

Sädehoidon annossuunnitelmien säteilybiologinen vertailu

Antti Vanhanen

Pro Gradu -tutkielma
Jyväskylän yliopisto, Fysiikan laitos
20.04.2008
Ohjaaja: Juha Valve

Kiitokset

Esitän kiitokset pro gradu –tutkielmani ohjaajalle Juha Valveelle mielenkiintoisesta työn aiheesta, tutkimusaineiston tarjoamisesta ja panoksesta kirjallisuuden hankkimisessa. Kiitän myös Emmi Lehkosta kärsivällisyydestä ja tuesta pitkän ja työn täyteen kevään aikana.

Tiivistelmä

Työssä perehdyttiin säteilybiologiaan sädehoidossa, säteilybiologisten laskentamallien teoriaan ja tutkittiin laskentamallien käyttöä eturauhassyövän sädehoidon annossuunnitelmien vertailussa. Tutkimusaineisto koostui 15:stä eturauhassyöpään sairastuneesta potilaasta, joiden kasvaimille ja riskielimille laskettiin hoidon onnistumisen ja myöhäiskomplikaatioiden todennäköisyyksiä sädehoitojen annossuunnitelmien perusteella. Riskielimet olivat virtsarakko, koko peräsuoli ja peräsuolen seinämä. Kasvainalueen annosjakauma oli laskettu PTV-hoitoalueelta. Kasvainten tuhon todennäköisyydet (TCP) laskettiin käyttäen Poisson-mallia. Riskielinten komplikaatioiden todennäköisyydet (NTCP) laskettiin käyttäen sekä Lyman-Kutcher-Burman (LKB)-, että Suhteellinen sarjamuotoisuus (RS) -malleja. TCP- ja NTCP-laskujen syöttötietona toimi kasvainten ja riskielinten annosjakaumia kuvaavat annos-tilavuushistogrammit. Verenvuotoa ja vakavia komplikaatioita kuvaavista NTCP-laskujen tuloksista peräsuolelle ja peräsuolen seinämälle nähtiin selkeästi suurten annosten ja sädetettyjen tilavuuksien vaikutus komplikaatoriskin muodostumisessa. Myös virtsarakon NTCP-arvoista voitiin tehdä päätelmiä sädetetyn tilavuuden ja annoksen vaikutuksista, joskin eri mallit antoivat toisistaan radikaalisti poikkeavia tuloksia. TCP-laskujen tulokset vastasivat myös annos-tilavuushistogrammeista tehtäviä päätelmiä, vaikka hoitoaluiden tasaisten annosjakaumien vuoksi erot TCP-arvojen ja histogrammien välillä eivät olleet yhtä selkeästi näkyvissä kuin riskielimillä.

TCP-arvot vaihtelivat välillä 72,2 % -79,4 %, kun parametrille α/β käytettiin arvoa 10 Gy ja välillä 95,9 % - 97,8 %, kun α/β :lle käytettiin arvoa 3 Gy. Ennustusten tulkintaa hankaloittaa epävarmuus parametrissa α/β , joka on kiivaan tutkimuksen alla. Virtsarakon komplikaatoriskit olivat LKB-mallin perusteella 0 %:n luokkaa ja RS-mallilla laskettuna 5 %:n luokkaa. Peräsuolen ja peräsuolen seinämien NTCP-arvot vakaville vaurioille ja luokan 2-3 verenvuodolle olivat alle 10 % kaikille potilaille molemmilla laskentamalleilla. Tulokset vastaavat kirjallisuuden arvoja (0 % - 10 %) peräsuolen hankalille komplikaatioille eturauhasen sädehoidossa [1]. Lievien komplikaatioiden riski vaihteli mallista ja potilaasta riippuen 0 % - 82,9 % välillä. Tässä tapauksessa laskentamallien väliset erot olivat melko suuria, mikä vaikeutti tulosten luotettavuuden arvioimista. Kirjallisuuden perusteella suolen ärsytystä tai arkuutta esiintyy noin 20 %:lla potilaista ja ripulia noin 10 %:lla potilaista vuoden kuluttua sädehoidosta [39].

Potilaiden välisen vertailun perusteella TCP- ja NTCP-arvojen laskemisesta voi olla hyötyä eturauhashoitojen annossuunnitelmien vertailussa. Säteilyherkkyyttä kuvaavien parametrien ja laskentamallien sovituspametrien epätarkkuus laskee kuitenkin mallien antamien ennustusten luotettavuutta ja niiden soveltamisessa vaaditaan kokemusta sädehoidon suunnittelusta ja perehtyneisyyttä laskentamallien teoriaan.

Sisällysluettelo

1	Johdanto	1
	TEOREETTINEN OSIO	2
2	Säteilyfysiikkaa	2
2.1	Säteilyn laatu	2
2.1.1	Elektronisäteilyn ja aineen väliset vuorovaikutukset	2
2.1.2	Gamma- ja röntgensäteilyn ja aineen väliset vuorovaikutukset	3
2.2	Suureita	5
2.2.1	Absorpoitunut annos	5
2.2.2	Annosnopeus	5
2.2.3	Lineaarinen energian siirtokyky	5
3	Säteilybiologiaa	6
3.1	Säteilyn suora ja epäsuora biologinen vaikutus	6
3.1.1	Kemialliset reaktiot	7
3.2	Säteilyvaurioiden biologisia perusteita	8
3.2.1	DNA:n rakenne	8
3.2.2	DNA-vauriot ja korjautuminen	9
3.2.3	Virheet korjauksessa	9
3.2.4	Vaurioiden luokittelu	11
3.2.5	Vaikutusten aikaskaala	11
3.3	Sädeherkkyys	11
3.3.1	Sädeherkkyteen vaikuttavia tekijöitä	11
3.4	Sädeherkkyden käsitteitä	12
3.4.1	Reoksigenaatio	12
3.4.2	Repair, subletaalien vaurioiden korjautuminen	15
3.4.3	Redistribuuatio	15
3.4.4	Repopulaatio	15
4	Eloonjäämiskäyrät	16
4.1	Eloonjäävä osuus annoksen funktiona	16
4.2	Lineaaris-neliöllinen malli	16
4.3	Repopulaatiota koskeva aikatermi	18

4.4	Biologisesti efektiivinen annos	18
5	Sädehoidon fraktiointi	20
5.1	Taustaa	20
5.2	Varhain ja myöhään reagoivat kudokset	20
5.2.1	Eri kudoksille ominaisia α/β -arvoja	22
5.3	Hoidon kokonaisajan vaikutus	23
5.4	Fraktioiden välisen ajan vaikutus	23
5.5	Fraktiokoon vaikutus	24
5.6	Fraktiointimalleja	24
5.7	Annosnopeuden vaikutus kudosten säteilyvasteeseen	25
6	Annosvastekäyrät ja annossuunnitelmien vertailu	26
6.1	Annos-tilavuushistogrammit	26
6.2	Annos-vastemallit	28
6.3	TCP	29
6.4	NTCP	31
6.4.1	Tilavuusefekti	31
6.4.2	Lyman-Kutcher-Burman -malli	32
6.4.2.1	Epätasaisen annosjakauman korjaus	32
6.4.2.2	Fraktiokoon korjaus	33
6.4.3	Suhteellinen sarjamoitoisuus -malli	34
6.5	UTCP	35
7	Sädehoidon suunnittelu	36
7.1	Annossuunnittelu	36
7.2	Hoitoalueen ja kriittisten elinten määrittely	36
	KOKEELLINEN OSIO	39
8	TCP- ja NTCP-mallien soveltaminen eturauhassyövän annossuunnitelmien vertailussa	39
8.1	Kliininen tutkimusaineisto	39
8.2	Bioplan-ohjelma	41
8.2.1	Kumulatiivinen DVH Bioplan-tiedostoksi	41
8.2.2	Bioplanin laskentamallit	41

9	Laskelmien suoritus ja tulosten analysointi	42
9.1	TCP-laskut ja tulokset	43
9.2	TCP-tulosten arviointi	44
9.3	NTCP-laskut, tulokset ja tulosten analysointi	45
9.3.1	Virtsarakko	45
9.3.2	Virtsarakon NTCP-arvojen analysointi	46
9.3.3	Peräsuoli ja peräsuolen seinämä	49
9.3.3.1	Lievät vauriot (RTOG ≤ 3)	50
9.3.3.2	Vakavat vauriot, proktiitti/nekroosi/fisteli/stenoosi	53
9.3.3.3	Luokan 2-3 verenvuotoa kuvaava riski	55
9.3.3.4	Luokan 3 verenvuoto	56
9.4	Fraktiokoon korjauksen vaikutus	57
9.5	Peräsuolen ja peräsuolen seinämän välinen ero	58
9.6	LKB- ja RS-mallien ero	59
9.7	TCP- ja NTCP-laskujen käyttäminen annossuunnitelmien vertailussa	61
9.8	Sädetetyn tilavuuden vaikutus peräsuolen komplikaatoriskiiin	62
10	Päätelmät	65
	Kirjallisuus	67

1 Johdanto

Syöpä on yksi yleisimmistä kuolemansyistä länsimaissa. Syövän yleisiä hoitomuotoja ovat sytostaattihoidot ja sädehoito. Sytostaattihoidoissa syöpäsolut pyritään tuhoamaan solumyrkyin, kun taas sädehoidossa kasvainsolut pyritään tuhoamaan ionisoivan säteilyn avulla. Sädehoitoa eniten rajoittava tekijä on se, että hoidettavan kasvainalueen lisäksi säteilylle altistuu hoitoaluetta ympäröivät normaalikudokset. Normaalikudosten saamien säteilyannosten tulee pysyä niin alhaisina, että vakavilta säteilyn aiheuttamilta sivuvaikutuksilta vältytään. Tämä asettaa rajoituksia kasvainalueen saamaan hoitoannokseen ja siten saattaa laskea hoidon vastetta. Sädehoidon annossuunnittelussa pyritään saamaan kasvainalueelle riittävä annosjakauma mahdollisimman vähin riskielimien saamin annoksin.

Annossuunnitelmien vertailussa on perinteisesti käytetty apuna potilaan leikekuvapakkaan lasketettuja ja visualisoituja annosjakauksia, sekä annostilavuushistogrammeja. Säteilybiologisten laskentamallien kehittyminen ja tietämyksen lisääntyminen eri kudosten säteilyherkkyydestä on tuomassa säteilyn biologisten vaikutusten mallintamisen mukaan annossuunnitelmien vertailuun. Tässä työssä tutustutaan säteilyn biologisiin vaikutuksiin ja tutkitaan säteilybiologisten laskentamallien käyttöä annossuunnitelmien vertailun apuvälineenä. Laskentamallien avulla määritetään sädehoidon aiheuttamia kasvaimen tuhoutumisen todennäköisyyksiä ja normaalikudosten komplikaatoriskejä eturauhassyövässä, joka on miesten yleisin syöpämuoto Suomessa. Laskujen tuloksia vertaillaan kasvain- ja riskielinalueiden annosjakauksia kuvaaviin histogrammeihin ja vallalla oleviin käsityksiin syövän uusiutumisen todennäköisyydestä ja riskielinten komplikaatoriskeistä. Tutkimusaineisto koostuu Keski-Suomen Keskussairaalassa hoidettujen potilaiden sädehoitoa varten tehdyistä annossuunnitelmista. Työ jakautuu teoriaosaan, jossa tutustutaan säteilybiologiaan ja esitellään säteilybiologisten laskentamallien teoriaa, sekä kokeelliseen osaan, jossa laskentamalleja sovelletaan potilasdataan.

TEOREETTINEN OSIO

2 Säteilyfysiikkaa

2.1 Säteilyn laatu

Säteily voidaan jakaa kahteen pääryhmään, ionisoivaan ja ionisoimattomaan säteilyyn. Sädehoidossa ollaan kiinnostuneita ionisoivasta säteilystä, sillä se pystyy aiheuttamaan kemiallisia ja biologisia muutoksia kudoksessa.

Ionisoiva säteily voidaan jakaa kahteen ryhmään, suoraan ionisoivaan ja epäsuorasti ionisoivaan säteilyyn. Suoraan ionisoiva säteily koostuu varatuista hiukkasista, kuten elektroneista, protoneista, alfa-hiukkasista, tai raskaammista ioneista. Epäsuorasti ionisoiva säteily koostuu neutraaleista hiukkasista, kuten fotoneista, tai neutroneista. Suoraan ionisoiva säteily vuorovaikuttaa väliaineen valenssielektronien kanssa Coulombin voiman kautta ja nostaa niitä korkeammille energiatiloille virittäen atomin, tai irroittaa elektronin atomista aiheuttaen atomin ionisaation. Sädehoidossa oleellimmat prosessit, joissa energiaa siirtyy kudoksiin, ovat ionisaatio ja virittyminen. Epäsuorasti ionisoiva säteily ei itsessään kykene ionisoimaan väliainetta, mutta sen ja väliaineen vuorovaikutuksissa syntyy nopeita varauksellisia hiukkasia jotka puolestaan ionisoivat ja virittävät atomeja [1, 2]. Ulkoinen sädehoito annetaan yleensä fotoni-, tai elektronisäteilynä ja sädehoidon vaikutusten ymmärtämisen kannalta on hyvä tietää näiden säteilylajien ja väliaineen välisistä vuorovaikutuksista.

2.1.1 Elektronisäteilyn ja aineen väliset vuorovaikutukset

Elektronit ovat varattuja hiukkasia ja niiden ja väliaineen varattujen hiukkasten välillä vaikuttaa jatkuva sähköinen Coulombin voima. Coulombin voiman suuruuteen vaikuttaa vuorovaikuttavien hiukkasten varaus ja etäisyys. Voima on kääntäen verrannollinen etäisyyden neliöön [1, 2], joten etäisyydellä on suurta merkitystä vuorovaikutuksiin. Elektronisäteilyn vuorovaikutustyypit voidaan jakaa kolmeen ryhmään vuorovaikuttavien hiukkasten etäisyyden ja väliaineen atomin koon perusteella. Kun elektronin kulkuradan etäisyys on paljon suurempi kuin väliaineen atomin säde, vuorovaikutukset ovat lähinnä atomin virittymisiä ja harvemmin ionisaatioita. Tällaisia vuorovaikutuksia kutsutaan pehmeiksi törmäyksiksi. Kun elektronin radan etäisyys atomista on samaa luokkaa atomin säteen kanssa, suorien törmäysten todennäköisyys atomin elektronien kanssa kasvaa. Tällöin atomin elektroni saa niin suuren energian, että se sinkoutuu ulos atomista ja ionisoi väliaineen atomeja kulkureitillään. Tällaisia törmäyksiä kutsutaan koviksi törmäyksiksi. Kun elektronin radan etäisyys atomista on paljon pienempi kuin atomin säde, elektroni vuorovaikuttaa atomin ytimen kanssa. Elektroni muuttaa voimakkaasti suuntaa ytimen sähkökentässä muttei se juurikaan menetä liike-energiaansa. Joissain näistä vuorovaikutuksista syntyy kuitenkin jarrutus säteilyä. Energian kudoksiin siirtymisen kannalta merkittävimmät vuorovaikutustyypit ovat kaksi ensin mainittua [1, 2].

Koska elektronit kokevat sähköisen vuorovaikutuksen jatkuvasti väliaineen varattujen hiukkasten kanssa, se menettää tehokkaasti kaiken energiansa väliaineeseen, eikä etene kovin pitkälle. Elektronisäteilyllä annetaankin yleensä sädehoitoja pinnallisiin kudoksiin. Elektronisäteily on harvaan ionisoivaa säteilyä. Elektronin mutkittelevan radan ja hidastumisen takia se synnyttää ionisaatiota tiuhempaan ratansa loppupäässä kuin alkupäässä. Näin ollen myös ionisaatioiden aiheuttamien vaurioiden määrä kasvaa elektronin kulkurataa pitkin [1, 2].

2.1.2 Gamma- ja röntgensäteilyn ja aineen väliset vuorovaikutukset

Gamma- ja röntgensäteily ovat sähkömagneettista säteilyä. Ne koostuvat samoista kvanteista, eli fotoneista, ja poikkeavat toisistaan vain syntyvaltaan. Röntgensäteily on tuotettu esimerkiksi kiihdyttämällä elektroneja suureen energiaan ja törmäyttämällä ne kohtioon, jolloin osa elektronien energiasta muuttuu röntgensäteilyksi. Röntgensäteilyä kuvaa jatkuva energiaspektri, joka koostuu kiihdytettyjen elektronien sekä kohtioatomien välisissä vuorovaikutuksissa syntyneestä jarrutussäteilystä ja karakteristisesta röntgensäteilystä [2]. Gammasäteilyksi kutsutaan atomin sisäisten tapahtumien johdosta syntyneitä sähkömagneettista säteilyä. Gammasäteilyä syntyy esimerkiksi radioaktiivisen isotoopin hajotessa. Tällöin epävakaa atomiydin hajoaa muodostaen vakaamman ytimen ja luovuttaen vapautuvan energian alfa-, beta-, tai gammasäteilyn muodossa. Gammasäteily on monoenergeettistä, eli se muodostuu yhdestä, tai muutamasta erillisestä kvanttienergiasta [3].

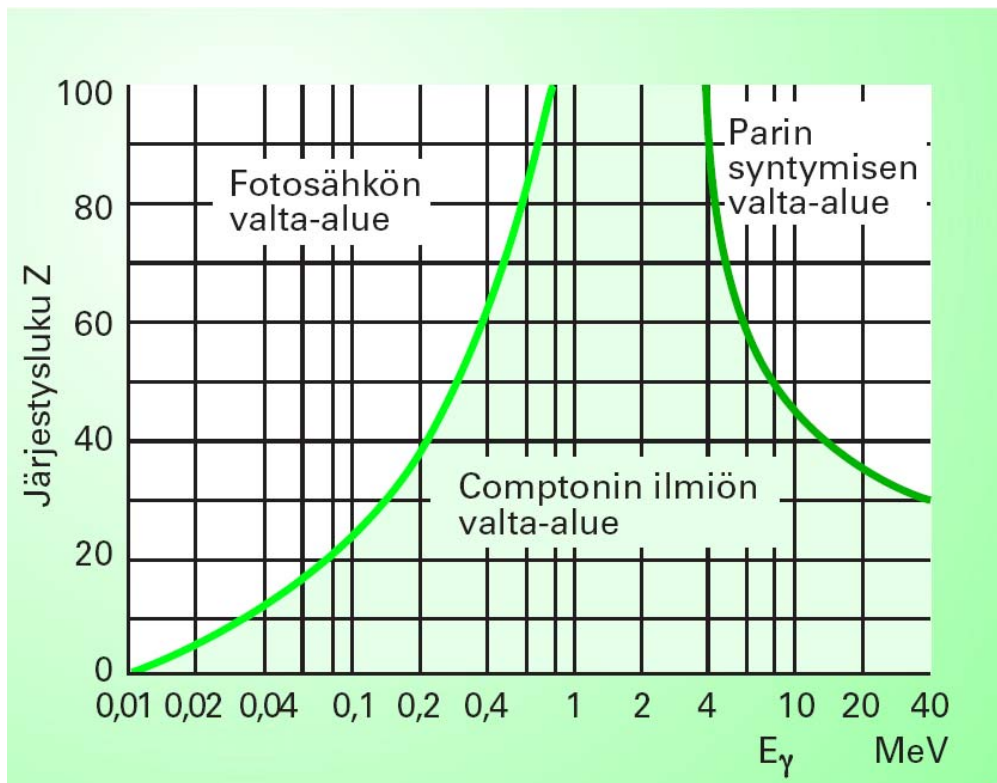
Fotonin ja aineen väliset vuorovaikutukset riippuvat fotonin energiasta ja aineen atomien järjestysluvusta. Sädehoidon energia-alue ulottuu noin 20 keV:sta aina 30 MeV:iin [1]. Tällä energia-alueella sädeannoksen muodostumisen kannalta merkittävimmät fotonisäteilyn ja aineen väliset vuorovaikutukset ovat valosähköinen ilmiö, Compton-sironna ja parinmuodostus. Valosähköisessä ilmiössä foton absorboituu kohdeatomiin ja luovuttaa koko energiansa tälle. Fotonin energia siirtyy atomin elektronin irtoamiseen ja elektronin liike-energiaksi. Häviävän pieni osa fotonin energiasta siirtyy atomiytimen liike-energiaksi. Valosähköisellä ilmiöllä on sädehoidossa merkitystä alle 100 keV:n fotonin energioilla.

Compton-sironnassa foton vuorovaikuttaa niin sanotun vapaan elektronin kanssa. Elektronin sidosenergia on pieni verrattuna fotonin energiaan, jolloin sitä voidaan pitää vapaana. Foton törmää vapaaseen elektroniin, jolloin osa fotonin energiasta siirtyy elektronin liike-energiaksi. Elektroni sinkoutuu paikalta ja foton jatkaa matkaansa pienemmällä energialla. Elektronin saama liike-energia on tulevan fotonin ja lähtevän fotonin energioiden erotus. Compton-sironna on vallitsevin gammakvanttien ja aineen välisistä vuorovaikutuksista biologisessa materiaalissa sädehoidon energia-alueella [1].

Parinmuodostuksessa foton muuttuu atomin ytimen sähkökentässä elektroni-positroni –pariksi. Fotonin energia muuntuu elektronin ja positronin lepomassa- ja liike-energioiksi. Tapahtumassa siis syntyy kaksi nopeaa varauksellista hiukkasta. Parinmuodostuksen kynnyenergia on kahden elektronin lepomassaenergia 1,022 MeV. Parinmuodostusta alkaa tapahtumaan siis tätä kynnyenergiaa suuremmilla energioilla ja

sädehoidossa sen vaikutus annokseen alkaa näkymään yli 3 MeV:n energioilla. Parinmuodostus voi tapahtua myös atomin elektronin sähkökentässä, jolloin elektroni-positroni -parin synnyn lisäksi myös atomin elektroni irtoaa. Tapahtumassa syntyy siis kolme varauksellista hiukkasta. Tämän prosessin kynnyksenergia on neljän elektronin lepomassaenergia [1]. Vuorovaikutusten ja fotonin energian suhde nähdään kuvassa 1.

Fotonisäteily vuorovaikuttaa harvemmin kuin elektronisäteily. Fotoni voi kulkea väliaineessa pitkän matkan ilman vuorovaikutuksia ja siten se on elektronisäteilyä läpitukevampaa. Fotonisäteilyn soluja tuhoava vaikutus seuraa sekundaarielektroneiden ja väliaineen vuorovaikutuksista ja fotonisäteily on harvaan ionisoivaa säteilyä. Valtaosa sädehoidoista annetaan fotonisäteilynä.



Kuva 1. Vuorovaikutustyyppien suhteelliset vaikutusalueet fotonin energiaan ja atomin järjestyslukuun nähden. Vasemman puoleisella käyrällä valosähköisen ilmiön ja Compton-sironnan todennäköisyys on yhtä suuri, kun taas oikean puoleisella käyrällä Compton-sironnan ja parinmuodostuksen todennäköisyys on yhtä suuri [4].

2.2 Suureita

2.2.1 Absorpoitunut annos

Kudosten säteilyvaurioiden kannalta oleellinen suure on absorpoitunut annos, joka kuvaa säteilykentästä aineeseen siirtyneen energian määrää. Se ottaa huomioon sekä varauksellisista, että varauksettomista hiukkasista aineen elektroneille siirtyneen energian. Absorpoituneen annoksen D määritelmä on [1, 2]

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm}, \quad (1)$$

missä \bar{E} on ionisoivan säteilyn tuoma keskimääräinen energia massaa m kohti tilavuudessa V . Absorpoituneen annoksen yksikkö on J/kg , josta käytetään nimeä gray (Gy).

2.2.2 Annosnopeus

Yksi tärkeimmistä gamma- tai röntgensäteilyn aiheuttaman biologisen vaurion määräävistä tekijöistä on annosnopeus. Annosnopeuden määritelmä on

$$\dot{D} = \frac{dD}{dt}, \quad (2)$$

missä D on absorpoitunut annos ja t aika. Annosnopeuden yksikkö on Gy/s , mutta sädehoidossa yleisimmin käytetään yksikköä Gy/min tai Gy/h [1, 4].

2.2.3 Lineaarinen energian siirtokyky

Lineaarinen energian siirtokyky kuvaa energian absorptiota aineeseen paikallisesti pienillä alueilla kuten solutasolla. Se ei ota huomioon esimerkiksi suurienergisiä, kauas vuorovaikutuspisteestä häviäviä sekundaarielektroneja, jotka vievät energiaa kauas alkuperäisen elektronin radalta [1, 2, 4]. Lineaarisen energian siirtokyvyn määritelmä on

$$L_{\Delta} = \left(\frac{dE}{dl} \right)_{\Delta}, \quad (3)$$

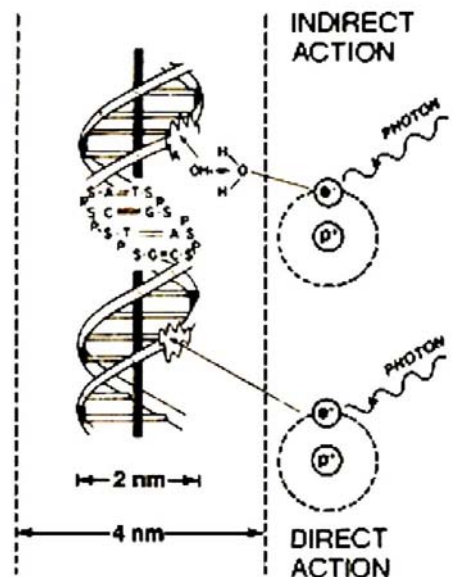
missä dE on hiukkasen pehmeissä ja kovissa törmäyksissä aineeseen siirtämä energia hiukkasen kulkemalla matkalla dl . Δ määrittelee törmäysenergian, jonka ylittävien törmäysten energiaa ei oteta huomioon. Lineariselle energian siirtokyvyille käytetään yleensä yksikköä $keV/\mu m$. Lineaariseen energian siirtokykyyn viitataan usein lyhenteellä LET , joka tulee englannin kielen sanoista linear energy transfer.

3 Säteilybiologiaa

3.1 Säteilyn suora ja epäsuora biologinen vaikutus

Ionisoiva säteily voi aiheuttaa vaurioita kaikkiin solun osiin. Merkittävin haittojen kohde on kuitenkin DNA ja säteilyn aiheuttamat biologiset vaikutukset perustuvat pääasiassa DNA:n vaurioitumiseen. Säteilyn aiheuttama DNA-vaurio voi olla tulosta säteilyn suorasta tai epäsuorasta vaikutuksesta. Säteilyn absorboituessa biologiseen materiaaliin se voi vuorovaikuttaa suoraan solun DNA:n kanssa. Kohteen atomit voivat virittyä ja ionisoitua johtaen fysikaalisiin ja kemiallisiin tapahtumiin, jotka lopulta johtavat biologisiin vaikutuksiin. Tätä kutsutaan säteilyn suoraksi vaikutukseksi ja se on dominoiva biologisen vaikutuksen muodostava prosessi, kun säteily koostuu suuren lineaarisen energian siirtokyvyn, LET:n, omaavista hiukkasista [2, 5].

Säteilyn epäsuora biologinen vaikutus syntyy säteilyn vuorovaikuttaessa solun muiden molekyylien ja atomien kuin DNA:n kanssa, jolloin seurauksena syntyy kemiallisia prosesseja, jotka toisaalta johtavat DNA-vaurioon ja biologiseen vaikutukseen. Fysikaaliset, kemialliset ja biologiset vaikutukset voidaan jakaa myös ajallisesti. Ensimmäisenä tapahtuvat fysikaaliset, sitten kemialliset ja lopulta seuraavat biologiset vaikutukset. Säteilyn suoraa ja epäsuoraa vaikutusta havainnollistaa kuva 2.

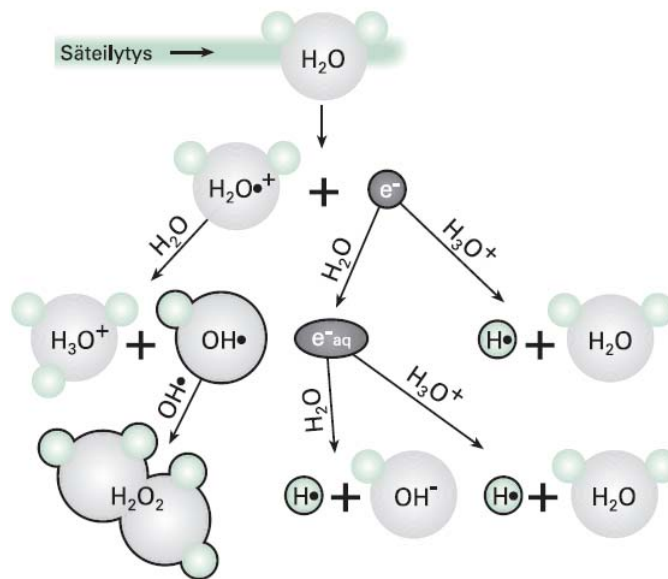


Kuva 2. Säteilyn suora ja epäsuora vaikutus DNA-molekyyliin. DNA-kaksoiskierteen halkaisija on noin 2 nm. Arvioiden mukaan 4 nm:n halkaisijaltaan olevan sylinterin sisällä syntyneet vapaat radikaalit voivat vahingoittaa DNA:ta [5].

3.1.1 Kemialliset reaktiot

Fysikaaliset vaikutukset ovat vuorovaikutuksia, joita on kuvattu kappaleessa 2.1.1 ja 2.1.2. Ajallisesti fysikaaliset prosessit ovat ohi 10^{-16} - 10^{-15} s kuluttua fotonin osumisesta aineeseen. Vuorovaikutuksissa syntyneet elektronit reagoivat pääasiassa vesimolekyylien kanssa, sillä vesi muodostaa 80 % solusta. Kemiallisia vaikutuksia kuvailtaessa voidaan keskittyä veden radiolyysiin. Elektroni joko virittää tai ionisoi vesimolekyylin. Virittynyt vesimolekyyli dissosioituu vetyradikaaliksi $\text{H}\cdot$ ja hydroksyyli- ja vetyradikaaliksi $\text{OH}\cdot$. Ionisaatiossa syntyy vesimolekyyli-ioni $\text{H}_2\text{O}\cdot^+$ ja irtonainen elektroni (kuva 3). $\text{H}_2\text{O}\cdot^+$ on ioniradikaali, joka on hyvin lyhytikäinen. Sen elinikä on 10^{-10} s luokkaa ja se hajoaa muodostaen vapaita radikaaleja. Veden kanssa reagoidessaan ioniradikaali muodostaa ionin H_3O^+ :n ja hydroksyyli- ja vetyradikaalin $\text{OH}\cdot$. Irtonainen elektroni reagoi vesimolekyylin tai vetyionin kanssa muodostaen radikaaleja ja ioneja, tai liuenneen elektronin e_{aq}^- . Ajan 10^{-11} s kuluttua jäljellä on hydroksyyli- ja vetyradikaaleja ja liuenneita elektroneita. Nämä tuotteet kulkeutuvat diffuusiolla solun kriittisille alueille.

Vapaa radikaali on atomi tai molekyyli, jolla on pariton ulkoelektroni. Tästä johtuen vapaat radikaalit ovat kemiallisesti hyvin reaktiivisia ja kykenevät rikkomaan molekyylien kemiallisia sidoksia. Täten ne voivat vahingoittaa myös solujen DNA:ta. Arvioiden mukaan kaksi kolmasosaa röntgensäteilyn DNA:lle aiheuttamista vaurioista johtuu hydroksyyli- ja vetyradikaalista [5]. Kemialliset prosessit ovat ohi ajassa $< 10^{-3}$ s ja niitä seuraavat biologiset vaikutukset voivat näkyä jo tunneissa tai vasta vuosien kuluttua. Vaikutusaika riippuu DNA-vaurioiden luonteesta [1, 2, 5].



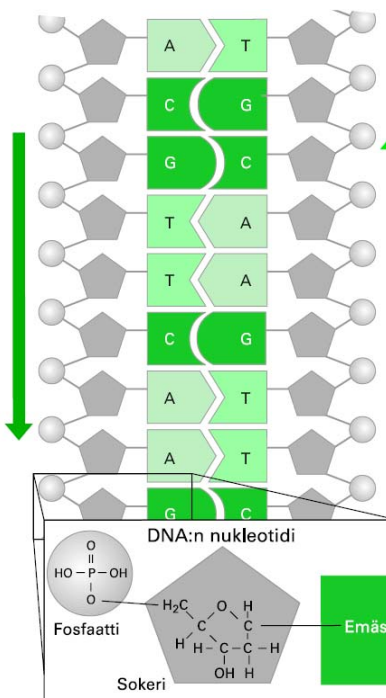
Kuva 3. Säteilyn aiheuttama vesimolekyylin ionisoituminen ja hajoamisreaktio [6].

3.2 Säteilyvaurioiden biologisia perusteita

Kriittisin objekti säteilyvaurioiden kannalta on siis DNA. Se on pitkä molekyyli, joka muodostaa valkuaisainehiukkasten kanssa kromosomin. Ihmisellä kromosomeja on normaalisti 46 kappaletta ja ne sijaitsevat solun tumassa. Solujen toimintaa ja rakennetta ohjaavat geenit, jotka sisältävät myös informaation valkuaisaineiden rakenteesta. Ihmisellä geenejä on noin 30 000 ja ne jakautuvat kromosomien kesken [6].

3.2.1 DNA:n rakenne

DNA, eli deoksiribonukleiinihappo, koostuu pienistä rakenneyksiköistä, nukleotideista. Nukleotidi koostuu puolestaan sokerimolekyylistä, fosfaattiosasta ja emäsosasta. Emäs on joko adeniini, tymiini, sytosiini tai guaniini. Nukleotidit liittyvät toisiinsa sokeri- ja fosfaattiosistaan ja muodostavat kaksi pitkää juostetta, jotka kiinnittyvät toisiinsa emäspareittain emäsparisäännön mukaisesti (kuva 4). Juosteet kietoutuvat itsensä ympärille kromatiinirihmaksi ja rihma kietoutuu valkuaisainehiukkasten ympärille. Valkuaisaineet kietoutuvat vielä ja muodostavat tiiviin paketin. DNA-molekyyli on hyvin pitkä ja oikaistuna se voi olla usean senttimetrin pituinen. Geenit ovat emäsjaksoja DNA:ssa. Ne voivat sijaita etäällä toisistaan ja voivat olla myös hyvin pitkiä. Säteilyn synnyttämät varatut hiukkaset ja vapaat radikaalit aiheuttavat katkoksia DNA:han, jotka aiheuttavat erilaisia biologisia seurauksia kuten solukuolemaa, mutaatioita ja karsinogeneesiä eli normaalin solun muuttumista syöpäsoluksi [5].



Kuva 4. DNA:n rakenne. Nukleotidi koostuu sokeri-, fosfaatti- ja emäsosista. Juosteet kiinnittyvät toisiinsa emäsparisäännön mukaisesti [6].

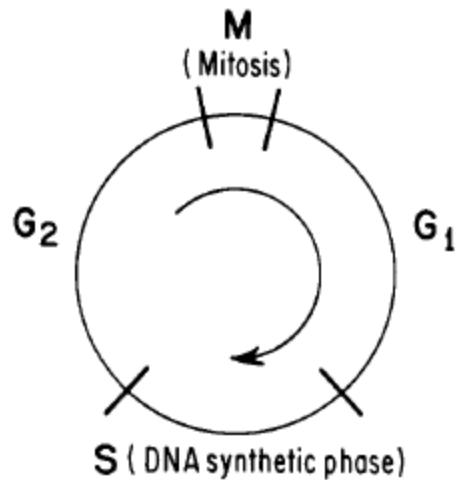
3.2.2 DNA-vauriot ja korjautuminen

Säteilyn DNA:lle aiheuttamista vaurioista haitallisimpia ovat DNA-juosteen katkokset. Soluja säteilytettäessä yhden juosteen katkoksia syntyy useita. Solu pystyy kuitenkin korjaamaan yhden juosteen katkokset helposti käyttämällä vastakkaista juostetta ohjemallina. Yhden juosteen katkoksella ei siten ole suurta merkitystä ainakaan solukuoleman kannalta. Virheen korjautuessa väärin voi lopputuloksena olla kuitenkin mutaatio. Jos molemmat juosteet katkeavat toistensa kohdalta, tuloksena on kaksoisjuosteaurio, jolloin kromatiinirihma katkeaa kahteen osaan. Kaksoisjuostekatkosten uskotaan olevan tärkeimpiä säteilyn aiheuttamia kromosomin vaurioita [5]. Kaksoisjuosteaurio voi myös korjaantua, esimerkiksi homologisen vastinkromosomin avulla. Säteilyn vaikutuksesta voi syntyä myös paikallisia monimutkaisia vaurioita, joissa on kaksoisjuostekatkoksia ja vaurioita emäsrakenteessa [5].

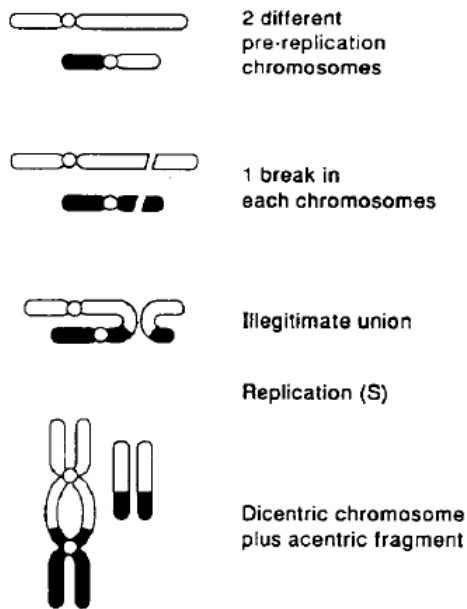
3.2.3 Virheet korjauksessa

Kaksoisjuosteauriot aiheuttavat kromosomin pilkkoutumisen. Katkenneet osat voivat kuitenkin liittyä takaisin yhteen toisten vastaavien osien kanssa. Jos katkokset onnistuvat kytkeytymään takaisin alkuperäiseen rakenteeseensa, kromosomin toiminta säilyy ennallaan. Takaisinkytyminen ei välttämättä onnistu ja syntyy vaurio, joka voi johtaa solun kuolemaan solun yrittäessä jakautua. Katkennut kromosomin osa voi liittyä yhteen myös toisen katkenneen osan kanssa, jolloin seurauksena on väärin muodostunut kromosomi [5].

Vaurioiden tyyppi riippuu siitä, missä solusyklin (kuva 5) vaiheessa vaurio syntyy. *Kromosomivaurio* syntyy, kun solua säteilytetään aikaisessa interfaasivaiheessa (G1- tai G0-vaiheessa), ennen kromosomin kahdentumista. Tällöin yhteen kromatiinirihmaan syntynyt vaurio nähdään kahdentumisen jälkeen myös metafaasivaiheen kromosomin sisarkromatidissa. Jos solua säteilytetään kahdentumisvaiheen jälkeen S- tai G2-vaiheessa, syntyy *kromatidivaurio*, jossa vaurio voi syntyä pelkästään toiseen kromatidipareista [1, 5]. Soluille letaaleita kromosomivaurioita ovat esimerkiksi disentrisen tai rengaskromosomin muodostuminen. Letaali kromatidivaurio on esimerkiksi anafaasisillan muodostuminen [5]. Disentrisen kromosomi muodostuu kahdesta säteilyvaurioista saaneesta pre-replikaatiovaiheen kromosomista. Kromosomien päät liittyvät virheellisesti toisiinsa ja kromosomi replikoituu muodostaen disentrisen eli kaksi sentromeeriä omaavan kromosomin ja asentrisen fragmentin (kuva 6). Rengaskromosomi syntyy kromosomin molempien käsivarsien katkoksessa. Katkokset yhdistyvät virheellisesti ja replikoitumisen seurauksena muodostuu rengas ja asentrisen fragmentti. Anafaasisilta muodostuu replikoituneen kromosomin molempien kromatidien katkoksten liittyessä virheellisesti yhteen. Syntyy sisarliitos ja asentrisen fragmentti. Anafaasivaiheessa, eli kun sentromeeri jakautuu ja tytärokromosomit eroavat toisistaan vaeltaen solun vastakkaisiin päihin, kaksi sentromeeriä kulkeutuvat solun eri päihin ja niiden välinen kromatidi venyy muodostaen sillan. Asentrisen fragmentti häviää.



Kuva 5. Solusyklin vaiheet. Mitoosi, eli solunjakautuminen (M), DNA:n kahdentuminen (S), G₁- ja G₂-vaiheet [5].



Kuva 6. Disentrisen kromosomin syntyminen [5].

Korjaamatta jääneet tai väärin korjautuneet kaksoisjuostekatkokset ovat solulle letaaleja. Seurauksena voi olla myös perimän vaurioituminen, solun muuntuminen syöpäsolun esiasteeksi tai jakaantumiskyvyn menetys. Kaksoisjuostevaurioiden esiintymistaajuus riippuu annoksesta lineaaris-neliöllisesti. Alhaisilla annoksilla on todennäköistä, että molemmat katkokset ovat seurausta yhden elektronin vaikutuksesta, jolloin vaurion todennäköisyys on suoraan verrannollinen annokseen. Suuremmilla annoksilla on todennäköisempää, että kaksi katkosta johtuvat erillisistä osumista ja tällöin vaurion todennäköisyys on verrannollinen annoksen neliöön [5].

3.2.4 Vaurioiden luokittelu

Solun säteilyvauriot voidaan jakaa letaaleihin, subletaaleihin ja potentiaalisesti letaaleihin vaurioihin. Letaali vaurio johtaa väistämättä solun kuolemaan. Potentiaalisesti letaali vaurio on sellainen, jossa selviytyvien solujen määrään voidaan vaikuttaa säteilyn jälkeisten olosuhteiden muutoksilla. Subletaali vaurio korjaantuu normaalisti muutamissa tunneissa säteilytyksen jälkeen, ellei vaurioitunut solu saa pian toista vastaavaa annosta, joka johtaa letaaliin vaurioon. Tällaisen vauriotyyppin kohdalla nähdään selviytyvien solujen määrässä kasvu, jos kahdessa osassa annetun annoksen välistä aikaa kasvatetaan [1, 2, 5].

3.2.5 Vaikutusten aikaskaala

Vaurion tyyppistä riippuen aika kemiallisten sidosten katkeamisista biologisen seurauksen ilmenemiseen vaihtelee tunneista vuosiin. Jos vaurio aiheuttaa solun kuoleman, se ilmenee solun yrittäessä jakautua. Tähän voi mennä aikaa tunneista päiviin. Jos tällä tavoin vaurioituneita soluja on monia, seurauksena on niin kutsuttu varhainen sädereaktio. Jos vaurio on onkogeeninen, eli kasvaimia aiheuttava, vaikutukset voivat näkyä kuukausien tai vasta vuosien kuluttua. Tällaisia vaikutuksia kutsutaan myöhäisiksi sädereaktioiksi. Syövän muodostumisen lisäksi myöhäisiä rektioita ovat esimerkiksi hitaat kudostyypit kuten fibroosi, geneettiset vauriot, jotka voivat ilmetä vasta myöhemmillä sukupolvilla ja mahdolliset sikiövauriot [1, 2].

3.3 Sädeherkkyys

3.3.1 Sädeherkkyteen vaikuttavia tekijöitä

Eri kudostyyppien, niin normaaliin kudosten kuin syöpäkudostenkin välillä, solut reagoivat eri tavoin säteilyyn. Eri syöpätyyppien hoitoon vaaditaan hyvin erilaisia säteilyannoksia, mikä vaikuttaa sädehoidon toteutukseen. Normaaliin kudosten sädeherkkyys täytyy ottaa huomioon, jotta niille ei aiheuteta vakavia vaurioita. Syöpäkudoksen sädeherkkyys suhteessa kasvaimen ympäristön normaaliin kudosten sädeherkkyteen on ratkaiseva kysymys säteilybiologiassa ja sädehoitojen suunnittelussa. Konkreettisesti sädeherkkyydellä tarkoitetaan solujen tai kudosten herkkyyttä ionisoivalle säteilylle [1]. Sitä voidaan kuvata esimerkiksi solujen eloonjäämiskäyrällä.

Sädeherkkydessä ilmenee eroja myös yksilöittäin. Tämä ilmenee erityisesti tavanomaista herkemmin syntyneistä normaaliin kudosten vakavista vaurioista normaalissa sädehoidossa. Yksilökohtaiset erot sädeherkkydessä selittyvät geneettisillä, mutta myös fysiologisilla syillä [1, 6]. Populaation sisäinen vaihtelu sädeherkkydessä rajoittaa matemaattisten mallien käyttökelpoisuutta sädehoitosuunnitelmien arvioinnissa.

Solutasolla sädeherkkyyteen vaikuttaa myös se missä vaiheessa solusykliä solua on säteilytetty. Herkimmillään solu on mitoosissa tai sen läheisyydessä ja resistenteimmillään DNA:n kahdentumisvaiheessa. Kaikkia syitä sädeherkkyyseroille syklin eri vaiheissa ei tiedetä, mutta joitakin arveluita on olemassa. Mitoosivaiheessa solun DNA on pakkautunut tiiviisiin paketteihin, kun taas solusyklin S-vaiheessa DNA:n määrä tuplaantuu. Jos DNA on solun kriittisin kohde säteilyvaurioiden kannalta, niin kuin yleisesti oletetaan, voidaan DNA:n määrällä tai järjestyksellä olettaa olevan vaikutusta sädeherkkyyteen. Solun kyky korjata vaurioita vaihtelee myös solusyklin eri vaiheissa ja tälläkin voi olla merkitystä solun sädeherkkyydessä [5].

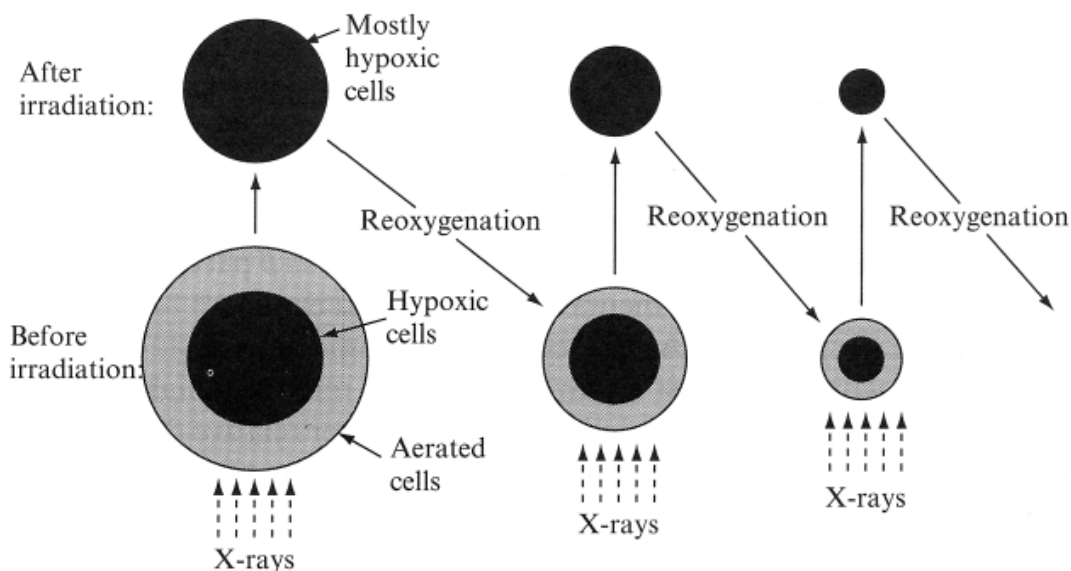
Säteilyherkkyydessä voi olla eroja myös saman kasvaimen sisällä. Kokeellisesti on havaittu, että hapen läsnäolo lisää säteilyn aiheuttamien vaurioiden määrää. Selitys tälle löytyy kemiasta. Happimolekyyli voi yhtyä säteilyn aiheuttamien radikaalien kanssa aiheuttaen vaurion fiksoitumisen pysyväksi. Soluissa oleva happi siis lisää ionisoivan säteilyn biologisia vaikutuksia. Tällä on suuri merkitys sädehoidoissa, sillä kasvaimissa on usein happivajausta [1, 5].

3.4 Sädeherkkyyden käsitteitä

Sädeherkkyyteen liittyviä hyödyllisiä käsitteitä ovat niin sanotut sädehoidon neljä R:ää, *repair*, *reoksigenaatio*, *repopulaatio* ja *redistribuuatio* [1]. Nämä säteilybiologiset tekijät vaikuttavat kukin omalla tavallaan solujen ja kudosten säteilyvasteeseen ja sädehoidon onnistumiseen.

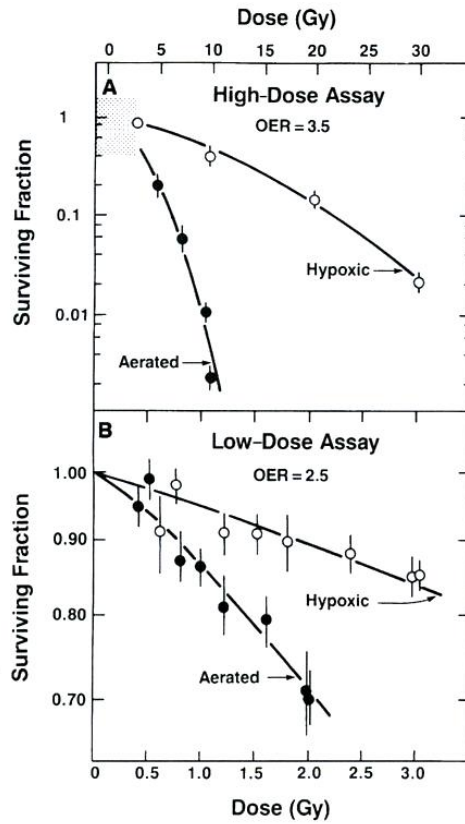
3.4.1 Reoksigenaatio

Reoksigenaatio tarkoittaa solujen uudelleenhapettumista säteilyannoksen jälkeen. Hapen läsnäolo lisää solun säteilyvaurioita, joten hapettomat (anoksiset) ja niukkahappiset (hypoksiset) solut ovat resistentempiä säteilylle kuin hapettuneet solut [1, 5]. Nopeasti kasvavissa syöpäkasvaimissa on usein vajavaisesti kehittynyt verisuonisto, jonka takia kasvaimissa on usein hypoksisia alueita. Verisuonista solukkoon siirtyvä happi kuluu verisuonen lähialueen solujen aineenvaihduntaan ja kaukana suonista olevat kasvainsolut jäävät niukkahappisiksi. Kun kasvaimelle annetaan säteilyannos, kapillaarien lähellä olevat hapettuneet solut kuolevat ja happea pystyy kulkeutumaan kauempana oleville säteilyltä paremmin selvinneille hypoksisille soluille. Hypoksisien solujen hapettuneisuuden korjaantuminen tekee niistä jälleen herkempiä säteilylle (kuva 7). Täten sädehoidon sopivalla fraktioinnilla voidaan parantaa kasvaimen hoitovastetta.

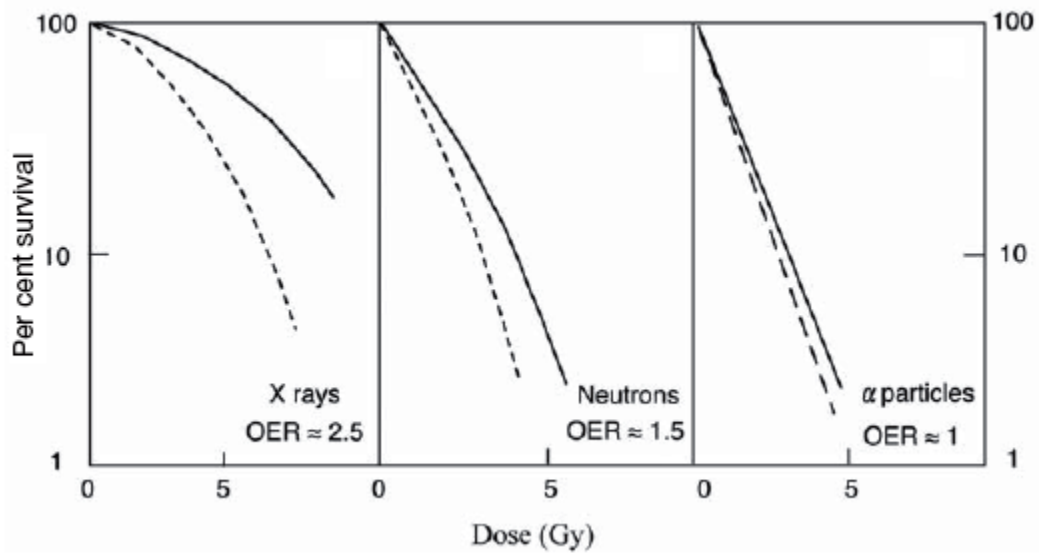


Kuva 7. Säteilyannos tappaa enemmän hapettuneita kuin hypoksisia soluja, jolloin heti säteilytyksen jälkeen valtaosa kasvaimen soluista on hypoksisia. Osa hypoksisisista soluista hapettuu ja muuttuu säteilylle herkemäksi. Seuraava annos tuhoaa taas herkemmin hapettuneita soluja ja kasvaimen koko pienenee.

Hapen vaikutusta säteilyn tehoon kuvataan happikertoimella OER (oxygen enhancement ratio). OER kuvaa sellaisten säteilyannosten suhdetta, jotka saavat aikaan samanlaisen biologisen vasteen erilailla hapettuneissa soluissa [1, 5]. Hapen vaikutus ionisoivan säteilyn vaikutusten lisäämiseen nähdään erityisesti alhaisen LET:n säteilyllä kuten gamma- ja röntgensäteilyllä. Niillä OER on luokkaa 3 suurilla annoksilla ja luokkaa 2 pienillä (kuva 8). Tiheään ionisoivalle säteilylle, kuten neutroni- ja alfasäteilylle, OER on pienempi kuin röntgensäteilylle (kuva 9) ja säteilyn LET:n kasvaessa OER lähestyy arvoa 1. Hapen suurempi vaikutus harvaan ionisoivalle säteilylle johtuu siitä, että tällaisen säteilyn biologisesta vaikutuksesta valtaosa tulee epäsuorasti kemiallisten yhdisteiden kautta. Tiheään ionisoiva säteily aiheuttaa säteilyvaurioita pääasiassa suoraan, eikä hapen läsnäololla juurikaan ole vaikutusta [1, 2, 5].



Kuva 8. Hapen vaikutus solujen sädeherkkyyteen. Röntgensäteilyn OER on luokkaa 3 suurilla annoksilla (A) ja luokkaa 2 pienillä annoksilla (B) [5].



Kuva 9. Röntgen-, neutroni- ja alfasäteilylle tyypilliset solujen eloonjäämiskäyrät annoksen funktiona. Katkoviiva kuvaa hapettuneita ja tasainen viiva hypoksia soluja [2].

3.4.2 Repair, subletaalien vaurioiden korjautuminen

Säteily aiheuttaa soluissa eriasteisia vaurioita. Osa niistä johtaa solun kuolemaan ja osan solu pystyy korjaamaan. Osa korjauksista on epätäydellisiä ja johtaa kromosomivaurioihin ja edelleen solun toimintakyvyn menettämiseen ja kuolemaan. Osan vaurioista solu kykenee korjaamaan ja näitä vaurioita kutsutaan subletaaleiksi vaurioiksi. Subletaali vaurio korjaantuu muutamissa tunneissa ja sopivalla säteilyn fraktioinnilla solu kestää sellaisen sädeannoksen joka kerralla annettuna olisi solulle letaali. Kudostyyppien kyky korjautua vaihtelee. Hitaasti säteilyyn reagoivat kudokset korjaavat vauriot hitaasti, mutta lähes olemattoman solunjakautumisen takia myös lähes täydellisesti. Nopeasti säteilyyn reagoivat kudokset korjaavat vaurioita nopeasti, mutta nopean solusyklin kierron takia korjaukset voivat jäädä puuttellisiksi. Fraktiointimallin valinta vaikuttaa siis eri tavoin nopeasti ja hitaasti reagoiviin kudoksiin. Subletaalien vaurioiden korjautuminen sädehoidossa on tärkeää ennen kaikkea normaalien kudosten säästämisen kannalta.

3.4.3 Redistributio

Redistributio tarkoittaa solujen uudelleenjakautumista solusyklin eri vaiheisiin säteily- tai muun vaurion jälkeen. Solu on herkimmillään säteilylle mitoosissa ja lepovaiheiden loppupuolella. Ero herkimmän ja resistentimmän vaiheen välillä on 2,5 kertainen [1]. Osa soluista siirtyy sädeannoksen jälkeen sädeherkkään vaiheeseen. Tämä tehostaa solujen tuhoa fraktioidussa sädehoidossa [2].

3.4.4 Repopulaatio

Solukon säteilytyksen jälkeen eloon jääneiden solujen jakautumista ja lisääntymistä kutsutaan repopulaatioksi. Repopulaatiota tapahtuu sekä normaaleilla kudoksilla, että syöpäkudoksilla. Elimistö korjaa normaalien kudosten säteily- tai muiden vaurioiden seurauksena kuolleita soluja siten, että lepovaiheessa (G0) olevat kantasolut alkavat lisääntymään [1]. Tämän lisäksi solukierto nopeutuu. Repopulaatio on tärkeä tekijä normaalien kudoksien vaurioiden korjaantumisessa. Toisaalta kasvaimissa tapahtuva repopulaatio lisää niiden säderesistenssiä. Repopulaatioon vaikuttaa suuresti hoidon kokonaiskesto ja parhaimman mahdollisen sädehoidon suunnittelussa täytyy tehdä kompromisseja normaalien kudosten haittojen tai kasvaimen hoidon kustannuksella.

4 Eloonjäämiskäyrät

4.1 Eloonjäävä osuus annoksen funktiona

Säteilyannoksen aiheuttamia biologisia vaikutuksia voidaan kuvata eloonjäämiskäyrien avulla. Eloonjäämiskäyrä kuvaa säteilyannoksesta selviytyvien solujen määrää annoksen funktiona. Solun eloonjääminen tai kuolema tarkoittaa erityyppisten solujen kohdalla eri asioita. Jakautumattomille soluille, kuten hermo- ja lihassoluille, solukuolema voi tarkoittaa tässä yhteydessä tietyn toimintakyvyn menetystä. Uusiutuville soluille, kuten vertamuodostavan järjestelmän tai suolen epiteelin kantasoluille, solukuolema tarkoittaa solujen proliferoitumisen ylläpitokyvyn katoamista. Puhutaan reproduktiivisen integriteetin katoamisesta. Tämä tarkoittaa sitä, että solu voi toimia vielä osittain ja selviytyä kerran pari solunjakautumisestakin, muttei kykene luomaan suurta määrää jälkeläisiä. Sen sijaan jos solu selviytyy säteilyvauriosta siten, että se kykenee toimimaan normaalisti, puhutaan *klonogeenisesta* solusta [5].

Eloonjäämiskäyrä esitetään yleensä puolilogaritmisella asteikolla, jossa annos esitetään vaak-akselilla lineaarisella asteikolla ja solujen suhteellinen eloonjäämisosuus pystyakselilla logaritmisella asteikolla. Käyrän muotoon vaikuttaa säteilyn laji ja solujen kyky korjata subletaaleja vaurioita. Tiheään ionisoivalle säteilylle kuten alfa- ja neutronisäteilylle puolilogaritmisella asteikolla käyrä on lähestulkoon lineaarinen. Toisin sanoen solujen eloon jäävä osuus pienenee eksponentiaalisesti annoksen kasvaessa. Harvaan ionisoivalle säteilylle kuten gamma- ja röntgensäteilylle käyrässä on kaari jota ennen pienillä annoksilla ja jonka jälkeen suurilla annoksilla käyrä käyttäytyy lähes lineaarisesti. Käyrien muodon säteilybiologinen tulkinta on monimutkaista ja niiden selittämiseksi on kehitetty erilaisia matemaattisia malleja. Mallinnuksessa säteilybiologiset vaikutukset parametrisoidaan ja vaikutukselle johdetaan matemaattinen funktio. Teoreettista yhtälöä verrataan kokeellisesti saatuihin mittaustuloksiin. Mallinnuksen ongelmana on säteilybiologisten muuttujien määrä ja niiden huono tunteminen. Säteilybiologisia eloonjäämismalleja on monia, joista merkittävimmäksi on tullut lineaaris-neliöllinen malli.

4.2 Lineaaris-neliöllinen malli

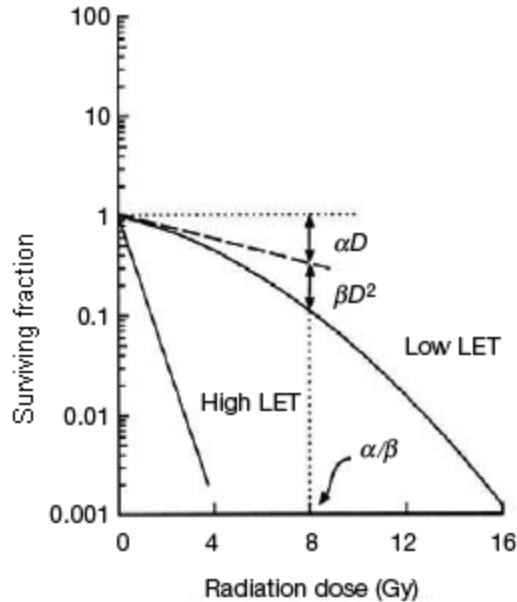
Lineaaris-neliöllisessä mallissa (LQ-malli) oletetaan, että säteilyn aiheuttamaan solukuolemaan vaikuttaa kaksi komponenttia, joista toinen on annoksen suhteen lineaarinen ja toinen verrannollinen annoksen neliöön. Lineaarinen komponentti kuvaa solutuhoa, joka aiheutuu yhdestä osumasta solun kriittiseen kohteeseen. Neliöllinen komponentti kuvaa solutuhoa, jonka aiheuttamiseksi tarvitaan kaksi osumaa yhteen soluun. Lineaaris-neliöllistä eloonjäämiskäyrää kuvaa yhtälö

$$S = e^{-\alpha d - \beta d^2}, \quad (4)$$

missä S on eloonjäävä osuus soluista, jotka saavat säteilyannoksen d ja α ja β ovat lineaarista ja neliöllistä osaa kuvaavia kudokselle ominaisia parametrejä. Parametri α (yksikkö $1/\text{Gy}$) liittyy letaaleihin säteilyvaurioihin ja β (yksikkö $1/\text{Gy}^2$) subletaaleihin. Puolilogaritmisella asteikolla käyrän alkuosa vähenee lineaarisesti, jonka jälkeen se kaartuu jyrkemmin alaspäin. Kaartumisen jyrkkyyteen vaikuttaa parametrien α ja β suhde α/β (yksikkö Gy), joka kuvaa annosta, jossa lineaarinen ja neliöllinen komponentti ovat yhtä suuret (kuva 10). Mitä pienempi α/β -suhde on, sitä jyrkemmin käyrä kaartuu. Tiheään ionisoivalle säteilylle yhden osuman aiheuttamien solutuhojen osuus on suurempi kuin harvaan ionisoivalle säteilylle, joten tiheään ionisoivan säteilyn solutuhoa kuvaava käyrä on lähestulkoon suora. LQ-malli voidaan johtaa muotoon, jossa ei tarvitse tietää parametrien absoluuttista arvoa, vaan niiden välinen suhde. Tämä on LQ-mallin suuri etu, sillä säteilyherkkyysparametrien absoluuttinen määrittäminen on hankalaa, mutta niiden välistä suhdetta voidaan mitata in vivo- ja in vitro -järjestelyin [7]. Fraktioidulle sädehoidolle LQ-mallin eloonjäämisfunktio on muotoa

$$S = e^{-n(\alpha d + \beta d^2)}, \quad (5)$$

missä n on fraktioiden lukumäärä, d on annos fraktiota kohden ja parametrit α ja β kuten yhtälöllä 3. Yhtälö 4 pätee, kun oletetaan, että subletaalit vauriot korjautuvat täydellisesti fraktioiden välillä, eli toisin sanoen kun fraktioiden väliaika on tarpeeksi pitkä [1, 5, 7].



Kuva 10. LQ-eloonjäämiskäyrän muoto tiheään (high LET) ja harvaan (low LET) ionisoivalle säteilylle puolilogaritmisella asteikolla. Kuvan tilanteessa harvaan ionisoivan säteilyn käyrän lineaarinen ja neliöllinen komponentti ovat yhtäsuuret annoksen ollessa 8 Gy, toisin sanoen suhde α/β on 8 Gy, joka vastaa varhain reagoivaa kudosta [2].

4.3 Repopulaatiota koskeva aikatermi

Hoidon kokonaiskesto vaikuttaa solujen repopulaatioon. Kun kokonaishoitoaika on pitkä, ehtii varhain reagoivissa kudoksissa alkaa solutuhoa kompensoiva solujen lisääntyminen ja jakaantuminen. Siten nopeasti proliferoituvien (akuutisti reagoivien) kudostyyppien kohdalla täytyy LQ-malliin ottaa mukaan repopulaatiota kuvaava eksponentiaalinen aikatermi, jolloin yhtälö 4 tulee muotoon

$$S = \exp\left(-nd(\alpha + \beta d) + \frac{\ln 2}{T_d}(T - T_k)\right), \quad (6)$$

missä T on hoidon kokonaisaika, T_d on klonogeenisten solujen efektiivinen kahdentumis aika ja T_k on repopulaation alkamisaika hoidon aloituksesta [1, 7, 8, 9]. Tämän mallin soveltamisen huono puoli on se, että siinä tarvitsee tietää parametrin α absoluuttinen arvo, jota ei kaikissa tapauksissa tiedetä tarpeeksi tarkasti. Lisäksi täytyy tuntea parametrit T_d ja T_k .

4.4 Biologisesti efektiivinen annos

Yhtälössä 6 biologista vaikutusta kuvaa eksponentti $n(\alpha d + \beta d^2) = E$, jonka avulla saadaan laskennallisesti käyttökelpoinen malli BED (biologically effective dose) [1, 5, 7, 8]

$$BED = \frac{E}{\alpha} = nd\left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta}\right). \quad (7)$$

Yhtälön termi nd kuvaa kokonaisannosta ja jälkimmäinen termi suhteellista tehokkuutta (RE, relative effectiveness). Suhde α/β on kullekin kudostyypille ominainen säteilyherkkyyttä kuvaava tekijä, joka on varhain reagoiville kudoksille luokkaa 10 Gy ja myöhään reagoiville luokkaa 3 Gy. BED:iä voidaan käyttää samantehoisten eri fraktiointimallien vertailuun, kun oletetaan eri mallien BED:t samoiksi,

$$n_1 d_1 \left(1 + \frac{d_1}{\alpha/\beta}\right) = n_2 d_2 \left(1 + \frac{d_2}{\alpha/\beta}\right). \quad (8)$$

Yhtälöstä (8) saadaan

$$n_2 d_2 = n_1 d_1 \frac{\alpha / \beta + d_1}{\alpha / \beta + d_2}, \quad (9)$$

missä alaindekseillä 1 ja 2 viitataan vastaaviin fraktiointimalleihin. Yhtälön 7 avulla voidaan laskea ”mielivaltaiselle” fraktiointimallille esimerkiksi 2 Gy:n ekvivalenttiannos, mikä tarkoittaa kokonaisannosta jos hoito annettaisiinkin 2 Gy:n fraktioissa [1].

LQ-mallin repopulaation huomioon ottavalle laajennukselle (yhtälö 5) voidaan myös johtaa biologisesti efektiivinen annos, joka tulee muotoon

$$BED = nd \left(1 + \frac{d}{\alpha / \beta} \right) - \gamma \frac{(T - T_k)}{\alpha}, \quad (10)$$

missä $\gamma = \ln 2 / T_d$ ja parametrit kuten yhtälössä (6) [7, 9].

5 Sädehoidon fraktiointi

5.1 Taustaa

Sädehoidon fraktiointi tarkoittaa hoidon antamista useassa osassa pieninä säteilyannoksina kerrallaan yhden suuren säteilyannoksen sijaan. Tällä tavoin säästetään normaaleja kudoksia vaurioilta, mutta pystytään silti tuhoamaan syöpäkasvain. Sädehoitoa oli annettu fraktioissa jo 1800-1900 -lukujen vaihteessa, mutta 1920-luvulle asti sädehoidot annettiin pääasiassa suurina kerta-annoksina. Tarkoituksena oli tuhota kasvain kerralla. Kerralla annetut suuren annokset aiheuttivat kuitenkin komplikaatioita ja fraktioituun sädehoitoon siirryttiin 1920-luvulla [1].

Nykyään käytettyjen fraktiointimallien perusta on 1920- ja 1930-lukujen säteilybiologisissa kokeissa, joissa havaittiin, että pässiä ei voi sterilisoida suurella kerta-annoksella ilman että samalla aiheutetaan vakavia ihovaurioita pässin kiveksiin. Kerta-annoksen sijaan sterilisointi onnistui suuremmilla vaurioilla, kun säteilyannos annettiin sarjana päivittäisiä pieniä annoksia useiden viikkojen ajan [5].

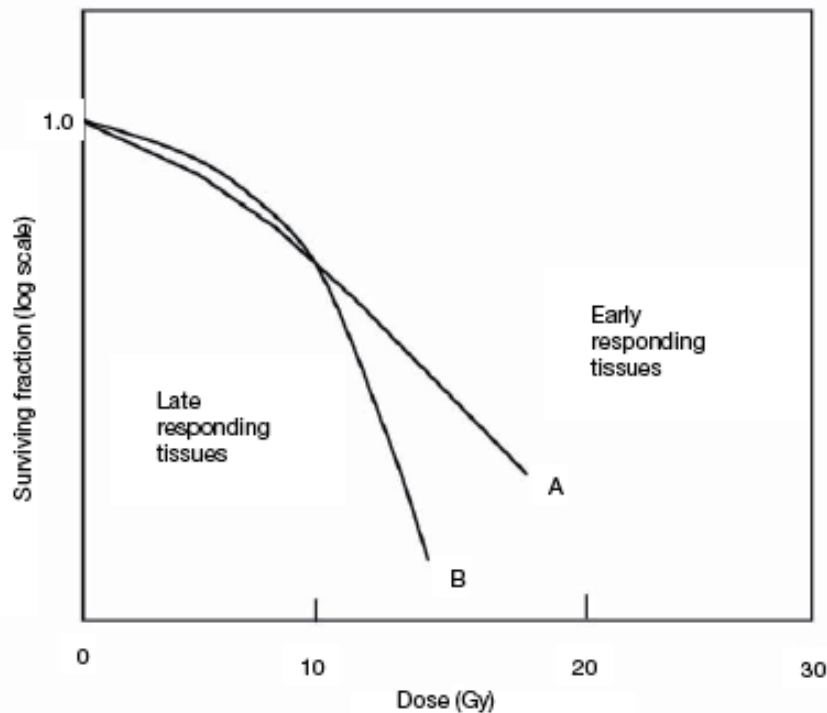
Sädehoidon fraktioinnin teho voidaan ymmärtää sädehoitoon vaikuttavien säteilybiologisten tekijöiden, ”sädehoidon neljän R:n” (ks. kappale 3.6), avulla. Annoksen jakaminen useaan fraktioon säästää normaaleja kudoksia subletaalien vaurioiden korjautuessa annosfraktioiden välillä ja solujen repopulaation avulla, jos hoidon kokonaiskesto on tarpeeksi pitkä. Toisaalta fraktiointi kasvattaa kasvaimen saamia vaurioita reoksigenaation ja kasvaimen solujen redistribuution takia. Redistributio ohjaa kasvainsoluja säteilyherkkiin solusyklin vaiheisiin ja reoksigenaatiassa kasvainsolujen hapettuneisuus korjaantuu tehden niistä herkempiä säteilyvaurioille [1, 2, 5]. Sädehoidon fraktiointi pieniin annosfraktioihin säästää normaaleja kudoksia ensisijaisesti myöhäisiltä reaktioilta. Hoidon pitkä kokonaiskesto puolestaan sallii varhaisesti säteilyyn reagoivien kudosten uudistumisen ja kasvaimen riittävän reoksigenaation [2, 5].

5.2 Varhain ja myöhään reagoivat kudokset

Erilaisilla kudostyypeillä on erilainen säteilyvaste ja etenkin normaalikudokset on jaettavissa varhain ja myöhään säteilyyn reagoiviin kudoksiin. Varhain reagoivia kudoksia ovat nopeasti uudistuvat kudokset kuten esimerkiksi ihon pintakerros ja ruoansulatuskanavan epiteeli. Myöhäiset kudokset ovat ominaisia hitaasti proliferoituville kudoksille, kuten esimerkiksi keuhko-, munuais-, sydänkudoksille ja keskushermostolle. Ero säteilyvasteissa myöhäisten ja varhaisten reaktioiden välillä ilmenee kudostyyppien kyvyssä korjata vauriot. Nopeasti uudistuvissa kudoksissa korjausprosessit ovat nopeita ja vauriot voivat korjaantua täysin, kun taas myöhään reagoivat kudokset korjautuvat hitaasti eivätkä toisaalta koskaan korjaudu kokonaan. Myöhäisreaktioiden pysyvyyden takia ne ovat sädehoitoa eniten rajoittava tekijä [1, 5].

Varhain ja myöhään säteilyyn reagoivien kudosten säteilyvastetta voidaan tarkastella lineaaris-neliöllisen mallin avulla. Parametri α liittyy yhden osuman aikaansaamiin kaksoisjuosteaurioihin ja β kahden erillisen osuman aikaansaamiin vaurioihin. Varhain reagoivalle kudokselle α dominoi pienillä annoksilla β :n alkaessa vaikuttaa vasta suurilla annoksilla, kun taas myöhään reagoivilla kudoksilla β vaikuttaa jo pienillä annoksilla. Täten varhain reagoiville kudoksille parametrien α/β -suhde on suuri, luokkaa 10 Gy, ja pienillä annoksilla eloonjäämiskäyrä on lineaarinen kaartuen vasta suurilla annoksilla. Myöhään reagoiville kudoksille α/β -suhde on luokkaa 2-3 Gy ja eloonjäämiskäyrä kaartuu voimakkaammin kuin varhain reagoivilla kudoksilla (kuva 11) [2, 5]. Syöpäkudoksille α/β -suhde vaihtelee voimakkaammin kuin normaaleille kudoksille. Karsinoomien sädeherkkyyden on kuitenkin havaittu olevan verrattavissa varhain reagoiviin kudoksiin α/β -suhteen ollen luokkaa 10-20 Gy [1].

Varhain ja myöhään reagoivien kudostyyppien vaste sädehoidon fraktioinnille on toisistaan poikkeava. Myöhäiset sädereaktiot ovat herkempiä fraktiointimallin muutoksille kuin varhaiset reaktiot. Tämä on havaittu vakavampina myöhäisinä sädereaktioina kokeissa, joissa fraktiointia on muutettu useasta pienestä sädeannoksesta muutamaan suureen annokseen siten, että varhaiset sädereaktiot pysyvät samanlaisina [5]. Sädehoidon tehoon vaikuttavia tekijöitä ovat yhden annosfraktion suuruus, fraktioiden kokonaismäärä, annosten aikaväli ja kokonaishoitoaika. Myöhäisten reaktioiden riskiin vaikuttaa pääasiassa kerta-annoksen suuruus, kun taas akuuttien reaktioiden ilmenemiseen vaikuttaa kerta-annoksen lisäksi myös hoidon kokonaisaika [1, 5].



Kuva 11. Myöhään reagoiville kudoksille (B) LQ-mallin eloonjäämiskäyrä kaartuu voimakkaammin kuin varhain reagoiville kudoksille (A) [2].

5.2.1 Eri kudoksille ominaisia α/β -arvoja

Kudosten sädeherkkyyttä, tai ”fraktiointiherkkyyttä”, kuvaaville parametreille löytyy kirjallisuudesta hyvin vaihtelevia arvoja. Arvot eivät ole yksiselitteisiä, vaan riippuvat voimakkaasti tarkastelun kohteeksi valitusta kudoksen sädereaktiosta. Toisaalta sädeherkkyys vaihtelee yksilöittäin ja myös yksilön sisällä monesta eri tekijästä riippuen. Niinpä kliinisestä aineistosta määritetyt α/β -arvot ovat keskiarvoja ja niihin liittyy suuri keskihajonta. Kirjallisuudesta [1, 5, 33, 34] kerättyjä normaalikudosten varhais- ja myöhäisreaktioiden α/β -arvoja on koottu taulukoihin 1 ja 2.

Taulukko 1. Normaalikudosten α/β -arvoja myöhäisreaktioille.

Kudostyyppi	Sädereaktio	α/β (Gy)
Keuhko	Pneumoniitti	<3,8
Keuhko	Fibroosi	3,0-3,6
Selkäydin	(myelopatia)	< 3,3
Selkäydin 2-8 Gy fraktioille		2
Selkäydin (multifraktiointikoheet)		1,7-4,9
Peräsuoli	Proktiitti, nekroosi, fistula, stenoosi	3-3,8
Iho	Teleangiektasia, fibroosi, nekroosi	3,9
Sydän	Perikardiitti	2
Maksa	Maksatulehdus	1,5
Hartiapunos	Hermovaurio	<5,3
Virtsarakko	Fibroosi, kontraktuura	3,1-7
Munuaiset	Nefropatia	1,0-2,4

Taulukko 2. Normaalikudosten varhaisreaktioiden α/β -arvoja.

Kudostyyppi	Sädereaktio	α/β (Gy)
Paksusuoli	Ripuli	10-11
Kives	Sterilisaatio	12-13
Iho	Eryteema, hilseily	8.8-12

Syöpäkasvaimien α/β -arvojen vaihtelu on normaalikudoksiin verrattuna vieläkin suurempaa. Pääosin kasvainten sädevasteen on havaittu vastaavan normaalikudosten varhaisreaktioiden α/β -arvoja. Poikkeuksena tähän on pahanlaatuinen melanooma, sekä mahdollisesti eturauhaskarsinooma. Jälkimmäiselle perinteisesti arvioitu α/β -arvo on ollut 10 Gy luokkaa [25]. Uusimpien arvioiden mukaan eturauhasta kuvaava α/β -arvo

olisi kuitenkin n. 2-3 Gy:n luokkaa [5, 26-29, 33]. Joillekin kasvaimille ominaisia α/β -arvoja on koottu taulukkoon 3. Säteilyherkkyyttä kuvaavat parametrit ovat jatkuvan tutkimuksen kohteena, joten tarkempia parametriarvoja voi odottaa tulevaisuudessa tutkimusmenetelmien ja tietämyksen kehittyessä. Yksilöllisen sädeherkkyyden tietäminen olisi ideaalista sädehoidon suunnittelun kannalta.

Taulukko 3. Kasvaimille ominaisia α/β -arvoja.

Kasvaintyyppi	α/β (Gy)	Lähde
Eturauhaskarsinooma	1,2-3,1	26-29
Eturauhaskarsinooma	10	25
Keuhko (levyepiteeli-, suurisolu-, adenokarsinooma)	50-90	1
Äänihuulet	>9,9	1
Melanooma	0,6	33
Suuontelo	>6,5-10,3	33

5.3 Hoidon kokonaisajan vaikutus

Hoidon kokonaisaika vaikuttaa hoidon biologiseen vasteeseen erityisesti solujen repopulaation kautta. Sopivan pitkä hoitoaika takaa kasvainsolujen riittävän hapettumisen ja akuutisti reagoivien normaalien kudosten vaurioiden korjautumisen. Toisaalta kokonaisajan liiallinen pitkittyminen lisää kasvaimen uusiutumisen riskiä ja saattaa jopa käynnistää kasvainsolujen jakautumisen kiihtymisen. Tällöin sädehoidon viimeisimpien annosfraktioiden vaikutus heikkenee kasvaimen hoidossa ja hoitovaste ei ole toivotunkaltainen. Kiihtyneen kasvainsoluproliferaation kompensoimiseksi kerta-annoksia tulisi kasvattaa hoidon loppua kohden. Kokonaishoitoaikaa voidaan lyhentää nopeuttamalla fraktiointia. Tällöin kuitenkin normaaleille kudoksille jää vähemmän aikaa toipua säteilytyksestä ja akuuttien vaurioiden todennäköisyys kasvaa. Kiinisten tutkimusten perusteella kuitenkin tiedetään, että hoidon kokonaisajan pienentäminen parantaa kasvaimen hallintaa. Normaalien kudosten komplikaatoriskit toimivat kuitenkin määräävänä tekijänä kokonaishoitoaikaa määritettäessä [1, 5].

5.4 Fraktioiden välisen ajan vaikutus

Fraktioiden välinen aika vaikuttaa subletaalien vaurioiden korjautumiseen. Jos väliaika on liian pieni, vauriot eivät ehdi korjaantumaan kokonaan ja seuraavien fraktioiden subletaalit vauriot kumuloituvat edellisten päälle. Tämä tulee ottaa huomioon hyperfraktioiduissa ja nopeutetun fraktioinnin hoidoissa, joissa päivittäin annetaan kahdesta kolmeen kerta-annosta. Näiden hoitomuotojen pienempien kerta-annosten tuoma hyöty normaalikudosten säästämässä menetetään, jos subletaalit vauriot eivät ehdi korjautumaan liian lyhyen fraktiovälialjan vuoksi. Fraktiointikokeissa on havaittu

myöhäisten komplikaatioiden lisääntyneen, kun on käytetty pienempää kuin neljän tunnin fraktiointiaikaväliä, kun verrataan yli kuuden tunnin aikaväliin fraktioiden välillä. Niinpä tämän hetken tietämyksen nojalla usean päiväfraktion hoidoissa suositellaan vähintään kuuden tunnin aikaväliä [5].

5.5 Fraktiokoon vaikutus

Jakamalla kokonaisannos pieniin osiin ja antamalla sädehoito näissä pienissä osissa mahdollistaa subletaalien vaurioiden korjautumisen fraktioiden välillä. Kerta-annoksen pienentäminen pienentää myöhäisten normaalikudosvaurioiden riskiä, mutta fraktioiden lukumäärää lisäämällä kasvaimen hallinta ei kärsi ja normaalikudosten akuutit vauriot pystytään pitämään kontrollissa. Standardin fraktiointimallin mukainen kerta-annos on 2 Gy päivässä. Usean pienen päivittäisen kerta-annoksen mukaisia fraktiointimalleja ovat hyperfraktiointi ja nopeutettu fraktiointi. Hypofraktiointimallissa sen sijaan kerta-annoksen koko on suurempi kuin 2 Gy ja viikoittaisia annoksia on vähemmän kuin standardimallin mukaiset 5 kertaa viikossa. Suuremmat kerta-annokset tuhoavat kasvainkudosta tehokkaammin mutta lisäävät normaalikudosten vaurioiden riskiä. Käytännön kokeissa todettujen normaalikudosvaurioiden esiintymisen vuoksi suuria kerta-annoksia ei käytetä kuratiivisissa hoidoissa [1, 5]. Kiinnostus hypofraktiointiin on kuitenkin lisääntynyt erityisesti eturauhassyövän hoidossa, sillä viime vuosien aikana on kertynyt uutta näyttöä siitä, että eturauhassyöpä vastaisi säteilyherkkyydeltään myöhäisesti reagoivia kudoksia [5].

Yhteenvedona kerta-annoksen suuruuden ja aikatekijöiden vaikutuksista voidaan todeta seuraavaa:

- Kokonaishoitoajan pidentäminen säästää normaaliin kudosten akuutteja reaktioita, mutta ei vaikuta myöhäisten reaktioiden ilmenemiseen. Liian pitkä hoitoaika lisää kasvaimen uusiutumisen riskiä.
- Myöhäisten reaktioiden ilmenemiseen vaikuttaa vain fraktiokoko, siinä missä akuutteihin reaktioihin vaikuttaa fraktiokoon lisäksi kokonaishoitoaika.
- Liian lyhyt fraktioiden välinen aika estää subletaalien vaurioiden täydellisen korjautumisen. Hitaasti reagoivissa kudoksissa täydellistä korjautumista ei tapahdu.

5.6 Fraktiointimalleja

Standardi fraktiointimalli on yksi 2 Gy:n annos päivässä, viitenä päivänä viikossa usean viikon ajan. Kokonaisannokset ovat 60-70 Gy:n luokkaa. Malli on käytännöllinen toteutukseltaan ja hoitotuloksiltaan. Esimerkiksi Keski-Suomen keskussairaalassa annettavat eturauhasen sädehoidot toteutetaan tällä hetkellä standardifraktiointimallin mukaan kokonaisannoksen ollessa 72 Gy. Kokonaisannoksissa on kuitenkin kasvava trendi ja uusien ja tarkemmin sädeannoksen välittävien hoitotekniikoiden myötä eturauhasen hoidoissa puhutaan jo 80 Gy:n kokonaisannoksista [10, 11].

Hyperfraktioinnissa annetaan n. 15-20 % suurempi kokonaisannos kuin tavanomaisessa fraktiointimallissa hoidon kokonaisajan ollessa sama. Päivittäinen säteilyannos annetaan kahdessa tai kolmessa 2 Gy:tä pienemmässä osassa. Käytetyimmän mallin mukaan kerta-annos on luokkaa 1,1-1,2 Gy kahdesti päivässä [1]. Mallin tarkoitus on parantaa kasvaimen hoitovastetta normaaliin hoitoon nähden lisäämättä normaalien kudosten myöhäisiä reaktioita. Akuuttien normaalikudosvaurioiden riski saattaa lisääntyä hieman. Hyperfraktioinnissa hyödynnetään solujen siirtyminen solusyklin sädeherkkiin vaiheisiin ja solujen parantunut hapetus [1, 5].

Nopeutetun fraktioinnin idea on antaa sama kokonaisannos kuin tavanomaisessa hoidossa puolet lyhyemmässä ajassa. Käytännössä tätä ei voida toteuttaa akuuttien normaalikudosvaurioiden vuoksi. Toteutus tehdään joko pitämällä tauko hoitojen välillä tai pienentämällä kerta-annosta. Mallin tarkoitus on pienentää nopeasti kasvavissa kasvaimissa tapahtuvaa solujen uusiutumista [5].

Hypofraktioinnissa kerta-annosta kasvatetaan tavanomaisesta mallista jopa 5-6 Gy:n ja fraktioiden lukumäärää pienennetään. Hypofraktioinnin tavoite on parantaa kasvaimen hoitovastetta, mutta se lisää myöhäisten normaalikudosvaurioiden riskiä huomattavasti [1, 5]. Kuratiivisissa hoidoissa mallia ei tätä nykyä käytetä, joskin kiinnostus sitä kohtaan on kasvanut. Uusien sädehoidon tekniikoiden, kuten intensiteettimuokatun sädehoidon ja protonisädehoidon, myötä annosjakaumat ovat tarkentuneet pienentäen normaalien kudosten saamaa sädeannosta. Tämä voisi mahdollistaa suurempien kerta-annosten käytön normaalikudosten komplikaatioriskin kasvamatta [5].

5.7 Annosnopeuden vaikutus kudosten säteilyvasteeseen

Tärkeimpiä säteilyn biologisen vaikutuksen määrääviä tekijöitä on annosnopeus. Ulkoisessa sädehoidossa annosnopeus on tyypillisesti luokkaa 1-5 Gy/min ja yhden kerta-annoksen hoitoon kuluu aikaa alle kaksi minuuttia [1]. Tässä ajassa biologiset efektit eivät ehdi vielä käynnistymään. Annosnopeuden pienentäminen ja sädetysajan pidentäminen johtaa siihen, että säteilyherkkyyteen vaikuttavat tekijät ehtivät käynnistymään sädetyksen aikana ja säteilyannoksen biologinen vaste heikkenee. Vasteen heikkeneminen johtuu pääasiassa subletaalien vaurioiden korjautumisesta pitkän säteilyaltistuksen aikana korjausprosessin nopeuden takia. Yleisesti ottaen annosnopeuden laskeminen pienentää hoitovastetta ja suurentaminen puolestaan saa aikaan enemmän toksisia vaikutuksia. Annosnopeuden vaikutus hoitovasteeseen korostuu sisäisessä sädehoidossa, jossa sädetysajat ovat pitkiä verrattuna ulkoiseen sädehoitoon ja annosnopeudet vaihtelevat muutamasta cGy/h useisiin kymmeneen Gy/h [1, 5].

Uudet sädehoitotekniikat, kuten IMRT, välittävät säteilyannoksen kudoksiin tavanomaista 3D-CRT-tekniikkaa tarkemmin. Tämä toteutuu monimutkaisten sädehoitokenttien avulla, jotka menetelmästä riippuen nostavat yhden kerta-annoksen antamiseen kuluvaan aikaan, jolloin keskimääräinen annosnopeus laskee. Joidenkin tutkimusten mukaan muutokset kudoksen biologisessa vasteessa voivat olla huomattavia, jos yhden kertafraktion antamiseen kuluva aika nousee 20-30 minuuttiin ja yli, ja tämä tulisi ottaa huomioon sädehoitoa suunniteltaessa [12, 13].

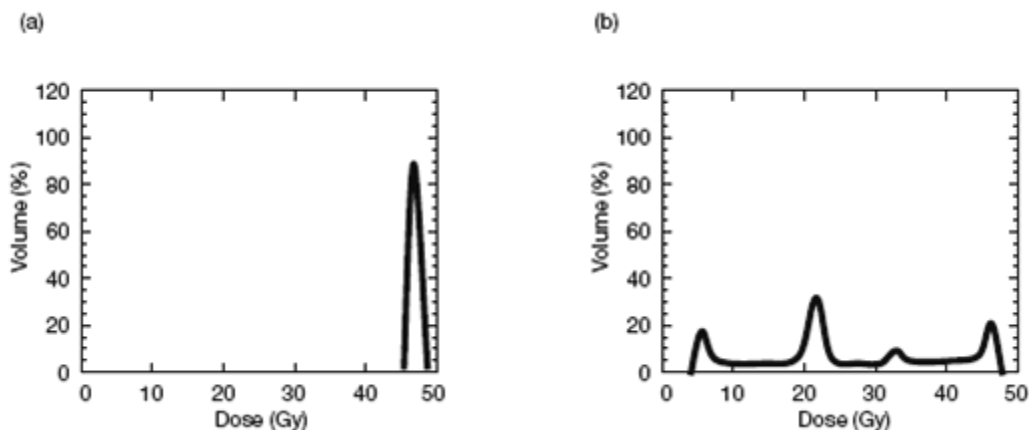
6 Annosvastekäyrät ja annossuunnitelmien vertailu

Sädehoidon annossuunnitelmia vertaillaan perinteisesti tarkastelemalla hoitoalueesta otettuihin TT-leikkeisiin lasketettuja annosjakaumia. Alueelle piirrettyjen isodoosikäyrien avulla nähdään annoksen tasaisuus ja mahdollisten kylmien ja kuumien pisteiden paikat. Suunnitelmien vertailuun käytetään myös annos-tilavuushistogrammeja, joiden avulla pystytään tarkastelemaan hoitoalueen tai riskielimien saamaa kokonaisannosta.

6.1 Annos-tilavuushistogrammit

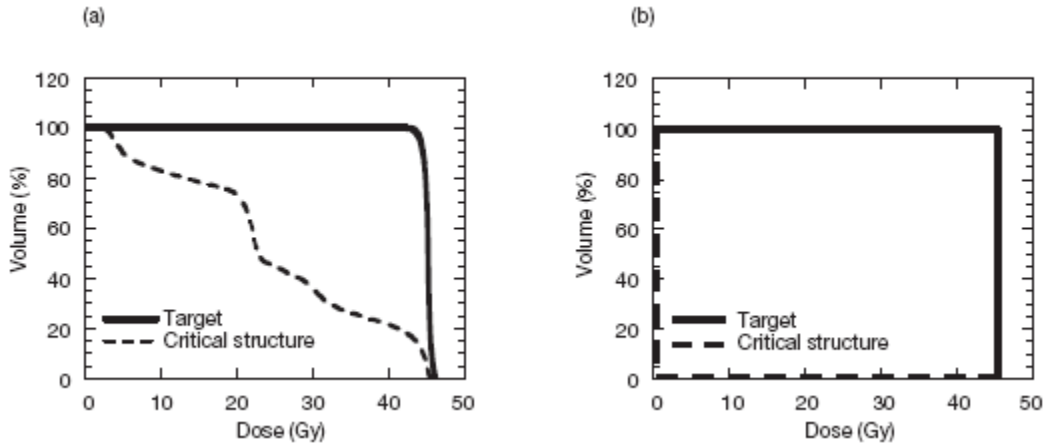
Annos-tilavuushistogrammi (DVH) esittää graafisesti kasvaimen ja vaarassa olevien normaalielinten sädehoidon annossuunnitelman perusteella saaman säteilyannoksen. Yleisesti ottaen se esittää kuinka annos jakautuu mielenkiinnon kohteena olevaan tilavuuteen. DVH:n vaaka-akselilla esitetään annos ja pystyakselilla tilavuus. Histogrammeissa tilavuus esitetään yleensä suhteellisesti prosentteina ja annos absoluuttisina Gy-arvoina. DVH-tyyppiä on kaksi kappaletta, differentiaalinen ja integraalinen. Integraalinen DVH tunnetaan paremmin nimellä kumulatiivinen annos-tilavuushistogrammi ja se on DVH-tyypeistä hyödyllisempi arvioitaessa annosjakaumia visuaalisesti. Annosjakaumien vertailun lisäksi DVH-dataa käytetään TCP- ja NTCP-laskelmien syöttödatana.

Differentiaalinen DVH muodostetaan summaamalla yhteen tilavuusalkiot, jotka ovat saaneet tiettyyn annosväliin tasavälisellä annosasteikolla kuuluvan annoksen ja esittämällä tilavuusalkioiden summat tasavälisen annosasteikon funktiona. Idealisessa tapauksessa 100 % kasvaimesta saa määrätyn kokonaisannoksen ja tämä näkyisi differentiaalisessa DVH:ssa määrättyä annosta vastaavana terävänä piikkinä. Käytännössä jakauma on kuitenkin levinnyt (kuva 12 (a)). Ideaalitilanteessa kriittisiin elimiin ei kohdistu annosta lainkaan ja tämä näkyisi piikkinä 0 Gy annoksen kohdalla. Käytännössä niihin kohdistuu epätasainen annosjakauma ja tämä näkyy differentiaalisessa DVH:ssa useana piikkinä pitkin annosjakaumaa (kuva 12 (b)).



Kuva 12. Differentiaalinen DVH kohdetilavuudelle (a) ja kriittiselle elimelle (b). Esimerkissä sädehoidon kohteena on eturauhanen ja kriittisenä elimenä peräsuoli [2].

Kumulatiivisessa annos-tilavuushistogrammissa lasketaan yhteen tilavuusalkiot, jotka saavat vähintään tietyn annoksen ja esitetään nämä tilavuudet annoksen funktiona. Koko kohdetilavuus saa aina vähintään 0 Gy annoksen ja täten kumulatiivisessa DVH:ssa 0 Gy:tä vastaa aina 100 % tilavuus. Idealisesti 100 % kohdealueesta saisi maksimiannoksen, jolloin vastaava kumulatiivinen DVH muistuttaisi laatikkoa (kuva 13 (b)). Vastaavasti riskielimet eivät saisi ollenkaan annosta, joka näkyisi piikkinä 0 Gy annoksen kohdalla (kuva 13 (b)). Käytännössä hoitoalueelle suunnattavat säteilykentät osuvat väkisin muihin kudoksiin ja tämä tekee mahdolliseksi riskielinten nolla-annoksen (kuva 13 (a)). Riskielinten varominen ja kudosten epähomogeenisuudet tekevät mahdolliseksi hoitoalueen säätämisen määrättyyn hoitoannokseen 100 %:sti (kuva 13 (a)). Annossuunnitelmien vertailussa käytetään kumulatiivisia histogrammeja, sillä niistä nähdään helposti tietyn annoksen saavan tilavuuden suuruus.

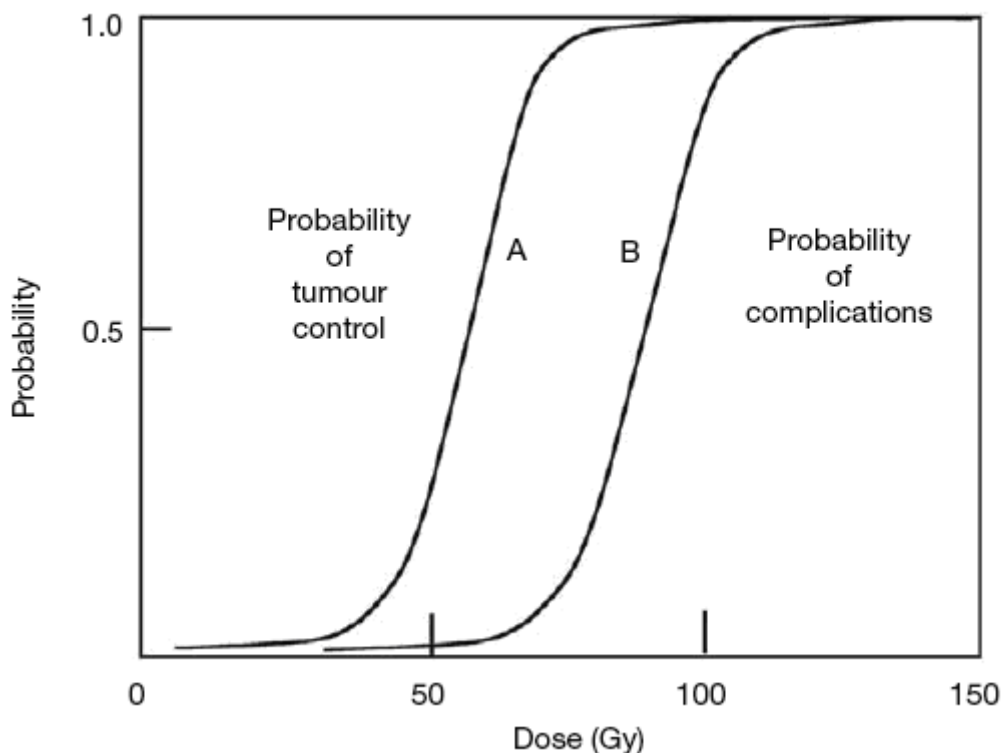


Kuva 13. Kumulatiivinen DVH kohdetilavuudelle ja riskielimelle käytännössä (a) ja ideaalisessa tilanteessa (b). Esimerkki edustaa samaa suunnitelmaa eturauhaselle ja peräsuolelle kuin kuvassa 11 [2].

Annos-tilavuushistogrammien avulla voidaan arvioida annosjakauman tasaisuutta ja mahdollisten kylmien tai kuumien pisteiden olemassaoloa. Kuumat ja kylmät pisteet tarkoittavat tilavuudeltaan pieniä alueita, jotka saavat verrattain suuren tai pienen annoksen. Annos-tilavuushistogrammien käyttöä rajoittaa kuitenkin niiden muodostamisessa tapahtuva paikkainformaation katoaminen. Niiden avulla ei voida päätellä missä päin tutkittavaa elintä kylmä tai kuuma piste sijaitsee, tai onko tällaisia pisteitä yksi vai useampia toisistaan erillään olevia. Täten DVH:ita ei voida käyttää ainoana työvälineenä päätettäessä käytettävää annossuunnitelmaa [14].

6.2 Annos-vastemallit

Annos-vastemallien tavoite on kuvata säteilyn kudokselle aiheuttaman biologisen reaktion todennäköisyyttä annoksen funktiona. Kasvainvastetta ja normaalikudosvastetta kuvaamaan on kehitetty erilaisia annos-vastefunktioita, jotka perustuvat havaittuihin biologisiin muutoksiin, paranemiseen ja vaurioihin, sekä myös säteilybiologisiin teorioihin. Kasvain- ja normaalikudosvasteen ero toimii perustana määriteltäessä käytettävää sädehoitoannosta. Peruseriaatteena on säteilyttää kasvainta riittävän suurella annoksella sen tuhoamiseksi, mutta kuitenkin siten, että kasvainta ympäröivien normaalien kudosten ja elinten annos pysyy hyväksyttävien normaalikudosvaurioiden rajoissa. Periaate voidaan kuvata sigmoidisten annos-vastekäyrien avulla (kuva 14). Kasvaimen ja terveen kudoksen annosvastetta kuvataan termeillä TCP (tumor control probability) ja NTCP (normal tissue complication probability). Nostamalla kasvaimen saamaa annosta kasvaimen tuhoutumisen todennäköisyys (TCP) kasvaa, mutta samalla kasvaa myös kriittisten elinten komplikaatioiden todennäköisyys. Normaalikudosten komplikaatoriski on sädehoitoa rajoittava tekijä, jonka mukaan joudutaan tekemään kompromissejä hoitoalueen saaman annoksen suhteen. Optimiannoksessa D_{opt} saavutetaan maksimi TCP:lle välttäen normaalikudosten komplikaatiot.



Kuva 14. Annos-vastekäyrät kasvaimelle (A) ja riskielimelle (B). Optimaalinen sädehoitotekniikka on sellainen, joka maksimoi TCP:n ja samalla minimoi NTCP:n. Mitä kauempana toisistaan TCP- ja NTCP-käyrät ovat, sitä parempi on kasvaimen hoitovaste hyväksyttävien normaalikudoskomplikaatioiden rajoissa [2].

6.3 TCP

TCP kuvaa määritellyn kasvaimen alueen kaikkien kasvainsolujen tuhoutumisen todennäköisyyttä kasvaimelle annetun kokonaisannoksen funktiona. Kasvaimen oletetaan koostuvan toisistaan riippumattomista klonogeenisista soluista, jotka reagoivat säteilyyn itsenäisesti. Kasvaimen kontrolloimisen ehtona on kaikkien klonogeenisten solujen tappaminen, sillä teoriassa jo vain yksi eloonjäänyt kasvainsolu riittää syövän uusiutumiseen [7, 8].

TCP:n laskenta perustuu binomi- ja Poisson-statistiikkaan seuraavasti [7]: jos N on klonogeenisten solujen alkuperäinen määrä, niin todennäköisyys sille, että k klonogeenista solua N :stä selviää säteilyannoksesta d on

$$TCP(d) = \binom{N}{k} \cdot S^k (1-S)^{N-k}, \quad (11)$$

missä S on annoksesta riippuvan selviytymistodennäköisyyden odotusarvo, joka on lineaaris-neliöllisen mallin mukaan yhtälö (4). Kun N on suuri ja $N \cdot S$ vakio, yhtälö (11) approksimoituu Poisson-jakauman antamaan muotoon

$$TCP(d) \approx \frac{(N \cdot S)^k}{k!} e^{-N \cdot S}. \quad (12)$$

Kun tarkoituksena on tappaa kaikki klonogeeniset syöpäsolut, on $k = 0$, jolloin

$$TCP(d) \approx e^{-N \cdot S} = \exp(N \exp(-\alpha d - \beta d^2)), \quad (13)$$

missä α ja β ovat lineaaris-neliöllisen mallin parametreja.

Klonogeenisten solujen määrä N riippuu kasvaimen tilavuudesta V ja klonogeenisten solujen tiheydestä ρ_c siten, että

$$N = \rho_c V. \quad (14)$$

Epätasaiselle annosjakaumalle $\{D_j, v_j\}$, missä kasvaimen j :s tilavuusalkio v_j saa n :ssä annosfraktiossa d_j kokonaisannoksen D_j ($D_j = n \cdot d_j$), ja epätasaiselle klonogeenisten solujen tiheydelle ρ_c tilavuusalkiota v_j vastaava TCP on solujen proliferaatioon liittyvä aikatekijä huomioon ottaen [15]

$$TCP(\alpha_i, \beta_i, D_j, v_j) = \exp \left[-\rho_c v_j \exp \left(-\alpha_i D_j \left(1 + \frac{d_j}{\alpha_i / \beta_i} \right) + \gamma(T - T_k) \right) \right], \quad (15)$$

missä $\rho_c v_j$ antaa tilavuusalkion v_j klonogeenisten solujen määrän ennen sädetystä ja $\gamma = \ln 2 / T_d$. T_d on klonogeenisten solujen keskimääräinen kahdentumisaika, T on kokonaishoitoaika ja T_k on hoidon aloituksesta proliferaation alkamiseen kulunut aika. Alaindeksillä i sädeherkkyysparametreissa viitataan yksilön sädeherkkyyteen.

Kokonainen kasvain muodostuu tilavuusalkioista v_j , joten kasvaimen TCP on sen tilavuusalkioiden TCP:iden tulo [8, 15]

$$TCP(\alpha_i, \beta_i) = \prod_j TCP(\alpha_i, \beta_i, D_j, v_j) \quad (16)$$

Potilasryhmän sisällä tapahtuva variaatio kasvaimen sädeherkkyudessa voidaan ottaa huomioon käyttämällä säteilyparametrien keskiarvoa [7, 8, 15]. Potilasryhmää g_i vastaavan sädeherkkyysparametrin α_i voidaan olettaa noudattavan normaalijakaumaa, jota kuvaa keskiarvo $\bar{\alpha}$ ja keskihajonta σ_α . Tällöin väestön heterogeenisen säteilyherkkyiden huomioon ottava TCP:n odotusarvo saadaan yhtälöstä

$$TCP = \sum_i g_i(\sigma_\alpha) \cdot TCP(\alpha_i, \beta_i), \quad (17)$$

missä $\sum_i g_i = 1$ ja

$$g_i(\sigma_\alpha) \propto \left(\frac{1}{\sigma_\alpha \cdot \sqrt{2\pi}} \right) \exp \left[\frac{-(\alpha_i - \bar{\alpha})^2}{2\sigma_\alpha^2} \right]. \quad (18)$$

Sädeherkkyysparametrin β annetaan vaihdella siten, että parametrien suhde α/β on aina vakio [15]. TCP-laskuja varten tarvitaan annossuunnitelman annos-tilavuus-data, joka saadaan annossuunnitteluohjelmistolla lasketusta annos-tilavuushistogrammista. Muita vaadittavia tietoja ovat tarkasteltavan kudostyyppin α/β -arvo, T_d , T_k , ρ_c , $\bar{\alpha}$ ja σ_α .

6.4 NTCP

NTCP-malleilla pyritään määrittämään sädehoidon aiheuttamien kriittisten elinten komplikaatioiden todennäköisyys. Eri kudostyypeillä on erilainen vaste säteilylle ja niissä havaittavat vauriot poikkeavat kudostyyppistä riippuen. NTCP on siis erilainen eri elimille ja tarkasteltavan kohteena oleville komplikaatioille. Valittu komplikaatio, ns. end point, jonka mukaan NTCP:tä tarkastellaan, vaikuttaa komplikaatoriskin annos-vastekäyrän parametrien valintaan. Eri kudokset sietävät säteilyä eri tavoin ja normaalikudosten toleranssiannokset tulee ottaa huomioon. Toleranssiannoksella tarkoitetaan annosta, jonka saatuaan elimellä on tietyn suuruinen todennäköisyys tiettyyn komplikaatioon määrättyssä ajassa. Normaalien kudosten säteilyvastetta kuvataan usein toleranssiannoksilla TD 5/5 (5 % komplikaatiotodennäköisyys 5 vuoden kuluessa sädetyksestä) ja TD 50/5 (50 % komplikaatiotodennäköisyys 5 vuoden kuluessa sädetyksestä) [16]. Normaalikudoksien komplikaatoriskin laskennassa täytyy ottaa huomioon myös sädetetty tilavuus, sillä se vaikuttaa normaalikudoksen annosvasteeseen [7, 16].

6.4.1 Tilavuusefekti

Sädetetyn tilavuuden vaikutusta normaalikudoksen vasteeseen kutsutaan tilavuusefektiksi. Jos sama annos annetaan pienemmälle tilavuudelle, havaittuja komplikaatioita on vähemmän, tai korkeintaan saman verran kuin isomman tilavuuden tapauksessa [1]. Tilavuusefektin vaikutus annosvasteeseen riippuu kudoksen rakenteesta. Normaalien kudosten voidaan ajatella muodostuvan itsenäisistä funktionaalisista alayksiköistä (FSU) ja elimen toiminta syntyy kaikkien alayksiköiden yhteisvaikutuksesta. FSU:t voivat rakentua rinnan tai sarjaan. Sarjamuotoista kudosta kuvaa se, että jo yhden FSU:n vaurioituminen vaikuttaa koko elimen toimintaan. Tällainen malli kudoksesta on ns. kriittinen elementti -malli. Tällaiselle kudokselle tilavuusefekti on pieni, sillä jo yhden FSU:n säteilyttäminen voi johtaa koko elimen toiminnan pettämiseen. Sarjamuotoisesta rakenteesta esimerkkinä on selkäydin [5]. Jos FSU:t ovat järjestäytyneet rinnan, täytyy tietyn osan alayksiköistä tai kaikkien alayksiköiden tuhoutua, jotta elimen toiminta vaurioituu. Tällainen malli tunnetaan kriittisen tilavuuden mallina. Syöpäkasvaimen voidaan ajatella muodostuvan rinnakkaisrakenteisista FSU-yksiköistä, sillä sen tuhoamiseksi vaaditaan jokaisen klonogeenisen syöpäsolun tuhoaminen. Normaaaleista kudoksista rinnakkaisen alayksiköiden rakenteen omaa esimerkiksi munuaiset ja keuhkot, jotka reagoivat koko tilavuudeltaan säteilyyn herkästi, mutta joita voi pieniltä alueilta hoitaa paljon suurillakin annoksilla [1, 5, 8].

6.4.2 Lyman-Kutcher-Burman -malli

Lyman-Kutcher-Burman (LKB) -mallin mukaan tasaisesti sädetetyn tilavuuden komplikaatiotodennäköisyyttä kuvaa yhtälö [7, 8, 17]

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t \exp\left(-\frac{x^2}{2}\right) dx, \quad (19)$$

missä

$$t = \frac{D - TD_{50}(v)}{m \cdot TD_{50}(v)}, \quad (20)$$

$$TD_{50}(v) = TD_{50}(1) \cdot v^{-n} \quad (21)$$

ja
$$v = \frac{V}{V_{ref}}. \quad (22)$$

Yhtälöissä esiintyvistä muuttujista $TD_{50}(v=1)$ kuvaa tasaisesti koko tilavuudeltaan sädetetyn elimen 50 % komplikaatoriskin toleranssiannosta, v on tasaisen säteilyannoksen D saanut elimen osatilavuus ja V_{ref} on referenssitilavuus. V_{ref} voi olla joko koko elin, tai osa siitä. Tilavuusefektia kuvataan yhtälöllä (21) ja tilavuusriippuvuuden määrää parametri n . Suuret parametrin n arvot viittaavat kudoksen rinnanmuotoiseen rakenteeseen ja pienet sarjamuotoiseen. Parametri m liittyy NTCP-käyrän jyrkkyyteen. Mallin avulla voidaan laskea komplikaatiotodennäköisyys mille tahansa kriittiselle elimelle, kun valitulle elimelle ja tarkasteltavaan vaurioon liittyvät parametrit m , n ja $TD_{50}(1)$ tunnetaan. Burman et al. [17] määritteli eri elimille ja eri vakavuusasteisille vaurioille Lymanin mallin parametriarvoja sovittamalla suorita Emami et al.:n [16] keräämään toleranssiannosdataan. Rancati et al. [21] sovittivat eri NTCP-malleja laajaan kliiniseen aineistoon tarkentaen aikaisemmin käytettyjä parametrejä.

6.4.2.1 Epätasaisen annosjakauman korjaus

LKB-malli pätee sillä oletuksella, että kriittisen elimen saama annosjakauma on homogeeninen. Käytännössä näin ei kuitenkaan ole. Mallia voidaan soveltaa epätasaisille annosjakaumille muokkaamalla niiden annos-tilavuushistogrammeja. Epätasaista annosjakaumaa kuvaa moniaskelinen DVH. Jos tällaisen (differentiaalisen) DVH:n jokainen tilavuusyksikkö ΔV_i , jota vastaa annos D_i , noudattaa samoja parametrejä kuin

koko elin, ne voidaan kompressoida tilavuuteen ΔV_{eff} , jota vastaa annos D_{max} käyttäen yhtälöä [18]

$$\Delta V_{eff,i} = \Delta V_i \left(\frac{D_i}{D_{max}} \right)^{1/n} . \quad (23)$$

Reduktio suoritetaan jokaiselle DVH:n tilavuusalkiolle, jolloin lopputuloksena on yksi alkio, jota vastaa annos D_{max} ja tilavuus

$$V_{eff} = \sum_i \left(\frac{D_i}{D_{max}} \right)^{1/n} \cdot \Delta V_i . \quad (24)$$

Tämä yhden alkion differentiaalinen DVH vastaa homogeenisen annosjakauman kumulatiivista DVH:ta, jossa koko tilavuus saa annoksen D_{max} .

6.4.2.2 Fraktiokoon korjaus

LKB-mallin käyttämät parametrit on usein johdettu toleranssiannoksista, jotka vastaavat tasaista 2 Gy fraktiointia. Niinpä myös parametrit soveltuvat vain tapauksiin, joissa riskielimen annosjakauma on tasainen jokaiselta 2 Gy:n fraktiolta. Käytännössä riskielimen spatiaalinen annosjakauma ei ole tasainen, eikä fraktiointina aina käytetä 2 Gy kertafraktioita. Fraktiokoon vaikutus voidaan ottaa huomioon muuntamalla alkuperäinen DVH vastaamaan 2 Gy-ekvivalenttia DVH:ta lineaaris-neliöllisen muunnoksen avulla [22] ennen kuin LKB-mallia sovelletaan. Muunnos saadaan soveltamalla alkuperäisen DVH:n jokaiseen annosväliin D_i yhtälöä

$$D_{std} = \frac{\left(\frac{\alpha}{\beta} + d_i \right)}{\left(\frac{\alpha}{\beta} + d_{std} \right)} D_i , \quad (25)$$

missä D_{std} on 2 Gy-ekvivalenttiannos, kun d_{std} on 2 Gy, d_i on i :nnen annosvälin todellinen fraktiokoko ja α/β on LQ-mallin säteilybiologinen parametri, joka valitaan riskielimen mukaan. Fraktiokoon muunnoksen vaikutus laskettuihin arvoihin riippuu käytetyn fraktioannoksen suuruudesta ja tilavuusefektiä kuvaavasta parametrinä n . Muunnoksen vaikutus näkyy parhaiten, kun kudoksen tilavuusriippuvuus on suuri, eli kun parametri n on suuri. Pienillä parametrin n arvoilla muunnoksen merkitys on vähäinen. Tämä nähdään yhtälöstä (24), johon fraktiomuunnetyt annokset sijoitetaan.

6.4.3 Suhteellinen sarjamuotoisuus -malli

Suhteellinen sarjamuotoisuus -mallissa (Relative Seriality, RS-malli) normaalikudosten sädevasteen tilavuusriippuvuutta kuvataan FSU-yksiköiden ”suhteellisella sarjamuotoisuudella”. Malli ottaa huomioon tilanteen, jossa kudosisäde on rakentunut sekä sarja-, että rinnanrakentuneista funktionaalisista alayksiköistä. RS-mallin mukaan normaalielimen komplikaatiotodennäköisyyttä kuvaa yhtälö [15, 31]

$$NTCP = \left[1 - \prod_{j=1}^k (1 - NTCP(D_j)^s)^{v_j} \right]^{1/s}, \quad (23)$$

missä

$$NTCP(D_j) = 2^{-\exp\left(e \cdot \gamma \cdot \left(1 - \frac{D_j}{D_{50}}\right)\right)}. \quad (24)$$

Yhtälö (23) kuvaa koko elimen säteilyvastetta mielivaltaiselle annosjakaumalle $\{D_j, v_j\}$, missä v_j kuvaa osatilavuutta ja D_j osatilavuuden saamaa homogeenista annosta. Parametri k on elimen tilavuusalkioiden lukumäärä, s on relative seriality -parametri, joka kuvaa elimen sisäistä järjestystä (suhteellista sarjamuotoisuutta), γ on annosvastesuhteen normalisoitu kulmakerroin ja D_{50} 50 % komplikaatoriskiä vastaava tasainen annos. Parametrin s pienet arvot viittaavat kudoksen sarjamuotoisuuteen siinä missä suuret arvot rinnanmuotoisuuteen. Fraktiokoon vaikutus voidaan ottaa huomioon samalla tavoin kuin LKB-mallin tapauksessa.

6.5 UTCP

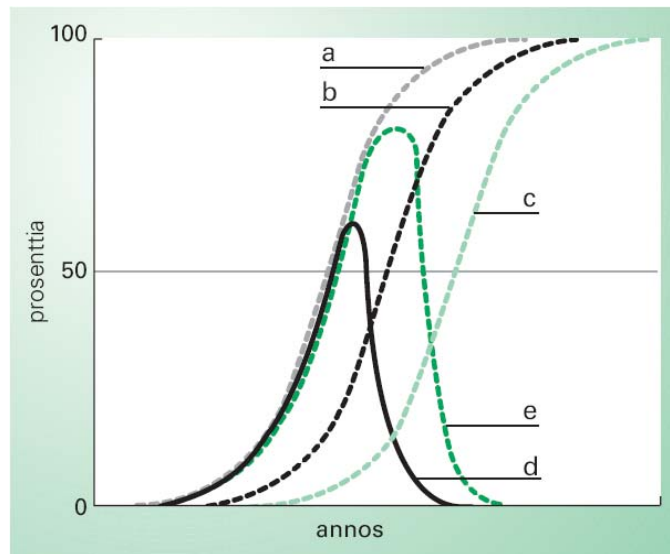
TCP- ja NTCP- mallien avulla voidaan määrittää ns. komplikaatiottoman kasvaimen hallinnan todennäköisyys, UTCP (uncomplicated tumor control probability), kokonaisannoksen funktiona. UTCP määritellään seuraavasti [8, 15]:

$$UTCP = TCP(1 - NTCP_{tot}). \quad (25)$$

Yhtälö (25) pätee sillä oletuksella, että TCP ja NTCP ovat toisistaan riippumattomia [8]. $NTCP_{tot}$ viittaa kaikkiin vaarassa oleviin normaalikudoselimiin ja ne voidaan ottaa laskelmissa huomioon yhtälön (26) mukaisesti:

$$UTCP = TCP \cdot \prod_{f=1}^n (1 - NTCP_f). \quad (26)$$

Alaindeksi f viittaa kriittiseen elimeen ja n on kriittisten elinten lukumäärä. UTCP-käyrän maksimi on kasvaimen tuhon ja kriittisten elinten komplikaatiriskin suhteen annosoptimissa (kuva 15). Jos vastaavat NTCP-arvot ovat kuitenkin liian korkeita, ei optimiannosta voida soveltaa käytännössä [7].



Kuva 15. Annosvastekäyriä. Käyrä (a) kuvaa TCP:tä, (b) NTCP:tä normaalilla kenttäjärjestelyllä, (c) NTCP:tä optimoidulla kenttäjärjestelyllä, (d) UTCP:tä normaalilla kenttäjärjestelyllä ja (e) UTCP:tä optimoidulla kenttäjärjestelyllä [3].

7 Sädehoidon suunnittelu

7.1 Annossuunnittelu

Nykyaikainen 3-ulotteinen sädehoidon annossuunnittelu (3D-CRT) tehdään annossuunnitteluohjelmiston avulla hyödyntäen potilaasta kuvattua tietokonetomografiakuvapakkaa. Tietokonetomografiakuvatusta alueesta voidaan rekonstruoida digitaalisesti kuvaleikkeet halutussa tasossa ja potilaan elimistöä voidaan tarkastella ohut leikekuva kerrallaan. Transversaalileikkeisiin piirretään hoitoalueen ja kriittisten elinten ääriiviivat. Ääriviivojen piirtäminen mahdollistaa eri elimien ja hoitoalueen annosjakauman tarkastelun annostilavuushistogrammien avulla. Kun piirretyt leikkeet kootaan, voidaan tarkastella 3-ulotteista rekonstruktiokuva, josta erottuvat mielenkiinnon kohteena olevat alueet. Transversaalileikkeitä tarkastellaan hoitoalueelta ja potilaan anatomian sekä hoitokohteen perusteella määrätään sädehoitokenttien määrä, sijainti ja suunta, käytettävän säteilyn laatu ja energia ja mahdollisten annosta tasaavien kiilojen tarve. Hoitoaluetta voidaan tarkastella myös sädehoitokentän keilanäkymän avulla, jonka avulla voidaan määrittellä metalliseksisen moniliuskarajoittimen tai muiden suojien muoto minimoiden hoitoalueen ulkopuolelle hoitokentän suunnassa joutuva säteily. Kenttien asettelussa pyritään välttämään kriittisten elinten tai alueiden joutumista sädehoitokenttään.

Kun kentät ja mahdolliset suojat on aseteltu leikekuviin, syötetään ohjelmistolle tieto käytettävästä säteilyannoksesta sekä fraktioinnista ja annetaan koneen laskea suunnitelman perusteella hoitoalueelle syntyvä annosjakauma. Ohjelmistot käyttävät laskennassa erilaisia algoritmeja, jotka mallintavat säteilyn väliaineessa synnyttämiä fysikaalisia vaikutuksia. Väliaineen elektronitiheydestä tarvittava tieto saadaan tietokonetomografian perusteella. Annosjakauma visualisoidaan kuvaleikkeisiin värien avulla ja sitä voidaan tarkastella leike kerrallaan. Leikkeisiin voidaan määrittellä eri annostasoja kuvaavia isodoosikäyriä, joiden perusteella voidaan tarkastella annosjakauman tasaisuutta hoitoalueella ja kriittisten elimien alueella. Säteilytettävä alue, jolta annosjakauma halutaan tietää, on jaettu pieniksi tilavuusalkioiksi, vokseleiksi, joiden x-, y- ja z-dimensiot on määritelty ennen laskennan aloitusta. Vokseleiden dimensiot ovat parin millimetrin luokkaa. Piirtämällä rajatuille alueille voidaan laskea annos-tilavuushistogrammit, jotka muodostetaan vokseleiden annosinformaation perusteella.

7.2 Hoitoalueen ja kriittisten elinten määrittely

Sädehoidon kohdealueen tilavuudet rajataan annossuunnittelua varten. Kohdealueen eri tilavuuksia kuvataan termeillä GTV (gross tumour volume), CTV (clinical target volume), ITV (internal target volume) ja PTV (planning target volume). Termit määritellään seuraavasti [2, 3, 7]:

GTV kuvaa makroskooppisen kasvaimen aluetta, jossa on kuvausmenetelmin ja tunnustellen havaittavissa pahanlaatuista kasvainkudosta.

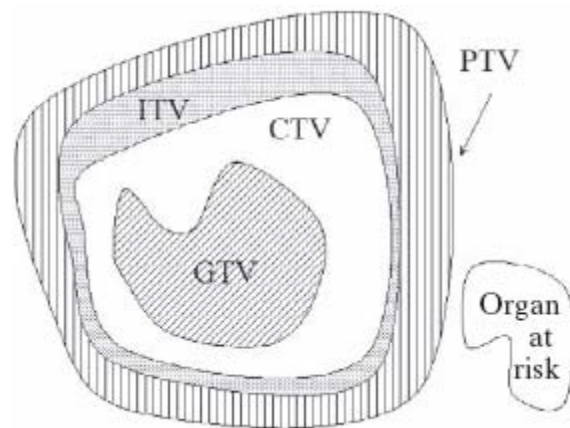
CTV tarkoittaa kliinistä kohdealuetta, joka sisältää kaikki kudokset, jotka on tarkoitus tuhota. CTV:hen kuuluu makroskooppisen kasvaimen lisäksi mahdollisen mikroskooppisen leviämisen alue.

ITV määrittelee sisäisen kohdealueen, joka sisältää kliinisen kohdealueen ja pyrkii ottamaan huomioon potilaan sisäisten elinten ja kudosten liikkeen sekä niiden koon ja muodon muutokset. Elinten ja kudosten liike otetaan huomioon lisäämällä CTV:n ympärille sopiva marginaali. Joidenkin suositusten mukaan kohdealueen DVH:t tulisi laskea tältä alueelta [3].

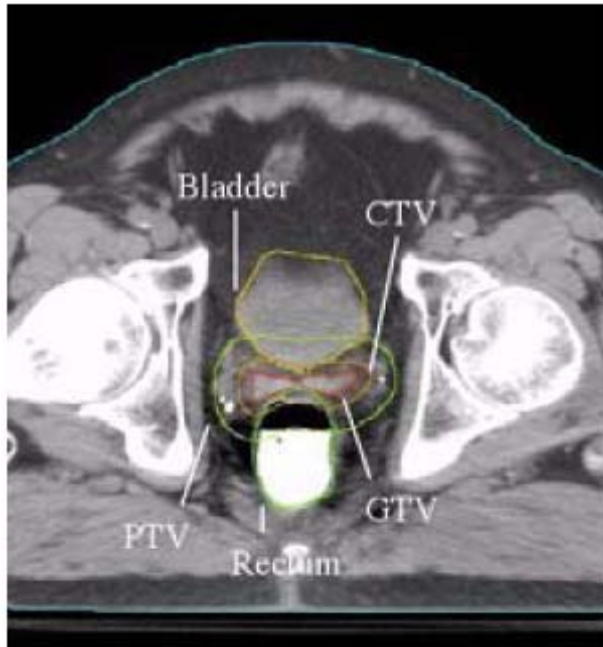
PTV, eli suunnittelualue, määritellään geometrisesti. Sen määrittelyssä otetaan huomioon kaikki mahdolliset geometriset epätarkkuudet ja muutokset, jotka voivat tapahtua säteilykenttien ja kliinisen kohdealueen välillä. PTV:n tarkoitus on varmistaa, että kliininen kohdealue saa sille määrätyn annoksen. Kuva 16 esittää kohdealueen tilavuutta kuvaavien alueiden keskinäiset suhteet.

Edellä kuvailtujen termien lisäksi kohdealuetta kuvaamaan on esitetty niin sanottu biologinen kohdealue, BTV (biological target volume), joka kuvaa kasvainkudoksen aineenvaihduntaa, fysiologiaa ja molekyylibiologiaa. BTV-alueen määrittely tapahtuu SPECT-, PET- ja MRI-kuvaustekniikoiden avulla. Biologista kuvantamista ei vielä toistaiseksi kuitenkaan käytetä sädehoidon suunnittelussa [7].

Kohdealueen lisäksi annossuunnittelua varten potilaasta otettuihin TT-leikkeisiin rajataan riskielimet, OAR (organs at risk). Riskielimet ovat kohdealueen välittömässä läheisyydessä olevia anatomisia rakenteita, joilla on tärkeitä toiminnallisia ominaisuuksia. Ne tulee ottaa huomioon annossuunnittelussa säteilyn niille aiheuttaman komplikaatioriskin vuoksi. Eturauhassyövän tapauksessa pääasialliset riskielimet ovat peräsuoli ja virtsarakko (kuva 17). Riskielinten saamaa annosjakaumaa voidaan tarkastella leikekuvista, tai annos-tilavuushistogrammeista.



Kuva 16. Sädehoidon kohdealueet GTV, CTV, ITV, PTV ja riskielin (organ at risk) [2].



Kuva 17. Tietokonetomografialeikkeeseen piirretyt GTV-, CTV- ja PTV-alueiden, sekä riskielinten (peräsuoli ja rakko) ääriveriivat eturauhasen sädehoitosuunnitelmassa [2].

KOKEELLINEN OSIO

8 TCP- ja NTCP-mallien soveltaminen eturauhassyövän annossuunnitelmien vertailussa

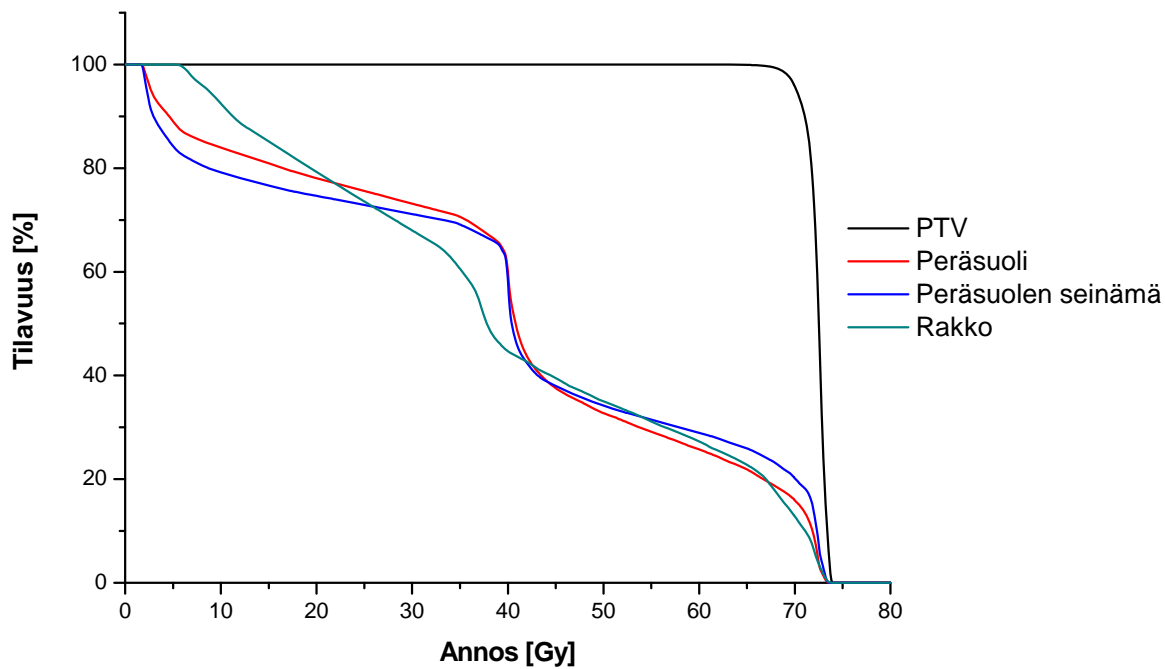
Työn käytännöllisessä osiossa tutkitaan säteilybiologisten annosvastemallien käyttämistä mahdollisena apuvälineenä annossuunnitelmien vertailussa. Annossuunnitelmissa kasvaimelle ja riskielimille laskettujen annosjakaumien perusteella lasketaan kasvainta vastaava TCP-arvo ja riskielimiä vastaavat NTCP-arvot. Säteilybiologisten parametrien ja laskentamallien vaikutusta tuloksiin tarkastellaan. TCP- ja NTCP-laskelmien tuloksia vertaillaan DVH-käyriin annosjakauman vaikutusten havainnoillistamiseksi.

8.1 Kliininen tutkimusaineisto

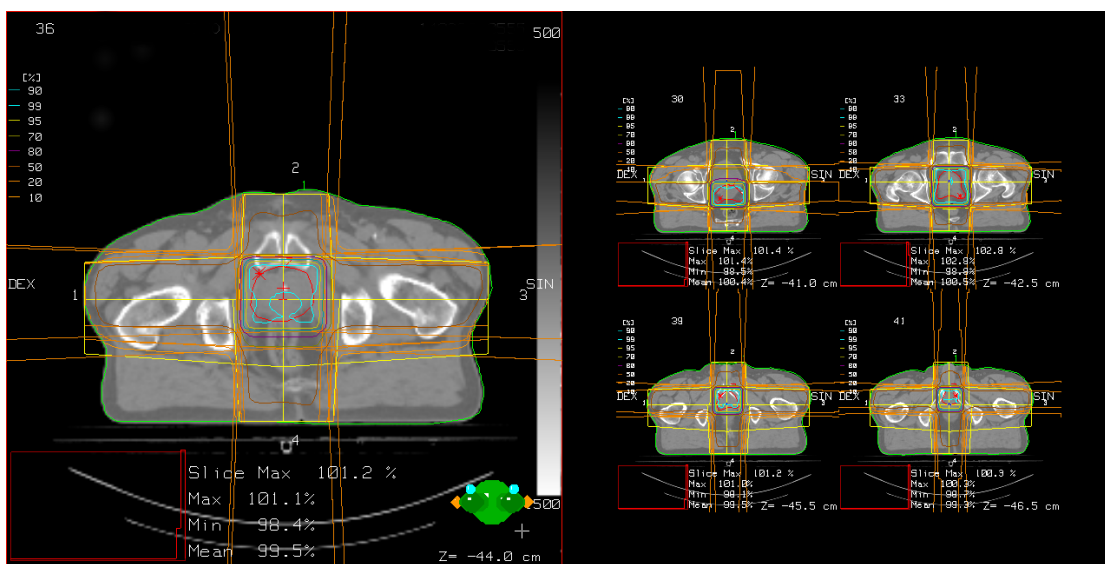
Tutkimusaineisto koostuu 15:stä Keski-Suomen keskussairaalassa hoidetusta eturauhassyöpöpotilaasta. Potilaiden sädehoitoa varten tehdyistä annossuunnitelmista saadaan DVH-data, jota käytetään syöttötietona säteilybiologisia vaikutuksia mallintaville yhtälöille. Annossuunnitelmissa DVH:t on laskettu hoitoalueelle (PTV) ja riskielimille, joita ovat virtsarakko, peräsuoli ja peräsuolen seinämä (kuva 18). Peräsuolen seinämä on varsinaisesti se osa peräsuolta, jossa mahdolliset vauriot tapahtuvat.

Potilaat on hoidettu ja annossuunnitelmat laskettu isosentrisellä neljän sädehoitokentän tekniikalla, jossa kentät on asetettu tulemaan potilaan edestä, takaa ja sivuilta isosentrin sijaitessa hoitoalueella (kuva 19). Kohdealueelle määrättyä kokonaisannoksena on käytetty 72 Gy:tä. Fraktiointi on suoritettu 36:nä 2 Gy:n kertafraktiona, yksi fraktio päivässä, viitenä päivänä viikossa ilman taukoja.

Hoitojen annossuunnitelmat on tehty Cadplan-suunnitteluohjelmistolla (versio 6.2.7). Laskentaan on käytetty Pencil beam -algoritmiä ja annoshilan dimensioina on käytetty 2,5 mm x 2,5 mm x-y -suunnassa (transversaalitaso) ja 5 mm z-suunnassa. Annos-tilavuushistogrammien annosvälit ovat 0,1 Gy välein ja ne on laskettu alueelta 0-80 Gy. Jokaista annosväliä vastaa tilavuusalkio, joka on laskettu DVH:n tyypistä (differentiaalinen tai kumulatiivinen) riippuvalla tavalla. Yhtä aluetta (PTV tai jokin riskielimistä) kuvaavassa DVH:ssa on siis 800 datapisteparia, joita käytetään syöttötietona TCP- ja NTCP-laskuille. DVH-dataa käytetään myös kumulatiivisten histogrammien piirtämiseen tilavuusefektien visuaalista tarkastelua varten.



Kuva 18. Potilaan 1 kumulatiiviset DVH-käyrät PTV:lle, peräsuolelle, peräsuolen seinämälle ja virtsarakolle.



Kuva 19. Neljän kentän annossuunnitelma eturauhassyövän sädehoitoon.

8.2 Bioplan-ohjelma

TCP- ja NTCP-laskelmat suoritetaan sädehoitosuunnitelmien säteilybiologiseen vertailuun suunnitellulla Bioplan-ohjelmalla [15]. Syöttötietona käytetään potilasmateriaalista saatua DVH-dataa.

8.2.1 Kumulatiivinen DVH Bioplan-tiedostoksi

Bioplan käsittelee annos-tilavuus-dataa ASCII-formaatissa. Bioplan-tiedosto koostuu otsakkeesta ja differentiaalisesta DVH-datasta (dDVH). Otsakkeeseen sisältyy potilaan ja elimen tunnistetiedot, annoksen normalisaatioarvo (%), annoslaskentaresoluutio (x, y ja z), elimen absoluuttinen tilavuus (cm³), määrätty kokonaisannos (Gy) ja minimi-, maksimi- ja keskimääräinen annos (Gy). Laskelmissa tarvittava tieto koostuu dDVH-datasta, elimen tai kasvaimen absoluuttisesta tilavuudesta ja määrätystä kokonaisannoksesta. Laskentaan Bioplan käyttää annosvälien keskusarvoa. Ohjelman avulla voidaan kääntää joidenkin annossuunnitteluohjelmistojen tuottama data suoraan Bioplan-formaattiin. Jos Bioplan ei tue annossuunnitteluohjelmiston DVH-tiedostomuotoa, ohjelmassa on toiminto (transfer CUMULATIVE-BIOPLAN), jonka avulla data voidaan kääntää Bioplan-formaattiin ”manuaalisesti”. Kääntö tapahtuu syöttämällä ohjelmalle kumulatiivinen DVH-data ASCII-muodossa. DVH-tiedoston tulee sisältää vain annosdata (Gy-arvoina) ja vastaava tilavuusdata (cm³-arvoina) sarakkeina vastaavassa järjestyksessä. Ohjelma kysyy automaattisesti muut tarvittavat tiedot.

8.2.2 Bioplanin laskentamallit

TCP-laskennassa Bioplan käyttää Poisson-mallia, joka on kuvailtu kappaleessa 6.3. TCP-arvo saadaan yhtälöstä (17). Kasvainsolujen uusiutumiseen liittyvät aikatekijät voidaan ottaa huomioon, tai jättää huomiotta TCP-laskennassa. NTCP-laskentaan Bioplanissa on kaksi eri mallia, LKB-malli ja RS-malli, joista ensin mainittu on kuvailtu kappaleessa 6.4.2 ja jälkimmäinen kappaleessa 6.4.3. Bioplan ottaa huomioon epätasaiset annosjakaumat ja muuntaa ne vastaamaan ekvivalenttia tasaista annosta efektiivisen tilavuusmenetelmän avulla (yhtälö 24). Laskennassa voidaan valita käytetäänkö fraktiokoon korjausta vai ei. Fraktiokoon korjaus tapahtuu lineaaris-neliöllisen DVH-muunnoksen avulla (yhtälö 25).

Bioplan sisältää parametrikirjaston, josta voidaan valita laskentamalleissa tarvittavat parametrit joillekin elimille ja vaurioille. Käyttäjä voi valita käytettävät parametrit myös itse.

9 Laskelmien suoritus ja tulosten analysointi

Annossuunnitelmista saatu DVH-data muunnettiin Bioplan-formaattiin transfer CUMULATIVE-BIOPLAN -toiminnon avulla, sillä ohjelma ei tukenut formaattia, jossa DVH:t olivat. Bioplan-formaatissa olevaa DVH-dataa voitiin sitten käyttää syöttödatana laskelmia varten. Laskenta tapahtui yksinkertaisesti valitsemalla tutkittavan elimen tai alueen DVH-tiedosto syöttödataksi ja valitsemalla sille sopivat käytettävän laskentamallin parametrit (kuva 20). Parametrien valinnan jälkeen ohjelma laski TCP-, tai NTCP-arvoja valitun laskentamallin mukaan. NTCP-laskennassa fraktiokoon korjaus tehtiin syöttämällä Bioplanille kyseessä olevaa kudostyyppiä vastaava α/β -arvo ja sädehoidon fraktioiden lukumäärä. Bioplan ehdottaa korjauksen tekemistä laskentamallin valinnan jälkeen.

The screenshot shows a software window titled "Biological parameters for the tumour" with a yellow background. The window contains several input fields and a radio button. The parameters are as follows:

Parameter	Value
Organ	prostate
Radiosensitivity (alpha, Gy E-01)	0.292
SD of alpha	0.07
alpha/beta ratio (Gy)	10
Clonogenic cell density (cc E-01)	1000000
Number of points sampling the gaussian	100
Number of fractions	36
Temporal factor	<input checked="" type="radio"/>
Doubling time (days)	5
Total treatment time - time when proliferation starts (days)	45

At the bottom of the window, there are two buttons: "O.K." and "CANCEL".

Kuva 20. Parametrien valinta kasvaimelle TCP-laskuja varten.

9.1 TCP-laskut ja tulokset

TCP-arvot laskettiin kaikille 15:lle PTV-alueelle käyttäen ohjelman tarjoamia parametrejä. TCP-laskennan vaatimat parametrit olivat kudokselle ominainen α/β , väestön keskiarvoinen $\bar{\alpha}$ (jolle jatkossa käytetään merkintää α) ja siihen liittyvä keskihajonta σ_α ja oletettu klonogeenisten solujen tiheys ρ_c . Repopulaatioon liittyvä aikatekijä ja siihen liittyvät parametrit voitiin jättää huomioimatta, sillä eturauhaskarsinooma on hyvin hitaasti proliferoituva [23, 24]. Normaalijakauman otoksena laskuissa käytettiin Bioplanin oletuksena tarjoamaa arvoa 100. Fraktiolukuna käytettiin annossuunnitelmien laskuissa ja todellisissa hoidoissa käytettyä arvoa 36. Eturauhaskarsinoomaa kuvaavat laskuissa käytetyt parametriarvot olivat $\rho_c = 10^7 \text{ cm}^{-3}$, $\alpha = 0,292 \text{ Gy}^{-1}$ ja $\sigma_\alpha = 0,07 \text{ Gy}^{-1}$ [25]. Bioplan tarjoaa eturauhaskarsinoomalle nämä parametrit oletuksena ja ne pidettiin vakioina kaikissa TCP-laskuissa. Eturauhaskarsinoomaa on perinteisesti pidetty varhain reagoivana kudoksena, jolle on käytetty α/β -arvoa 10 Gy. Uusimpien arvioiden [26, 27, 28, 29] mukaan α/β -arvo olisi kuitenkin luokkaa 1-3 Gy, joka viittaa myöhäisreagoivaan kudokseen. α/β -arvon vaikutusta TCP-arvoon kokeiltiin käyttäen laskuissa α/β -arvoa 10 Gy ja 3 Gy. Bioplanissa parametrin β arvo se riippuu valituista parametrien α ja α/β arvoista. TCP-laskujen tulokset esitetään taulukossa 4. Eri parametreillä saatujen tulosten vertailua varten laskettiin molempien mallien antamien TCP-arvojen keskiarvot ja keskivirheet.

Taulukko 4. PTV-alueen annosjakauman perusteella lasketut TCP-arvot α/β -suhteen arvoilla 3 Gy ja 10 Gy ja keskimääräinen PTV-alueelle absorpoitunut annos.

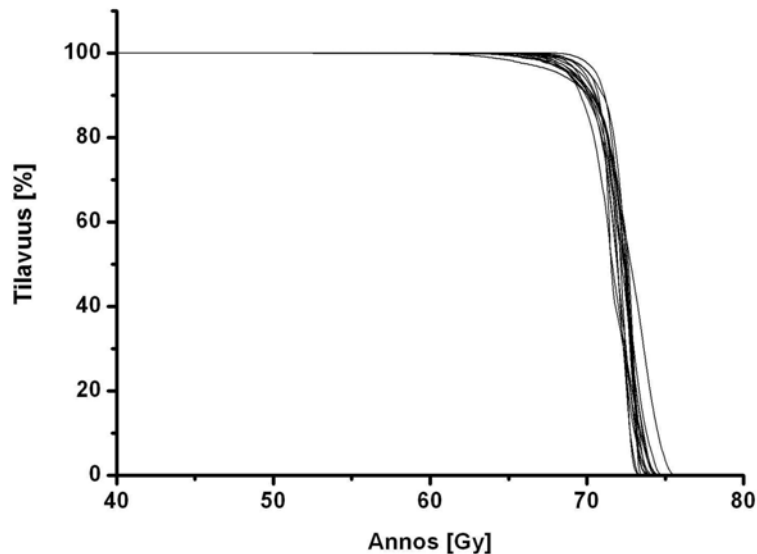
Potilas	TCP (%) $\alpha/\beta = 3 \text{ Gy}$	TCP(%) $\alpha/\beta = 10 \text{ Gy}$	Keskimääräinen absorpoitunut annos (Gy)
1	97,2	76,6	72,3
2	97,2	76,2	72,3
3	97,8	79,4	72,2
4	96,3	73,8	71,7
5	97,5	78,5	72,1
6	96,0	72,7	71,8
7	95,9	72,2	71,7
8	97,2	77,9	71,9
9	96,9	75,9	71,6
10	97,7	78,6	71,9
11	97,0	76,2	72,6
12	97,4	77,9	72,1
13	97,1	76,6	72,2
14	96,7	75,9	72,0
15	97,1	76,5	71,8
Keskiarvo	97,00	76,3	72,02
Keskivirhe	0,15	0,6	0,08

9.2 TCP-tulosten arviointi

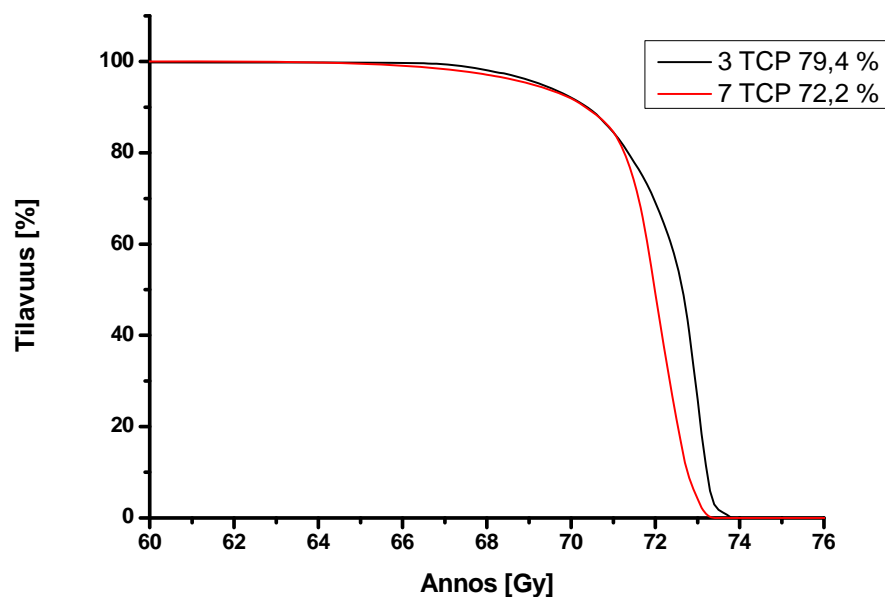
Potilaille lasketut TCP-arvot ovat taulukossa 4. Käytettäessä α/β -arvoa 10 Gy tulokset jakautuvat välillä 72,2 % - 79,4 % keskiarvon ollessa 76,3 %. Tulosten suora tulkinta on se, että noin 24 %:lla potilaista annossuunnitelmien mukainen sädehoito ei riitä tuhoamaan koko kasvainta, tai kaikkia uusiutuvia syöpäsoluja. α/β -arvolla 3 Gy tulokset jakautuvat välille 95,9 % - 97,8 % keskiarvona 97 %. TCP kasvaa, kun α/β pienenee, mikä nähdään myös suoraan yhtälöstä (15), kun repopulaatioon liittyvää aikatermiä ei oteta huomioon. Tulokset viittaavat siihen, että mikäli eturauhaskarsinooman sädeherkkyys on enemmän myöhäisesti kuin akuutisti reagoivan kudoksen luokkaa, sädehoidon tehokkuus syövän tuhoamisessa on luultua parempi.

α/β -parametrin arvolla 3 Gy saatujen TCP-arvojen hajonta on pienempää kuin α/β -arvolla 10 Gy. Molemmissa tapauksissa arvot ovat kuitenkin kohtalaisen lähellä toisiaan, kun otetaan huomioon se, että laskut perustuvat eri potilaiden PTV-alueiden annosjakaumiin. Tämä kertoo siitä, että annossuunnittelussa on päädytty hyvin tasalaatuisiin annosjakaumiin tässä potilasryhmässä. Toisaalta tämä nähdään myös PTV-alueille absorboituneista keskimääräisistä annoksista (taulukko 4), joiden hajonta on hyvin pientä ja PTV-alueiden DVH-käyristä, jotka poikkeavat hyvin vähän toisistaan (kuva 21).

Suurimmat TCP-arvot laskettiin potilaalle 3 (79,4 % ja 97,8 %) ja pienimmät potilaalle 7 (72,2 % ja 95,9 %). DVH-käyrien perusteella (kuva 22) potilaan 3 PTV-tilavuudesta suurille annoksille altistuu suurempi osa, kuin potilaan 7 tapauksessa. Myös potilaan 3 PTV-alueen saama keskimääräinen annos (72,2 Gy) on suurempi, kuin potilaalla 7 (71,8 Gy). Kasvaimen koko vaikuttaa klonogeenisten solujen määrään, joten sillä on vaikutusta kasvaimen tuhon todennäköisyyteen. Potilaan 7 PTV-alueen tilavuus (120,9 cm³) on noin kaksinkertainen verrattuna potilaaseen 3 (64,0 cm³).



Kuva 21. Kumulatiiviset DVH:t kaikille 15:lle PTV-alueelle.



Kuva 22. PTV-alueiden DVH:t potilaille 3 ja 7 ja vastaavat TCP-arvot, kun $\alpha/\beta = 10$ Gy.

9.3 NTCP-laskut, tulokset ja tulosten analysointi

Riskielimille laskettiin myöhäisvaurioita koskevat NTCP-arvot käyttäen sekä LKB-mallia, että RS-mallia. Peräsuolelle, peräsuolen seinämälle ja virtsarakolle laskut suoritettiin käyttäen Bioplanin parametrikirjaston arvoja. Peräsuolelle ja peräsuolen seinämälle laskettiin NTCP-arvot myös käyttäen kirjallisuudesta löytyviä päivitettyjä parametrien arvoja. Peräsuolen seinämälle sovellettiin samoja parametriarvoja kuin koko peräsuolelle. Laskut suoritettiin fraktiokorjatuille ja -korjaamattomille annos-tilavuushistogrammeille.

9.3.1 Virtsarakko

Virtsarakolle käytetyt LKB-mallin parametriarvot olivat $TD50 = 80$ Gy, $m = 0,11$ ja $n = 0,5$ ja ne kuvaavat virtsarakon symptomaattista kutistuskouristusta (kontraktuura) ja tilavuushukkaa [16, 17]. RTOG:n ja EORTC:n asteikolla [30] vaurion luokitus on RTOG/EORTC = 4. RS-mallin laskuissa parametrit vastaavalle vauriolle, tai kliiniselle päätepisteelle olivat $TD50 = 80,3$ Gy, $\gamma = 3$ ja $s = 1,3$. Annos-tilavuushistogrammien fraktiokokorjausta varten virtsarakolle käytettiin α/β -arvoa 7 Gy. NTCP-arvot laskettiin fraktiokorjatuille histogrammeille myös LKB-parametreillä $TD50 = 77,6$ Gy, $m = 0,022$ ja $n = 0,00995$, joiden määrittämisessä käytetty vauriokriteeri oli vähintään luokan yksi myöhäinen genitourinaalinen toksisuus [32]. Molemmilla malleilla lasketut virtsarakkojen NTCP-arvot ovat taulukossa 5.

Taulukko 5. Virtsarakon NTCP-arvot RS- ja LKB-malleilla laskettuina, sekä virtsarakon alueelle absorboitunut keskimääräinen annos. Viidennessä sarakkeessa on LKB-mallin vaihtoehtoisilla parametreilla lasketut fraktiokorjatut NTCP-arvot.

Potilas	NTCP (%) RS	NTCP (%) RS Fraktiokoko korjattu	NTCP (%) LKB	NTCP (%) LKB Fraktiokoko korjattu	NTCP (%) LKB m=0,022 n=0,00995 TD50=77,6Gy	Keskimääräinen absorboitunut annos (Gy)
1	5,9	5,8	0	0	0	41,1
2	5,4	5,5	0	0	0,1	29,7
3	7,4	7,8	0	0	0,9	41,3
4	7,2	6,9	0,2	0,1	0	53,0
5	5,8	6,0	0	0	0,3	32,1
6	4,4	4,1	0	0	0	32,7
7	6,7	6,5	0	0	0	43,9
8	6,0	6,1	0	0	0,4	35,2
9	7,8	7,7	0,1	0	0,1	46,0
10	1,8	1,8	0	0	0	14,1
11	3,4	3,5	0	0	0,3	20,7
12	4,1	4,1	0	0	0,1	24,5
13	3,6	3,6	0	0	0	22,8
14	9,0	9,2	0	0	0,5	45,2
15	4,3	4,3	0	0	0	29,2

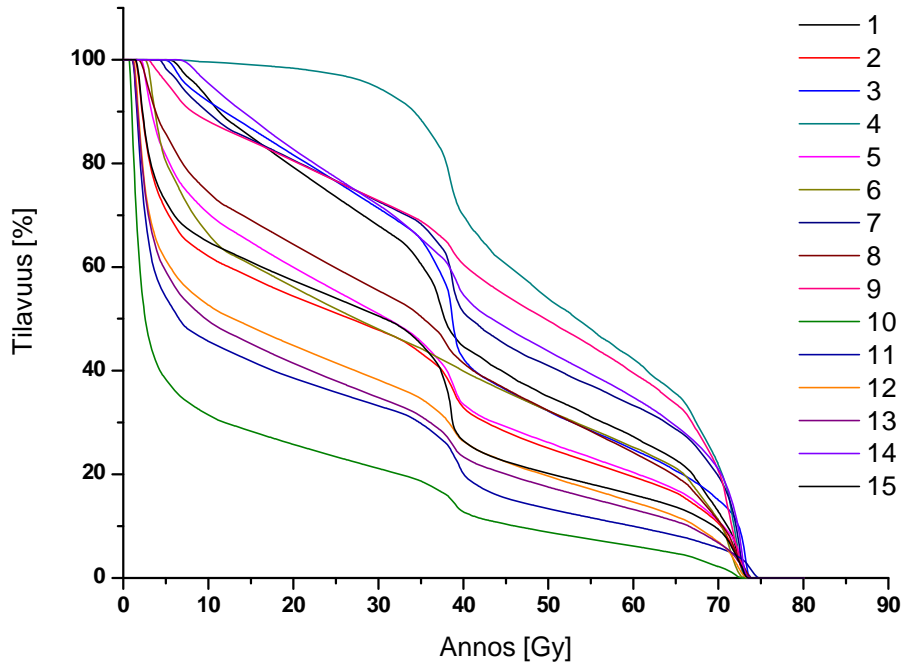
9.3.2 Virtsarakon NTCP-arvojen analysointi

Bioplanin parametrein lasketut virtsarakon saamat NTCP-arvot LKB- ja RS-mallien välillä poikkeavat huomattavasti toisistaan, vaikka molempien mallien parametrit viittaavat samaan säteilyvaurioon. Molempien mallien parametrit ovat peräisin Emami et al.:n keräämään toleranssiannosdataan tehdyistä suoravituksesta [16, 17, 31]. Kerätty toleranssiannosdata perustuu kuitenkin enemmän dataa keränneen asiantuntijaryhmän kliiniseen kokemukseen kuin kokeellisiin tuloksiin. Täten annosdata ja sen perusteella määritetyt malliparametrit ovat kohtalaisen epäluotettavia. Yksi alhaisia NTCP-arvoja mahdollisesti selittävä tekijä on se, että parametrit viittaavat kohtalaisen vakaviin vaurioihin, joihin nähden virtsarakkojen saamat annokset ovat pieniä. Erityisesti LKB-mallin perusteella yksikään virtsarakon saamista annosjakaumista ei johda vakaviin myöhäisreaktioihin. Fraktiokoon korjauksen vaikutuksista tässä tapauksessa ei voida sanoa mitään, sillä korjattujen ja korjaamattomien DVH:iden perusteella lasketut tulokset eivät poikkea toisistaan käytännössä ollenkaan. Potilasryhmän riski myöhäisiin geniturinaalisiin komplikaatioihin on minimaalinen Cheung et al.:n [32] parametreilla LKB-mallin mukaan.

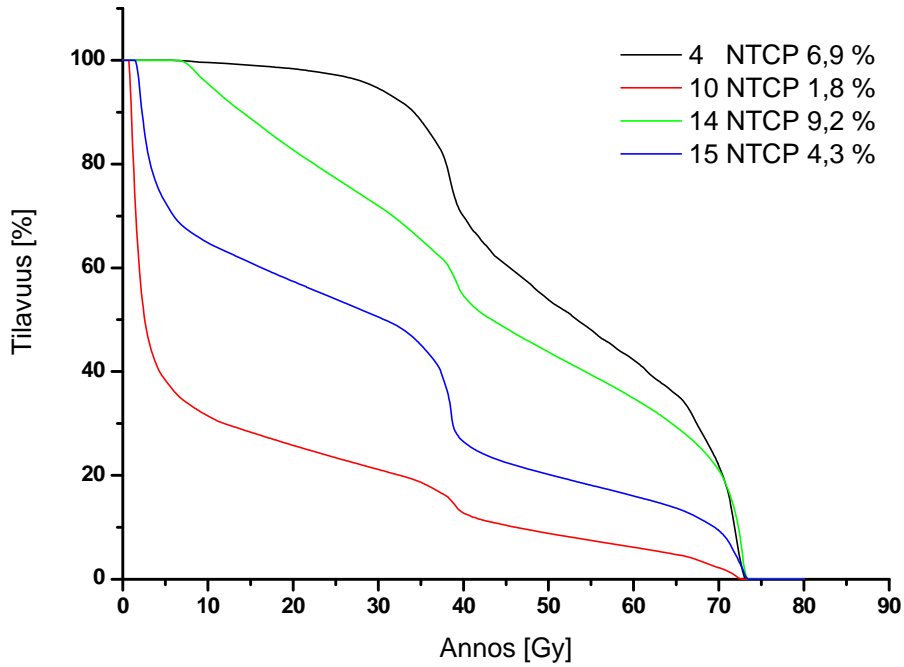
RS-mallin tulosten perusteella rakoilla on pieni riski vakaviin vaurioihin annetuilla annosjakaumilla. Fraktiokoon korjaus vaikuttaa tuloksiin vain vähän, prosentin kymmenesosien luokkaa, joten sillä käytetäänkö korjausta ei käytännössä ole merkitystä ainakaan tässä tapauksessa. Pienen aineiston perusteella NTCP-arvojen riippuvuutta säteilytetystä tilavuudesta on hankala mennä arvioimaan, mutta jonkinlaisia johtopäätöksiä aineistosta voidaan vetää. Suurimmat komplikaatoriskit RS-mallin mukaan olivat potilailla 14, 9 ja 3 (9,2 %, 7,7 % ja 7,8 %) ja pienimmät potilailla 10, 11 ja 13 (1,8 %, 3,5 % ja 3,6 %). Potilaiden 10, 11 ja 13 DVH-käyrät ovat aineiston optimaalisimmat (kuva 23) ja niiden saamat keskimääräiset annokset ovat myös aineiston pienimmät (14,1 Gy, 20,7 Gy ja 22,8 Gy). Suuremman riskin potilaiden DVH-käyrät sijoittuvat koordinaatistossa odotetusti ylimpien käyrien joukkoon. Potilaan 4 virtsarakon saama keskimääräinen annos on aineiston suurin (53 Gy), joka nähdään myös n. 70 Gy saakka eniten annosta saavana elimenä DVH-käyrästä. Kuitenkin vastaava NTCP-arvo (6,9 %) on pienempi kuin potilailla 3, 9 ja 14. Kudoksen komplikaatiotodennäköisyys ei siis riipu pelkästään keskimääräisen annoksen suuruudesta. Huomion arvoista on se, että muutokset NTCP-arvoissa ovat suhteellisen pieniä verrattuna keskimääräisissä annoksissa tapahtuviin suuriin vaihteluihin (kuva 23). Tulosten valossa rakko sietää sädetystä tutkittujen potilaiden annostasoilla kohtalaisen hyvin.

Virtsarakolle määritetyt toleranssirajat ovat melko suuria viitaten siihen, että rakko kestää suuriakin annoksia vähäisin komplikaatoriskein. Toleranssiraja 50 % komplikaatoriskille viiden vuoden kuluessa koko elimen sädetyksestä on 80 Gy. Jos elimestä säteilytetään vain kaksi kolmasosaa, on vastaava raja 85 Gy. Toleranssiraja 5 % riskille viiden vuoden kuluessa koko elimen sädetyksestä on 65 Gy ja kahden kolmasosan sädetyksestä 80 Gy [16]. Toleranssiraja $TD_{50/5} = 80$ Gy on harkinnanvarainen, sillä rakko harvoin saa kokonaisuudessaan niin suuria annoksia [16]. Rakkosyövän radikaalisädehoitojen jälkeen 70 %:lla potilaista rakon toiminnan on kuvattu jatkuneen hyvänä, kun 10 %:lle on kehittynyt kutistusrakko 10 vuoden kuluessa. Eturauhassyövän sädehoidossa rakon saama annos on pienempi ja hankalien rakkokomplikaatioiden riskin on arvioitu olevan 0-10 % [1]. Tähän dataan tutkittujen potilaiden saamat annokset ja potilaille lasketut komplikaatoriskit sopivat hyvin.

Cheung et al.:n [32] määrittämien virtsarakkoa kuvaavien parametrien perusteella rakon kudostarakenne olisi sarjamuotoinen. Tähän viittaa tilavuusefektiä kuvaavan parametrin n pieni arvo $n = 0,00995$. Tällaisessa kudostarakenneessa jo pienen alueen vahingoittuminen vaikuttaa koko elimen toimintaan. Tähän saattaisi viitata laskettujen NTCP-arvojen pieni hajonta, vaikka annoksien suuruuksissa ja annosjakaumissa oli isojakin eroja (kuva 24). Kuumien pisteiden tärkeys komplikaatoriskin muodostumisessa sarjamuotoiselle rakenteelle on suuri. Tutkimusaineiston pienuudesta johtuen tätä ei kuitenkaan pystytty havaitsemaan.



Kuva 23. Virtsarakkojen annosjakaumia kuvaavat DVH:t.



Kuva 24. Potilaiden 4, 10, 14 ja 15 rakkojen DVH:t ja RS-mallin antamat NTCP:t.

9.3.3 Peräsuoli ja peräsuolen seinämä

NTCP-arvot laskettiin erikseen peräsuolelle ja peräsuolen seinämälle. Molemmille käytettiin kuitenkin peräsuolen parametriarvoja, sillä kirjallisuudessa niitä ei ole eroteltu toisistaan. Parametriarvot on perinteisesti määritelty koko peräsuolelle, vaikka peräsuolen seinämä on se osa elintä, jossa mahdolliset vauriot ilmenevät. Osaltaan tähän vaikuttaa se, että peräsuolen seinämän määrittäminen TT-leikkeistä on hankalaa ja annossuunnitteluohjelmistojen tarkkuus ei ole aiemmin riittänyt peräsuolen seinämän tarpeeksi tarkkaan määrittämiseen. NTCP-arvot laskettiin käyttäen sekä LKB-, että RS-malleja. Komplikaatoriskit laskettiin Bioplanin parametrikirjaston tarjoamille kahdelle eri vauriotyypille, sekä kirjallisuudesta poimituille eri asteisille vaurioille. Laskut suoritettiin fraktiokorjaamattomille ja -korjatuille DVH-tiedostoille käyttäen peräsuolelle α/β -arvoa 3 Gy.

Bioplanin parametrikirjaston peräsuolen vauriotyyppien kuvaukset ovat: vakava proktiitti/nekroosi/fisteli, stenoosi (RTOG/EORTC-asteikolla 4) ja ns. lievä vaurio, RTOG asteikolla ≤ 3 . Vakavammalle vauriotyypille käytetyt LKB-mallin parametrit olivat TD50 = 80 Gy, $m = 0,15$ ja $n = 0,12$. Vastaavat RS-mallin parametrit olivat TD50 = 80 Gy, $\gamma = 2,56$ ja $s = 0,75$. Lievemälle vauriotyypille käytetyt LKB-mallin parametrit olivat TD50 = 56 Gy, $m = 0,064$ ja $n = 0,203$ ja vastaavat RS-mallin parametrit olivat TD50 = 56 Gy, $\gamma = 5,1$ ja $s = 0,13$.

Rancati et al. [21] käyttivät kliinisenä vauriokriteerinä lievästi muokatun RTOG/EORTC-asteikon luokan 2-3 verenvuotoa. Tutkimuksessa määritettiin parametriarvot keskihajontoineen erikseen fraktiokorjatuille ja -korjaamattomille DVH:lle. Korjauksessa peräsuolelle käytettiin α/β -arvoa 3 Gy. LKB-mallin parametrit olivat fraktiokorjaamattomassa tapauksessa TD50 = $81,9 \pm 1,8$ Gy, $m = 0,19 \pm 0,01$ ja $n = 0,23 \pm 0,05$. Fraktiokorjatut parametrit olivat TD50 = $81,8 \pm 2,3$ Gy, $m = 0,22 \pm 0,01$ ja $n = 0,29 \pm 0,06$. RS-mallin fraktiokorjaamattomat parametrit olivat TD50 = $83,1 \pm 1,8$ Gy, $\gamma = 1,69 \pm 0,13$ ja $s = 0,49 \pm 0,12$. Fraktiokorjatut parametrit olivat TD50 = $83,6 \pm 2,3$ Gy, $\gamma = 1,42 \pm 0,11$ ja $s = 0,50 \pm 0,12$. Pelkästään verenvuotoluokan 3 tapauksiin sovitettujen parametriarvojen olivat LKB-mallille TD50 = $78,6 \pm 3,7$ Gy, $m = 0,060 \pm 0,005$ ja $n = 0,06 \pm 0,01$. Nämä sovitukset tehtiin vain fraktiokorjaamattomalle datalle. Laskuissa käytetyt parametrit ovat vielä taulukoissa 6 ja 7. Bioplan ottaa huomioon ainoastaan parametrin TD50 keskihajonnan ja vain LKB-mallin tapauksessa. Jos keskihajontaa ei ilmoitettu, sille käytettiin arvoa nolla.

Taulukko 6. Peräsuolen ja peräsuolen seinämän NTCP-laskuissa käytetyt LKB- ja RS-mallin parametriarvot.

Malli	Vaurioluokitus	TD50 (Gy)	m (LKB) γ (RS)	n (LKB) s (RS)
LKB	Prokt/nekr/sten/fist	80	0,15	0,12
LKB	Lievä RTOG ≤ 3	56	0,064	0,203
RS	Prokt/nekr/sten/fist	80	2,56	0,75
RS	Lievä RTOG ≤ 3	56	5,1	0,13

Taulukko 7. LKB- ja RS-mallin parametriarvot vastaten RTOG/EORTC-luokkien ≥ 2 peräsuolen verenvuotoa. Virherajat vastaavat 68 % luottamusväliä [21].

Malli	Vaurioluokitus RTOG/EORTC	TD50 (Gy)	m (LKB) γ (RS)	n (LKB) s (RS)
LKB				
Ei korjausta	2-3	81,9 \pm 1,8	0,19 \pm 0,01	0,23 \pm 0,05
$\alpha/\beta = 3$ Gy	2-3	81,8 \pm 2,3	0,22 \pm 0,11	0,29 \pm 0,06
RS				
Ei korjausta	2-3	83,1 \pm 1,8	1,69 \pm 0,13	0,49 \pm 0,12
$\alpha/\beta = 3$ Gy	2-3	83,6 \pm 2,3	1,42 \pm 0,11	0,50 \pm 0,12
LKB	≥ 3	78,6 \pm 3,7	0,060 \pm 0,005	0,06 \pm 0,01
RS	≥ 3	78,0 \pm 0,8	6,3 \pm 0,9	0,63 \pm 0,15

9.3.3.1 Lievät vauriot (RTOG ≤ 3)

Bioplanin lieviä vaurioita kuvaavilla parametreilla (taulukko 6) lasketut NTCP-arvot peräsuolelle ja peräsuolen seinämälle ovat taulukoissa 8 ja 9.

Taulukko 8. Lieviä myöhäisvaurioita (RTOG ≤ 3) kuvaavat NTCP-arvot peräsuolelle. Viimeisessä sarakkeessa on peräsuolen saama keskimääräinen annos.

Potilas	NTCP (%) LKB	NTCP (%) LKB Fraktiokorjattu	NTCP (%) RS	NTCP (%) RS Fraktiokorjattu	Keskimääräinen absorpoitunut annos (Gy)
1	46,2	33,3	22,7	16,9	41,1
2	87,5	82,9	57,2	51,2	44,3
3	1,5	0,2	1,0	0,4	35,0
4	1,1	0,1	1,1	0,2	35,4
5	1,4	0,2	0,9	0,3	36,5
6	0,5	0,1	0,5	0,2	33,5
7	10,3	3,7	5,8	3,4	38,8
8	65,5	51,0	32,9	25,5	48,9
9	37,8	21,0	19,0	12,1	44,6
10	41,5	29,8	20,5	15,2	38,8
11	0	0	0	0	25,1
12	0,7	0,1	0,4	0,2	33,9
13	19,3	8,1	10,8	6,1	40,2
14	10,3	3,5	5,4	2,7	38,4
15	1,3	0,3	1,1	0,5	30,6

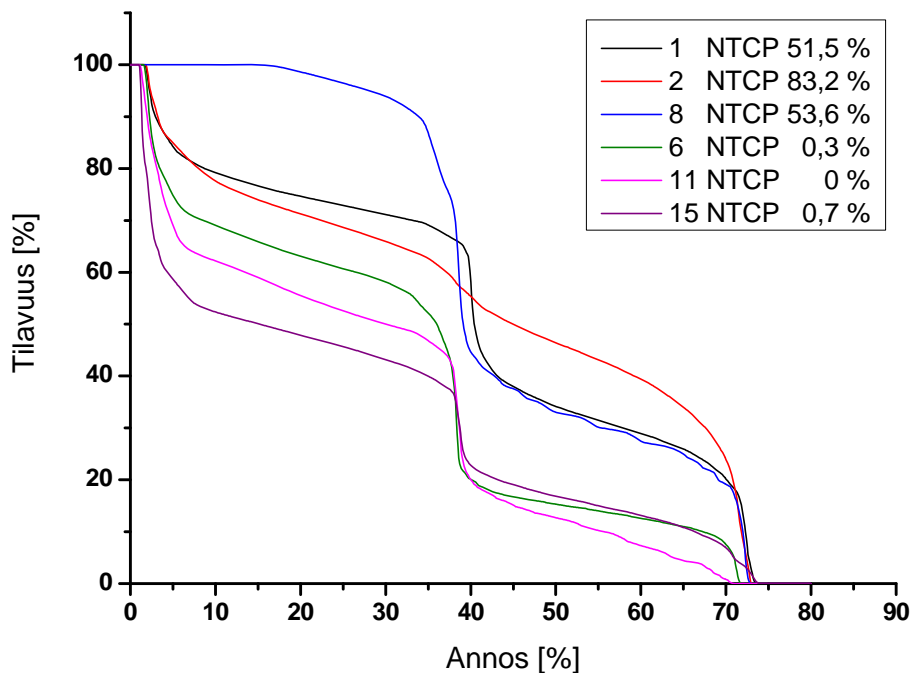
Taulukko 9. Lieviä myöhäisvaurioita (RTOG ≤ 3) kuvaavat NTCP-arvot peräsuolen seinämälle. Viimeisessä sarakkeessa on seinämän saama keskimääräinen annos.

Potilas	NTCP (%) LKB	NTCP (%) LKB Fraktiokorjattu	NTCP (%) RS	NTCP (%) RS Fraktiokorjattu	Keskimääräinen absorpoitunut annos (Gy)
1	60,5	51,5	30,0	25,5	40,6
2	86,9	83,2	55,9	50,8	42,3
3	3,4	1,4	2,2	1,4	30,4
4	3,3	0,5	2,9	0,8	35,8
5	5,8	1,7	3,3	1,7	35,9
6	1,1	0,3	0,9	0,6	29,7
7	6,2	2,4	3,5	2,3	35,1
8	63,6	53,6	29,4	25,1	47,3
9	50,9	35,8	25,8	19,6	44,0
10	39,4	28,9	19,5	15,1	36,9
11	0	0	0,1	0	26,1
12	2,3	1,0	1,4	1,0	29,9
13	23,7	14,4	12,5	9,2	36,6
14	17,8	10,8	9,0	6,5	33,9
15	1,7	0,7	1,6	0,9	24,6

LKB-mallilla laskettujen lievien komplikaatioiden riski koko peräsuolelle vaihtelee potilaasta riippuen 0 %:sta 82,9 %:iin fraktiokorjatuissa tapauksissa (taulukko 8). RS-mallin antamat tulokset ovat saman suuntaisia suurimpien riskiarvojen ollessa kuitenkin huomattavasti LKB-mallin antamia arvoja pienempiä arvojen vaihdellussa 0 %:sta 51,2 %:iin. Fraktiokorjaamattomille DVH:ille tulokset poikkeavat suurimmillaan toistakymmentä prosenttia LKB-mallin tapauksessa. RS-mallille tulosten poikkeavuus on pienempää, mutta kuitenkin merkitsevän suurta. Fraktiokorjauksella on suuri merkitys tuloksiin, joten tulosten tarkastelussa keskitytään vain korjattuihin tuloksiin.

Tulosten perusteella osalla tutkituista potilaista (potilaat 1, 2, 8, 9, 10) on selkeä riski lieviin säteilyn aiheuttamiin peräsuolen komplikaatioihin. Peräsuolen seinämälle lasketut NTCP-arvot (taulukko 9) ovat pääosin suurempia kuin peräsuolelle lasketut arvot molemmilla laskentamalleilla, mutta alhaisen annosjakauman tapauksissa erot koko peräsuolelle laskettuihin arvoihin ovat pieniä. Annossuunnitelmia arvioitaessa NTCP-laskelmien avulla huomio tulisi kiinnittää kuitenkin peräsuolen seinämälle laskettuihin arvoihin, sillä suolen sisällön saamalla annoksella ei ole vaikutusta itse elimen vaurioihin. Fraktiokorjauksen vaikutus on samanlainen kuin peräsuolen tapauksessa. Annostilavuushistogrammeissa kolmen suurimman ja kolmen pienimmän NTCP-arvon saaneiden annosjakaumien erot nähdään selvästi (kuva 25). Suurimman riskin muodostaa potilaan 2 saama annosjakauma. Pienillä alle 40 Gy:n annoksilla potilaan saama annosjakauma on pienempi kuin potilaiden 1 ja 8, joiden komplikaatoriski on korkea, mutta silti pienempi kuin potilaalla 2. Merkitsevä ero näyttää syntyvän suurilla, yli

40 Gy:n annostasolla, joilla potilaan 2 peräsuolen seinämän annosjakauma on varsin korkea muihin nähden. Alle 40 Gy:n annostasolla selvästi suurimman annoksen saa potilaan 8 peräsuolen seinämä, jonka keskimääräinen annos (47,3 Gy) on myös aineiston suurin. Lieviä komplikaatioita kuvaavin parametrein komplikaatoriskiin näyttäisi siis erityisesti vaikuttavan maksimiannoksia saavan tilavuuden suuruus. Potilaiden 6, 11 ja 15 riski komplikaatioihin on lähes olematon. Potilaiden keskimääräiset annokset vastaavassa järjestyksessä ovat 29,7 Gy, 26,1 Gy ja 24,6 Gy. Keskimääräisellä annokset ovat noin puolet pienempiä kuin kolmella suurimman riskin potilaalla. Vastaavat DVH-käyrät ovat erityisesti suurilla annoksilla hyvin toistensa kaltaisia. Potilas 11 erottuu näistä kuitenkin suurilla annoksilla ja vastaava NTCP-arvokin on kaikista pienin, ollen 0 %. Suurten annosten merkitys näkyy tässäkin, sillä potilaan 11 saama keskimääräinen annos on suurempi kuin esim. potilaan 15, jolle NTCP on 0,7 %. DVH-käyrien ja NTCP-arvojen välinen suhde nähdään hyvin kuvassa 25. Peräsuolen seinämän komplikaatoriskiin näyttäisi siis vaikuttavat keskimääräisen annoksen suuruuden lisäksi maksimiannoksen jakauma.



Kuva 25. Peräsuolen seinämien DVH:t ja vastaavat LKB-mallin antamat NTCP-arvot lieville komplikaatioille kolmelle suurimman ja kolmelle pienimmän riskin potilaalle.

9.3.3.2 Vakavat vauriot, proktiitti/nekroosi/fisteli/stenoosi

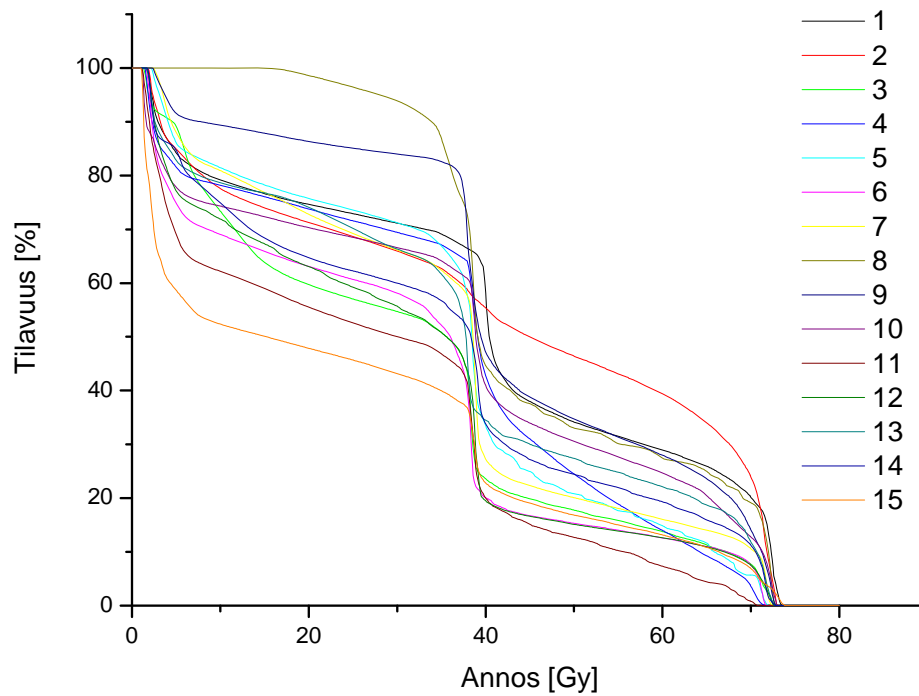
Vakaville peräsuolen ja peräsuolen seinämän vaurioille lasketut NTCP-arvot ovat taulukoissa 10 ja 11, joista nähdään, että vakavien komplikaatioiden riski tutkitulla potilasryhmällä vaihtelee 0,1 %:sta 9,1 %:iin. Vakavien vaurioiden suurimmat ja pienimmät riskit muotoutuvat pääpiirteissään samoille potilaille kuin lievien vaurioiden tapauksessa. RS-malli antaa LKB-mallia pienempiä NTCP-arvoja suurimman eron ollessa kuitenkin vain noin 2 prosenttiyksikön luokkaa. Peräsuolen seinämille lasketut arvot olivat aavistuksen suurempia kuin peräsuolelle lasketut. NTCP-arvojen hajonta potilaiden välillä oli molemmilla laskentamalleilla pienempää kuin lievien komplikaatioiden tapauksessa. Vakaviin komplikaatioihin liittyvä tilavuusriippuvuusparametri n oli pieni ($n = 0,12$) viitaten kudoksen sarjamuotoisuuteen. Sarjamuotoiselle kudokselle tilavuusefetti on pieni, jolloin sädetetyn tilavuuden suuruudella ei ole suurta vaikutusta komplikaatoriskiin. Tämä selittäisi eri potilaiden välisten NTCP-arvojen pienen hajonnan, vaikka annosjakaumissa on suuriakin eroja (kuva 26). Toisaalta vakavien vaurioiden kehittymiseen nähden tutkimuksen kaikkien potilaiden peräsuolen alueen annosjakaumat ovat pieniä. Tämän johdosta erot komplikaatiotodennäköisyyksissä eivät voi olla niin suuria kuin lieville vaurioilla. NTCP-arvojen suuruusluokka vakaville vaurioille on odotetusti pienempi kuin lieville vaurioille. Joissain tapauksissa vakavien vaurioiden todennäköisyys laskelmien perusteella on suurempi kuin lievien vaurioiden todennäköisyys. Tämä nähdään kuitenkin vain tapauksissa, joissa riskit ovat hyvin pieniä (potilaat 3, 4, 5, 6, 11, 12 ja 15). Toisaalta käytetyt parametrit perustuvat enemmän kliiniseen kokemukseen kuin kokeellisiin havaintoihin, joten niiden epätarkkuuden perusteella ristiriitaiset tulokset eivät ole täysin odottamattomia.

Taulukko 10. Vakavia myöhäisvaurioita (prokt/nekr/sten/fist) kuvaavat NTCP-arvot peräsuolelle. Viimeisessä sarakkeessa on peräsuolen saama keskimääräinen annos.

Potilas	NTCP (%) LKB	NTCP (%) LKB Fraktiokorjattu	NTCP (%) RS	NTCP (%) RS Fraktiokorjattu	Keskimääräinen absorpoitunut annos (Gy)
1	5,3	5,0	4,2	4,0	41,1
2	9,1	8,8	7,6	7,3	44,3
3	1,6	1,3	1,2	1,0	35,0
4	1,2	0,8	0,7	0,5	35,4
5	1,4	1,1	1,0	0,8	36,5
6	1,2	0,9	0,9	0,7	33,5
7	2,8	2,3	2,1	1,8	38,8
8	6,3	5,9	5,0	4,8	48,9
9	4,3	3,8	3,3	2,9	44,6
10	5,1	4,9	4,0	3,9	38,8
11	0,3	0,2	0,2	0,1	25,1
12	1,4	1,2	1,0	0,9	33,9
13	3,3	2,7	2,5	2,1	40,2
14	2,7	2,3	2,0	1,8	38,4
15	1,6	1,4	1,2	1,0	30,6

Taulukko 11. Vakavia myöhäisvaurioita (prokt/nekr/sten/fist) kuvaavat NTCP-arvot peräsuolen seinämälle. Viimeisessä sarakkeessa on seinämän saama keskimääräinen annos.

Potilas	NTCP (%) LKB	NTCP (%) LKB Fraktiokorjattu	NTCP (%) RS	NTCP (%) RS Fraktiokorjattu	Keskimääräinen absorpoitunut annos (Gy)
1	6,6	6,4	5,3	5,3	40,6
2	9,3	9,1	7,7	7,6	42,3
3	2,4	2,2	1,9	1,8	30,4
4	1,7	1,2	1,1	0,8	35,8
5	2,3	2,0	1,7	1,5	35,9
6	1,7	1,5	1,4	1,2	29,7
7	2,6	2,3	2,0	1,8	35,1
8	6,7	6,6	5,4	5,4	47,3
9	5,4	4,9	4,2	3,9	44,0
10	5,1	4,9	4,0	3,9	36,9
11	0,7	0,5	0,5	0,3	26,1
12	2,3	2,1	1,8	1,7	29,9
13	4,1	3,7	3,2	2,9	36,6
14	3,8	3,6	3,0	2,9	33,9
15	2,1	1,9	1,6	1,5	24,6



Kuva 26. Potilaiden 1-15 peräsuolen seinämiä kuvaavat DVH:t.

9.3.3.3 Luokan 2-3 verenvuotoa kuvaava riski

Myöhäisesti ilmenevälle peräsuolen verenvuodolle lasketut komplikaatoriskit ovat taulukoissa 12 ja 13. Taulukossa 14 on pelkästään luokan 3 tai yli verenvuotoa kuvaavilla parametreilla lasketut NTCP-arvot.

Taulukko 12. RTOG/EORTC-luokan 2-3 verenvuotoa kuvaavat NTCP-arvot peräsuolelle.

Potilas	NTCP (%) LKB	NTCP (%) LKB Fraktiokorjattu	NTCP (%) RS	NTCP (%) RS Fraktiokorjattu	Keskimääräinen absorpoitunut annos (Gy)
1	3,9	4,0	3,4	3,9	41,1
2	7,1	7,5	6,9	7,9	44,3
3	1,2	1,2	0,8	1,0	35,0
4	1,2	1,1	0,8	0,9	35,4
5	1,2	1,2	0,8	0,9	36,5
6	0,9	0,9	0,6	0,7	33,5
7	2,1	2,1	1,6	1,9	38,8
8	5,1	5,2	4,5	5,1	48,9
9	3,6	3,6	3,0	3,4	44,6
10	3,6	3,7	3,2	3,7	38,8
11	0,3	0,3	0,1	0,2	25,1
12	1,0	1,0	0,7	0,8	33,9
13	2,6	2,6	2,2	2,5	40,2
14	2,1	2,1	1,6	1,9	38,4
15	1,2	1,2	0,8	1,0	30,6

Taulukko 13. RTOG/EORTC-luokan 2-3 verenvuotoa kuvaavat NTCP-arvot peräsuolen seinämälle.

Potilas	NTCP (%) LKB	NTCP (%) LKB Fraktiokorjattu	NTCP (%) RS	NTCP (%) RS Fraktiokorjattu	Keskimääräinen absorpoitunut annos (Gy)
1	4,6	4,8	4,2	4,8	40,6
2	7,0	7,4	6,8	7,7	42,3
3	1,4	1,5	1,1	1,3	30,4
4	1,5	1,5	1,2	1,3	35,8
5	1,7	1,7	1,3	1,5	35,9
6	1,1	1,1	0,8	0,9	29,7
7	1,7	1,7	1,3	1,6	35,1
8	4,9	5,1	4,2	4,9	47,3
9	4,2	4,2	3,7	4,2	44,0
10	3,5	3,6	3,1	3,6	36,9
11	0,6	0,6	0,4	0,4	26,1
12	1,3	1,3	0,9	1,1	29,9
13	2,7	2,8	2,4	2,7	36,6
14	2,4	2,5	2,0	2,4	33,9
15	1,2	1,2	0,9	1,1	24,6

LKB- ja RS-mallien tulokset ovat hyvin lähellä toisiaan. Mallien parametrit oli määritetty kokeellisen havaintoaineiston perusteella [21] ja niiden luotettavuutta voidaan pitää parempana kuin Emami et al.:n toleranssiannosdatan [16] perusteella määritettyjä parametriarvoja [17]. Komplikaatoriskin suuruus potilasryhmässä vaihtelee 0,3 %:sta 7,7 %:iin. Peräsuolen seinämille lasketut arvot ovat aavistuksen suurempia kuin peräsuolelle lasketut, mutta erot ovat korkeintaan yhden prosenttiyksikön luokkaa. Rancati et al. [21] olivat määrittäneet parametrit sekä fraktiokorjatuille, että -korjaamattomille DVH:ille. Parametreja sovellettiin vastaavasti korjattuihin ja korjaamattomiin histogrammeihin. Laskujen tulokset vastasivat toisiaan hyvin suurimman eron ollessa prosentin luokkaa. Verenvuotoa kuvaavat NTCP-arvot ovat samaa suuruusluokkaa kuin Bioplanin parametrikirjaston vakavien komplikaatioiden parametreilla laskettuna.

9.3.3.4 Luokan 3 verenvuoto

Potilaille lasketut riskit vakavampaa verenvuotoa kuvaavilla parametreilla laskettuina ovat taulukossa 14. Laskut laskettiin fraktiokorjaamattomille histogrammeille, sillä parametritkin olivat määritetty korjaamattomalle datalle. NTCP-arvot ovat hyvin pieniä, mikä toisaalta oli odotettavaa lievempien komplikaatioiden riskiarvot huomioon ottaen. Suurin riski muodostuu potilaan 2 saaman annosjakauman perusteella niin peräsuolelle kuin peräsuolen seinämällekin. Muutoin arvot eivät käytännössä poikkea toisistaan. Parametrien luotettavuus on kuitenkin kyseenalainen niiden määrittämisessä käytetyn havaintoaineiston vähyydestä johtuen (9 vuotajaa 547 potilaasta) [21].

Taulukko 14. RTOG/EORTC-luokan 3 tai yli 3 verenvuotoa kuvaavat NTCP-arvot peräsuolelle ja peräsuolen seinämälle.

Potilas	NTCP (%)	NTCP (%)	NTCP (%)	NTCP (%)
	LKB Peräsuoli	RS Peräsuoli	LKB Seinäma	RS Seinäma
1	0,6	0,8	1,0	1,2
2	1,7	1,7	1,8	1,9
3	0	0,1	0,1	0,3
4	0	0	0	0
5	0	0,1	0,1	0,2
6	0	0	0	0,1
7	0,1	0,2	0,1	0,2
8	0,8	1,0	1,1	1,4
9	0,3	0,4	0,5	0,6
10	0,6	0,8	0,6	0,8
11	0	0	0	0
12	0	0,1	0,1	0,3
13	0,1	0,2	0,3	0,4
14	0,1	0,2	0,3	0,5
15	0	0,1	0,1	0,2

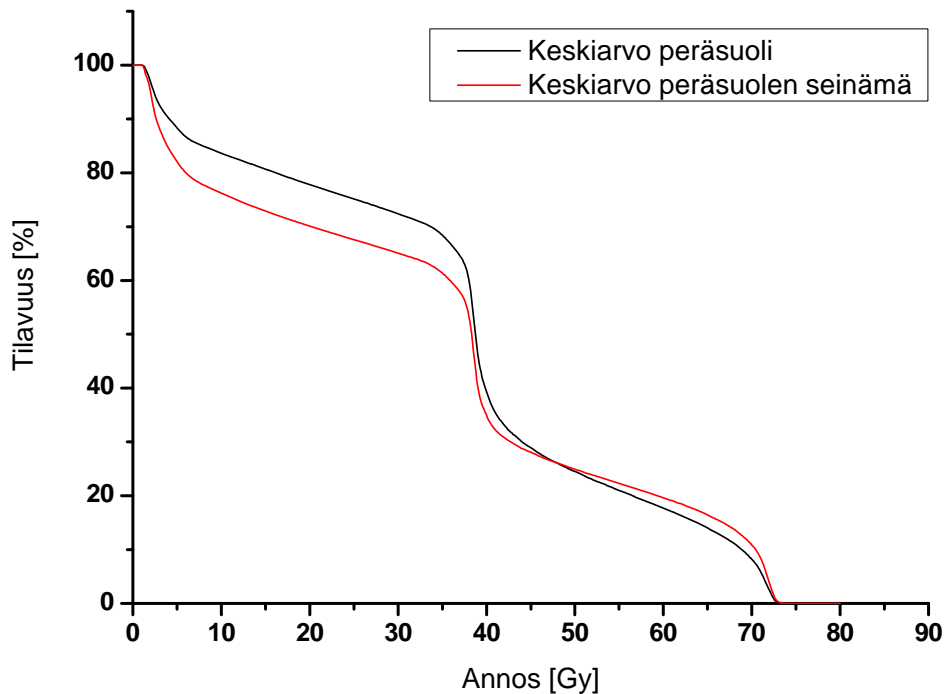
9.4 Fraktiokoon korjauksen vaikutus

Fraktiomuunnoksen vaikutusta tuloksiin testattiin laskemalla NTCP-arvot sekä muunnetuille, että muuntamattomille annos-tilavuushistogrammeille. Muunnoksessa fysikaalinen DVH muunnettiin vastaamaan 2 Gy-ekvivalenttia DVH:ta, johon LKB- ja RS-mallin parametrit viittaavat. Vakaville myöhäiskomplikaatioille laskettujen riskien erot muunnettujen ja muuntamattomien histogrammien välillä olivat pienehköjä, suurimmillaan muutaman prosentin kymmenyksen luokkaa. Sen sijaan lieville myöhäiskomplikaatioille lasketuille riskeille ero tuloksissa oli suurimmillaan toistakymmentä prosenttia. DVH-muunnokset näkyvät NTCP-arvojen alenemisena suoraan fysikaalisten DVH:iden perusteella laskettuihin NTCP-arvoihin nähden. Lievien komplikaatioiden tapauksessa suurta eroa NTCP-arvojen välillä saattaa selittää vakaviin vaurioihin nähden suurempi tilavuusefekti, eli suurempi parametrin n arvo. Fraktiokoon korjauksella voi olla siis huomattavia vaikutuksia komplikaatoriskin arvioimisessa, joten se tulee ottaa huomioon, jos laskelmia käytetään annossuunnitelmien, tai fraktiointiohjelmien vertailuun.

Luokan 2-3 verenvuotoriskin laskut suoritettiin parametrein, jotka oli erikseen määritetty fraktiokorjatuille ja korjaamattomille DVH:ille. Näissä tapauksissa fraktiokorjaus huomioon otettaessa NTCP-arvot olivat aavistuksen suurempia kuin fraktiokorjaamattomissa tapauksissa. Erot arvoissa olivat kuitenkin käytännön kannalta merkityksettömän pieniä, prosentin kymmenysten luokkaa, erityisesti kun otetaan huomioon muunnoksessa vaadittavan α/β -parametrin epätarkkuus. Annossuunnitteluohjelmistot laskevat DVH:t fysikaalisen annosjakauman perusteella ottamatta huomioon säteilybiologisia tekijöitä, jolloin laskettu DVH on riippumaton käytetystä fraktiointimallista. Koska myös todelliset annosjakaumat ovat heterogeenisiä, eivät ne vastaa säteilybiologisten annosvastemallien parametrien olettamuksia, tulee fraktiokoon korjaus 2 Gy-ekvivalentiksi tehdä luotettavampien tulosten aikaansaamiseksi. Normaalikudosten tapauksessa korjauksen merkitys on erityinen, sillä niiden annosjakaumissa lähes jokaisen tilavuuselementin saama annosfraktio on pienempi kuin 2 Gy:tä. Edelleen, jos kudoksen tilavuusefekti on hyvin pieni, fraktiokorjauksen aiheuttama ero tuloksissa on pieni [35].

9.5 Peräsuolen ja peräsuolen seinämän välinen ero

Peräsuolen seinämän peräsuolta suurempia NTCP-arvoja voidaan tarkastella annosjakaumien suhteen. Peräsuolten ja niiden seinämien keskimääräisistä annos-tilavuushistogrammeista (kuva 27) nähdään, että 50 Gy:n yläpuolella seinämä saa suuria annoksia isommille tilavuuksille kuin umpinainen peräsuoli. 50 Gy:n alapuolella annosjakauma on päinvastainen. Peräsuolten saamat keskimääräiset annokset ovat pääasiassa suurempia kuin seinämien saamat annokset, joten seinämien saamat suuremmat NTCP-arvot saattavat selittyä osittain suurten annosten isommilla tilavuusosuuksilla. Peräsuolen seinämille laskettujen NTCP-arvojen vertailukelpoisuutta laskee se, että niille käytettiin peräsuolelle määritettyjä parametriarvoja. Pelkälle seinämälle määritettyjen parametriarvojen puutteessa tyytyminen on kuitenkin peräsuolen parametriarvoihin.



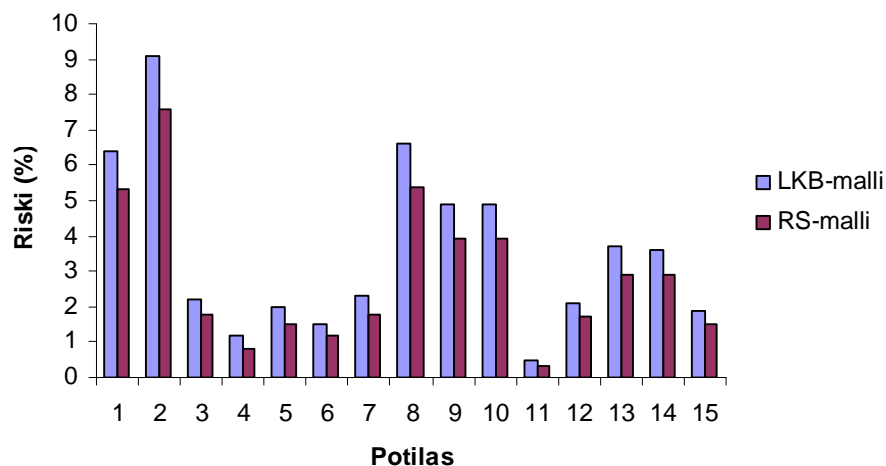
Kuva 27. Keskimääräiset kumulatiiviset DVH:t peräsuolelle ja peräsuolen seinämälle.

9.6 LKB- ja RS-mallien ero

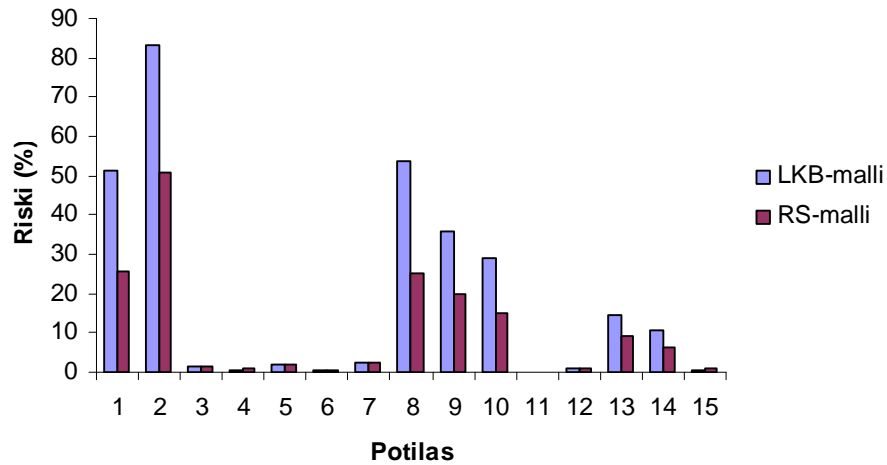
NTCP-laskut suoritettiin kahdella eri mallilla. Mallien tulosten välillä oli suuriakin eroja vauriokriteeristä ja tutkitusta elimestä riippuen. Myös potilaiden välisissä riskeissä oli suurta vaihtelua vaurion vakavuudesta riippuen. Laskentamallien välisiä eroja tuloksissa voidaan tarkastella diagrammein (kuvat 28-30) ja vertailemalla potilasryhmän riskiarvojen keskiarvoja. Potilaiden pienen määrän ja riskiarvojen suuren vaihtelun takia keskihajonnat ovat suuria, eivätkä aina edes mielekkäitä, joten keskiarvojen (ja keskivirheiden) käyttö sopii vain mallien välisten tulosten kvalitatiiviseen vertailuun.

Rakkokomplikaatioiden (kontraktuura) riski LKB-mallin perusteella on 0,1 % potilaalle 4 ja muille 0 %. RS-mallin mukaan rakkokontraktuuran riski on olemassa kaikille potilaille, suurin potilaalla 14 (9,2 %), potilasryhmän keskiarvon ollessa 5,5 % ja keskiarvon keskivirheen 0,6 %. LKB-mallin mukaan riski on olematon. Kummankin mallin tulokset sopivat kuitenkin aikaisempiin havaintoihin rakon komplikaatioista [1]. Mallien antamien ennustusten luotettavuuden tarkasteluun tarvittaisiin tätä työtä laajempi tutkimus.

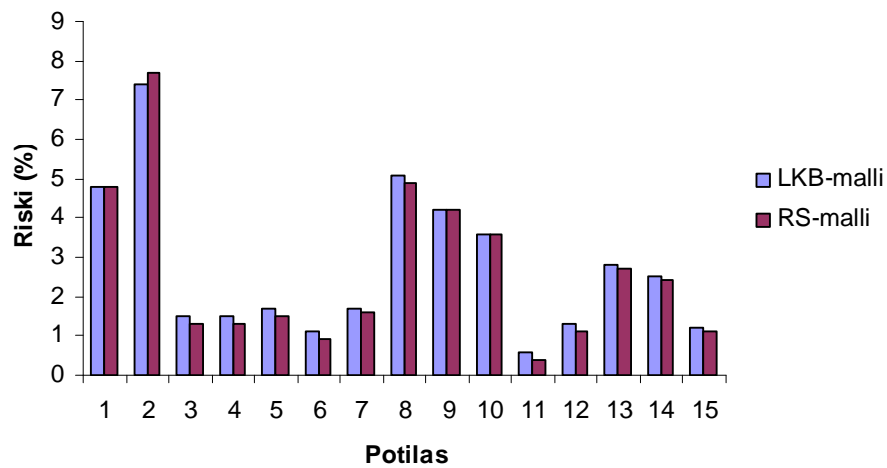
Peräsuolille ja peräsuolen seinämille lasketut komplikaatoriskit ovat kutakuinkin samanlaisia, joten laskentamallien eroavaisuuksien arvioinnissa riittää tarkastella vain toiselle laskettuja tuloksia. Potilasryhmän keskimääräinen riski peräsuolen seinämän vakaville vaurioille (prokt/nekr/sten/fist) on LKB-mallin mukaan 3,5 %, keskivirheen ollessa 0,7 %. RS-mallille vastaavat arvot ovat 2,8 % ± 0,6 %. Lieville komplikaatioille LKB-mallin tulokset ovat 19 % ± 7 % ja RS-mallille 11 % ± 4 %. Luokan 2-3 verenvuotoriskin keskiarvo LKB-mallilla on 2,7 % ± 0,5 % ja RS-mallilla 2,6 % ± 0,6 %. Tulokset vastaavat toisiaan lähinnä luokan 2-3 verenvuotoa kuvaavien parametrien tapauksessa. Vakavien komplikaatioiden keskimääräiset riskiarvot ovat myös kohtalaisen lähellä toisiaan. Kauimpana toisistaan ovat Bioplanin parametrikirjaston parametrein lasketut lievien komplikaatioiden riskiarvot. Lieville komplikaatioille mallien välinen ero näyttäisi kasvavan komplikaatoriskin myötä.



Kuva 28. Vakavien myöhäisvaurioiden riski peräsuolen seinämälle LKB- ja RS-malleilla laskettuina.



Kuva 29. Lievien myöhäisvaurioiden riski peräsuolen seinämälle LKB- ja RS-malleilla laskettuina.



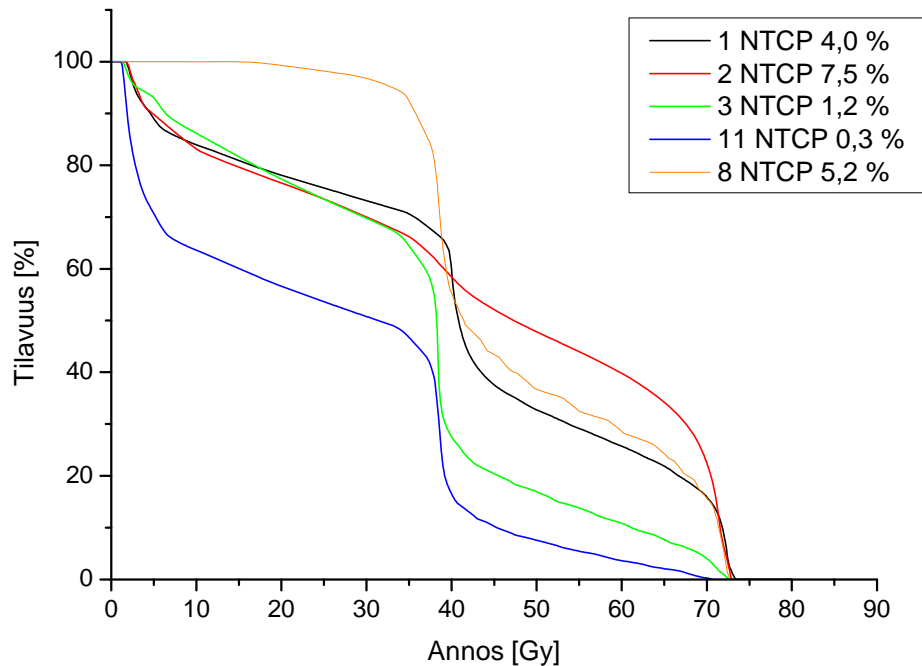
Kuva 30. Peräsuolen seinämän riski luokan 2-3 verenvuodolle LKB- ja RS-malleilla laskettuina.

9.7 TCP- ja NTCP-laskujen käyttäminen annossuunnitelmien vertailussa

Kasvaimille ja normaalikudoksille lasketut TCP- ja NTCP-arvot perustuvat annostilavuushistogrammidataan, joka saadaan potilaalle tehdystä annossuunnitelmasta. Niinpä laskettuja TCP- ja NTCP-arvoja voitaisiin teoriassa käyttää annossuunnitelmien vertailussa. TCP- ja NTCP-mallien antamien tulosten tulee kuitenkin vastata aiempaa tietämystä annosjakaumien muodostamasta komplikaatoriskistä. Vastaavuutta voidaan tarkastella esimerkiksi vertaamalla DVH-käyriä ja vastaavia NTCP- tai TCP-arvoja. TCP-laskujen tapauksessa potilaiden annosjakaumat ovat hyvin toistensa kaltaisia (kuva 21) ja erot TCP-arvoissa pieniä. Kuitenkin suurimman ja pienimmän TCP-arvon saaneen potilaan tapauksessa nähdään selkeä ero myös DVH-käyrissä (kuva 22).

Kuvasta 24 nähdään rakon NTCP-arvojen (RS-malli) ja DVH-käyrien vastaavuus potilaiden 4, 10, 14 ja 15 osalta. Eryityisesti potilaiden 4 ja 14 välillä nähdään mielenkiintoinen havainto DVH-käyrien ja NTCP-arvojen suhteen. Potilaan 4 rakon saama annos on lähes koko annosalueelta suurempi kuin potilaan 14, käyrien kulkiessa 70 Gy:n jälkeen lähes toistensa päällä. RS-mallin tulosten perusteella suurten annosten jakaumalla näyttäisi olevan kuitenkin merkitsevä rooli komplikaatoriskin muodostumisessa, mikä nähdään potilaan 14 suurempana NTCP-arvona. Mikäli RS-mallin tuloksia voidaan pitää luotettavina, NTCP-arvojen käyttämisestä annossuunnitelmien vertailussa DVH-käyrien rinnalla voi olla suurtakin hyötyä. LKB-mallin antamat NTCP-arvot eivät sen sijaan tuo lisätietoa DVH-käyrien optimointiin.

Peräsuolen seinämälle ja peräsuolelle laskettiin NTCP-arvoja eri vauriokriteerein ja eri malleilla. Komplikaatoriskin suuruus riippuu tarkasteltavan komplikaation vakavuudesta normaaleilla peräsuolen saamalla annosjakaumilla eturauhashoitojen yhteydessä. Ohessa on esitetty muutamia koko peräsuolen DVH-käyriä ja niitä vastaavia NTCP-arvoja luokan 2-3 verenvuodolle (kuva 31). NTCP-arvoja tutkimalla nähdään suurten annosten korostunut merkitys komplikaatoriskin muodostumisessa. Riskielimen saaman keskimääräisen annoksen tarkastelu ei kerro heterogeenisten annosjakaumien aiheuttamista biologisista efekteistä, joten NTCP-arvojen tarkastelulla voi olla suurtakin merkitystä annossuunnitelmien vertailussa. Riskiarvoja tarkastelemalla annossuunnitelmaa voi yrittää muokata peräsuolta säästävämmäksi.



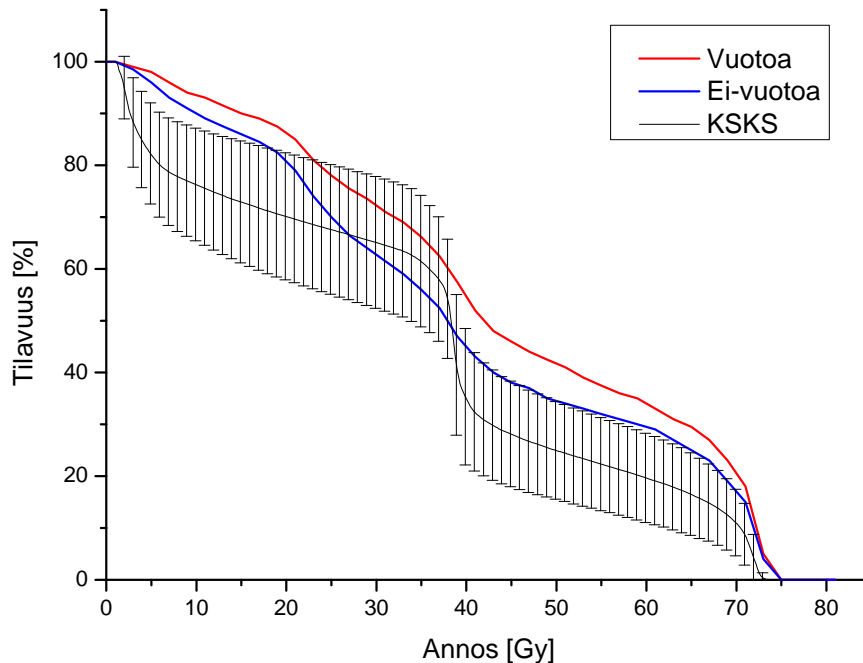
Kuva 31. Potilaiden 1, 2, 3, 8 ja 11 peräsuolten DVH:t ja LKB-mallilla lasketut riskit luokan 2-3 verenvuotoon.

9.8 Sädetetyn tilavuuden vaikutus peräsuolen komplikaatoriskiiin

Jackson et al. [36] tutkivat peräsuolen seinämille laskettujen annostilavuushistogrammien ja myöhäisverenvuodon ($\text{RTOG} \geq 2$) välisiä yhteyksiä. Aineistosta laskettiin keskimääräiset DVH:t potilaille, joilla havaittiin tutkimuksen vauriokriteerit täyttävä vuotoa ja potilaille, joilla ei havaittu vuotoa. Käyrät laskettiin vähintään 70,2 Gy:n ja 75,6 Gy:n hoitoalueen minimiannoksen saaneille ryhmille. Tutkimuksessa havaittiin selkeä ero vuotoajien ja oireettomien potilaiden DVH-käyrien välillä. Molempien ryhmien tapauksessa yli 46 Gy saavan tilavuuden suuruuden ja komplikaatioiden välillä oli selkeä yhteys. Tutkimuksen perusteella peräsuolen seinämälle määritettiin rajoite, jonka mukaan korkeintaan 60 % tilavuudesta voi saada 40 Gy annosta. Tutkimuksen 70,2 Gy:n ryhmän ja tämän työn potilaille laskettujen peräsuolen seinämien keskiarvoiset DVH:t on piirretty samaan koordinaatistoon DVH:iden vertailua varten (kuva 32). Komplikaatioita kokeneiden ja komplikaatiottomien potilaiden keskimääräisten DVH-käyrien välinen ero korostuu 25-60 Gy:n välillä. Näillä annostasoilla sädetetyn tilavuuden merkitys verenvuotoriskin muodostumisessa on suuri.

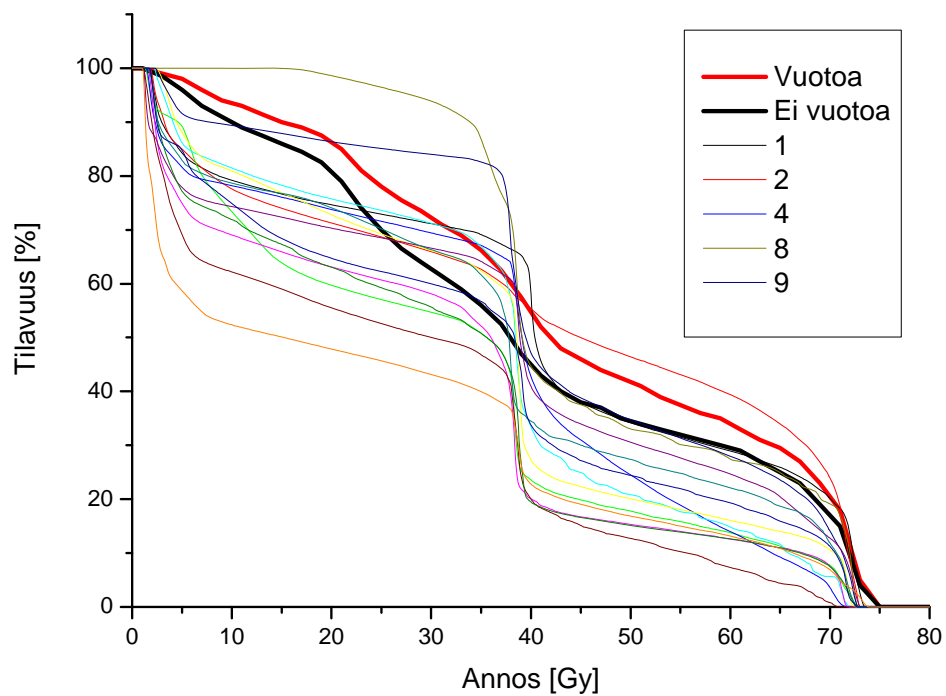
Tässä työssä tutkittujen potilaiden keskimääräinen annosjakauma on kohtalaisen hyvä verrattuna Jackson et al.:n annosdataan. Tosin 20-40 Gy:n kohdalla DVH-käyrä nousee lähelle keskiarvoista komplikaatiokäyrää. Yksittäisten potilaiden DVH:iden

hajonta on suurta (kuva 33), mikä nähdään myös potilasryhmän keskimääräisen DVH:n keskihajontaa kuvaavista pystypalkeista (kuva 32). Tässä työssä tutkittujen potilaiden DVH-käyrien muoto poikkeaa Jacksonin DVH-käyristä, mikä johtuu erilaisista hoitotekniikoista.



Kuva 32. Verenvuotoa kokeneiden ja kokemattomien potilaiden DVH-käyrät peräsuolen seinämän tilavuusefektiä käsitelleestä tutkimuksesta [36] ja tämän tutkimuksen potilaiden peräsuolen seinämien keskimääräinen DVH-käyrä (KSKS). Pystypalkit kuvaavat keskihajontaa.

Potilaiden 1, 2, 4, 8 ja 9 DVH-käyrät ylittävät joiltakin osiltaan komplikaatiota kuvaavan DVH-käyrän. Vastaavat LKB-mallilla lasketut NTCP-arvot luokan 2-3 verenvuodolle ovat 4,8 %, 7,4 %, 1,4 %, 5,1 % ja 4,2 % samassa järjestyksessä (taulukko 13). Arvot ovat potilasryhmän yläpäästä potilasta 4 lukuunottamatta. Tässä tapauksessa nähdäänkin jyrkkä lasku DVH-käyrässä noin 40 Gy:n yläpuolella. Korkein riski on potilaalla 2, jonka DVH-käyrä kulkee komplikaatiokäyrän yläpuolella 40 Gy:stä noin 70 Gy:n asti. Lukemin tarkastellen vähintään 60 Gy:tä saavien tilavuuksien osuus potilaille 1, 2, 4, 8 ja 9 on noin 28,9 %, 39,4 %, 14,0 %, 27,5 % ja 28,0 % vastaavassa järjestyksessä. Lukemat kertovat saman kuin DVH-käyrätkin. Yleinen havainto eturauhasen konformaalisen sädehoidon ja sisäisen sädehoidon yhteydessä on ollut se, että korkeammat annokset ja suuremmat sädetetyn tilavuuksien määrät ovat suoraan verrannollisia kroonisiin komplikaatioihin [37]. Tämän tutkimuksen potilaille lasketut NTCP-arvot tuntuvat noudattelevan DVH-käyriä aiempia havaintoja vastaavasti.



Kuva 33. Potilaiden 1-15 peräsuolen seinämien DVH:t sekä vuotaneiden ja oireettomien potilaiden keskimääräiset DVH:t [36].

10 Päätelmät

Kasvaimille laskettiin TCP-arvot eri säteilyherkkyysparametrin α/β arvoilla. TCP-arvot ja DVH-käyrät eri potilaiden välillä vastasivat toisiaan yleisen käsityksen mukaisesti. Hoitoalueen suurempi ja tasaisempi annosjakauma johtaa paremmalla todennäköisyydellä kasvaimen tuhoon. Jos taas haluttaisiin tietää TCP-arvojen ennustusten paikkansapitävyys, tarvittaisiin seurantatietoa syövän mahdollisesta uusiutumisesta ja huomattavasti suurempi määrä potilasdataa kuin mitä tässä työssä oli. TCP-laskujen tarkkojen arvojen tarkastelu ei ole mielekästä myöskään siinä mielessä, että ne riippuvat suuresti valituista säteilyherkkyttä kuvaavista parametreistä, joita ei kuitenkaan tunneta tarkasti kuten kirjallisuutta tutkittaessa kävi ilmi. Kasvaimen sädeherkkyys riippuu myös voimakkaasti sen solujen hapettuneisuudesta, joka voi vaihdella eri puolilla kasvainta ja hoidon aikana. Kasvaimen koko myös muuttuu hoidon aikana, jota TCP-mallintamisessa on hankala ottaa huomioon. Yleisesti ottaen TCP-mallintamisen vaikeus piilee kasvaimen hoitovasteeseen vaikuttavista ajallisesti muuttuvista tekijöistä. TCP-arvot kertovat kuitenkin eri DVH-käyrien välisistä suhteista ja niistä saattaisi olla hyötyä annossuunnitelmien vertailussa.

Riskielimille laskettiin NTCP-arvoja eri laskentamalleilla ja erilaisille säteilyn aiheuttamille myöhäisvaurioille. Peräsuolen ja peräsuolen seinämien NTCP-arvojen tulokset olivat järkevän tuntuisia vakavien komplikaatioiden ja luokan 2-3 verenvuodon tapauksessa. Lieville komplikaatioille NTCP-arvojen vaihtelu potilaiden välillä oli niin suurta, että se herätti epäluuloja vastaavien malliparametrien paikkansapitävyydestä, etenkin LKB-mallin tapauksessa. NTCP-mallinnuksen heikko puoli liittyy nimenomaan mallien vaatimien parametrien heikkoon tuntemukseen. Eri mallien samaan komplikaatioon viittaavien riskiarvojen suuri poikkeavuus vahvistaa epäluuloa mallien antamien ennustusten oikeellisuudesta. Tietämys parametreistä kuitenkin kasvaa koko ajan ja tulevaisuudessa mallien antamien ennustusten luotettavuuden voidaan uskoa paranevan. Parhaimmiten eri mallien toisiaan vastaavat NTCP-arvot saatiin tuoreimmilla parametreillä, eli siis verenvuotokomplikaatioita kuvaavilla parametreillä. Tätä voidaan pitää esimerkkinä tietämyksen kehittymisestä parametrien suhteen. Eturauhassyövän sädehoidoista tiedetään, että hankala proktiitti kehittyy noin 5 %:lle potilaista ja tätä lievempiä oireita 8-10 %:lle potilaista 60-70 Gy:n hoitoannoksilla [1]. Vakaville komplikaatioille ja luokan 2-3 verenvuotokomplikaatioille lasketut NTCP-arvot vastaavat hyvin näitä arvoja. NTCP-arvojen ja DVH-käyrien vertailu osoitti NTCP-arvojen vastaavan DVH-käyriltä odotettuja tuloksia. NTCP-arvojen tarkastelu osoitti konkreettisesti suuria annoksia saavien tilavuuksien merkityksen komplikaatoriskin muodostumisessa. Peräsuolelle tai peräsuolen seinämälle laskettuja NTCP-arvoja voisi hyvinkin käyttää apuna annossuunnitelmien vertailussa.

Virtsarakoille lasketut komplikaatoriskit poikkesivat paljon käytetystä laskentamallista riippuen. LKB-mallin mukaan yhdelläkään potilaalla ei käytännössä ollut riskiä virtsarakon vakaviin vaurioihin (kontraktuura). RS-mallin mukaan riskit vaihtelivat noin 1-8 %:n välillä. Yleinen käsitys hankalien rakkokomplikaatioiden muodostumisesta eturauhassyövän sädehoidoissa on matala (0-10 %) [1]. NTCP-laskujen tulosten ennustusten luotettavuuden kannalta kaivattaisiin tarkempia ja parempia rakkokomplikaatioita kuvaavia parametrejä. RS-mallin antamat tulokset olivat kuitenkin

rakkojen DVH-käyriin verrattuna loogisia ja järkevän tuntuksia. Siinä mielessä niitä voitaisiin käyttää annossuunnitelmien vertailussa samaan tapaan, kuin TCP-arvoja kasvaimelle ja NTCP-arvoja peräsuolelle tai peräsuolen seinämille.

Sädehoidon tulevaisuuden näkymissä on potilaskohtainen biologisesti ohjattu sädehoito, BGRT (biologically guided radiation therapy) [38]. Biologisen kuvantamisen ja sädeherkkyystestien avulla on mahdollisuus tarkastella kasvaimen ja normaalien kudosten säteilyvastetta kolmiulotteisesti. Tällaisen tiedon yhdistäminen kehittyneisiin sädehoitotekniikoihin mahdollistaa entistä tarkempien ja potilaskohtaisten sädehoitojen antamisen. Säteilybiologisilla laskentamalleilla on keskeinen rooli BGRT:ssä. Niiden merkityksen voidaan ennustaa kasvavan myös tämän hetkisten sädehoitotekniikoiden käyttämisessä.

Kirjallisuus

- [1] T. Lahtinen, L. R. Holsti (toim.), *Kliininen säteilybiologia*, Kustannus Oy Duodecim, Vammalan Kirjapaino Oy, Vammala 1997
- [2] E. B. Podgorsak (toim.), *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, IAEA, Vienna 2005
- [3] O. Pukkila (toim.), *Säteily- ja ydinturvallisuus 3: Säteilyn käyttö*, Säteilyturvakeskus, Karisto Oy:n kirjapaino, Hämeenlinna 2004
- [4] T. K. Ikäheimonen (toim.), *Säteily- ja ydinturvallisuus 1: Säteily ja sen havaitseminen*, Säteilyturvakeskus, Karisto Oy:n kirjapaino, Hämeenlinna 2002
- [5] E. J. Hall, A. J. Giaccia, *Radiobiology for the Radiologist - Sixth Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, 2006
- [6] W. Paile (toim.), *Säteily- ja ydinturvallisuus 4: Säteilyn terveystvaikutukset*, Säteilyturvakeskus, Karisto Oy:n kirjapaino, Hämeenlinna 2002
- [7] W. Schlegel, T. Bortfeld (toim.), *New Technologies in Radiation Oncology*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006
- [8] J. T. Booth, *Modelling the Impact of Treatment Uncertainties in Radiotherapy*, A thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy, Department of Physics and Mathematical Physics, University of Adelaide, March 2002
- [9] S. P. Lee, M. Y. Leu, J. B. Smathers, W. H. McBride, R. G. Parker, H. R. Withers, *Biologically Effective Dose Distribution Based on the Linear Quadratic Model and Its Clinical Relevance*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 33: 375-389; 1995
- [10] H. V. James, C. D. Scrase, A. J. Poynter, *Practical experience with intensity-modulated radiotherapy*, Br. J. Radiol. 77: 3-14; 2004
- [11] M. J. Zelefsky, Z. Fuks, L. Happersett, H. J. Lee, C. C. Ling, C. M. Burman, M. Hunt, T. Wolfe, E. S. Venkatraman, A. Jackson, M. Skwarchuk, S. A. Leibel, *Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer*, Radiotherapy and Oncology 55: 241-249; 2000
- [12] J. F. Fowler, J. S. Welsh, S. P. Howard, *Loss of biological effect in prolonged fraction delivery*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 59: 242-249; 2004
- [13] H. Paganetti, *Dose rate effects on tumor cell response to intensity modulated fractionated radiation therapy*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 63: S467-S468; 2005
- [14] R. E. Drzymala, R. Mohan, L. Brewster, J. Chu, M. Goitein, W. Harms, M. Urie, *Dose-volume histograms*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21: 71-78; 1991

- [15] B. Sanchez-Nieto, A. E. Nahum, *Bioplan: Software for the biological evaluation of radiotherapy treatment plans*, Medical Dosimetry, Vol. 25, No. 2, pp. 71-76, 2000
- [16] B. Emami, J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Shank, L. J. Solin, M. Wesson, *Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21: 109-122; 1991
- [17] C. Burman, G. J. Kutcher, B. Emami, M. Goitein, *Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21: 123-135; 1991
- [18] G. J. Kutcher, C. Burman, L. Brewster, M. Goitein, R. Mohan, *Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimensional treatment planning evaluations*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 21: 137-146; 1991
- [19] P. Mavroidis, *Determination and use of radiobiological response parameters in radiation therapy optimization*, Doctoral dissertation, Division of Medical Radiation Physics, Department of Oncology-Pathology, Karolinska Institutet, Stockholm University, 2001
- [20] A. Brahme, *Biologically based treatment planning*, Acta Oncologica Suppl. 13, pp. 61-68, 1999
- [21] T. Rancati, C. Fiorino, G. Gagliardi, G. M. Cattaneo, G. Sanguineti, V. Casanova Borca, C. Cozzarini, G. Fellin, F. Foppiano, G. Girelli, L. Menegotti, A. Piazzolla, V. Vavassori, R. Valdagni, *Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101)*, Radiotherapy and Oncology 73: 21-32; 2004
- [22] T. E. Wheldon, C. Deehan, E. G. Wheldon, A. Barrett, *The linear-quadratic transformation of dose-volume histograms in fractionated radiotherapy*, Radiotherapy and Oncology 46 :285-295; 1998
- [23] K. M. G. Haustermans, I. Hofland, H. Van Poppel, R. Oyen, W. Van de Voorde, A. C. Begg, J. F. Fowler, *Cell kinetic measurements in prostate cancer*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 37: 1067-1070; 1997
- [24] J. F. Fowler, M. A. Ritter, *A rationale for fractionation for slowly proliferating tumors such as prostatic adenocarcinoma*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 32: 521-529; 1995
- [25] B. Sanchez-Nieto, A. E. Nahum, *The delta-TCP concept: a clinically useful measure of tumor control probability*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 44: 369-380; 1999
- [26] D. J. Brenner, E. J. Hall, *Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 43: 1095-1101; 1999

- [27] J. Fowler, R. Chappell, M. Ritter, *Is α/β for prostate tumors really low?*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 50: 1021-1031; 2001
- [28] D. J. Brenner, A. A. Martinez, G. K. Edmundson, C. Mitchell, H. D. Thames, E. P. Armour, *Direct evidence that prostate tumors show high sensitivity to fractionation (low α/β ratio), similar to late-responding normal tissue*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 52: 6-13; 2002
- [29] J. Z. Wang, M. Guerrero, X. A. Li, *How low is the α/β ratio for prostate cancer?*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 55: 194-203; 2003
- [30] J. D. Cox, J. Stetz, T. F. Pajak, *Toxicity criteria of the radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC)*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 31: 1341-1346; 1995
- [31] P. Källman, A. Ågren, A. Brahme, *Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery*, Int. J. Radiat. Biol. 62: 249-262; 1992
- [32] M. Cheung, S. Tucker, L. Dong, R. de Crevoisier, A. Lee, S. Frank, R. Kudchadker, H. Thames, R. Mohan, D. Kuban, *Investigation of bladder dose and volume factors influencing late urinary toxicity after external beam radiotherapy for prostate cancer*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 67: 1059-1065; 2007
- [33] D. R. Wigg, *Applied radiobiology and bioeffect planning*, Medical physics publishing, Madison, WI, USA, 2001
- [34] T. S. Kehwar, *Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model*, J. Cancer Res. Ther. 1: 168-179; 2005
- [35] Prof. Alan Nahum, henkilökohtainen yhteydenotto
- [36] A. Jackson, M. W. Skwarchuk, M. J. Zelefsky, D. M. Cowen, E. S. Venkatraman, S. Levegrun, C. M. Burman, G. J. Kutcher, Z. Fuks, S. A. Liebel, C. C. Ling, *Late rectal bleeding after conformal radiotherapy of prostate cancer (II): volume effects and dose-volume histograms*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 49: 685-698; 2001
- [37] W. Small Jr., G. E. Woloschak (toim.), *Radiation Toxicity: A Practical Guide*, Springer Science + Media Business Inc. , USA, 2006
- [38] R. D. Stewart, X. A. Li, *BGRT: Biologically guided radiation therapy-The future is fast approaching!*, Med. Phys. 34: 3739-3751; 2007
- [39] H. Joensuu, M. Kouri, A. Ojala, M. Tenhunen, L. Teppo (toim.), *Kliininen Sädehoito*, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki, 2002

