin tulokseen on vaikeampi löytää yhtymäkohtaa tästä tutkimuksesta. Fantomimittauksissa rectumannokset näyttivät pikemminkin pienevän muodonmuutosten ansiosta. Voi toki olla, että Nakamuran tutkimuksessa määritellyt E_{sag} ei ole vertailukelpoinen tämän tutkimuksen kanssa.

Mielenkiintoinen havainto fantomimittausten yhteydessä oli, että ennen puristusta fantomin tilavuus oli suurempi kuin puristuksessa ja puristuksen jälkeen. Lisäksi fantomi ei palautunut aivan tarkalleen samaan muotoonsa kuin ennen puristusta (Kuva 26) oltuaan muutaman tunnin puristetussa tilassa kuvausten, annossuunnittelun ja implantoinnin ajan. Ero ei ole suuri, vain joitakin prosentteja (Taulukko 18), mutta viitanee siihen, ettei gelatiini käyttäytynyt kokeissa täysin elastisesti, vaan sen muodonmuutoksissa oli plastisia piirteitä.

Taulukko 18. Fantomien tilavuudet ennen ja jälkeen puristuksen. Tilavuudet kuutiokeskimetreinä [cm^3].

	Fantomi 1	Fantomi 2
PreOp	43,0	43,5
PostOp-anturi	41,9	41,8
PostOp-vapaa	41,2	41,2
ERO		
PostOp/PreOp	3 %	4 %



Kuva 26. Fantomi ennen ja jälkeen puristuksen fuusiokuvassa.

7 Johtopäätöksiä

Tässä lisensiaattitutkielmassa arvioitiin jodi-125-jyvähoitoon saaneiden potilaiden annosjakaumia, kun heille oli ruiskutettu polyetyleni-glykoli-geeliä (PEG) eturauhasen ja peräsuolen väliin peräsuoliannoksen pienentämiseksi. Tämä oli esikatsaus Oulun yliopistollisessa sairaalassa vuonna 2012 toteutettavaan tutkimukseen kymmenellä potilaalla. Tähän tutkimukseen tästä aineistosta ennätti kahdeksan potilasta, joille oli tehty vaihteleva otos seurantakuvaus. Kyseessä on ensimmäinen tutkimus, jossa PEG-geelin vaikutusta tutkitaan jyvähoitoihin.

Toinen tutkielman päätavoite oli arvioida eturauhasen TRUS-anturin aiheuttamien muodonmuutosten vaikutusta annosjakaumiin. Vaikutuksia tutkittiin fantomimittauksilla, joilla vaikutuksia pyrittiin simuloimaan.

PEG-geelin osalta näyttää tulosten perusteella selvältä, että geelin lisäyksellä peräsuolen ja eturauhasen väliin on vaikutusta peräsuoliannoksia alentavasti. Eturauhasen ja peräsuolen etäisyys kasvoi geelin vaikutuksesta keskimäärin 7 mm. Peräsuolen D_{2cc} ja $D_{0,1cc}$ laskivat keskimäärin 29 % ja 17 %. Peräsuolen keskimääräinen annos D_{mean} laski 56 %. Potilaskohtainen vaihtelu oli erittäin suurta ja muutenkin tarkkojen arvioiden tekeminen tämän tutkimuksen perusteella on vaikeaa, koska tutkittava potilasjoukko oli pieni ja yksittäisen potilaan annosmääritykseen liittyvät epävarmuustekijät suuria. Myöhemmin koko tutkimusjoukolla toteutettava arvio on todennäköisesti tarkempi. Prostatan ja urethran annokseen geelin lisäyksellä ei havaittu olevan vaikutusta. Tämän tutkimuksen perusteella ei myöskään voida sanoa, onko havaituilla annossäästöillä kliinistä merkitystä, eli vähentyivätkö potilaiden kokemat peräsuolen haittavaikutukset. Tämän selvittämiseen tarvittaisiin potilaiden myöhempää seuranta eri menetelmin, esimerkiksi kyselytutkimuksin ja peräsuolitähystyksin, joilla voitaisiin seurata todellisia oireita.

Tuloksista ja kirjallisuudesta löytyi viitteitä, että PEG-geeli voi poistua paikoiltaan vielä kun merkittävä osa jyvien annoksesta on kertymättä. Mahdollista geelin poistumisen vaikutusta rectumannokseen pyrittiin arvioimaan kahdella tekniikalla. Geelin oletettiin häviävän kolmen kuukauden jälkeen injisoinnista. Arvioissa geelin poistumisen vaikutus peräsuolen annossäästöön oli noin 10 % annosta alentavasti.

Fantomimittauksissa havaittiin TRUS-anturin ja vesipatjan mahdollisesti aiheuttavan eturauhasen muodonmuutoksia, jotka voivat kasvattaa eturauhasen sisälle muodostuvia annosmaksimeita ja urethran annosta. Rectumannosta muodonmuutos vaikuttaisi pienentävän, eli voi olla, että suunnittelussa peräsuoliannosta yliarvioidaan. Fantomimittaukset eivät ota huomioon eturauhasen ödeemaa tai muita todellista prostataa koskevia epävarmuuksia ja saattaa olla, että havaituilla ilmiöillä ei ole kliinistä merkitystä ja ne jäävät täysin muiden tekijöiden varjoon. Aihetta olisi kuitenkin syytä tutkia vielä tarkemmin, esimerkiksi lisämittauksin ja tietokonesimulointien avulla.

8 Kirjallisuus

- [1] L. Potters, E.A. Klein, M.W. Kattan, C.A. Reddy, J.P. Ciezki, A.M. Reuther, P.A. Kupelian, *Monotherapy for stage T1–T2 prostate cancer: radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or permanent seed implantation*. *Radiotherapy and Oncology* 1, 29–33 (2004)
- [2] T.K. Ikäheimonen, *Säteily- ja ydinturvallisuus 1: Säteily ja sen havaitseminen* (Säteilyturvakeskus - 2002)
- [3] F.M. Khan, *The Physics of Radiation Therapy* (Lippincott Williams & Wilkins - 2003)
- [4] A.F. Bower, *Applied mechanics of solids* (CRC Press - Boca Raton 2010)
- [5] H.D. Young, R.A. Freedman, *University physics with modern physics* (2000)
- [6] W. Nienstedt, O. Hänninen, A. Arstila, S. Björkqvist, *Ihmisen fysiologia ja anatomia* (WSOY - Helsinki 2008)
- [7] H. Joensuu, P.J. Roberts, L. Teppo, V. Aalberg, *Syöpätaudit* (Duodecim - Helsinki 1999)
- [8] G. Ernest, G. Donald J., O. Ronan, *Anatomy: A Regional Study of Human Structure* (M.D. Philadelphia - W. B. Saunders Co 1969)
- [9] Wikipedia, *Male reproductive system*, http://fi.wikipedia.org/wiki/Tiedosto:Male_reproductive_system_lateral_nolabel.png (viitattu 1.5.2012)
- [10] H. Gray, *Anatomy of the human body* (Lea & Febiger - Philadelphia 1918)
- [11] I. Lindsey, R.J. Guy, B.F. Warren, N.J.M. Mortensen, *Anatomy of Denonvilliers' fascia and pelvic nerves, impotence, and implications for the colorectal surgeon*. *Br. J. Surg.* 10, 1288–1299 (2000)
- [12] R.C. Susil, T.R. McNutt, T.L. DeWeese, D. Song, *Effects of Prostate-Rectum Separation on Rectal Dose From External Beam Radiotherapy*. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics* 4, 1251–1258 (2010)
- [13] Duodecim, Suomen Urologiyhdistys ry, *Eturauhassyöpä*, <http://www.kaypahoito.fi/web/kh/suosituksset/naytaartikkeli/tunnus/hoi11060> (viitattu 26.3.2012)
- [14] H. Joensuu, G. Blanco, *Kliininen sädehoito* (Duodecim - Helsinki 2002)
- [15] O. Pukkila (toim.), *Säteily- ja ydinturvallisuus 3: Säteilyn käyttö* (Säteilyturvakeskus - 2004)
- [16] Sigma-Aldrich, *Syringe Needle Gauge Chart*, <http://www.sigmaaldrich.com/chemistry/stockroom-reagents/learning-center/technical-library/needle-gauge-chart.html> (viitattu 31.7.2012)
- [17] R. Nath, W.S. Bice, W.M. Butler, Z. Chen, A.S. Meigooni, V. Narayana, M.J. Rivard, Y. Yu, American Association of Physicists in Medicine, *AAPM recommendations on dose prescription and reporting methods for permanent interstitial brachytherapy for prostate cancer: report of Task Group 137*. *Med. Phys.* 11, 5310–5322 (2009)

- [18] M.J. Rivard, B.M. Coursey, L.A. DeWerd, W.F. Hanson, M.S. Huq, G.S. Ibbott, M.G. Mitch, R. Nath, J.F. Williamson, *Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations*. Med. Phys. 3, 633–674 (2004)
- [19] Eckert & Ziegler BEBIG, *IsoSeed I-125 - Loose seeds with excellent visibility* (2011)
- [20] Eckert & Ziegler BEBIG, *IsoCord I-125 Competence in Prostate Seed Implantation* (2005)
- [21] C.C. Ling, E.D. Yorke, I.J. Spiro, D. Kubiawicz, D. Bennett, *Physical dosimetry of 125I seeds of a new design for interstitial implant*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics 11, 1747–1752 (1983)
- [22] R. Nath, L.L. Anderson, G. Luxton, K.A. Weaver, J.F. Williamson, A.S. Meigooni, *Dosimetry of Interstitial Brachytherapy Sources: Report of AAPM radiation therapy committee task group 43*. Medical physics 2, 209–234 (1995)
- [23] Y. Yu, L.L. Anderson, Z. Li, D.E. Mellenberg, R. Nath, M.C. Schell, F.M. Waterman, A. Wu, J.C. Blasko, *Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64*. Med. Phys. 10, 2054–2076 (1999)
- [24] Varian Medical Systems, *Varian BrachyTherapy - VariSeed(TM) 8.0 Reference Guide* (2010)
- [25] CIVCO, *AccuCARE Reference Guide* (2009)
- [26] A. Mohamed, C. Davatzikos, R. Taylor, *A Combined Statistical and Biomechanical Model for Estimation of Intra-operative Prostate Deformation*, 452–460 (2002)
- [27] P.J. Prada, H. Gonzalez, C. Menendez, A. Llaneza, J. Fernandez, E. Santamarta, P.P. Ricarte, *Transperineal injection of hyaluronic acid in the anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with low-dose-rate brachytherapy for prostate cancer patients*. Brachytherapy 2, 210–217 (2009)
- [28] Confluent Surgical Inc., *DuraSeal Dural Sealant System Instructions for Use* (2007)
- [29] Augmenix, *SpaceOAR - Improving Outcomes in Prostate Radiation Therapy* (2011)
- [30] Augmenix, *SpaceOAR - Spacing Organs at Risk to protect sensitive tissues* (2010)
- [31] R.B. Wilder, G.A. Barme, R.F. Gilbert, R.E. Holevas, L.I. Kobashi, R.R. Reed, R.S. Solomon, N.L. Walter, L. Chittenden, A.V. Mesa, J.K. Agustin, J. Lizarde, J.C. Macedo, J. Ravera, K.M. Tokita, *Cross-linked hyaluronan gel improves the quality of life of prostate cancer patients undergoing radiotherapy*. Brachytherapy 1, 44–50 (2011)
- [32] R.B. Wilder, G.A. Barme, R.F. Gilbert, R.E. Holevas, L.I. Kobashi, R.R. Reed, R.S. Solomon, N.L. Walter, L. Chittenden, A.V. Mesa, J. Agustin, J. Lizarde, J. Macedo, J. Ravera, K.M. Tokita, *Cross-linked hyaluronan gel reduces the acute rectal toxicity of radiotherapy for prostate cancer*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 3, 824–830 (2010)
- [33] W.R. Noyes, C.C. Hosford, S.E. Schultz, *Human collagen injections to reduce rectal dose during radiotherapy*. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 5, 1918–1922 (2012)

- [34] M. Pinkawa, N.E. Corral, M. Caffaro, M.D. Piroth, R. Holy, V. Djukic, G. Otto, F. Schoth, M.J. Eble, *Application of a spacer gel to optimize three-dimensional conformal and intensity modulated radiotherapy for prostate cancer*. *Radiother. Oncol.* 3, 436–441 (2011)
- [35] P.J. Prada, J. Fernandez, A.A. Martinez, A. de la Rua, J.M. Gonzalez, J.M. Fernandez, G. Juan, *Transperineal injection of hyaluronic acid in anterior perirectal fat to decrease rectal toxicity from radiation delivered with intensity modulated brachytherapy or EBRT for prostate cancer patients*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1, 95–102 (2007)
- [36] P.J. Prada, I. Jimenez, H. Gonzalez-Suarez, J. Fernandez, C. Cuervo-Arango, L. Mendez, *High-dose-rate interstitial brachytherapy as monotherapy in one fraction and transperineal hyaluronic acid injection into the perirectal fat for the treatment of favorable stage prostate cancer: treatment description and preliminary results*. *Brachytherapy* 2, 105–110 (2012)
- [37] K. Kishi, M. Sato, S. Shirai, T. Sonomura, R. Yamama, *Reirradiation of prostate cancer with rectum preservation: eradicated high-dose-rate brachytherapy with natural type hyaluronate injection*. *Brachytherapy* 2, 144–148 (2012)
- [38] P.L. Nguyen, P.M. Devlin, C.J. Beard, P.F. Orio III, M.P. O'Leary, L.D. Wolfsberger, D.A. O'Farrell, C.M. Sweeney, B.A. Hadaschik, M. Hohenfellner, G. Hatiboglu, *High-dose-rate brachytherapy for prostate cancer in a previously radiated patient with polyethylene glycol hydrogel spacing to reduce rectal dose: Case report and review of the literature*. *Brachytherapy* (2012)
- [39] Duodecim, *Terveyskirjasto*, <http://www.terveyskirjasto.fi> (viitattu 13.7.2012)
- [40] D.Y. Gelblum, L. Potters, *Rectal complications associated with transperineal interstitial brachytherapy for prostate cancer*. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 1, 119–124 (2000)
- [41] K. Hu, K. Wallner, *Clinical Course of Rectal Bleeding Following I-125 Prostate Brachytherapy*. *J. Urol.* 1, 359 (1999)
- [42] C. Salembier, P. Lavagnini, P. Nickers, P. Mangili, A. Rijnders, A. Polo, J. Venselaar, P. Hoskin, *Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: A supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy*. *Radiotherapy and Oncology* 1, 3-10 (2007)
- [43] J.L. Speight, K. Shinohara, B. Pickett, V.K. Weinberg, I.C.J. Hsu, M. Roach III, *Prostate volume change after radioactive seed implantation: Possible benefit of improved dose volume histogram with perioperative steroid*. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 5, 1461–1467 (2000)
- [44] R. Whittington, G.A. Broderick, P. Arger, S.B. Malkowicz, R.D. Epperson, B. Arjomandy, A. Kassaei, *The effect of androgen deprivation on the early changes in prostate volume following transperineal ultrasound guided interstitial therapy for localized carcinoma of the prostate*. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 5, 1107–1110 (1999)
- [45] F.M. Waterman, N. Yue, B.W. Corn, A.P. Dicker, *Edema associated with I-125 or Pd-103 prostate brachytherapy and its impact on post-implant dosimetry: an analysis based on serial CT acquisition*. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics* 5, 1069–1077 (1998)

- [46] N. Yue, Z. Chen, R. Peschel, A.P. Dicker, F.M. Waterman, R. Nath, *Optimum timing for image-based dose evaluation of 125I and 103Pd prostate seed implants*. International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics 4, 1063–1072 (1999)
- [47] Z. Chen, N. Yue, X. Wang, K.B. Roberts, R. Peschel, R. Nath, *Dosimetric effects of edema in permanent prostate seed implants: a rigorous solution*. International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics 5, 1405–1419 (2000)
- [48] Z. Chen, J. Deng, K. Roberts, R. Nath, *Potential impact of prostate edema on the dosimetry of permanent seed implants using the new 131Cs (model CS-1) seeds*. Med. Phys. 4, 968–975 (2006)
- [49] V.P. Heikkila, N. Suorsa, *A technique for simultaneous needle insertion in prostate seed implantation*. Phys. Med. Biol. 4, N35-9 (2008)
- [50] R. Righetti, J. Ophir, S. Srinivasan, T.A. Krouskop, *The feasibility of using elastography for imaging the Poisson's ratio in porous media*. Ultrasound Med. Biol. 2, 215–228 (2004)
- [51] W.C. Carson, G.J. Gerling, T.L. Krupski, C.G. Kowalik, J.C. Harper, C.A. Moskaluk, *Material characterization of ex vivo prostate tissue via spherical indentation in the clinic*. Med. Eng. Phys. 3, 302–309 (2011)
- [52] Y. Hu, D. Morgan, H. Ahmed, D. Pendsé, M. Sahu, C. Allen, M. Emberton, D. Hawkes, D. Barratt, *Modelling Prostate Gland Motion for Image-Guided Interventions*, 79–88 (2008)
- [53] S. Misra, K.J. Macura, K.T. Ramesh, A.M. Okamura, *The importance of organ geometry and boundary constraints for planning of medical interventions*. Med. Eng. Phys. 2, 195–206 (2009)
- [54] J. Jussila, *Preparing ballistic gelatine—review and proposal for a standard method*. Forensic Sci. Int. 2–3, 91–98 (2004)
- [55] N. Lawrentschuk, U. Lindner, L. Klotz, *Realistic anatomical prostate models for surgical skills workshops using ballistic gelatin for nerve-sparing radical prostatectomy and fruit for simple prostatectomy*. Korean J. Urol. 2, 130–135 (2011)
- [56] U. Lindner, N. Lawrentschuk, R.A. Weersink, O. Raz, E. Hlasny, M.S. Sussman, S.R. Davidson, M.R. Gertner, J. Trachtenberg, *Construction and Evaluation of an Anatomically Correct Multi-Image Modality Compatible Phantom for Prostate Cancer Focal Ablation*. J. Urol. 1, 352–357 (2010)
- [57] M.R. Rossi, D. Tanaka, K. Shimada, Y. Rabin, *Computerized planning of cryosurgery using bubble packing: An experimental validation on a phantom material*. Int. J. Heat Mass Transfer 23–24, 5671–5678 (2008)
- [58] M.R. Rossi, Y. Rabin, *Experimental verification of numerical simulations of cryosurgery with application to computerized planning*. Phys. Med. Biol. 15, 4553–4567 (2007)
- [59] Sigma-Aldrich, *Gelatin Product Information, CAS RN 9000-70-8* (2011)
- [60] R. Nakamura, H. Ishiyama, S. Tanji, T. Satoh, H. Oikawa, W. Inatsu, S. Ehara, K. Hayakawa, *Effects of ellipsoid prostate deformation on dose delivery during permanent interstitial brachytherapy*. Brachytherapy 3, 208–213 (2011)

