

**Säteilybiologisten riskimallien soveltaminen sädehoidon aiheuttamien determinististen myöhäishaittojen ja sekundaarisen syövän riskin arvioimisessa**

**Antti Vanhanen**

**Lisensiaattitutkielma**

**JYVÄSKYLÄN YLIOPISTO**

Fysiikan laitos  
2011

## **ALKUSANAT**

Esitän kiitokset työn ohjaajalle dosentti Maunu Pitkäselle, tarkastajille dosentti Simo Hyödynmaalle ja dosentti Mikko Tenhuselle. Erityiskiitokset Emmi Lehoselle.

## TIIVISTELMÄ

Työssä tutkittiin kirjallisuudessa määritettyjen säteilybiologisten riskimallien soveltuvuutta lievien myöhäishaittavaikutusten riskin arvioimiseen eturauhassyövän sädehoidon jälkeen. Käytössä oli 80 potilaan aineisto, jossa potilaille kehittyneet sädehoidon haittavaikutukset tiedettiin aiemman selvityksen perusteella. Työssä tutkitut kliiniset oireet olivat äkillinen ulostamistarve, peräaukon ärtymys/kipu ja ulostamistiheys. Havaittujen oireiden ja riskielinten (peräsuoli ja peräaukon kanava) saamien säteilyannosten suhdetta verrattiin peräsuolen myöhäisverenvuotoa ja ulosteen pidätyskyvyttömyyttä kuvaaviin teoreettisiin riskeihin. Teoreettiset riskit laskettiin käyttäen EUD:hen (ekvivalentti tasainen annos) perustuvaa Lyman-mallia. Vertailua varten potilaiden riskielinten annosjakaumista laskettiin EUD:t, joita vastaava ilmaantuvuus määritettiin oireellisiksi katsotuissa haitta-asteen 3-4 potilaissa. Pienestä aineistosta johtuen kliinisiin havaintoihin liittyi suurta vaihtelua ja havaintojen vertailu teoriaan jäi kvalitatiiviseksi. Tästä johtuen täsmällisiä johtopäätöksiä teorian ja havaintojen välisestä suhteesta ei pystytty tekemään. Lisäksi äkillinen ulostamistarve -oireen suhteen havaintoaineistossa tapahtui valikoitumisvirhe, jota ei pystytty korjaamaan, ja jonka takia kyseistä oiretta koskeva ilmaantuvuuden ja EUD:n suhde ei ollut luotettava. Lievät myöhäishaittavaikutukset vaikuttavat merkittävästi potilaan hoidon jälkeiseen elämänlaatuun, jolloin niiden annosvasteen tarkempaan selvittämiseen on olemassa tarve. Tunnettujen annosrajoitteiden avulla riskielinten saamaa annosta voitaisiin rajoittaa tarkemmin, jolloin pystyttäisiin vähentämään sädehoidosta aiheutuvia oireita.

Työssä tutkittiin myös sädehoidosta aiheutuvan sekundaarisyövän riskin laskentamenetelmiä, tarkoituksena selvittää sekundaarisyövän riskin arviointimahdollisuuksia käytännössä. Riskin arviointiin liittyvää teoriaa ja käytettyjä menetelmiä selvitettiin kirjallisuuden perusteella. Käytännön riskilaskelmia varten valittiin tasaantuvaa annosvastetta noudattava riskimalli, joka huomioi potilaan ikä- ja sukupuolitekijät. Riskin laskennassa kyseisellä mallilla otettiin huomioon sekä säteilykenttiin jäävät ja niiden ulkopuoliset potilaan tilavuudet. Laskentaan tarvittu annostiedot saatiin annos-tilavuushistogrammeista ja arvioimalla potilaan saamaa sekundaarista säteilyannosta kirjallisuudesta saatujen dosimetrinen tietojen avulla. Mallilla laskettiin riskiarvioita kraniospinaalisessa ja resektiorinnan sädehoidossa, sekä eturauhassyövän intensiteettimuokatussa (IMRT) ja perinteisessä (3D-CRT) sädehoidossa. Laskettu kumulatiivinen elinikäisriski kraniospinaalisessa sädehoidossa oli 41,9 %, resektoidun rinnan sädehoidossa 2,6 %, eturauhassyövän IMRT- ja 3D-CRT-hoidoissa 1,4 %. Lasketut arviot olivat samaa suuruusluokkaa kirjallisuudessa laskettujen arvioiden ja kliinisten havaintojen kanssa. Absoluuttisten riskiarvioiden laskemisen lisäksi työssä tutkittiin primaarisen ja sekundaarisen säteilyn vaikutusta riskin muodostumiseen ja eri neutroniannosarvioiden vaikutusta laskettuun riskiin. Sekundaarisyövän riskilaskentamenetelmiin sisältyy hyvin suuria epävarmuuksia, joita tarkasteltiin lähinnä kvalitatiivisella tasolla. Suurimmat epävarmuudet riskilaskennassa liittyivät tietoon syöpäriskin annosvasteesta suurilla (yli 2 Gy) annoksilla ja sekundaarisen säteilyannoksen määrittämiseen erityisesti sekundaarisista neutroneista. Suhteellisen riskin määrittämisessä, esimerkiksi eri hoitotekniikoiden välillä, virhe on pienempi ja riskin arviointi perustellumpaa. Potilaiden hoidon jälkeisen elinajan pidentyessä ja uusien hoitotekniikoiden käyttöönoton myötä huoli säteilyn aiheuttamasta sekundaarisyövän riskistä on kasvanut. Tulevaisuudessa sekundaarisyövän riskin arvioinnin merkitys sädehoidon annossuunnitelmien optimoinnissa tulee kasvamaan.

## ABSTRACT

The feasibility of the normal tissue complication probability (NTCP) models was tested on the mild side effects after prostate radiotherapy. Clinically observed late effects from 80 prostate cancer radiotherapy patients had been collected earlier. Symptoms studied were faecal urgency, pain/irritation (in anus) and high stool frequency. The incidence as a function of equivalent uniform dose (EUD) of risk organs (rectum and anal canal) were compared to theoretical risks of late rectal bleeding and faecal incontinence for which Lyman-model NTCP-parameters were derived from literature. Because of small amount of incidence data quantitative analysis of differences between clinically observed mild side effects and theoretical risk predictions could not be performed. In the case of faecal urgency a selection bias was detected. As a consequence the observed incidence of faecal urgency as a function of EUD was not reliable. Overall, explicit conclusions regarding the ratio between theoretical risk predictions and clinically observed symptoms could not be executed. Since mild side effects besides rectum bleeding have a significant impact on patient's quality of life there is a need to define dose-response for mild effects also. If dose constraints concerning mild side effects were known it would be possible to limit the incidence of side effects to the acceptable level.

The methods to evaluate secondary cancer risk from radiotherapy were studied. Purpose was to specify a risk model that could be utilized in secondary cancer risk evaluation in common clinical situations. Risk evaluation methods in literature were studied. A risk model that considered population related parameters such as age and gender was picked. The organ equivalent dose concept with plateau dose-response relationship was used. Doses to the in-field and out-of-field volumes were taken into consideration. Dosimetric data were taken from dose-volume histograms. For the volume outside of the computed tomography scan dose was approximated using dosimetric data from literature. Risk estimates for secondary cancer in craniospinal radiotherapy, radiotherapy of breast cancer and prostate cancer radiotherapy (intensity-modulated and 3D conformal radiotherapy) were calculated. Calculated lifetime attributable risks were 41,9 %, 2,6 %, 1,4 % and 1,4 %, respectively. Estimated risks were of the same order as results calculated in literature and clinically observed secondary cancer incidence. Besides absolute risk predictions the effect of primary and secondary radiation and different neutron dose estimates to the risk were studied. Errors involved in assessing risks were large and only qualitative error analysis was performed. Largest contributors to the uncertainties in the risk estimates were thought to be the lack of knowledge in the dose-response model for the carcinogenesis and the approximation of secondary dose especially from secondary neutrons. Based on literary research it was found that errors are smaller when using the ratio of risks between different treatment modalities. As the survival rates after radiotherapy have improved and newer treatment techniques have been utilized the concern about the increase of radiation-induced secondary malignancies has grown. It can be predicted that the significance of radiation-induced secondary cancer risk estimation in treatment planning evaluation will increase.

## Lyhenneluettelo

3D-CRT	3-dimensional conformal radiotherapy	Kolmiulotteinen konformaalinen sädehoito
AAPM	The American Association of Physicists in Medicine	Amerikan lääketieteellisen fysiikan yhdistys
cDVH	Cumulative dose-volume histogram	Kumulatiivinen annos-tilavuushistogrammi
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	Sädehoidon haittavaikutusten luokittelumenetelmä
DDREF	Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor	Säteilyannoksen ja -annosnopeuden korjauskerroin
dDVH	Differential dose-volume histogram	Differentiaalinen annos-tilavuushistogrammi
DVH	Dose-volume histogram	Annos-tilavuushistogrammi
EAR	Excess absolute risk	Absoluuttinen ylimääräriski
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	Eurooppalainen syövänhoidon ja -tutkimuksen järjestö
ERR	Excess relative risk	Suhteellinen ylimääräriski
EUD	Equivalent uniform dose	Ekvivalentti tasainen annos
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy	Intensiteettimuokattu sädehoito
LAR	Lifetime attributable risk	Elinikäisriski
LENT	Late effects normal tissue	Lyhenne normaalikudosten myöhäishaittavaikutusten arvioimisessa käytetylle ohjeistukselle
LEUD	Lyman-EUD	Lyman-riskimalli EUD:n funktiona
LKB	Lyman-Kutcher-Burman	Lyman-Kutcher-Burman -riskimalli
LQ	Linear-quadratic	Lineaaris-neliöllinen
LSS	The Life-span study	Japanissa atomipommituksille altistuneita ihmisiä koskeva tutkimus

MLC	Multileaf collimator	Moniliuskarajain
NTCP	Normal tissue complication probability	Normaalikudoksen haittavaikutusten todennäköisyys
OED	Organ equivalent dose	Syövän annosvasteen huomioiva ekvivalenttiannos
PTV	Planning target volume	Suunnittelukohdealue
RBE	Relative biological effectiveness	Suhteellinen biologinen tehokkuus
RR	Relative risk	Suhteellinen riski
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group	Pohjois-Amerikkalainen syövänhoitoa tutkiva ryhmä
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results	USA:n kansallinen syöpäjärjestö
SOMA	Subjective, objective, management, analytic	Oireiden haitta-asteen luokitteluun käytetyn ohjeistuksen lyhenne
SSD	Source to surface distance	Lähteen etäisyys pinnasta
TT		Tietokonetomografia
UNSCEAR	United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation	Yhdistyneiden kansakuntien ionisoivan säteilyn vaikutusten tieteellinen komitea

# Sisällysluettelo

ALKUSANAT.....	I
TIIVISTELMÄ.....	II
ABSTRACT.....	III
LYHENNELUETTELO.....	IV
<b>1 JOHDANTO.....</b>	<b>1</b>
<b>2 SÄTEILYBIOLOGIAA .....</b>	<b>3</b>
2.1 SÄTEILYN BIOLOGISET VAIKUTUKSET .....	3
2.2 ETURAUHASSYÖVÄN SÄDEHOIDON HAITTAVAIKUTUKSET .....	6
2.2.1 Riskielimet ja oireet.....	6
2.2.2 Oireiden luokittelu .....	7
2.2.3 Mallinnettuja myöhäisiä suolisto-oireita.....	8
2.3 SÄTEILYN AIHEUTTAMA SEKUNDAARINEN SYÖPÄ.....	11
2.3.1 Määritelmä.....	11
2.3.2 Sekundaaristen syöpien ilmaantuvuus.....	11
<b>3 SÄDEHOIDON DOSIMETRIA.....</b>	<b>13</b>
3.1 DOSIMETRINEN TIETO HAITTAVAIKUTUSTEN RISKIN ARVIOINNISSA .....	13
3.1.1 Kentän ulkopuolinen annos .....	14
3.1.2 Annos-tilavuushistogrammi .....	15
<b>4 DETERMINISTISTEN HAITTOJEN RISKIMALLINNUS.....</b>	<b>17</b>
4.1 SÄTEILYN AIHEUTTAMIEN MYÖHÄISHAITTAVAIKUTUSTEN ARVIOINTI .....	17
4.2 NORMAALIKUDOKSEN HAITTAVAIKUTUKSEN TODENNÄKÖISYYS .....	17
4.2.1 Lyman-malli.....	19
4.2.2 Annosjakauman reduktiomenetelmät.....	20
4.2.3 Lineaarisi-neliöllinen fraktiokorjaus.....	23
4.2.4 Parametrit .....	23
<b>5 SÄTEILYN AIHEUTTAMAN SYÖPÄRISKIN ARVIOINTI.....</b>	<b>25</b>
5.1 EPIDEMIOLOGISET MALLIT JA MENETELMÄT .....	25
5.1.1 Riskilaskennan määreitä.....	26
5.1.2 Empiirinen riskin mallinnus.....	27
5.1.3 Annosvaste.....	28
5.1.4 Epähomogeeninen annosjakauma.....	35
5.1.5 Riskimalli syöpäriskin laskemiseen .....	37
5.1.6 Riskimallin parametrit.....	39
5.1.7 Elinikäisriskin arviointi.....	40
<b>6 MATERIAALIT JA MENETELMÄT .....</b>	<b>41</b>
6.1 ETURAUHASSYÖVÄN SÄDEHOIDON HAITTAVAIKUTUKSET .....	41
6.1.1 Potilasaineisto .....	41
6.1.2 Laskentamenetelmät .....	43
6.2 SÄDEHOIDON AIHEUTTAMA SYÖPÄRISKI .....	46
6.2.1 Syöpäriskin laskeminen .....	46
<b>7 TULOKSET .....</b>	<b>56</b>
7.1 DETERMINISTISET HAITTAVAIKUTUKSET.....	56
7.2 SYÖPÄRISKI.....	60
<b>8 POHDINTA.....</b>	<b>65</b>
8.1 MYÖHÄISHAITAT ETURAUHASSYÖVÄN SÄDEHOIDOSSA .....	65
8.1.1 Oireiden ja annoksen välinen suhde.....	65
8.1.2 Haittojen ilmaantuvuus EUD:n funktiona .....	68
8.1.3 Virhelähteet .....	70

8.2	SÄDEHOIDON AIHEUTTAMA SYÖPÄRISKI .....	75
8.2.1	<i>Riski eturauhassyövän sädehoidosta</i> .....	75
8.2.2	<i>Riski kraniospinaalisesta sädehoidosta</i> .....	78
8.2.3	<i>Riski rinnan sädehoidosta</i> .....	79
8.2.4	<i>Potilaan iän vaikutus riskiin</i> .....	80
8.2.5	<i>Potilaan koon vaikutus riskiin</i> .....	81
8.2.6	<i>Primaarisen ja sekundaarisen säteilyn vaikutukset syöpäriskiin</i> .....	81
8.2.6.1	Eturauhassyövän sädehoitotekniikat .....	81
8.2.6.2	Sekundaarisen säteilyn vaikutus kraniospinaalisessa sädehoidossa .....	84
8.2.6.3	Resektiohoito .....	85
8.2.7	<i>Virhelähteet</i> .....	86
<b>9</b>	<b>PÄÄTELMÄT</b> .....	<b>90</b>
	<b>KIRJALLISUUS</b> .....	<b>95</b>



# 1 Johdanto

Sädehoito on yksi tärkeimmistä syövän hoitotavoista ja sen käyttö lisääntyy koko ajan. Sädehoitotekniikat ovat kehittyneet ja niillä pystytään antamaan entistä tarkempia hoitoja. Tämä on johtanut siihen, että säteilyannoksia on pystytty kasvattamaan pysyen silti siedettävissä normaalikudosten haittavaikutuksissa. Kehityksen myötä sädehoidossa on päästy entistä parempiin hoitotuloksiin, mikä näkyy potilaiden hoidon jälkeen odotettavissa olevan elinajan pidentymisenä. Sädehoitolaitteiden ja -menetelmien kehityksen lisäksi on tärkeää kehittää tietämystä säteilyn aiheuttamista biologisista vaikutuksista, sillä biologiset vaikutukset niin syöpäkasvaimen kuin normaalikudostenkin kannalta lopulta ratkaisevat hoidon tehon. Jos tunnettaisiin tarkasti kuinka kunkin potilaan kudokset reagoivat säteilyyn, voitaisiin räätälöidä yksilökohtaisia täsmäsädehoitoja, joiden avulla pystytään maksimoimaan syövän tuhoaminen ja minimoimaan normaalikudosten haittavaikutukset entistä paremmin.

Säteilyn aiheuttamien normaalikudosten haittavaikutuksia varten on kehitetty matemaattisia riskimalleja, joiden avulla säteilybiologista hoidon optimointia on periaatteessa mahdollista tehdä. Riskimallit ovat empiirisiä, eli ne pohjautuvat kliiniseen havaintoaineistoon, eikä niinkään solutason vuorovaikutusten mekaanisiin malleihin. Objektiivisten havaintojen kerääminen haittavaikutuksista on hankalaa ja on ehkäpä keskittynyt tämän takia tiettyihin oireisiin. Eturauhassyövän sädehoidossa tutkituin oire riskimallien suhteen on peräsuolen myöhäisverenvuoto, jota varten on pystytty määrittämään riskimallien parametreja kohtalaisella tarkkuudella. Potilaan hoidon jälkeiseen elämänlaatuun vaikuttaa kuitenkin merkittävästi myös lievemmät oireet, joiden suhteen riskimalleja ei juuri ole kehitetty. Tässä työssä tutkitaan kliinisen havaintoaineiston perusteella tiettyjen lievempien eturauhassyövän sädehoidon myöhäishaittavaikutusten ilmaantuvuuden ja annoksen suhdetta ja niiden vertautumista olemassa oleviin teoreettisiin malleihin.

Hoidon jälkeisen pidentyneen elinajan ja modernien sädehoitotekniikoiden myötä säteilyn determinististen haittavaikutusten rinnalle on jossain määrin noussut uusi huolenaihe, säteilyn aiheuttama syöpäriski. Sinänsä huoli ei ole uusi, sillä säteilyn karsinogeenisuus on ollut jo pitkään tunnettu seikka. Säteilyn aiheuttaman syöpäriskin merkittävyys on

kasvanut, sillä hoidon jälkeisin elinajan pidentyessä säteilyn mahdollisesti aikaansaamalle sekundaariselle syövälle jää aikaa kehittyä ja ilmaantua. Säteilyn aiheuttamien kiinteiden kasvainten (poislukien kilpirauhassyöpä) latenssiaika on yleensä useita vuosia, joidenkin arvioiden mukaan vähintään kymmenen vuotta [2]. Aiemmin, kun hoitotulokset eivät olleet niin hyviä, sekundaarisen syövän riski huolenaiheena oli merkityksetön, sillä suuri osa potilaista ennätti menehtyä ennen mahdollisen uuden syövän ilmaantumista. Toinen huolenaihetta nostanut seikka on uusiin sädehoitotekniikoihin liittyvä laajemmalle alueelle pientä annosta levittävä annosjakauma ja sekundaarista säteilyannosta kasvattava pidentynyt hoitoaika. Tässä työssä perehdytään sädehoidon aiheuttamien sekundaaristen kiinteiden syöpäkasvainten riskin mallinnusmenetelmiin ja tutkitaan muutamien esimerkkien avulla riskimallien käyttöä riskin arvioimisessa tavanomaisissa sädehoitotapauksissa. Sekundaaristen leukemian ja luusyövän ilmaantuvuuden on havaittu kasvavan pian säteilytyksen jälkeen ja laskevan pian tämän jälkeen taustailmaantuvuuden tasolle. Tämä poikkeaa sekundaaristen kiinteiden kasvainten riskistä, jonka on arveltu ja havaittu kasvavan ja pysyvän korkealla tasolla säteilytyksen jälkeisen ajan kuluessa. Täten leukemian ja luusyöpien riskiä ei voi arvioida kiinteiden kasvainten riskimalleilla. Tässä työssä ei kuitenkaan paneuduta sekundaaristen leukemian tai luusyövän riskin arvioimiseen.

## 2 Säteilybiologiaa

### 2.1 Säteilyn biologiset vaikutukset

Ionisoivan säteilyn vaikutukset kudoksiin voidaan luokitella kolmeen ryhmään: fysikaalisiin, kemiallisiin ja biologisiin vaikutuksiin. Ensimmäisenä tapahtuvat säteilyn ja kudoksen väliset fysikaaliset vuorovaikutukset, sitten kemialliset reaktiot ja viimeisenä ilmenevät biologiset vaikutukset. Fysikaaliset vaikutukset ovat säteilyn ja väliaineen välisiä vuorovaikutuksia, joihin fotonisäteilyllä sädehoidon energia-alueella kuuluvat pääasiassa valosähköinen absorptio, Compton-sironta ja parinmuodostus. Vuorovaikutusten seurauksena syntyy sekundaarisia varauksellisia hiukkasia (pääasiassa elektroneja), jotka voivat ionisoida ja virittää kudoksen atomeja ja molekyyliä. Elektronisäteilyn ja väliaineen vuorovaikutuksista energiansiirron kannalta merkittävimmät ovat ns. pehmeät ja kovat törmäykset väliaineen elektronien kanssa, jotka aikaansaavat väliaineen atomien ja molekyylien ionisoitumisia ja virityksiä.

Biologinen vaikutus aiheutuu pääasiallisesti säteilyn aikaansaamista DNA-vaurioista, jotka voivat syntyä suorasti tai epäsuorasti. Suora vaikutus syntyy, kun säteily vuorovaikuttaa suoraan DNA-molekyylin kanssa aiheuttaen mm. DNA-juosteen katkoksia ja emäsvaurioita. Epäsuora vaikutus syntyy, kun säteily ionisoi kudoksen vesimolekyyliä, jolloin muodostuu kemiallisesti reaktiivisia vapaita radikaaleja. Muodostuneet vapaita radikaalit rikkovat kudoksen molekyylien kemiallisia sidoksia ja vuorovaikuttaessaan DNA-molekyylien kanssa voivat aiheuttaa DNA:n rakenneosien muuttumista ja DNA-juostekatkoksia. On arvioitu, että kaksi kertaa DNA-juosteen halkaisijan etäisyydellä DNA-kierteen keskiakselista syntyvät vapaita radikaalit ehtivät diffundoitua tarpeeksi lähelle DNA-molekyyliä ja reagoida sen kanssa. DNA-juosteen vauriot johtavat biologisiin vaikutuksiin, jotka voivat ilmetä tuntien viiveellä tai vasta vuosien kuluttua säteilytyksestä, riippuen vaurion tyypistä. [1, 2, 4]

Solutasolla säteilyn vaikutukset voivat ilmetä esimerkiksi ohjelmoituna solukuolemana eli apoptoosina ennen säteilytystä seuraavaa solunjakautumista, solun kuolemana säteilytystä seuraavassa tai myöhemmissä solunjakautumisissa, tai mutaationa, joka voi johtaa uuden

syövän syntyyn. Säteilylle altistunut solu voi aiheuttaa vaurioita myös altistumattomille naapurisoluille niin sanotussa naapurisoluvaikutuksessa. Joissain tapauksissa on havaittu myös adaptiivista vastetta säteilylle, mikä tarkoittaa säteilyn aiheuttamaa solun säteilyvastustuskyvyn kasvamista [2, 3].

### **Deterministiset vaikutukset**

Säteilyvaurioista aiheutunut solukuolema ilmenee tunneista päiviin säteilytyksen jälkeen. Jos solukuolemaan johtavia vaurioita syntyy runsaasti, ilmenee haitta kudosisreaktioina. Reaktioiden ilmenemisellä on säteilyannoksen kynnysarvo, jonka ylittyä haitta ilmenee varmasti. Tällainen haitta on deterministinen. Annoksen kasvaessa haitta-aste kasvaa jyrkästi. Säteilyvaurioiden kynnysarvoon ja haitta-asteeseen vaikuttaa merkittävästi annosnopeus. Suuret kerta-annokset johtavat suuremmalla todennäköisyydellä vakaviin haittavaikutuksiin kuin pitkälle aikavälille jakautunut annos. Pitkällä aikavälillä saatu annos nostaa haitan ilmenemisen kynnysarvoa [2].

Deterministiset haitat ilmenevät kudoksissa akuutteina haittavaikutuksina tai myöhäishaittavaikutuksina. Akuutit vaikutukset ilmenevät pian säteilytyksen jälkeen nopeasti proliferoituvissa kudoksissa kuten ihossa ja limakalvoilla. Varhaisreaktioiden kehittymiseen vaikuttaa kudoksen kantasolujen ja niiden erilaistuvien jälkeläisten solusukulinjat. Varhaisreaktioiden alkaminen korreloi erilaistuvien funktionaalisten solujen eliniän kanssa ja reaktioiden voimakkuuteen vaikuttaa kantasolutuhon ja eloonjääneiden klonogeenisten solujen uudistumisvauhti. Klonogeenisten solujen repopulaatio korjaa vaurioita ja nopeasti uudistuva kudos eheytyy.[3]

Myöhäisreaktioilla on pitkä latenssiaika ja ne ilmenevät kuukausia tai vuosia sädehoidon jälkeen. Myöhäisreaktioita ilmenee pääsääntöisesti hitaasti uudistuvissa kudoksissa, kuten keuhkoissa, munuaisissa, sydämessä, maksassa ja keskushermostossa. Myöhäishaitat eivät kuitenkaan rajoitu pelkästään hitaasti uudistuviin kudoksiin, sillä esimerkiksi ihossa tavataan epidermaalisten varhaisreaktioiden lisäksi fibroosia, atrofiaa ja telangiektasiaa, jotka ilmenevät myöhään (kuukausia - vuosia) säteilyaltistuksen jälkeen [3]. Myöhäisreagoivissa, hitaasti uusiutuvissa kudoksissa vaurioiden korjautuminen on hidasta, eivätkä vauriot korjautu kokonaan.

Varhais- ja myöhäishaittojen vaste säteilyn fraktioiden suuruudella on merkittävä vaikutus myöhäisreaktioiden ilmenemiseen ja voimakkuuteen, kun taas varhaisreaktiot riippuvat fraktiokoosta korkeintaan kohtalaisesti. Myöhäiskomplikaatioiden riskin on havaittu lisääntyvän huomattavasti suurilla kertafraktioilla käyttämällä, vaikka kokonaisannosta laskettaisiin. Akuutit reaktiot ovat ohimeneviä mutta myöhäisreaktiot pysyviä, jolloin myöhäiskomplikaatioiden riski on tärkein sädehoitoa rajoittava tekijä [4]. Kerta-annoksen pienentäminen ja kokonaisannoksen jakaminen pidemmälle aikavälille vähentää myöhäishaittojen riskiä. Sädehoito annetaan tavanomaisesti useaan annosfraktioon jaettuna. Standardifraktiointi on 1,8–2,0 Gy annos viitenä päivänä viikossa, niin monen viikon aikana kuin määrätty kokonaisannos tulee täyteen. Kasvainsolujen fraktiointiherkkyydessä on suurta vaihtelua, mutta yleensä esimerkiksi karsinoomien säteilyherkkyyden on havaittu olevan normaalikudosten varhaisreaktioiden suurin piirtein rinnastettavia [4]. Tähänkin on kuitenkin poikkeuksia: viimeisten reilun kymmenen vuoden aikana on havaittu, että eturauhaskarsinooman säteilyherkkyyttä kuvaava  $\alpha/\beta$ -arvo on samaa luokkaa kuin normaalikudosten myöhäisreaktioilla [5].

### **Stokastiset vaikutukset**

Stokastiset haittavaikutukset esiintyvät säteilytetyssä populaatiossa satunnaisesti ja ne havaitaan tilastollisesti. Stokastisia haittavaikutuksia ovat säteilyn aiheuttamat syövät ja periytyvät geneettiset vauriot. Stokastisten haittojen voidaan katsoa syntyvän pienimmästä mahdollisesta säteilyaltistuksesta, joka voi aiheuttaa solumuutoksen. Mutaatio voi pahimmassa tapauksessa periytyä ja kehittyä edelleen syöväksi. Koska periaatteessa yksikin tällainen solumuutos voi aiheuttaa syövän, ei stokastisten haittojen syntymiseen ole annoksen kynnyksarvoa, eikä annoksen suuruus juurikaan vaikuta haitan vakavuuteen. Kuitenkin, annoksen kasvaessa stokastisen haitan ilmenemisen todennäköisyys kasvaa. Stokastisten vaikutusten ilmenemiseen menee yleensä useita vuosia. Säteilyn aiheuttama lisääntynyt leukemian riski nähdään 2-5 vuotta säteilyaltistuksen jälkeen. Kiinteille syöpäkasvaimille kilpirauhaskasvainta lukuun ottamatta syövän ilmenemisen vähimmäislatenssijaksiksi on arvioitu 10 vuotta. [1, 2, 3]

## **2.2 Eturauhassyövän sädehoidon haittavaikutukset**

### **2.2.1 Riskielimet ja oireet**

Eturauhassyövän ulkoisessa sädehoidossa eturauhasen anatomisen sijainnin takia säteilylle pääasiassa altistuvat riskielimet ovat peräsuoli ja virtsarakko. Tarkemmassa määrittelyssä myös peräaukon kanava lasketaan erilliseksi riskielimeksi. Kudoksen sisäisessä sädehoidossa riskielimeksi lasketaan myös virtsaputki. Sädehoidon haittavaikutukset näkyvät virtsa- ja sukupuolielinten ja suoliston oireina. Tämän tutkimuksen tarkoituksena on vertailla peräsuolen ja peräaukon/peräaukon kanavan alueen myöhäishaittojen ilmenemistä saatavilla olevien teoreettisten mallien antamiin riskiarvioihin, joten peräsuolen ja peräaukon/peräaukon kanavan alueen haittojen syntyyn ja luokitteluun luodaan seuraavassa tarkempi katsaus.

#### **Säteilyn haittavaikutukset ruoansulatuskanavassa**

Peräsuoli ja peräaukon kanava ovat osa alemmaa ruoansulatuskanavaa, jonka sisäpinta on limakalvon (mukoosa) peittämä. Limakalvon alla on limakalvonalaiskudos (submukoosa), jota ympäröi sisempi poikittainen ja ulompi pitkittäinen lihaskerros (muscularis externa). Kanavan ulkokerros (adventitia) koostuu useista epiteelikerroksista. Eturauhasen sädehoidossa peräsuoli ja peräaukon kanava joutuvat osittain hoitokenttiin altistuen suurillekin annoksille. Säteilyaltistuksen seurauksena limakalvo vaurioituu, jonka yleisenä seurauksena syntyy tulehduksia, kuten akuuttia mukosiittia tai proktiittia. Limakalvon epiteelin ja sen esiasteiden tuhoutuminen voi johtaa tulehdukseen, joka annoksesta riippuen joko paranee nopeasti, tai aiheuttaa esimerkiksi kuolion, verisuonten kovettumisen, tai fibroosin kehittymisen [3]. Suoliston varhaisoireina havaitaan tihentynyttä ulostamistarvetta, peräsuolen ärsytystä ja ripulia. Vauriota seuraa solujen nopea proliferaatio ja regeneraatio, joiden seurauksena vauriot korjaantuvat nopeasti ja varhaisoireet katoavat yleensä parissa kuukaudessa hoidon jälkeen. Peräsuolen myöhäishaittavaikutukset ilmenevät suolen toiminnan muutoksina, ulostamispakkona ja eriasteisena verenvuotona peräsuolesta. Myöhäisoireiden vaikeustaso vaihtelee ja oireet voivat jäädä pysyviksi [6].

## 2.2.2 Oireiden luokittelu

Sädehoidon aiheuttamia myöhäishaittoja luokitellaan usein oireen ja sen vaikeustason mukaan. Peräsuolen myöhäishaittavaikutusten arviointiin yleisesti käytettyjä luokittelujärjestelmiä ovat EORTC:n (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ja RTOG:n (Radiation Therapy Oncology Group) yhteiset RTOG - ja LENT/SOMA-kriteeristöt [7, 8, 9]. Oireiden luokittelujärjestelmä sisältää kriteerit haittavaikutusten laadun ja vamman vakavuusasteen määrittämiseen. Yhteisten luokittelujärjestelmien käyttäminen tekee samaa aihetta käsittelevät eri tutkimukset vertailukelpoisiksi, jolloin tutkimuksista voidaan tehdä laajempia yhteenvetoja. RTOG:n lisäksi oireiden luokitteluun prospektiivisissa tutkimuksissa on enenevässä määrin käytetty CTCAE v3.0-järjestelmää (The Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0), joka kuvailee sädehoidon jälkeisiä tavanomaisia oireita tarkemmin ja on kvantitatiivisempi kuin RTOG-järjestelmä [10, 11]. Tässä tutkimuksessa käytettävä kliininen havaintoaineisto on kerätty LENT/SOMA-järjestelmää silmällä pitäen.

LENT/SOMA-taulukoissa myöhäisoireita (LENT = late effects (in) normal tissue) kuvataan SOMA-luokittelulla, joka viittaa eri tapoihin (subjective, objective, management, analytic) määrittää haittojen vakavuus. Subjekttiivinen oireiden määrittäminen perustuu potilaan kokemuksiin haitoista ja haittojen rekisteröiminen tapahtuu esimerkiksi tarkasti suunniteltujen kyselylomakkeiden avulla. Objekttiivinen määrittäminen tarkoittaa kliinikon kliinisessä tutkimuksessa määrittämiä haittoja. Objekttiivisessa tutkimuksessa voidaan havaita vaurioita, jotka eivät välttämättä vielä aiheuta potilaan havaittavissa olevia oireita. Management viittaa oireiden määrittämiseen oireiden hallintaan tehtyjen eri asteisten hoitotoimenpiteiden avulla. Analyttinen määrittäminen viittaa tutkimusmenetelmiin, joilla kudoksen toiminta voidaan määrittää objektiivisemmin kuin kliinisissä tutkimuksissa. Näitä menetelmiä ovat esimerkiksi magneetti-, tietokonetomografia (TT)- ja ultraääni-kuvaukset.

Oireiden voimakkuusasteita on neljä (1-4) ja oireeton tapaus saa haitta-asteen 0. Kuolemaan tai elimen menettämiseen johtava haitta-aste on 5. Haitta-asteen kasvaminen viittaa vamman vakavuuden kasvuun tai tietyn oireen lisääntyneeseen esiintymiseen. Haitta-aste 1 viittaa vähäisimpiin oireisiin, jotka eivät vaadi hoitoa. Haitta-aste 2 viittaa keskitaso oireisiin, jotka vaativat korkeintaan konservatiivista hoitoa. Haitta-aste 3 viittaa

vakaviin oireisiin, joilla on merkittävä negatiivinen vaikutus päivittäisiin toimiin ja vaativat voimakkaampia hoitotoimenpiteitä. Haitta-aste 4 viittaa palautumattomiin toiminnallisiin vaurioihin, joiden hoitamiseen tarvitaan vaativia hoitotoimenpiteitä [8].

### **2.2.3 Mallinnettuja myöhäisiä suolisto-oireita**

Peräsuolen haittavaikutusten riskimallien määrittämisessä annosjakaumatietoja verrataan havaittuihin oireisiin. Erityyppiset oireet ja niiden voimakkuus riippuvat annoksesta eri tavoin, jolloin jokaista haittavaikutusta kuvaavat sille haitalle tyypilliset malliparametrit. Tällöin sovitettaessa havaintoja annostietoihin, täytyy valita joku tietty oire ja sen voimakkuus, jota tutkitaan. Sama pätee etsittäessä korrelaatioita annos-tilavuushistogrammien ja havaittujen oireiden välillä. Eniten tutkittu oire riskivasteen ja annos-tilavuus -suhteiden määrittämisessä on eriateinen peräsuoliverenvuoto. Tämä johtuu siitä, että kyseinen haitta on selkeä havaita tarkastelijasta riippumatta, eli oireen havaitseminen on objektiivista. Monesti mallinnettavaksi oireeksi on ilmoitettu myös vähintään luokan 2 asteiset myöhäishaitat, jossa viitataan johonkin tiettyyn oireiden luokittelujärjestelmään kuten RTOG, tai CTCAE. Tällöin sovituksissa oireelliseksi potilaaksi lasketaan, jos potilas on kokenut jonkin ko. kriteerin täyttävistä oireista. Viime vuosina on julkaistu useita tutkimuksia, jotka käsittelevät eturauhassyövän sädehoidosta seuranneiden peräsuolen alueen myöhäisoireiden annosjakaumia ja säteilybiologista riskin mallintamista [12–18].

#### **Riskielimenä peräsuoli**

Rancati et al. sovittivat havaintoja peräsuolen myöhäisverenvuodosta normaalikudoksen haittavaikutuksia (NTCP, normal tissue complication probability) kuvaaviin riskimalleihin [12]. Tutkimusaineisto käsitti 547 kpl eturauhassyöpään sädehoitoa saanutta potilasta viidestä eri hoitolaitoksesta. Näiltä kerättiin verenvuotoa koskevat kliiniset havainnot ja annosjakaumat. Potilasaineisto jaettiin vertavuotaviin, jos oireet täyttivät vähintään luokan 2 (RTOG, LENT/SOMA) kriteerit ja vertavuotamattomiin, jos oireet olivat lievempiä. Tutkimuksessa käytettiin koko peräsuolen annosjakaumia ja sovituksia tehtiin neljällä eri NTCP-mallilla. Sovitetut riskimallit istuivat hyvin havaintoaineistoon. Tutkimustulokset osoittivat myös, että vähintään luokan 2 verenvuoto-oireiden ilmaantuvuudessa on tilavuusefekti sädetettyyn tilavuuteen nähden. Määritettyjen riskimalliparametrien



ennustettavuutta testattiin riippumattomassa havaintoaineistossa ja ennustettu oireiden ilmaantuvuus oli tilastollisin testein yhtäpitävä havaitun oireiden ilmaantuvuuden kanssa [13]. Hyvin saman suuntaisia tuloksia saatiin tutkimuksessa, jossa tehtiin sovituksia kuudella eri riskimallilla CTCAE v3.0:n perusteella luokiteltuun vähintään luokan 2 verenvuotoaineistoon [15]: EUD (equivalent uniform dose)-pohjaiset riskimallit istuivat havaintoaineistoon hyvin ja tulokset viittasivat selkeään tilavuusefektiin myöhäisessä peräsuoliverenvuodossa. Cheung et al.:n riskimallin sovituksia havaintoaineistoon käsittelevässä tutkimuksessa potilaiden oireet luokiteltiin muokattujen RTOG-, LENT/SOMA- ja Fox Chase Cancer Centerin asteikoilla ja kriteereillä. Sovitukset tehtiin havaintoihin myöhäisestä, vähintään luokan 2 peräsuoliverenvuodosta [18]. Tucker et al. pyrkivät riskimallisovituksissaan ottamaan huomioon oireiden ilmaantumisen ajankohdan ja näin välttämään väärät negatiiviset havainnot, jotka vähentävät havaittujen oireiden määrää potilasaineistossa käytettäessä spesifikoituja minimiseuranta-aikoja. Potilaiden oireiden seuranta toteutettiin 3 kk:n välein ensimmäisen vuoden aikana, 4 kk:n välein toisen vuoden aikana, 6 kk:n välein kolmannen vuoden aikana ja vuosittain tämän jälkeen. Oireiden luokittelu tehtiin RTOG:n kriteerien mukaisesti. Riskimallisovituksissa käytettiin vertailuoireena vähintään luokan 2 RTOG-myöhäisoireita [16, 17].

Joidenkin kliinisten toimenpiteiden, kuten vatsan alueen kirurgian, on havaittu altistavan myöhäisten ruoansulatuskanavaoireiden kehittymiselle eturauhasen sädehoidon jälkeen [19]. Toisessa tutkimuksessa tutkittiin näiden altistavien toimenpiteiden vaikutusta riskimallin ennustavuuteen peräsuolen myöhäishaittavaikutuksissa. Myöhäisen peräsuoliverenvuodon lisäksi riskimallin sovituksia tehtiin myös havaintoaineistoon ulosteen pidätyskyvyttömyydestä ja ulostamistiheydestä. Riskimallinnukset pidätyskyvyttömyydelle tehtiin peräaukon kanavan annosjakauman perusteella. Riskimallin ennustavuus parani, kun altistavat toimenpiteet otettiin huomioon [14].

### **Riskielimenä peräaukon kanava**

Riskimallinnuksessa on keskitytty lähes täysin peräsuolen oireiden mallintamiseen, vaikka jotkin oireet saattavat ennemminkin olla seurausta peräaukon kanavan säteilyaltistuksesta. Alueellisen annosjakauman vaikutusta eturauhasen sädehoidon jälkeisiin peräsuolen alueen myöhäishaittavaikutuksiin tutkivassa tutkimuksessa havaittiin eri oireille erilaiset tilavuusefektit. Tutkimuksessa havaittiin vahva annos-tilavuus –riippuvuus peräaukon

kanavan seinämän ja ulosteen pidätyskyvyttömyyden välillä [20]. Tämän vuoksi myöhäishaittavaikutusten arvioimisessa tulisi ottaa huomioon myös peräaukon kanavan seinämän saamat annokset. Peräaukon kanavan annosjakaumaan pohjautuvia riskimallien sovituksia käsitteleviä tutkimuksia löytyi kirjallisuudesta vain kaksi kappaletta: jo edellisessä kappaleessa mainittu tutkimus [14] ja tutkimus, jossa arvioitiin myöhäisoireiden ja peräsuolen sulkijalihaksen annosjakauman välisiä yhteyksiä eturauhasen sädehoidon jälkeen [21]. Ensin mainitussa tutkimuksessa pidätyskyvyttömyyttä kuvasi vahva peräaukon kanavan tilavuusefekti. Jälkimmäisenä mainitussa tutkimuksessa peräsuolen sulkijalihaksen saaman annoksen ja erinäisten myöhäisoireiden (ulosteen pidätyskyvyttömyys, veriulosteet/limantulo) yhteyttä tutkittiin riskimallisovitusien avulla. Pidätyskyvyttömyysoiretta tutkimuksen mukaan kuvasi keskitason sarjamuotoinen tilavuusvaikutus, kun taas veri-, tai limaulosteita kuvasi vahva tilavuusriippuvuus sädetetystä tilavuudesta.

## **2.3 Säteilyn aiheuttama sekundaarinen syöpä**

### **2.3.1 Määritelmä**

On olemassa tiettyjä kriteereitä, joiden perusteella sekundaarinen syöpä voidaan erottaa alkuperäisestä syövästä, tai muista mahdollisista primaarisista syövästä. Kirjallisuudessa ne on lueteltu seuraavasti: 1) sekundaarisen syövän tulee ilmetä primaari- tai sekundaarisäteilyä saaneella alueella, 2) sekundaarinen syöpä poikkeaa histologialtaan ensimmäisestä syövästä, mikä poissulkee alkuperäisen syövän metastaasin mahdollisuuden, 3) sekundaarisen syövän ilmenemiseen kuuluu tyypillisesti useiden vuosien latenssiaika, 4) sekundaarinen syöpä ei ollut olemassa jo säteilytyksen aikana, 5) potilas ei ole taipuvainen syöpäsairauksiin [22, 23].

### **2.3.2 Sekundaaristen syöpien ilmaantuvuus**

Sädehoidon sivuhaittana syntyneitä sekundaarisia syöpiä ehtii ilmetä potilaiden korkeasta iästä johtuen niin vähän, että niiden ilmaantuvuutta on hankala määrittellä. Syövän tunnistaminen sädehoidon aiheuttamaksi on myös vaikeaa, sillä syöpään kerran sairastuneella, ja siitä selvinneellä, ihmisellä voi olla esimerkiksi elintavoista tai geneettisistä syistä normaalia korkeampi riski sairastua myös toiseen syöpään [24, 25]. Kiistattomia todisteita sädehoidon aiheuttamista sekundaarisista syövästä on saatu tutkimuksista, joissa sädehoidetuilla potilailla hoidon jälkeen havaittujen syöpien ilmaantuvuutta on verrattu eri menetelmillä hoidetulla verrokkiryhmällä havaittujen syöpien ilmaantuvuuteen. Kirjallisuudessa nojataan usein kahteen laajaan tällaiseen tutkimukseen, joista toisessa verrattiin sekundaaristen syöpien ilmaantuvuutta kirurgisesti hoidettujen ja sädehoidolla hoidettujen eturauhassyöpäpotilaiden välillä. Tutkimuksen aineisto oli kerätty SEER (National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results)-syöpätietokannasta ja se käsitti 51 584 sädehoidettua ja 70 539 kirurgisesti hoidettua potilasta. Tutkimuksen perusteella sädehoitoon liittyi 6 % suurempi kiinteiden syöpien riski kuin kirurgiseen hoitoon, kun tarkasteltiin kaikkia syöpätyyppejä hoidon jälkeen. 5 vuotta hoidon jälkeen selvinneiden joukossa suhteellinen riski oli 15 % ja 10 vuotta selvinneillä 34 % korkeampi kuin kirurgisesti hoidetuilla potilailla. Absoluuttinen ylimääräriski oli kuitenkin pieni, 1,4 % 10 vuotta hoidon jälkeen selvinneillä. [26]

Toisessa merkittävässä tutkimuksessa vertailtiin kohdunkaulan syövän sädehoidon ja kirurgisen hoidon jälkeen havaittujen sekundaaristen syöpien ilmaantuvuutta. Tutkimus käsitti 82 616 sädehoidettua ja 99 424 kirurgisesti hoidettua potilasta. Tutkimuksen perusteella sädehoitoon liitettävien sekundaaristen syöpien absoluuttinen ylimäärä oli noin 5 % sekundaarisista syöivistä. Korkeat säteilyannokset kasvattivat sekundaarisen syövän riskiä kohdunkaulan lähellä sijaitsevissa elimissä kuten virtsarakossa ja peräsuolella. Kohonnut sekundaarisyöpäriski havaittiin myös pienempiä annoksia saaneissa elimissä kuten vatsassa. Leukemian riskin pienen lisääntymisen arveltiin johtuvan lantion ulkopuoliseen luuytimeen absorboituneista pienistä, muutaman Gy:n, annoksista. Sekundaaristen syöpien suhteellinen riski (RR) kasvoi sädehoitoa saaneilla potilailla hoidon jälkeisen ajan kuluessa. Vastaavaa riskin kohoamista ei havaittu verrokkiryhmässä.

[27]

### 3 Sädehoidon dosimetria

Sädehoidossa potilaan saama säteilyaltistus syntyy hoitokohteeseen suunnatuista säteilykentistä (primaarinen altistus), potilaassa ja kiihdyttimeen hoitopään rakenteissa tapahtuvasta sironneesta säteilystä ja sädehoitokiihdyttimen keilanrajainten ja hoitopään suojarakenteiden läpi vuotavasta säteilystä (sekundaarinen altistus). Sironnaan vaikuttavat käytettävä säteilylaatu ja -energia ja toisaalta myös kiihdyttimen rakenteelliset ominaisuudet ja potilaan anatomia. Sädehoidossa käytetään pääasiassa fotonisäteilyä, jolloin sekundaarinen säteilyaltistus muodostuu pääasiassa kiihdyttimen hoitopäässä ja potilaassa tapahtuvasta fotonien sironnasta ja kiihdyttimen vuotosäteilystä. Tarpeeksi suurilla fotonisäteilyn energioilla muodostuu fotoydinvuorovaikutuksissa sekundaarisia neutroneita, jotka täytyy ottaa huomioon sekundaarisen säteilyaltistuksen määrittämisessä. Kynnysenergia fotoneutronien tuotolle on 6-13 MeV:n välillä useimmille materiaaleille [22]. 6 MV fotonihoidoissa neutronien merkitys on olematon ja niitä ei tarvitse ottaa laskelmissa huomioon. Protonisädehoidoissa merkittävin sekundaarisen säteilyaltistuksen lähde ovat neutronit, joita syntyy hoitopäässä ja potilaassa.

#### 3.1 Dosimetrinen tieto haittavaikutusten riskin arvioinnissa

Sädehoidon aiheuttamien determinististen myöhäishaittavaikutusten ja sekundaarisyövän säteilyannokseen perustuvassa riskin arvioinnissa tarvitaan tarkka tieto potilaaseen absorboituneesta säteilyannoksesta ja sen jakautumasta kehon eri osissa. Determinististen haittojen riskin arvioinnissa tarkastellaan suuria annoksia saavia riskielimiä hoitokohteen välittömässä läheisyydessä. Riskin määrittäminen tehdään elinkohtaisesti, jolloin tarvittava elinkohtainen annosjakaumatieto saadaan sädehoidon annossuunnittelussa lasketusta annos-tilavuushistogrammista (DVH, dose-volume histogram). Sekundaarisyövän riskin arvioinnissa ollaan kiinnostuneita elinkohtaisten annosten lisäksi koko kehon saamasta säteilyannoksesta, joka koostuu primaarisesta säteilyaltistuksesta (sädehoitokentissä olevat alueet) ja sekundaarisesta säteilyaltistuksesta (sironna ja vuotosäteily). Sädehoitokentistä aiheutuvan annoksen määrittämisessä käytetään DVH-tietoa, joka lasketaan sekä tietokonetomografiakuvapakkaan (TT-kuvapakkaan) määritetyille riskielimille ja koko

sille kehon alueelle, jonka leikekuvapakka käsittää. TT-kuvapakan ulkopuolelle jäävän kehon annosjakauma, joka muodostuu vuoto- ja sironneesta säteilystä, täytyy määrittää annosmittausten ja Monte Carlo-simulaatioiden avulla. Kirjallisuudesta löytyy paljon sekundaarista säteilyaltistusta koskevia tutkimuksia, joista saatavaa annosjakaumatietoa käytetään potilaan sekundaarisen altistuksen arvioimisessa.

### 3.1.1 Kentän ulkopuolinen annos

Kirjallisuudesta löytyy lukuisia tutkimuksia koskien sironneen säteilyn ja vuotosäteilyn dosimetriaa, joissa mittauksia ja simuloiteja on tehty eri kiihdyttimille ja sädehoitotekniikoille [22]. Tutkimusten perusteella annosjakauman käyttäytyminen kentän ulkopuolella tunnetaan varsin hyvin. Seuraavat piirteet kuvaavat annosjakaumaa säteilykentän ulkopuolella: 1) ftoniannos pienenee eksponentiaalisesti etäisyyden kasvaessa kentän reunasta; 2) neutroniannos ei muutu radikaalisti etäisyyden kasvaessa kentän reunasta; 3) kentän ulkopuolisen ftoniannoksen riippuvuus säteilyn energiasta ja syvyydestä (väliaineessa) on heikko; 4) neutroniannos riippuu suuresti säteilyenergiasta ja syvyydestä; 5) kentän ulkopuolinen annos kasvaa kenttäkoon kasvaessa. Kentän reunan läheisyydessä annos muodostuu pääasiassa kollimaattori- ja potilassironnasta. Etäisyyden kasvaessa kentän reunasta kollimaattorisironnan osuus pienenee ja annos muodostuu pääasiassa potilassironnasta. Etäisyyden kasvaessa yhä suuremmaksi kentän reunasta potilassironnan osuus pienenee ja vuotosäteilyn osuus kasvaa siten, että ne ovat samaa luokkaa, kunnes lopulta annos muodostuu pääasiassa vuotosäteilystä [22].

#### **Fotonit**

AAPM:n (The American Association of Physicists in Medicine) raportissa TG-36 [35] määritettiin kentän ulkopuolisia ftoniannoksia kudosekvivalenteissa fantomeissa eri sädehoitolaitteilla. Mittauksia tehtiin  $^{60}\text{Co}$ -gamma-säteillä ja 4-, 6-, 10-, 18- ja 25 MV ftonisäteilyllä. Kenttäkokoja varioitiin  $5 \times 5 \text{ cm}^2$ :stä  $25 \times 25 \text{ cm}^2$ :iin ja mittauksia tehtiin eri etäisyyksillä kentän reunasta aina n. 80 cm asti eri syvyyksillä 2-15 cm välillä. Tutkimuksen tuloksia Varian 2100C-lineaarikiihdyttimellä käytetään tämän työn esimerkkilaskuissa kentän ulkopuolisen annoksen arviointiin.

## Neutronit

Yli 8 MV fotonisäteilyllä neutroneita syntyy pääasiassa kiihdyttimen keilanrajaimissa ja kohtiossa ja niistä muodostunut sekundaarinen annos tulee ottaa huomioon potilaan kentän ulkopuolista annosta määritettäessä. Kry et al. määrittivät Monte Carlo-simulaatioin 18 MV fotonisäteilyllä syntyvän neutronisäteilyn ekvivalenttiannoksia ilmassa ja kudoksessa [36] Mallinnettu sädehoitokiihdytin oli Varian Clinac 2100C. Simulaatioita tehtiin fantomin syvyyksillä 0,1-25 cm, käyttäen kenttäkokoja 0x0, 10x10 ja 15x15 cm<sup>2</sup>, eri lähteen ja pinnan välisillä etäisyyksillä (SSD, source to surface), kentän keskiakselilla ja eri etäisyydellä kentän keskiakselista. Tutkimuksen tuloksia käytetään tämän työn esimerkkilaskuissa kentän ulkopuolisen neutroniannoksen arviointiin.

### 3.1.2 Annos-tilavuushistogrammi

Annossuunnitelmassa kohdetilavuus esitetään kolmiulotteisena matriisina, jonka tilavuusalkioihin, vokseleihin, lasketaan säteilystä absorboitunut annos. Vokseleiden koko määräytyy TT-kuvapakan leikepaksuudesta ja laskentahilan resoluutiosta. Annosjakaumaa tarkastellaan yleensä potilaan TT-kuvapakan päälle visualisoituna. Toinen hyödyllinen tapa annosjakauman esittämiseen on annos-tilavuushistogrammit (DVH). DVH:ssa kolmiulotteinen annosjakaumatieto esitetään kaksiulotteisesti absorboituneen annoksen taajuusjakaumana. Toisin sanoen, DVH:ssa esitetään kohdetilavuus siihen absorboituneen annoksen funktiona. Käytössä on kaksi erityyppistä DVH:ta: differentiaalinen (dDVH) ja kumulatiivinen (cDVH). dDVH:ssa summataan saman annoksen saaneet vokselit yhteen ja saadut tiettyä annosta vastaavat tilavuusalkiot esitetään annoksen funktiona yhtenäisenä histogrammina. Ideaalisessa tilanteessa sädehoidon kohdealue saa määrätyn annoksen tasaisesti koko tilavuuteensa sataprosenttisesti. Tällöin kohdealuetta kuvaavassa dDVH:ssa on vain yksi tilavuusalkio, joka sijaitsee määrättyä annosta kuvaavalla annosvälillä, ja jonka arvo vastaa kohdealueen kokonaistilavuutta. Ideaalisessa tilanteessa riskielimet eivät saa annosta ollenkaan, jolloin niitä kuvaavassa dDVH:ssa olisi vain nolla-annosta vastaavalla osavälillä 100 % tilavuuspiikki.

Kumulatiivisessa histogrammissa lasketaan yhteen kaikki ne vokselit, jotka ovat saaneet vähintään tiettyä annosväliä vastaavan annoksen. Vokselisummat lasketaan jokaiselle tarkastelukohteen annosjakaumaan kuuluvalla annosvälillä ja saadut summa-alkiot

esitetään annoksen funktiona. Kumulatiivisessa DVH:ssa nolla-annosta vastaa aina 100 % tilavuusalkio, sillä jokainen kohdetilavuuden vokseli saa aina vähintään 0 Gy annoksen. Ideaalista sädehoidon kohdetilavuuden saamaa annosjakaumaa kuvaisi 100 % tilavuusalkio kaikilla annosväleillä. Idealisessa riskielimen cDVH:ssa olisi vain yksi 100 % tilavuusalkio nolla-annosta vastaavalla annosvälillä.

Histogrammeissa tilavuus esitetään yleensä suhteellisena ja annos absoluuttisena (Gy). Annosjakaumien arviointiin kumulatiivinen DVH sopii differentiaalista DVH:ta paremmin. Käytännössä ollaan usein kiinnostuneita esimerkiksi hoidon kohdetilavuuden vähimmäisannoksesta tai riskielinten toleranssiannoksista, joita kuvaavat tiettyjä osatilavuuksia vastaavat annosrajoitteet. Tällainen informaatio nähdään suoraan cDVH:sta. Differentiaalista DVH:ta käytetään puolestaan annosjakaumatietoa vaativissa laskelmissa syöttötietona. DVH voidaan laskea mille tahansa rajatulle tilavuudelle lasketetussa annossuunnittelutietokonetomografiakuvapakassa. Annossuunnittelussa kohdetilavuus ja tärkeimmät riskielimet rajataan tavanomaisesti potilaan TT-kuvapakkaan. Myös potilaan ääriiviivat, eli koko kehon alue, rajataan koko kuvapakan alueelta. Annos-tilavuushistogrammeissa annosjakaumaan liittyvä spatiaalinen informaatio katoaa.



## 4 Determinististen haittojen riskimallinnus

### 4.1 Säteilyn aiheuttamien myöhäishaittavaikutusten arviointi

Sädehoidossa kasvaimen tuhoamiseksi määrätyn säteilyannoksen suuruutta rajoittaa yleensä säteilyn aiheuttamat haitat kasvaimen läheisyydessä oleville normaalikudoksille ja elimille. Sädehoidossa annettavat annokset pyritään optimoimaan mahdollisimman suuriksi kuitenkin siten, että normaalikudoksissa mahdollisesti ilmenevät haittavaikutukset pysyvät siedettävänä. Deterministisille varhais- ja myöhäisreaktioille on ominaista annoksen kynnyсарvo, jonka ylittyttyä vaurio tapahtuu suurella todennäköisyydellä. Säteilyn aiheuttamat varhaisreaktiot tavallisesti korjaantuvat, mutta myöhäishaittavaikutukset ovat usein pysyväluonteisia. Annossuunnitelman optimoinnissa kiinnitetäänkin erityisesti huomiota normaalikudosten myöhäishaittavaikutuksiin. Sädehoidon annossuunnittelusta saatavaa riskielimen annosjakaumaa, DVH:ta, käytetään yleisesti arvioitaessa hoidosta riskielimille koituvia haittoja. Riskielimen DVH:n tulee alittaa sille asetetut annos-tilavuusrajoitteet, jotka perustuvat kliinisten havaintojen ja vastaavan dosimetrinen tiedon analyysiin. Annos-tilavuusrajoitteet ilmaistaan yleensä suhteellisena tai absoluuttisena maksimitilavuutena, joka voi saada tietyn suuruisen annoksen, esim.  $V_{70}=20\%$ , joka tarkoittaa että riskielimen tilavuudesta maksimissaan 20 % voi saada korkeintaan 70 Gy annoksen. Hoitoa suunniteltaessa riskielimelle voi olla useita annos-tilavuusrajoitteita eri annostasoilla, etenkin jos hoidon kokonaisannos on suuri, johtuen säteilyn tilavuusefektistä. Annosrajoitteiden ylittyessä potilaalle hoidosta mahdollisesti aiheutuvien haittojen todennäköisyys kasvaa tasolle, joka ei ole hoidon kokonaishyödyn kannalta hyväksyttävä. Riskielimen eri haittavaikutuksia kuvaavat annosvastekäyrät tarjoavat toisen menetelmän sädehoidon haittojen arvioimiseen ja sädehoidon optimoimiseen.

### 4.2 Normaalikudoksen haittavaikutuksen todennäköisyys

Annosvastemallien tavoite on kuvata säteilyn aiheuttaman biologisen reaktion todennäköisyyttä annoksen funktiona. Mallit perustuvat haittavaikutuksista kerättyihin kliinisiin havaintoihin kuin myös säteilybiologisiin teorioihin. Normaalikudoksissa ilmenevien säteilyvaurioiden annosvaste on sigmoidinen. Haitan ilmenemisessä on

nähtävissä kynnysarvo annoksen suhteen, jonka jälkeen haitan ilmenemisen todennäköisyys kasvaa jyrkästi tasaantuakseen suurilla annoksilla kohti varmaa ilmenemistä (100 % todennäköisyys) (kuva 1). Haittavaikutuksen todennäköisyyttä kuvaa NTCP-arvo (normal tissue complication probability), jonka arvo saadaan haittavaikutusta kuvaavasta annosvastekäyrästä annoksen funktiona. NTCP lasketaan tarkastelun kohteena olevan riskielimen koko tilavuuden kattavan annosjakauman, DVH:n, avulla. Haittaa kuvaavan mallin parametrit saadaan matemaattisten annosvastetta kuvaavien käyrien sovituksesta kliiniseen havaintoaineistoon. Eri kudokset reagoivat eri tavalla säteilyyn ja niissä havaittavat haittavaikutukset ovat kudokselle ominaisia. Niinpä annosvastemalleissa annosvasteeseen vaikuttavat parametrit ovat kudoks- ja komplikaatiokohtaisia ja ne kuvaavat aina tiettyä tutkittavaa oiretta ja sen tiettyä vakavuusastetta (ns. päätepointe, engl. end point). Koska havaintoaineistoa ei voida kerätä järjestelmällisesti sädehoitoilla normaalkudoksia ja tutkimalla sädehoitojen seurauksena koituvia haittoja, vaan aineisto koostuu normaalikudoksen annoksen minimoivissa hoidoissa harvoin havaittuihin haittoihin, on haittavaikutuksista kerätty aineisto usein varsin puutteellista. Ensimmäiset yritykset NTCP-mallien parametrien arvioimiseen perustuivat tämän vuoksi osittain kliinikkojen kokemuksiin ja arviointeihin aitojen havaintojen lisäksi [28, 29]. Myöhemmin tehtyjen laajojen havaintoaineistojen ja tarkkojen annosjakaumatietojen perustuvien tutkimusten avulla parametreista on saatu luotettavampaa tietoa [12-18]. Annosvastemallien ja -parametrien tutkimus on kuitenkin keskittynyt varsin vakavahkoihin haittavaikutuksiin yleisimmissä sädehoitoissa, esimerkkinä peräsuolen verenvuoto eturauhassyövän sädehoidossa, joita kuitenkin käytännössä havaitaan hyvin harvoin suurilla annoksilla riskielimiin välttelevän annossuunnittelun takia. Kuinka tarkkoja malliparametrit ovatkaan kuvaamaan säteilyhaittojen todennäköisyyttä, NTCP-malli ei pysty ottamaan huomioon yksilöllistä variaatiota sädeherkkyydessä, vaan antaa keskiarvoista populaatiota koskevan haitan riskiarvion. Seuraavassa kappaleessa kuvailaan tarkemmin yksi yleisimmistä NTCP-mallinnuksissa käytetyistä annosvastemalleista.

### 4.2.1 Lyman-malli

Eniten käytetty NTCP-malli on Lyman-malli [30]. Mallin mukaan potilaspopulaatiossa tietyssä riskielimessä havaittavat haittavaikutukset ovat normaalijakautuneet elimen osatilavuuden  $v$  saaman tasaisen annoksen  $D$  funktiona. Haittavaikutuksen todennäköisyyttä (NTCP) kuvaa tällöin normaalijakauman kertymäfunktio:

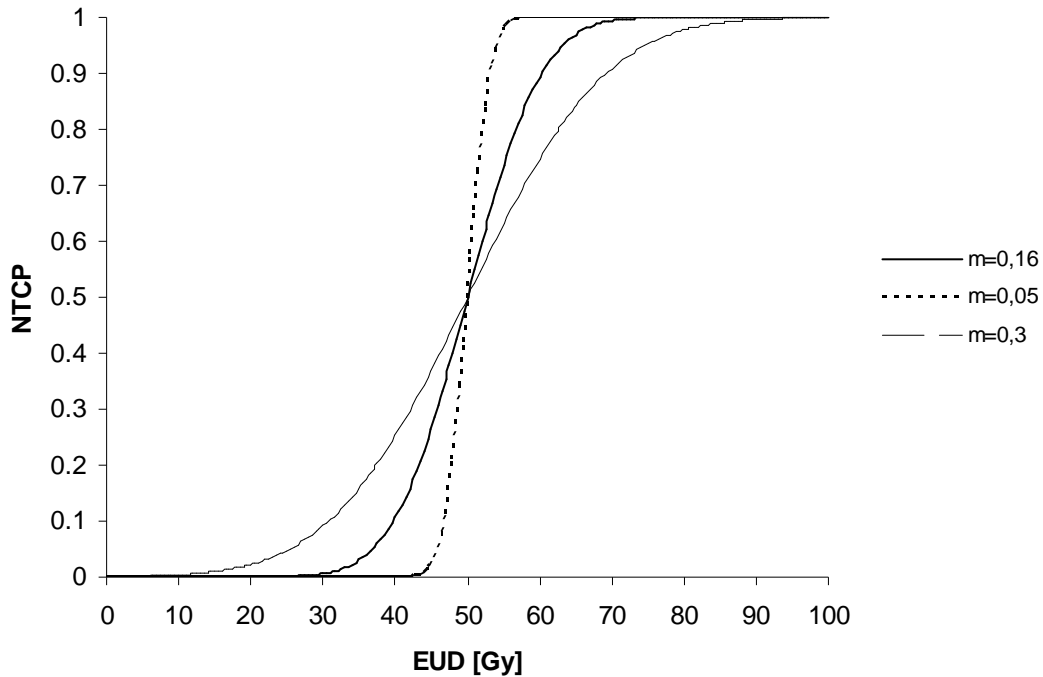
$$NTCP = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^t \exp\left(\frac{-x^2}{2}\right) dx, \quad (1)$$

missä

$$t = \frac{D - TD50(v)}{m \cdot TD50(v)} \quad (2)$$

ja 
$$TD50(v) = TD50(1) \cdot v^{-n}. \quad (3)$$

Parametri  $D$  on riskielimen osatilavuuden  $v$  saama tasainen annos.  $TD50(1)$  on koko elimen ( $v=1$ ) saama tasainen annos, jolla haittavaikutuksen todennäköisyys on 50 %.  $TD50(v)$  riippuu  $TD50(1)$ :sta ja sädetetystä tilavuudesta yhtälön (3) mukaan. Parametri  $n$  kuvaa haittavaikutuksen riippuvuutta säteilytetyn tilavuuden suuruudesta ja se voi saada arvoja väliltä 0-1, lähellä nollaa olevan arvon viitatessa pieneen tilavuusefektiin ja lähellä ykköstä olevan arvon viitatessa suureen tilavuusefektiin. NTCP-käyrä on sigmoidinen, jonka jyrkkyyttä kuvaa parametri  $m$  ja paikkaa parametri  $TD50$  (kuva 1). Säteilylle altistuneen riskielimen NTCP-arvo lasketaan elimen annosjakaumaa kuvaavasta differentiaalisesta DVH:sta.



Kuva 1. Parametrin  $m$  vaikutus NTCP-käyrän jyrkkyyteen,  $TD_{50}=50\text{Gy}$ .

## 4.2.2 Annosjakauman reduktiomenetelmät

### Kutcher-Burmanin reduktiomenetelmä

Lyman-mallissa oletetaan, että elimen annosjakauma on tasainen ja osa- tai kokotilavuutta vastaa yksi annostasoa. Koska käytännössä näin ei koskaan ole, mallia ei voida soveltaa suoraan riskin laskennassa. Epätasainen annosjakauma, jota kuvaa dDVH, täytyy muokata vastaamaan tiettyä tilavuutta, joka saa ekvivalentin tasaisen annoksen. Käytännössä täytyy muokata siis elimen annosjakamaa kuvaavaa DVH:ta. Menetelmiä on useita, joista Kutcher-Burmanin reduktiomenetelmä on kenties tunnetuin. Kutcher-Burmanin reduktiomenetelmässä epätasaisesta annosjakaumaa kuvaava annos-tilavuustieto muokataan vastaamaan tasaisesti annosjakaumassa esiintyvän maksimiannoksen saavaa efektiivistä tilavuutta [31]. Tässä niin sanotussa *efektiivisen tilavuuden menetelmässä* jokaista annokseen  $d_i$  sädetettyä elimen tilavuuselementtiä  $v_i$  vastaa maksimiannokseen  $d_{max}$  sädetetty efektiivinen tilavuus  $v_{eff}$ :

$$v_{eff}^{(i)} = v_i \left( \frac{d_i}{d_{max}} \right)^n, \quad (4)$$

missä  $n$  on Lymanin mallin mukainen tilavuusriippuvuutta kuvaava parametri.  $v_{eff}$  lasketaan jokaiselle annosjakaumassa esiintyvälle elementille  $v_i$  ja koko elimen annokseen  $d_{max}$  sädetettyä tilavuutta vastaa efektiivisten tilavuuksien summa:

$$v_{eff} = \sum_i v_{eff}^{(i)}. \quad (5)$$

Käyttämällä efektiivistä tilavuutta  $v_{eff}$  ja alkuperäisen annosjakauman maksimiannosta  $d_{max}$  yhtälössä (2), saadaan laskettua NTCP mille tahansa epätasaiselle annosjakaumalle. Käytettäessä Kutcher-Burmanin reduktiomenetelmää yhdessä Lymanin NTCP-mallin kanssa, kutsutaan mallia usein LKB-malliksi.

### **EUD-menetelmä**

Epätasainen annosjakauma voidaan muuttaa ekvivalentiksi tasaiseksi annokseksi käyttäen Niemierkon esittämän EUD-menetelmän yleistystä [32, 33]. EUD (equivalent uniform dose) on annos, joka annettuna tasaisesti koko elintä kuvaavaan tilavuuteen ( $v=1$ ), aiheuttaa samanlaisen biologisen efektin kuin alkuperäinen epätasainen annosjakauma. EUD:ta kuvaa yhtälö

$$EUD = \left( \sum_i v_i \cdot (d_i)^{\frac{1}{n}} \right)^n, \quad (6)$$

missä  $d_i$  on elimen osatilavuuselementtiä  $v_i$  vastaava annos ja  $n$  on kuten Lyman-mallissa. EUD:n ja Kutcher-Burmanin efektiivisen tilavuuden  $v_{eff}$  välillä vallitsee relaatio [33]

$$EUD = d_{max} \cdot v_{eff}^n. \quad (7)$$

Sovellettaessa EUD:ta Lymanin mallissa, saadaan yhtälön (1) integraalin ylärajaksi:

$$t = \frac{d_{max} - TD50(v_{eff})}{m \cdot TD50(v_{eff})} = \frac{EUD - TD50(1)}{m \cdot TD50(1)}. \quad (8)$$

Käytettäessä EUD-menetelmää Lymanin NTCP-mallissa (Lyman-EUD, LEUD), saadaan sama NTCP kuin käyttäen LKB-mallia. Käytännössä EUD lasketaan elimen annosjakaumaa kuvaavasta dDVH:sta, missä annosfrekvenssi on jaettu  $i$ :hin osaväliin  $d_i$ , ja joita vastaa annoksen  $d_i$  saanut tilavuus  $v_i$ . LEUD-malli kytkee riskielimen EUD:n, normaalikudoksen hättävikutusten todennäköisyyden ja tilavuuden toisiinsa ja sen avulla on helppo laskea NTCP-arvoja riskielimen annosjakaumasta, kun tutkittavaa hättävikutusta kuvaavat parametrit tunnetaan. LEUD-malli antaa NTCP:n EUD:n funktiona, jolloin riskielimille lasketaan niitä vastaavat EUD-arvot verrattaessa havaintoja ja mallin ennustuksia toisiinsa.

### 4.2.3 Lineaarisi-neliöllinen fraktiokorjaus

Säteilyn kokonaisannoksen lisäksi kerta-annoksen suuruudella on vaikutusta säteilyn aiheuttamaan biologiseen vasteeseen kudoksessa. Epätasaisessa altistuksessa riskielimen saama annosjakauma koostuu erikokoisista, pääasiassa kerta-annosta pienemmistä, annosfraktioista eri puolilla elintä. NTCP-mallien parametrit yleensä vastaavat kuitenkin 2Gy kertafraktioitua sädehoitoa, joten NTCP-laskuissa käytettävä fysikaalinen DVH-tieto tulee muuttaa 2Gy-ekvivalentiksi. Fysikaalisen DVH:n muuntaminen 2Gy-ekvivalentiksi DVH:ksi voidaan tehdä lineaaris-neliölliseen solujen eloonjäämiskäyrään perustuvalla relaatiolla [34]:

$$D_2 = D \cdot \frac{(\alpha / \beta + d)}{(\alpha / \beta + 2)}, \quad (9)$$

missä  $D_2$  on 2 Gy-ekvivalentti kokonaisannos,  $D$  on alkuperäinen kokonaisannos,  $d$  on alkuperäinen kerta-annos ja  $\alpha/\beta$ -suhde kuvaa kudoksen säteilyherkkyyttä. Yhtälöä (9) sovelletaan dDVH:n jokaiselle annosvälille  $d_i$  ja lopputuloksena olevaa 2 Gy-ekvivalenttia dDVH:ta käytetään NTCP-laskujen syöttötietona.

### 4.2.4 Parametrit

Lyman-mallissa esiintyy kaksi riippumatonta muuttujaa, riskielimen tilavuus ja annos, ja kolme malliparametria, 50 % todennäköisyydellä ilmenevän haitan aiheuttava toleranssiannos  $TD50$ , annosvasteen jyrkkyyttä indikoiva  $m$  ja haitan tilavuusriippuvuutta kuvaava  $n$ . Annos- ja tilavuusinformaatio saadaan dDVH:sta, kolme muuta parametriä riippuvat tutkittavasta haitasta ja sen vakavuudesta. Parametrit saadaan Lyman-mallin sovituksesta yksilökohtaiseen kliiniseen ja dosimetriseen tietoon, eli havaintoihin haitan ilmenemisestä ja vastaavista dDVH-tiedoista. Parametrien määrittämiseen paljon käytetty menetelmä on ollut suurimman uskottavuuden estimointi (maximum likelihood method). [12-18]

Tässä työssä tarkastellaan Lyman-mallin soveltuvuutta kliinisten haittojen ennustamiseen, kun kohteena ovat erityyppiset eturauhasen sädehoitoon liittyvät peräsuolen ja peräaukon kanavan alueen haittavaikutukset. Työssä vertaillaan TAYSissa kerättyjä kliinisiä

havaintoja teorian antamiin riskiarvioihin, jotka perustuvat kirjallisuudesta löytyviin peräsuolen ja peräaukon kanavan oireita kuvaavien Lyman-mallin parametreihin.

Michalski et al. [10] tutkivat ja kokosivat yhteen kirjallisuudesta löytyvää eturauhassyövän sädehoidon aiheuttamiin peräsuolen haittavaikutuksiin liittyviä annos-tilavuustietoja. Tutkimuksessa koottiin yhteen viidessä eri tutkimuksessa [12, 14, 15, 17, 18] määritetyt LKB-mallin (tai LEUD-mallin) parametriarvot eriasteisille peräsuolella ilmeneville haitoille. Näistä tutkimuksista neljässä määritettiin parametriarvot luokan  $\geq 2$  peräsuolen myöhäishaitoille tai verenvuodolle. Näistä parametreista tehdyssä meta-analyysissä parhaimmat arviot parametreille olivat  $n = 0,09$  (0,04-0,14);  $m = 0,13$  (0,10-0,17); ja  $TD50 = 76,9$  (73,7-80,1) Gy. Suluissa olevat lukuarvot vastaavat 95 % luottamusväliä. Parametrit vastaavat 2 Gy kerta-annoksiin fraktioitua sädehoitoa ja ne on johdettu koko peräsuolta (seinämä + sisältö) kuvaavista annos-tilavuushistogrammeista. [10]

Peeters et al. [14] määrittivät Lyman-mallin (LEUD) parametrejä peräsuolen lisäksi myös peräaukon kanavalle. Tutkittuna oireena oli ulosteen pidätyskyvyttömyys (fecal incontinence), jonka on näytetty liittyvän peräaukon kanavan seinämän dosimetrisiin parametreihin [20]. Parametrisoitumiseen käytettiin peräaukon kanavan seinämän DVH-tietoja. Parametrien määrittämiseen käytettiin suurimman uskottavuuden menetelmää ja parametrin  $n$  annettiin saada alkuperäisestä LKB-mallista poiketen ykköstä suurempia arvoja aina arvoon 10 saakka. Pidätyskyvyttömyyteen liittyviksi parametreiksi saatiin  $n = 7,48$  (0,56- $\infty$ );  $m=0,46$  (0,39-0,52); ja  $TD50 = 105$  (88-138). Suluissa olevat arvot ovat parametrien 68 % luottamusvälit. Parametrien arvot on koottu taulukkoon 1.

Taulukko 1. Lyman-mallin parametrit peräsuolen ja peräaukon kanavan myöhäisoireille. Parametreja käyttäen voidaan laskea teoreettiset NTCP-käyrät annoksen (EUD) funktiona.

Oireluokitus (elin)	n	m	TD50 (Gy)	Lähde
luokan $\geq 2$ myöhäishaitta, tai verenvuoto (peräsuoli)	0,09 (0,04-0,14)*	0,13 (0,10-0,17) *	76,9 (73,7-80,1) *	Michalski et al. [10]
pidätyskyvyttömyys (peräaukon kanava)	7,48 (0,56- $\infty$ )**	0,46 (0,39-0,52)**	105 (88-138) **	Peeters et al. [14]

\* Suluissa 95 % luottamusvälit

\*\* Suluissa 68 % luottamusvälit



## 5 Säteilyn aiheuttaman syöpäriskin arviointi

Syövän esiintymiseen vaikuttavat ionisoivan säteilyn ja muiden ulkoisten tekijöiden, kuten tupakoinnin, lisäksi lukuisat tekijät, joihin kuuluvat ikä, sukupuoli, aika altistuksesta ja etnisuus. Lukuisten syövän esiintymiseen vaikuttavien tekijöiden lisäksi syövän esiintyminen on stokastinen ilmiö, joka tekee tutkimuksen jonkin tietyn tekijän, kuten säteilyn, vaikutuksesta syöpäriskin vaikeaksi. Säteilyn aiheuttaman syöpäriskin arvioimisessa oleellista on tuntea säteilyaltistus ja sairauden esiintyvyys. Dosimetriset tutkimukset kohdistuvat absorboituneen annoksen tarkkaan määrittämiseen mittauksin ja laskennallisilla menetelmin. Epidemiologisissa tutkimuksissa tutkitaan sekundaaristen syöpien ilmaantuvuutta säteilytetyssä potilasväestössä suhteessa syöpien taustailmaantuvuuteen. Kun säteilyn aiheuttamaa syöpäriskiä arvioidaan yksilölle, oleellista on tietää mahdollisimman tarkasti yksilön saama annosjakauma ja toisaalta täytyy tuntea syövän annosvaste, eli riskimalli, joka antaa syöpäriskin absorboituneen annoksen funktiona. Seuraavassa perehdytään sädehoidon aiheuttaman sekundaarisen syövän riskimallien teoriaan.

### 5.1 Epidemiologiset mallit ja menetelmät

Syövän ilmaantuminen on stokastinen ilmiö. Yksilön altistuksesta erilaisille karsinogeenisille tekijöille riippumatta syöpä voi joko ilmaantua, tai olla ilmaantumatta. Laajempia populaatioita tutkittaessa huomataan kuitenkin, että altistuminen tunnetulle karsinogeeniselle tekijälle, kuten tässä tutkimuksessa mielenkiinnon kohteena olevalle ionisoivalle säteilylle, kasvattaa riskiä sairastua syöpään. Verrattaessa altistunutta populaatiota altistumattomaan, huomataan altistuneessa populaatiossa kohonnut riski. Eri populaatioiden välistä syövän esiintymistä tutkittaessa perussuureita ovat syövän riski, eli todennäköisyys, ja syövän ilmaantuvuus. Säteilyn aiheuttaman riskin arvioimisen ja mallintamisen kannalta on hyvä ymmärtää säteilyepidemiologian perussuureet, joita kuvaillaan tässä osiossa tarkemmin.

### 5.1.1 Riskilaskennan määreitä

#### Ilmaantuvuus

Syövän ilmaantuvuus populaatiossa tietyn aikavälin aikana määritellään uusien syöpätapausten lukumääränä jaettuna tarkkailuajan alussa tautivapaiden populaation muodostavien yksilöiden seuranta-aikojan summalla. Syövän ilmaantuvuutta voidaan tutkia jakamalla seurantajakso tietynpituisiin aikaväleihin ja arvioimalla ilmaantuvuus jokaiselle aikavälille erikseen. Tällöin, jos uusien syöpätapausten määrä kestoltaan  $L$  olevan seurantajakson aikana on  $d$  ja seurantajakson puolivälissä  $t$  tautivapaiden ja edelleen seurannassa olevien potilaiden määrä on  $n$ , niin tällöin arvio syövän ilmaantuvuudelle kyseisellä aikavälillä on:

$$\lambda(t) = \frac{d}{nL}. \quad (10)$$

Käytännössä  $nL$ , joka on arvio yksilöiden seurantajaksojen summasta, korvataan todellisella seuranta-ajalla, sillä uusien syöpien diagnosointi ei käytännössä tapahdu ajanhetkellä  $t$  [37].

#### Riski

Riski määritellään todennäköisyytenä, jolla määrätty syöpä kehittyy yksilölle tietyn ajanjakson aikana olettaen, että yksilö on elossa ja tautivapaa kyseisen ajanjakson alussa. Edellä käytettyjä merkintöjä hyväksikäyttäen uusien syöpätapausten todennäköisyys tautivapaassa joukossa ajanhetkellä  $t$  on

$$p(t) = \frac{d}{n}. \quad (11)$$

Syövän ilmaantuvuus ja riski ovat molemmat aikariippuvaisia muuttujia ja muuttujien arvoon vaikuttavat seurantajakson pituus ja alkamisajankohta [37].

### Absoluuttinen ja suhteellinen riski

Säteilyn aiheuttaman syövän riskiä arvioidaan ilmaantuvuuksien avulla: ionisoivan säteilyn vaikutusta syövän ilmaantuvuuteen tutkitaan vertaamalla säteilylle altistuneen väestön syöpäilmaantuvuutta altistumattomassa väestössä tapahtuvaan syövän ilmaantuvuuteen, taustailmaantuvuuteen. Jos altistuneen väestön syöpäilmaantuvuudelle käytetään merkintää  $\lambda_E(t)$  ja taustailmaantuvuudelle merkintää  $\lambda_A(t)$ , saadaan *absoluuttinen lisäriski* näiden erotuksena:

$$EAR(t) = \lambda_E(t) - \lambda_A(t). \quad (12)$$

*EAR*, joka tulee sanoista ”excess absolute risk”, kuvaa tarkalleen ottaen ilmaantuvuuksien eroavaisuutta ja sen yksikkönä käytetään yleensä syöpien lukumäärää per 10000 henkilövuotta  $[1/(10000 \cdot a)]$ . *Suhteellinen riski* (*RR*, *relative risk*) on ilmaantuvuuksien suhde, jonka määritelmä on:

$$RR(t) = \frac{\lambda_E(t)}{\lambda_A(t)}. \quad (13)$$

Syöpäriskiä kuvailtaessa käytetään useasti suuretta *suhteellinen lisäriski*, *ERR* (excess relative risk), jonka määritelmä on:

$$ERR(t) = RR(t) - 1. \quad (14)$$

### 5.1.2 Empiirinen riskin mallinnus

Säteilyn aiheuttaman syövän suora riskiarviointi tapahtuu vertaamalla säteilylle altistuneen populaation ja altistumattoman populaation syöpäriskiä toisiinsa. Lisääntynyt syöpäriski lasketaan ryhmien riskiarvojen erotuksena. Säteilyn aikaansaamia sekundaarisia syöpiä ilmaantuu kuitenkin hyvin vähän säteilytetyssä populaatiossa, jolloin statistisen uskottavuuden kannalta luotettavaa riskiarviota varten tarvittaisiin erittäin suuri, pitkään seurattava havaintoaineisto. Kun vielä otetaan huomioon sädehoidetun, jo yhteen syöpään sairastuneen yksilön normaalistikin tavanomaista korkeampi keskimääräinen riski sairastua uuteen syöpään ja muut pitkäaikaista seuranta hankaloittavat tekijät, kuten potilaan

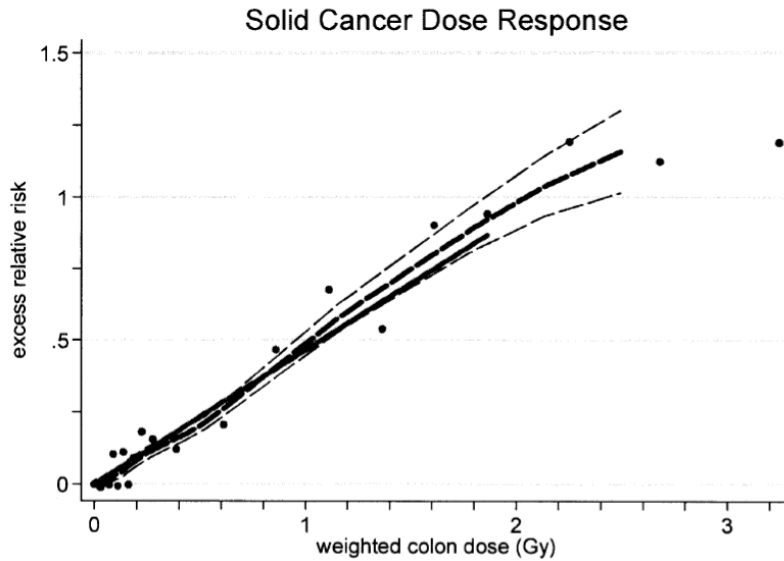
korkea ikä ja siitä seuraava, hoidon tuloksesta riippumatta, verrattain lyhyt jäljellä oleva elinaika, on suorien riskiarvioiden tekeminen käytännössä mahdotonta.

Vaihtoehto suorille riskiarvioille on syöpäriskin mallintaminen matemaattisilla riskimalleilla, jotka perustuvat syövän kehittymisen kannalta oleelliseen säteilybiologiaan ja syövän kehittymisen annosvasteeseen. Riskimalli sovitetaan kliiniseen havaintoaineistoon, jolloin tärkeää on huomioida mallin sovituksessa käytettävän aineiston laatu ja määrä. Säteihoidon aiheuttamaa sekundaarisyövän annosvastetta arvioitaessa käytettävän sovitusaiteiston laatu tarkoittaa tarkkuutta, jolla vertailussa käytettävien potilaiden saamat annosjakaumat tunnetaan ja tarkkuutta sekundaarisyöpien esiintymisen havainnoinnissa. Säteilyn aiheuttaman syövän annosriippuvuutta ei tunneta tarkasti yli 2 Gy annoksilla. Toisaalta säteihoidossa potilaan saamat annokset ovat jopa 80 Gy:n luokkaa. Koska annosvaste on oleellinen tieto sekundaarisen syövän riskin arvioinnissa, on syytä tarkastella tarkemmin erityyppisiä vaihtoehtoja riskin annosvasteelle.

### **5.1.3 Annosvaste**

#### **Lineaarinen annosvaste**

Valtaosa säteilyn aiheuttamaa syöpäriskiä koskevista tiedoista on saatu tutkimalla Hiroshiman ja Nagasakin atomipommituksista selviytyneiden joukossa esiintyviä syöpiä. Atomipommituksille altistuneessa väestössä esiintyviä sairauksia seurataan tarkasti ja väestölle on tehty arviot heihin kohdistuneesta säteilyannoksesta (The Life Span Study, LSS). LSS-kohortin perusteella on voitu selvittää tarkasti säteilyn ja syövän välinen suhde annostasoilla, joille atomipommien uhrin altistuivat (0-2,5 Gy). Aiheesta tehtyjen lukuisten tutkimusten, esimerkiksi Preston et al. [38], perusteella tiedetään, että annosvaste noin 2 Gy saakka kiinteillä kasvaimilla on lineaarinen. Leukemian annosvaste on lineaaris-neliöllinen [37, 39]. Tässä työssä keskitytään kuitenkin vain kiinteiden kasvainten riskin arvioimiseen.



Kuva 2. Kiinteiden syöpien ilmaantuvuus atomipommista selvinneillä vuosina 1958-1998 [38].

Atomipommin aiheuttamat suurimmat säteilyaltistukset olivat kuitenkin paljon pienempiä kuin mitä sädehoidossa tyypillisesti käytetään. Esimerkiksi Preston et al.:n käyttämästä 105427 yksilön kohortista vain 2,1 % sai yli 1 Gy annoksia, maksimiannoksen ollessa 4 Gy luokkaa (painotettu paksusuoliannos) [38]. Sädehoidossa määrätään tavanomaisesti 50-80 Gy hoitoannoksia, jolloin hoitoalueen välittömässä läheisyydessä olevat normaalikudokset altistuvat huomattavasti atomipommiaineistoa suuremmille ja toisaalta hyvin epähomogeenisille annoksille. Kauempana hoitoalueesta absorboitunut annos koostuu sironneesta säteilystä ja vuotosäteilystä ja se on esim. eturauhassyövän intensiteettimuokatuissa sädehoidoissa (IMRT, intensity-modulated radiotherapy) suuruusluokkaa 1-10  $\mu\text{Gy}/\text{MU}$  [40]. Hoidosta muodostuva kokonaisannos kaukana hoitoalueesta osuu siis atomipommiaineiston annosalueelle. Voidaan siis ajatella, että alhaisilla annosalueilla on mahdollista soveltaa lineaarista annosvastetta myös sädehoidon aiheuttamaa syöpäriskiä mallinnettaessa. Sovellettaessa lineaarista annosvastetta ja atomipommiaineiston perusteella määritettyjä riskikertoimia sekundaarisen syövän riskin arvioimisessa sädehoitopotilaille, tulee riskikertoimissa ottaa huomioon sädehoidon fraktioitu luonne. Fraktiointi ja atomipommin säteilyaltistukseen verrattuna erilainen annosnopeus otetaan huomioon annos- ja annosnopeustekijällä DDREF (Dose and Dose-Rate Effectiveness Factor), jonka arvon määrittäminen ei ole yksinkertaista. Säteilysuojelutarkoituksissa on usein päädytty käyttämään DDREF:lle arvoa 2 [37]. Syöpäriskin laskennassa tulee kuitenkin ottaa huomioon koko annosjakauma, jolloin

tarvitaan tieto annosvasteesta 2 Gy suuremmilla annoksilla. Lineaarista riskivastetta käyttäen riski (esimerkiksi ERR) lasketaan yksinkertaisesti kohdetilavuuteen keskimäärin absorboituneen annoksen  $\bar{D}$  ja riskin kasvamisen nopeutta kuvaavan riskikertoimen  $ERR_D$  (yksikkö muotoa  $1/(10000 \cdot a \cdot Gy)$ , missä  $a$  on vuosi) tulona

$$ERR(D) = ERR_D \cdot \bar{D}. \quad (15)$$

### Lineaaris-eksponentiaalinen annosvaste

Kun absorboitunut annos kasvaa yli 2-4 Gy:n, solukuolema lisääntyy, ja koska kuolleesta solusta ei voi kehittyä syöpäsolua, ei säteilyn aiheuttama syöpäriski ole annoksen suhteen lineaarinen funktio [41]. Annosvastetta ei kuitenkaan tunneta tarkasti 2-4 Gy suuremmilla annoksilla. Jos syöpäriski noudattaisi lineaarista riskivastetta myös korkeammilla annoksilla, eli riski olisi suoraan verrannollinen säteilyannokseen, olisivat lineaarisen riskimallin antamat riskit epärealistisen korkeita korkean annoksen saaville elimille. Aikoinaan tehdyissä hiirikokeissa todettiin säteilyn aiheuttaman leukemian esiintyvyyden noudattavan kellokäyrän muotoista annosvastetta. Käyrän muoto selitettiin säteilyn aiheuttamien mutaatioiden lisääntymisenä annoksen kasvaessa, kunnes tarpeeksi suurilla annoksilla lisääntyvä solujen kuolema alkaa pienentää mutatoituneiden solujen määrää ja tasapainottaa syövän esiintymistä [42, 43]. Tähän periaatteeseen perustuen on esitetty useita lineaaris-eksponentiaalisia annosvastefunktioita säteilyn aiheuttamalle sekundaariselle syöväälle. Yksi useasti käytetty [44, 45] annosvastemalli on UNSCEARin (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) [46] lineaaris-neliölliseen solujen eloonjäämiskäyrään perustuva malli, jossa huomioidaan DNA-mutaatioiden kehittymisen ja solujen eloonjäämisen todennäköisyys annoksen funktiona. Näiden tekijöiden vaikutus säteilyn aiheuttamaan syöpäriskiin saadaan yksinkertaisesti niiden todennäköisyyksien tulona:

$$Efekti(D) = (\alpha_1 D + \beta_1 D^2) \cdot \exp[-(\alpha_2 D + \beta_2 D^2)]. \quad (16)$$

Yhtälön ensimmäinen termi kuvaa DNA-mutaatioiden kehittymistä ja toinen termi solujen eloonjäämistä. Parametrit  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$ ,  $\alpha_2$  ja  $\beta_2$  ovat solujen mutatoitumista ja eloonjäämistä

kuvaavia säteilybiologisia parametreja. Jos oletetaan, että sädehoidon fraktiointi vaikuttaa molempiin prosesseihin samalla tavalla, saadaan fraktioidulle sädehoidolle ( $n$  fraktiota, kokonaisannos  $D$ ) riski yhtälöstä [44]:

$$Efekti(D) = \left( \alpha_1 D + \frac{\beta_1 D^2}{n} \right) \times \exp \left[ - \left( \alpha_2 D + \frac{\beta_2 D^2}{n} \right) \right]. \quad (17)$$

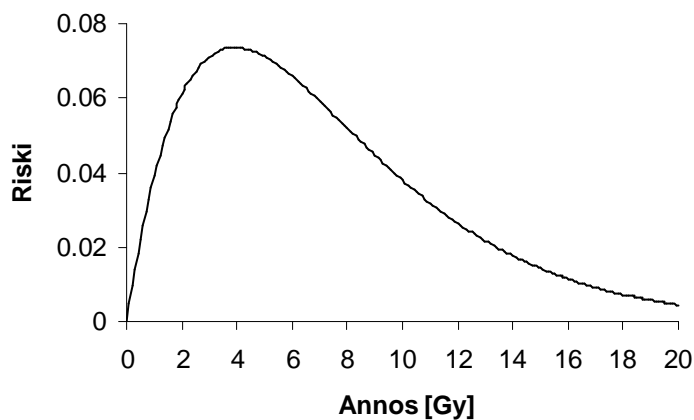
Kun  $D \rightarrow 0$ , niin

$$Efekti(D) \rightarrow \alpha_1 D, \quad (18)$$

eli pienillä annoksilla annosvaste on annoksen suhteen lineaarinen, jonka kulmakertoimen antaa parametri  $\alpha_1$ . Schneider et al. [41] ovat käyttäneet lineaaris-eksponentiaalista annosvastefunktiota, jossa maligniin muutokseen johtavien mutatoituneiden kantasolujen määrän oletetaan olevan verrannollinen sekundaarisyövän ilmaantuvuuteen. Fraktioidun ja kokonaisannokseen  $D$  johtavan säteilytyksen jälkeen olettaen, että sekundaarisyövän ilmaantuminen on verrannollinen mutatoituneiden solujen määrään suhteessa kantasolujen määrään ennen hoidon alkua, kohde-elimien annosvaste on muotoa:

$$f(D) = D \cdot \exp(-\alpha_{org} D), \quad (19)$$

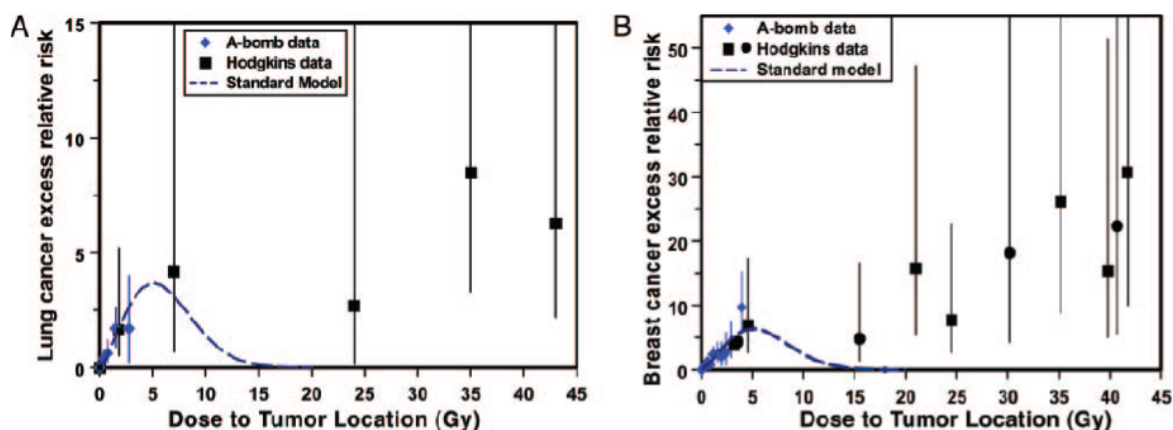
missä  $\alpha_{org}$  on elinspesifinen solusterilisaatioparametri [41].



Kuva 3. Lineaaris-eksponentiaalinen annosvaste (yhtälö 16) parametrien arvoilla:  $\alpha_1=0,05$  1/Gy,  $\alpha_2=0,25$  1/Gy ja  $\alpha/\beta=5$ Gy.

## Tasaantuva annosvaste

Edellä kuvailut yksinkertaiset lineaaris-eksponentiaaliset annosvastekäyrät eivät kuitenkaan sovellu kuvaamaan kiinteiden kasvaimien esiintyvyyttä ihmisillä. Lineaarisen eksponentiaalisen annosvasteen mukaan syöpäriski kasvaa ensin lineaarisesti annoksen kasvaessa, tasaantuu noin 4-5 Gy annostasolla ja pienenee annoksen edelleen kasvaessa. Kliiniset havainnot eivät tue tällaista annosvastetta, sillä sekundaarisia syöpiä on havaittu ilmaantuvan jopa kymmenien Gy:n annoksilla. Sachs et al. esittivät havainnollistavan esimerkin sovittamalla lineaaris-eksponentiaalisen ”standardimallin” käyrän eri epidemiologisista tutkimuksista saatuun annos-esiintyvyyks-aineistoon keuhko- ja rintasyövissä (kuva 4) [47]. Lineaarisen eksponentiaalinen malli kuvaa syöpäriskiä oikein vain pienillä annoksilla.



Kuva 4. Säteilyn aiheuttamien keuhko- ja rintasyöpien suhteellinen ylimääräriski. Katkoviiva on lineaaris-eksponentiaalisen annosvasteen sovitus atomipommiaineistoon [47].

Sekundaarisyövän riskin on siis havaittu monissa tapauksissa tasaantuvan riskin jyrkän pienenemisen sijaan. Sekundaarisen syövän riskin on havaittu tasaantuvan myös sekundaarisissa virtsarakkosyövissä: atomipommituksista selvinneillä virtsarakkosyövän suhteellisen riskin (RR) on havaittu 2 Gy annoksella olevan 4, kun eturauhasen sädehoitoa saaneilla potilailla vastaavan suhteellisen riskin on havaittu olevan 1,8 radon annoksilla 48-67 Gy. Kohdunkaulan syöpään sädehoitoa saaneilla potilailla sekundaariselle virtsarakkosyöväälle on havaittu suhteellinen riski 5, kun radon saamat annokset ovat olleet 30-80 Gy [25]. Myös tämä havaintoaineisto puoltaa vahvasti sekundaarisen syövän riskille tasaantuvaa annosvastetta.



Riskin tasaantumista on selitetty säteilytyksen aikana ja sen jälkeen soluissa tapahtuvissa repopulaatioefekteissä. Repopulaatio kompensoi säteilyn aiheuttamaa solukuolemaa, jolloin terveiden solujen lisäksi myös sekundaariseen syöpään johtavia mutaatioita selviytyy säteilytyksestä huolimatta. Sachs et al. [47] esittivät tasaisen annosvasteen riskimallin, jossa otetaan huomioon säteilyn aiheuttamat karsinogeeniset efektit, solukuolema ja lisäksi proliferaatio- ja repopulaatioefektit. Malli perustuu säteilyn aiheuttamien pre-malignien solujen määrän määrittämiseen sädehoidon jälkeen repopulaatioefektien päätyttyä. Mallin käyttöä rajoittaa kuitenkin se, ettei sen vaatimia elinkohtaisia parametreja ole määritetty eri elimille. Dasu et al. [48] tutkivat parametrien valinnan ja annosvasteen välistä suhdetta edellä kuvailulla lineaaris-eksponentiaalisella, DNA-mutaatiot ja solujen eloonjäämisen huomioon ottavalla riskimallilla (yhtälö 17). He huomasivat, että annosvasteen tasaantuminen voi johtua kasvaneesta DNA:n korjauskyvystä, joka seuraa kudosten säteily-yliherkkyydestä pienillä annoksilla, tai riskimallin parametrien heterogeenisyydestä, jälkimmäisen ilmetessä erityisesti säderesistenteillä kudoksilla. Davis [49] esitti annoksen funktiona tasaantuvan riskin antavan mallin, jossa sekundaarisyyvän esiastesolujen populaation  $S$  muutosnopeutta annoksen suhteen kuvaa differentiaaliyhtälö

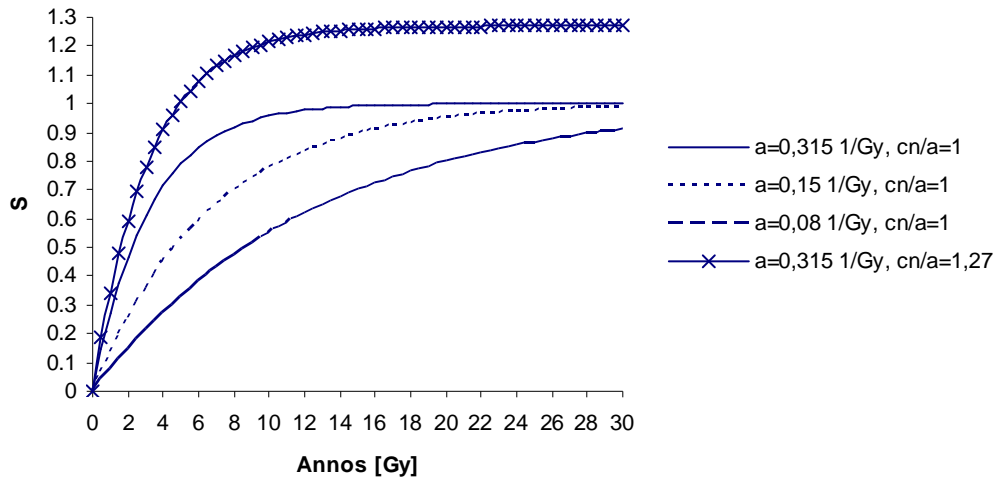
$$\frac{dS}{dD} = cn - aS, \quad (20)$$

missä  $c$  (yksikkö 1/Gy) on syövän kehittymisen todennäköisyys,  $n$  on syövän kehittymiseen vaadittava keskimääräinen lukumäärä syöpäsolujen esiasteita alussa,  $a$  on säteilyn aiheuttaman solukuoleman todennäköisyys (yksikkö 1/Gy) ja  $D$  on annos (Gy).  $S$  on ensimmäisten sellaisten mutatoituneiden solujen lukumäärä, joista on mahdollista kehittyä syöpä. Kun integroidaan 0:sta  $D$  Gy:n, saadaan yhtälön ratkaisuksi

$$S = \frac{cn}{a} (1 - e^{-aD}), \quad (21)$$

Parametrin  $a$  arvo vaikuttaa siihen kuinka nopeasti  $S$  lähestyy asymptootista arvoaan  $cn/a$  annoksen kasvaessa. Davisin esittämän tasaantuvan annosvasteen käyttäytyminen eri parametrien arvoilla nähdään kuvassa 5. Schneider et al. sovelsivat Davisin mallia ja määrittivät sen vaatimia parametreja eri elimille [50] ja kokokeholle [51]. Mallia on käytetty myös monissa tutkimuksissa, joissa on arvioitu erilaisten sädehoitotekniikoiden,

tai potilaan iän tai annoseskalaation vaikutusta syöpäriskiin [52–56]. Edellä esitetyistä kolmen tyyppisistä annosvasteista tasaantuva annosvaste antaa luultavasti realistisimman arvion sekundaarisen syövän riskistä. Sen vuoksi sitä myös käytetään tässä työssä esimerkkinä säteilyn aiheuttaman syövän riskin ennustamiseen.



Kuva 5. Tasaantuva annosvaste eri parametrien arvoilla. Parametrin  $a$  arvo vaikuttaa nopeuteen, jolla  $S$  saavuttaa asymptoottisen arvonsa.

### 5.1.4 Epähomogeeninen annosjakauma

Jos annosvaste on lineaarinen, on syöpäriski suoraan verrannollinen säteilyannokseen ja riski voidaan laskea kohdealueen keskimääräisen annoksen funktiona, oli annosjakauma millainen tahansa. Kun annosvaste on epälineaarinen ja annosjakauma epähomogeeninen, tulee annosvaste huomioida kohdealueen erisuuruisia annoksia saaneissa pienissä tilavuusalkioissa, joiden perusteella kokonaisriski sitten lasketaan. Schneider et al. kehittivät konseptin ”organ equivalent dose (OED)”, joka on menetelmä, jonka avulla epähomogeenisesta annosjakaumasta voidaan laskea syöpäriskiin nähden suoraan verrannollinen annos, joka on biologiselta vaikutukseltaan ekvivalentti alkuperäisen annosjakauman kanssa [41]. Laskettu ekvivalenttiannos, OED, on suoraan verrannollinen syöpäriskiin tai -ilmaantuvuuteen tietyssä potilaspopulaatiossa (sama sukupuoli, ikä altistuksessa ja saavutettu ikä) [52]. Ekvivalenttiannos tässä yhteydessä ei tarkoita ICRP:n määrittelemää säteilysuojelussa käytettävää samannimistä suuretta. OED määritellään seuraavasti:

$$OED = \frac{1}{V} \sum_i V_i f(D_i), \quad (22)$$

missä  $V$  on koko kohdetilavuus (tietty elin, tai koko kehon tilavuus),  $V_i$  on osatilavuus ja  $D_i$  sitä vastaava homogeeninen annos. Funktio  $f(D_i)$  kuvaa annosvastetta. OED on toisin sanoen tasaista annosta  $D_i$  vastaavilla tilavuusalkioilla  $V_i$  painotettu keskiarvoannos, jossa huomioidaan annosvasteen käyttäytyminen annoksen funktiona. Daşu et al. [44] käyttivät epähomogeenisen annosjakauman huomioimiseen samaa periaatetta kuin OED:ssa käytetään. Heidän tulostensa perusteella menetelmä antaa tarkemman ja realistisemman arvion absorboituneen annoksen vaikutuksesta syövän riskiin kuin keskimääräisen annoksen käyttäminen riskiarvioissa.

OED-malliin voidaan soveltaa mitä tahansa annosvastefunktiota  $f(D_i)$ . Tässä työssä käytetään tasaantuvaa annosvastetta aiemmin esiteltyjen perustelujen valossa. Tasaantuvalla annosvasteelle OED on muotoa:

$$OED = \frac{1}{V} \sum_i V_i \frac{(1 - e^{-\delta_{org} D_i})}{\delta_{org}}, \quad (23)$$

missä  $\delta_{org}$  on elin- tai kudskohtainen malliparametri [50]. Pienillä annoksilla  $D_i$  pätee:

$$e^{-x D_i} \approx 1 - x D_i, \quad (24)$$

jolloin tasaantuva annosvaste approksimoituu lineaariseksi:

$$OED = \frac{1}{V} \sum_i V_i D_i = \bar{D} \quad (25)$$

Pienillä annoksilla OED on siis keskimääräinen tilavuuteen  $V$  absorboitunut annos. Linearis-eksponentiaaliselle annosvasteelle OED on muotoa:

$$OED = \frac{1}{V} \sum_i V_i D_i \exp(-\alpha_{org} D_i), \quad (26)$$

missä  $\alpha_{org}$  on elin- tai kudskohtainen malliparametri.

### **OED:n Laskeminen käytännössä**

OED:n määritelmän mukaan kohdetilavuuden ekvivalenttiannos lasketaan summana pienistä osatilavuuksista, joita vastaa homogeeninen annos. Säteihoidon annossuunnittelussa laskettu kolmiulotteinen annosjakauma koostuu äärellisestä määrästä vokseleita, joihin on laskettu kutakin vastaava homogeeninen annos. OED voidaan laskea tästä annosjakaumasta käyttäen annosjakaumaa kuvaavia differentiaalisia annos-tilavuushistogrammeja (dDVH).

## 5.1.5 Riskimalli syöpäriskin laskemiseen

### Riskimalli kiinteille syöville

Säteilyn aiheuttaman syövän riskiin vaikuttavat säteilyannoksen  $d$  lisäksi potilaan saavuttama ikä  $a$ , potilaan ikä säteilyaltistuksen aikaan  $e$  ja potilaan sukupuoli  $s$  [37, 51]. Ikätekijät ja sukupuolen huomioon ottavat riskimallit ovat absoluuttiselle lisäriskille muotoa:

$$EAR(D, e, a, s) = \beta \cdot \mu(e, a, s) \cdot f(d), \quad (27)$$

missä  $\mu(e, a, s)$  on ikä- ja sukupuolitekijöiden vaikutuksen huomioon ottava funktio,  $f(d)$  on annosvastefunktio ja  $\beta$  on riskikerroin pienillä annoksilla (annosvastekäyrän lineaarisen alkuosan kulmakerroin), jonka yksikkö on  $(10000PyGy)^{-1}$  [37, 51]. Ikä- ja sukupuolitekijöiden vaikutusta on mallinnettu eri tyyppisillä ”saavutettu ikä” – ja ”ikä altistuksessa” –malleilla tutkittaessa säteilyn aiheuttaman syövän riskiarvioita atomipommituksista selviytyneiden joukossa [37, 38, 39, 57, 58]. Schneider et al. [51] tekivät sovituksia sädehoidetuilla potilailla ja atomipommien uhreilla havaituista sekundaarisyöivistä kerättyyn aineistoon. Sovituksissa käytetty funktio ikä- ja sukupuolitekijöille oli muotoa

$$\mu(e, a, s) = \exp \left[ \gamma_e (e - 37) + \gamma_a \ln \left( \frac{a}{46} \right) \right] \cdot (1 \pm s), \quad (28)$$

missä  $\gamma_e$  ja  $\gamma_a$  ovat ikätekijöihin liittyviä sovitusparametrejä. Parametri  $s$  kuvaa sukupuolen vaikutusta ja se lisätään naisille ja vähennetään miehille. Funktion sovitusparametrit tässä muodossa esitettyinä ovat sukupuolikeskiarvostettuja ja keskitetty altistusikään ( $e$ ) 37 vuotta ja saavutettuun ikään ( $a$ ) 46 vuotta [51]. Ikätekijöiden keskitys liittyy Schneider et al.:n sovituksissa käyttämään Hodgkin-potilaiden populaatioon ja ovat tälle potilasryhmälle tunnusomaiset ikätekijät. Ikätekijöiden keskittäminen ei ole kriittistä mallin sovituksen kannalta ja sovituksen lopputuloksena olevat riskit voidaan skaalata kaikille ikätekijöiden  $a$  ja  $e$  arvoille ja molemmille sukupuolille [51]. Soveltamalla OED-konseptia ikä- ja sukupuolitekijät huomioivaan riskimalliin, saadaan yhtälö

$$EAR(D, e, a, s) = \beta \cdot \mu(e, a, s) \cdot OED_{kok}, \quad (29)$$

jonka avulla voidaan laskea potilaan annosjakaumatietojen perusteella säteilyn aiheuttaman sekundaarisen syövän riskiarvio. Mallin vaatimat parametrit ovat ikätekijöihin liittyvät  $\gamma_e$  ja  $\gamma_a$ , sukupuoliparametri  $s$ , annosvastetta kuvaava parametri  $\delta$  ja syöpäriskin kasvunopeuden pienillä annoksilla määräävä parametri  $\beta$ . Parametrien arvot saadaan jo aiemmin mainitusta tutkimuksesta, jossa tehtiin suorasovituksia Hodgkin-potilaista ja atomipommituksista selvinneistä koostuvaan aineistoon [51].

### 5.1.6 Riskimallin parametrit

Annosvastefunktiot antavat riskimallien matemaattisen muodon ja niissä esiintyvät malliparametrit kertovat, kuinka malli todellisuudessa käyttäytyy. Niin annosvastefunktioiden kuin niitä muokkaavien ikä- ja sukupuolifunktioiden parametrien arvot määritetään mallien sovituksilla annos-ilmaantuvuus -tietoon. Ideaalisesti havaintoaineisto riskimallien parametrien määrittämistä varten tulisi kerätä satunnaisotoksella siitä populaatiosta, jolle riskiarvioita halutaan tehdä. Sätehoitopotilaiden riskiä arvioitaessa aineisto tulee siis saada sädehoidetuilta potilailta. Aineiston määrän tulee olla tarpeeksi suuri riittävään tilastolliseen tarkkuuteen ja sen tulee kattaa myös suuret annosalueet. Elinkohtaisia riskiarvioita varten tarvitaan elinkohtaista havaintoaineistoa sekundaarisista syövästä ja tarkkaa tietoa vastaavista annosjakaumista. Schneider et al. analysoivat Hodgkinin tautiin sädehoitoa saaneiden potilaiden syöpäilmaantuvuutta ja annosjakaumia ja käyttivät tätä aineistoa elinkohtaisen syöpäriskin annosvasteen selvittämiseen. Sovituksia tehtiin lineaaris-eksponentiaaliselle [41] ja tasaantuvalla annosvasteelle [50]. Näissä tutkimuksissa absoluuttinen ylimääräriski laskettiin OED:n ja pienillä annoksilla syöpäriskin antavan riskikertoimen tulona. Riskikertoimina käytettiin UNSCEARin eri elimille määrittämiä riskiarvioita, jotka ovat keskiarvoja kaikille ikävuosille. Toisessa tutkimuksessa yhdistettiin havaintoaineistoa atomipommeista selviytyneiden ja Hodgkinin tautiin sädehoitoa saaneiden joukoista [51]. Riskin kvantitoinnissa käytettiin yhtälön (29) mukaista EAR-riskimallia soveltamalla OED-konseptia koko kehon tilavuuteen. Tutkimuksessa määritettyjen parametrien avulla voidaan laskea sekundaarisen syövän riskiarvioita mille tahansa 3-ulotteiselle annosjakaumalle. Väestötekijät huomioivaan tekijään (yhtälö (28)) ja tasaantuvan annosvasteen OED:hen (yhtälö (23)) liittyvät parametrit ovat taulukossa 2.

Taulukko 2. Sekundaarisen syövän riskiä kuvaavat riskimallin parametrit. Suluissa keskihajonta.

$\gamma_e$	$\gamma_a$	s	$\delta$ [ $\text{Gy}^{-1}$ ]	$\beta$ [(10000 Py Gy) $^{-1}$ ]
-0,0277 (0,006)	2,409 (0,274)	0,1704 (0,071)	0,139 (0,019)	11,677 (0,70)

### 5.1.7 Elinikäisriskin arviointi

Säteilyaltistuksesta aiheutuneen syöpäriskin tutkimuksissa lopulliset tulokset ilmoitetaan usein elinikäisriskinä (LAR, lifetime attributable risk). Elinikäisriski tässä yhteydessä tarkoittaa todennäköisyyttä, jolla säteilylle altistunut yksilö säteilyaltistuksesta johtuen saa syövän elinaikanaan [37]. Elinikäisriskin laskentaan tarvitaan tieto säteilyn aiheuttamasta syövän lisäriskistä (EAR tai ERR) ja väestön kuolleisuudesta iän funktiona. LAR, joka on tunnettu myös nimellä RUD (risk of untimely death) [59], saadaan integroimalla ylimääräriski altistuksen jälkeen saavutetun iän yli. Altistusiälle  $e$  ja annokselle  $D$  LAR määritellään:

$$LAR(D, e) = \int_{e+L}^{a_{\max}} m_E(D, e, a) S(a | e) da, \quad (30)$$

missä  $e$  on altistusikä,  $a$  on saavutettu ikä,  $L$  on syövän ilmaantumisen latenssiaika,  $m_E(D, e, a)$  on iässä  $e$  saadusta säteilyaltistuksesta johtuva ylimääräriski sairastua (tai kuolla) syöpään ja  $S(a | e)$  on ehdollinen todennäköisyys sille, että henkilö on elossa iässä  $a$ , kun on altistunut säteilylle iässä  $e$  [59, 60]. Ylimääräriski  $m_E(D, e, a)$  voidaan ilmaista absoluuttisen tai suhteellisen ylimääräriskin avulla:

$$m_E(D, e, a) = EAR(D, e, a, s),$$

$$m_E(D, e, a) = ERR(D, e, a, s) m_A(a), \quad (31)$$

missä  $m_A(a)$  on syövän taustariski. Ehdollinen todennäköisyys  $S(a | e)$  voidaan laskea väestökohtaisten elinaike- ja kuolleisuustaulukoiden avulla. LAR on yksinkertaistettu versio määreestä REID (risk of exposure-induced death), jossa elossaolotodennäköisyys määritetään säteilytetyille populaatiolle [60].



## 6 Materiaalit ja menetelmät

### 6.1 Eturauhassyövän sädehoidon haittavaikutukset

#### 6.1.1 Potilasaineisto

Tutkimuksessa käytetty potilasaineisto koostui 80 potilaasta, jotka olivat saaneet sädehoitoa eturauhassyöpään TAYSissa vuosien 1996-2000 välisenä aikana. Potilaat olivat osa laajempaa tutkimusta, jossa selvitettiin TAYSissa vuosina 1996-2000 toteutetun sädehoidon tuloksia ja myöhäisvaikutuksia hoidon kehittämisen pohjaksi. Kyseiseen tutkimukseen liittyen potilailta oli kerätty kyselylomakkeilla oire- ja hoitokyselyt ilmenneiden myöhäishaittojen ja mahdollisten hoitotoimenpiteiden selvittämiseksi. Kerättyjä oire- ja hoitotietoja hyödynnettiin tässä tutkimuksessa vertailutietona teoreettisille riskiennustuksille. Potilaskohtaisista annossuunnitelmista selvitettiin potilaiden sädehoidosta saamat annosjakaukmat, joiden avulla havaittuja oireita voitiin verrata teoreettisiin ennustuksiin.

Hoitotekniikkana käytettiin pääasiassa (90 % alkuperäisen tutkimuksen potilaista) konventionaalista neljän kentän tekniikkaa (AP-, PA- ja sivukentät) 18 MV fotonisäteilyllä. Hoidon suunnittelu toteutettiin 3D-konformaalisesti (3D-CRT, 3D conformal radiotherapy) ja hoitokentät oli muotoiltu kohteen muotoisiksi moniliuskarajaimilla (MLC, multileaf collimator). Osalla potilaista hoidettiin pelkästään eturauhasen alue ja osalla eturauhasen lisäksi myös regionaaliset imusolmukealueet. Neljän potilaan annos oli 68,4 Gy, yhden annos 70 Gy ja yhden 66 Gy. Loput 74 potilasta saivat 68 Gy kokonaisannoksen. Fraktiointi tapahtui 2 Gy fraktioissa lukuun ottamatta neljää 68,4 Gy saanutta potilasta, joiden annostelu oli 1,8 Gy fraktioissa 50,4 Gy asti ja 2 Gy fraktioissa 18 Gy verran. Tutkitut riskielimet olivat peräsuoli ja peräaukon kanava, jotka piirrettiin jälkikäteen potilaan annossuunnittelukuvapakkaan. Peräsuolen määriteltiin ulottuvan peräaukosta sigmasuolen mutkaan. Peräaukon kanava määritettiin alimpina neljänä senttimetrinä peräsuolesta. Peräsuoli ja peräaukon kanava määritettiin kokonaisina eli koostuen suolen seinämästä ja sisällöstä. Annossuunnittelua varten kuvattujen TT-kuvapakkojen leikepaksuus vaihteli 0,5-1,5 cm välillä.

Kliininen havaintoaineisto oli kerätty aiemmassa tutkimuksessa käyttäen EORTC/RTOG:n LENT/SOMA-luokitusperusteisiin pohjautuvaa kyselylomaketta. Lomakkeeseen oli lisätty kysymykset koskien sädehoidon jälkeisiä hoitoja. LENT-luokituksen mukaisesti ilmoitetut oireet jaettiin haitta-asteisiin 0-4. Kyselyn mukaiset suolisto-oireet olivat ulostamistiheys, äkillinen ulostamistarve, limantulo, konsistenssi, pidätyskyky, suojanikäyttö, veriulosteet, ulostamiskipu ja peräaukon ärtymys/kipu. Näistä oireista valittiin tässä työssä tutkittavaksi peräaukon ärtymys/kipu, äkillinen ulostamistarve ja ulostamistiheys. Havaitut oireet ja niiden haitta-asteet ovat taulukossa 3.

Taulukko 3. Suolisto-oireet tutkimuksen potilailla.

Oire	Haitta-aste n (%)					Yhteensä
	0	1	2	3	4	
Ulostamistiheys	33 (41,3)	43 (53,8)	2 (2,5)	2 (2,5)	-	80
Äkillinen ulostamistarve	21 (26,3)	17 (21,3)	23 (28,8)	19 (23,8)	-	80
Peräaukon ärtymys/kipu	41 (51,3)	15 (18,8)	17 (21,3)	6 (7,5)	1 (1,3)	80

## 6.1.2 Laskentamenetelmät

### Annoslaskenta

Annossuunnitelmat tehtiin annossuunnitteluohjelmalla CadPlan (versio 6.5.7). Annosjakauman laskemiseen käytettiin Double pencil beam-algoritmia. Annossuunnittelukuvapakkoihin piirrettiin peräsuoli ja peräaukon kanava, joiden annosjakaumat laskettiin uusiksi alkuperäisten annossuunnitelmien mukaisesti. Laskennassa käytettiin 2,5 x 2,5 mm<sup>2</sup> laskentahilaa. Vokselien paksuus määräytyi leikepaksuuden mukaan. Annosjakaumista laskettiin vielä riskielinten DVH:t. Summasuunnitelmissa DVH:n annosintervallit olivat 0,2 Gy ja yksittäisissä suunnitelmissa 0,34 Gy. Summasuunnitelmien DVH:t interpoloitiin 0,34 Gy annosväleihin.

### Fraktiokoon korjaus

DVH:t muokattiin 2 Gy-ekvivalenteiksi lineaaris-neliöllisesti. Korjaus laskettiin soveltamalla yhtälöä (9) DVH:iden jokaiseen annosväliin  $d_i$ :

$$d_i' = d_i^{DVH} \frac{(\alpha / \beta + d_i^{fraktio})}{(\alpha / \beta + 2)}, \quad (32)$$

missä  $d_i^{DVH}$  on DVH:n annosväliä  $i$  vastaava fraktioannos ja  $d_i^{fraktio}$  on samaa annosväliä vastaava fraktiokohtainen annos. Koska DVH kertoo sädehoidosta kertyvän kokonaisannosjakauman, saadaan  $d_i^{fraktio}$  jakamalla  $d_i^{DVH}$  fraktioiden lukumäärällä. Laskuissa käytettiin  $\alpha/\beta$ -arvoa 3 Gy ja kerta-annoskooksi kaikissa tapauksissa oletettiin 2 Gy. Tällöin 2 Gy-ekvivalentti annos on

$$d_i' = \frac{d_i^{DVH}}{5} \left( 3 + \frac{2d_i^{DVH}}{D_{pr}} \right), \quad (33)$$

missä  $D_{pr}$  on hoidon kokonaisannos.

## Ekvivalentin tasaisen annoksen laskeminen

Epätasaista annosjakamaa vastaava tasainen annos EUD laskettiin jokaiselle annosjakaumalle soveltaen yhtälöä (6). Käyttämällä 2 Gy ekvivalentiksi muunnettuja DVH-tietoja, laskettiin EUD seuraavasti:

$$EUD = \left( \sum_i v_i \cdot (d_i)^{\frac{1}{n}} \right)^n = \left\{ \sum_i v_i \left[ \frac{d_i^{DVH}}{5} \left( 3 + \frac{2d_i^{DVH}}{D_{pr}} \right) \right]^{\frac{1}{n}} \right\}^n \quad (34)$$

Parametri  $n$  on sama kuin LKB- tai LEUD-mallissa ja riippuu siis tutkittavasta oireesta. EUD-laskennassa käytettiin siis taulukossa (1) esitettyjä parametrien arvoja.

## Riskilaskelmat

Kliinisiä havaintoja verrattiin uusimpiin kirjallisuudesta löytyviin teoreettisiin ennustuksiin peräsuolen myöhäishaitoista eturauhassyövän sädehoidossa. Teoreettiset arvot riskielimen komplikaatiotodennäköisyydelle laskettiin käyttäen Lyman-mallia (yhtälö(1)) EUD:n funktiona. Integraalin yläraja laskettiin käyttäen yhtälöä (8). Teoreettiset ennustukset laskettiin haitta-asteen  $\geq 2$  peräsuolen verenvuodolle ja ulosteenpidätyskyvyttömyydelle, joita vastaavat parametriarvot ovat taulukossa 1. Riskit laskettiin verenvuoto-parametreilla peräsuolelle ja peräaukon kanavalle. Ulosteenpidätyskyvyttömyyttä vastaavat riskit laskettiin vain peräaukon kanavalle. Havaintoaineisto jaettiin oireellisiin ja oireettomiin siten, että haitta-asteen 0-2 potilaat katsottiin oireettomiksi ja haitta-asteen 3-4 oireellisiksi. Havaintoaineiston vähäisyyden vuoksi ainoastaan äkillisen ulostamistarpeen oireryhmässä oireellisiksi luokiteltuja potilaita oli sen verran (19 kpl), että havaintoja voitiin ajatella pystyttävän vertailemaan teoreettisiin ennustuksiin edes karkeasti. Vertailu tehtiin kuitenkin myös peräaukon ärtymys-oireryhmän oireellisiksi katsotuille potilaille. Havaintojen vertailu teorian ennustamiin arvoihin tehtiin vain riskielimelle peräaukon kanava.

Havaintojen vertailu teoriaan tehtiin graafisesti esittämällä havaittu haitta-asteen 3-4 ilmaantuvuus EUD:n funktiona. Graafinen esitys toteutettiin samaan tapaan kuin esim.

Peeters et al. [14] tekivät. Vertailua varten potilaiden riskielinten (peräaukon kanava) annosjakaumista laskettiin EUD:t yllä esitettyjen menetelmien mukaisesti. Potilasaineisto jaettiin neljään EUD-intervalliin siten, että kussakin intervallissa oli kutakuinkin sama määrä potilaita. Oireellisten potilaiden osuus kaikista potilaista kussakin intervallissa laskettiin. Oireellisten potilaiden ilmaantuvuutta vastaavana  $x$ - eli EUD-koordinaattina käytettiin kussakin intervallissa olevien potilaiden EUD-keskiarvoa. Huomioitavaa on, että pienellä havaintoaineiston määrällä esitystapa on hyvin suurpiirteinen, sillä EUD-arvojen hajonnan takia EUD-intervallit voivat olla suuria ja vähäisen aineiston perusteella laskettu EUD-keskiarvo ei kuvaa erityisen tarkasti havaintoja vastaavaa todellista EUD:ta. EUD-intervallin valinnalla voi siten olla suuri vaikutus havaittuun ilmaantuvuus-EUD – suhteeseen.

## **6.2 Sädehoidon aiheuttama syöpäriski**

### **6.2.1 Syöpäriskin laskeminen**

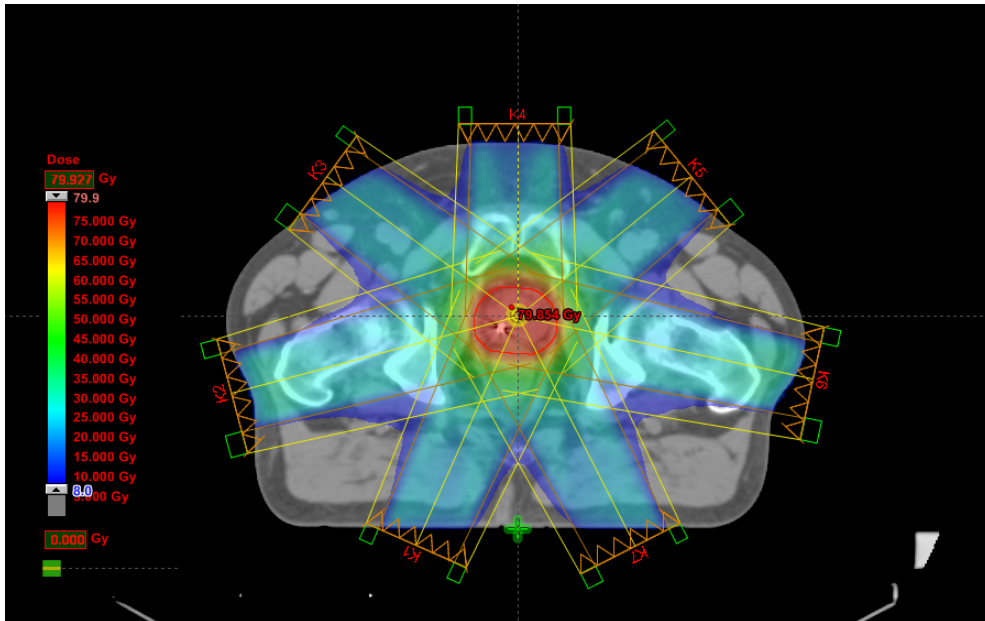
#### **Testisuunnitelmat**

Sekundaarisen syövän riskiarvioita laskettiin muutaman todellisen sädehoitosuunnitelman perusteella. Riskiarvioita laskettiin eturauhassyövän sädehoidolle, kraniospinaalisädehoidolle ja osaresektoidun rinnan sädehoidolle. Eturauhassyövän tapauksessa laskettiin riskiarviot IMRT-tekniikalla ja perinteisellä 3D-konformaalisella tekniikalla lasketuille annosjakauksille. Kaikissa testisuunnitelmissa hoidon suunnittelualueen (PTV, planning target volume), riskielinten ja kehon ääriviivat määritettiin TT-kuvapakkaan. Annosjakaumat optimoitiin klinikan annosrajoitteita noudattaen.

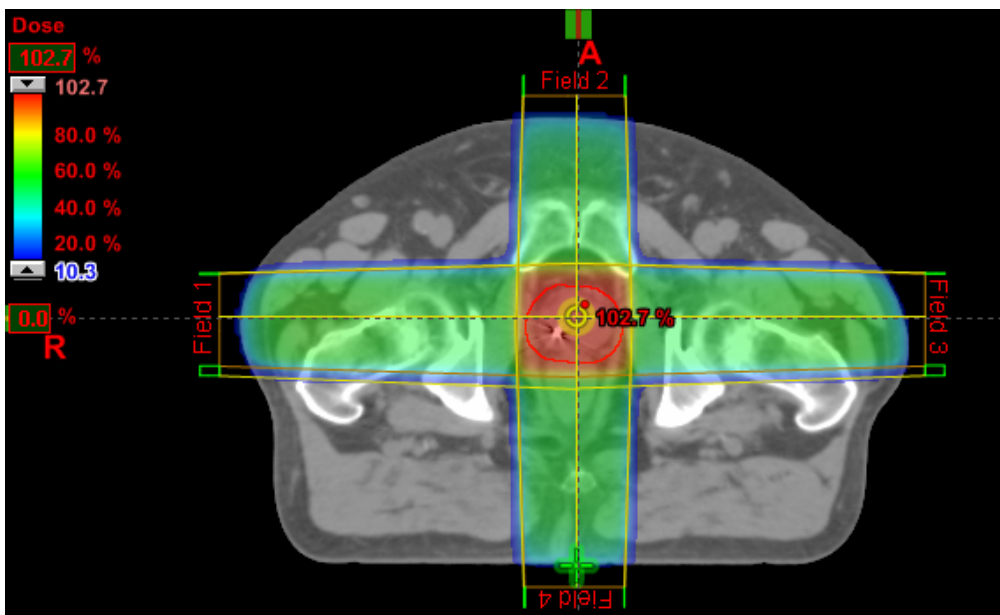
#### **Sädehoitotekniikat**

IMRT-tekniikalla toteutetussa hoidossa käytettiin seitsemää tasavälisistä kulmista annettua hoitokenttää. Hoitokenttien dynaaminen keilanmuotoilu toteutettiin liukuvan aukon (sliding window) tekniikalla. Säteilylaatu ja -energia käytettiin 6 MV fotoneita. Kuva (6) havainnollistaa säteilykenttien suuntaamisen isosentriin. Hoitoannos oli 78 Gy, joka annettiin 2 Gy kerta-annoksin 39 hoitokerralla. Säteilyannos normitettiin siten, että hoitoalueelle (PTV) kertyvä keskimääräinen annos oli 100 % määrätystä hoitoannoksesta.

Vertailun vuoksi samalle eturauhassyöpäpotilaalle laskettiin annossuunnitelma perinteisellä 3D-konformaalisella tekniikalla. Vertailukelpoisuuden vuoksi laskennassa käytettiin samaa hoitoannosta kuin IMRT:ssä, eli 78 Gy standardifraktioinnilla. Annos normitettiin myös samalla tavoin kuin IMRT-hoidossa, eli kohdealueen saama keskimääräinen annos oli 100 % hoitoannos. Hoitoenergian vaikutusta monitoriyksikkömääriin ja neutroniannokseen tutkittiin laskemalla 3D-CRT-suunnitelma 6 MV ja 18 MV fotonien energioilla. Tekniikka oli muuten identtinen eri energisten suunnitelmien välillä. Suunnitelma toteutettiin käyttäen neljää hoitokenttää, jotka suunnattiin ortogonaalisesti hoitoalueen isosentriin potilaan edestä, takaa ja molemmilta sivuilta (kuva 7).



Kuva 6. IMRT-tekniikan kenttäjärjestely eturauhassyövän sädehoidossa.

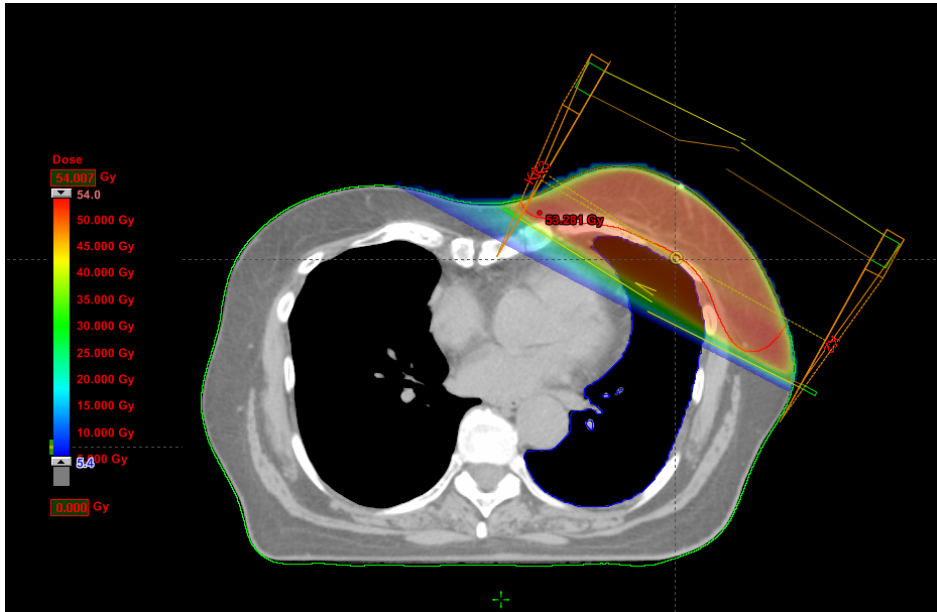


Kuva 7. 3D-CRT-tekniikan kenttäjärjestely eturauhassyövän sädehoidossa.

Kraniospinaalisädehoidossa säteilykeilat suunnattiin potilaan kallon alueelle kahdesta vastakkaisesta sivukentästä ja selkäytimen alueelle yhdestä suorasta takakentästä. Kentät muotoiltiin kohteen mukaisiksi MLC-liuskoilla ja säteilytys tehtiin 6 MV fotonisäteilyllä. Säteilyannos oli 36 Gy, joka annettiin 1,8 Gy kerta-annoksina 20 hoitokerran aikana. Testisuunnitelmassa potilaan kallon alueelle tuli vielä tehosteannos, joka toteutettiin kolmella kohteen muotoisiksi muotoillulla 18 MV fotonisäteilykeilalla.







Kuva 9. Vasemman rinnan sädehoito.

### Potilaan tilavuuksien määrittäminen

TT-pakan ulkopuolisen kehon alueen tilavuus  $V_{ei-TT}$  määritettiin potilaan massan ja ominaispainon avulla. Ominaispainoksi kaikilla potilailla testisuunnitelmissa oletettiin  $1,07 \text{ kg}/1000 \text{ cm}^3$  [61]. Tällöin tilavuus saatiin laskemalla

$$V_{ei-TT} = \frac{m[\text{kg}] \cdot 1000}{1,07[\text{kg}]} \text{cm}^3 - V_{TT}, \quad (35)$$

missä  $m$  on potilaan massa ja  $V_{TT}$  on TT-pakkaan rajatun potilaan kehon tilavuus. Esimerkkilaskuissa arvioitiin potilaiden massat molemmissa eturauhashoidoissa 80 kilogrammaksi ja rinnan resektiohoidossa 65 kilogrammaksi. Kraniospinaalihoidossa potilaan massana käytettiin 24 kg:aa, joka luettiin potilaan hoitotiedoista.

### Annoksen laskenta TT-pakassa

Annossuunnittelu ja annosjakauksen laskenta TT-pakan alueelle tehtiin Eclipse-annossuunnitteluohjelmistolla (versio 8.1), jossa annoslaskentaan käytettiin Pencil beam-algoritmia. Annosjakauksista laskettiin differentiaaliset DVH:t riskielimille ja keholle

riskilaskentaa varten. Tapauksissa joissa käytettiin 18 MV fotonisäteilyä, sekundaaristen neutronien kontribuutio huomioitiin lisäämällä kirjallisuuden perusteella kentän keskiakselilla arvioitu neutroniannoskomponentti jokaiseen dDVH:n tilavuusintervalliin.

### **Annoksen laskenta TT-pakan ulkopuoliseen tilavuuteen**

Potilaan saama säteilyannos TT-pakan ulkopuoliseen tilavuuteen  $D_{ei-TT}$  arvioitiin sädehoidon kokonaismonitoriyksikkömäärän ja kirjallisuudesta [35, 36, 62] saatujen dosimetrinen tietojen avulla. Potilaasta ja keilanrajaimista tapahtuvan fotonien sirronnan, vuotosäteilyn ja neutroneista muodostuvan annoksen oletettiin jakautuvan tasaisesti potilaaseen. Fotoneista muodostuva sekundaarinen annos arvioitiin Stovall et al.:n mittaustuloksista vesiekvivalentissa fantomissa Varian Clinac 2100C-kiihdyttimellä, 6 MV ja 18 MV fotonienenergioilla [35]. Annos arvioitiin yhdessä pisteessä 50 cm etäisyydellä  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  säteilykentän reunasta 10 cm syvyydessä. Stovall et al.:n mittaustuloksista arvioituna annos kyseisessä pisteessä edustaa karkeasti keskimääräistä annosta säteilykentän ulkopuolisella alueella. Mittaustulokset oli normitettu 100 %:iin kentän keskiakselilla ja laskuissa käytetty sekundaarinen fotoniankos korjattiin klinikan kiihdyttimien annoskalibroinnin mukaiseksi. Laskuissa käytetyt arvot ovat taulukossa (4).

Sekundaaristen neutronien muodostamaa annosta arvioitiin Kry et al.:n tutkimuksen tuloksien perusteella [36]. Tutkimuksessa laskettiin neutroniekvivalenttiannoksia Varian 2100C-kiihdyttimen Monte Carlo-mallilla ja 18 MV fotonienenergiolla suorakulmaisessa ICRU-kudosfantomissa. Tähän työhön neutroniannos määritettiin  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  säteilykentän keskiakselilla ja 50 cm etäisyydellä keskiakselista. Fantomin pinnassa määritetty annos korjattiin samassa tutkimuksessa määritetyn neutronien suhteellisen syväannoskäyrän (PDDE, percentage depth-dose equivalent) avulla vastaamaan 5 cm syvyydessä havaittavaa neutroniannosta ja tämän oletettiin vastaavaan potilaaseen absorboitunutta keskimääräistä neutroniannosta. Pinta-annokset luettiin tilanteesta, jossa SSD oli 90 cm. PDDE-korjaus keskiakseliannokselle tehtiin SSD:llä 90 cm ja  $10 \times 10 \text{ cm}^2$  kenttäkoolla lasketussa tilanteessa. Korjaus perifeeriselle annokselle tehtiin SSD:llä 100 cm määritetyssä tilanteessa etäisyydellä 45 cm keskiakselista. Tutkimuksesta poimitut arvot korjattiin vielä klinikan kiihdyttimien annoskalibroinnin mukaiseksi. Arvioidut neutroniannokset monitoriyksikköä kohti ovat taulukossa (4). Osassa esimerkkilaskuja neutroniannoksen arviointiin käytettiin vertailun vuoksi D'Errico et al.:n [62]

tutkimustuloksia. Tutkimuksessa neutroniannos mitattiin eri syvyyksillä vedessä ja veden pinnassa. Laskuissa käytettiin 5 cm syvyydellä vedestä saatuja mittaustuloksia kentän keskiakselilla ja 50 cm päässä keskiakselista. Klinikan annoskalibroinnin mukaiset neutroniekvivalenttiannokset olivat  $4,211 \times 10^{-5}$  Sv/MU kentän keskiakselilla ja  $1,053 \times 10^{-5}$  Sv/MU 50 cm päässä kentän keskiakselista.

Sekundaarinen foton- ja neutroniannos saatiin lopulta laskemalla sädehoidosta kertynyt kokonaismonitoriyksikkömäärä ja kertomalla kirjallisuuden perusteella arvioitu ja klinikan kiihdyttimien annoskalibrointiin korjattu annos monitoriyksikköä kohti:

$$D_{ei-TT} = (D_{fot}^{18MV} + D_n^{50cm}) \cdot MU^{18MV} + D_{fot}^{6MV} \cdot MU^{6MV}, \quad (36)$$

missä  $MU^{6MV}$  on 6 MV fotonien energiaa vastaava sädehoidon kokonaismonitoriyksikkömäärä ja  $MU^{18MV}$  vastaavasti 18 MV energisten kenttien kokonaismonitoriyksikkömäärä. Fotonien sironnasta ja vuotosäteilystä kertyvä annos arvioitiin vain TT-pakan ulkopuoliseen tilavuuteen annossuunnitteluohjelmiston tarjotessa annostiedot TT-pakan alueelta.

Taulukko 4. Sekundaarinen säteilyannos kiihdyttimen monitoriyksikköä kohti.

Säteilytyyppi	Kalibraatio* [MU/Gy]	Suhteellinen annos** [%]	Ekvivalenttiannos fantomin pinnassa [μSv/MU]	PDDE @ 5 cm [%]	Absorboitunut annos*** [Sv/MU]
Fotonit 6 MV 50 cm keskiakselista	93	0,043			$4,624 \times 10^{-6}$
Fotonit 18 MV 50 cm keskiakselista	95	0,065			$6,842 \times 10^{-6}$
Neutronit 0 cm keskiakselista	95		42	30	$8,842 \times 10^{-6}$
Neutronit 50 cm keskiakselista	95		20	20	$4,211 \times 10^{-6}$

\*SSD=100 cm, FS=10x10 cm<sup>2</sup>

\*\*Kun annos keskiakselilla on 100 %

\*\*\*Neutroneilla ekvivalenttiannos

### Annosvasteella painotetun ekvivalenttiannoksen (OED) laskeminen

Käyttämällä tasaantuvaa annosvastetta ja hyödyntämällä annossuunnitelmista saatuja annos-tilavuushistogrammeja OED voitiin laskea seuraavasti:

$$OED = \frac{1}{V} \sum_i DVH(D_i) \frac{(1 - e^{-\delta D_i})}{\delta}, \quad (37)$$

missä  $V$  on kohdealueen kokonaistilavuus ja  $DVH(D_i)$  annosta  $D_i$  vastaava differentiaalisesta DVH:sta luettu osatilavuus. Riskilaskennassa kohdealueena käytettiin kokokehoa. TT-pakan ulkopuolisen alueen annosjakauma oletettiin tasaiseksi ja sen annos ja tilavuus laskettiin aiemmin kuvatulla tavalla. OED laskettiin DVH-tietojen avulla TT-tilavuuteen ja arvioiduin annostilavuustiedoin sen ulkopuoliseen tilavuuteen. TT-tilavuuteen OED laskettiin seuraavasti:

$$OED_{TT} = \frac{1}{V_{TT} + V_{ei-TT}} \sum_i DVH(D_i) \frac{(1 - e^{-\delta D_i})}{\delta}, \quad (38)$$

missä  $V_{TT}$  on TT-pakan kattama tilavuus,  $V_{ei-TT}$  sen ulkopuolinen tilavuus ja  $\delta$  on kokokehon annosvastetta kuvaava malliparametri (taulukko 2). TT-pakan ulkopuoliselle alueelle OED laskettiin seuraavasti:

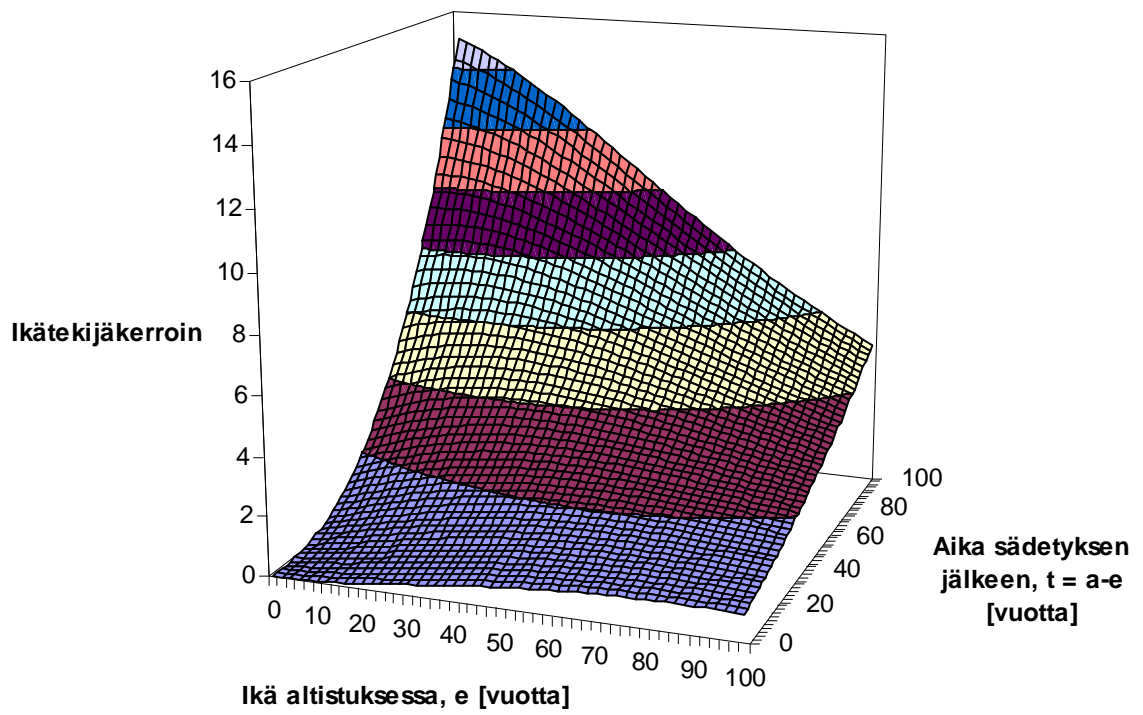
$$OED_{ei-TT} = \frac{V_{ei-TT}}{V_{TT} + V_{ei-TT}} \cdot \frac{(1 - e^{-\delta D_{ei-TT}})}{\delta}, \quad (39)$$

missä  $D_{ei-TT}$  kuvaa TT-pakan ulkopuoliselle kehon alueelle absorboitunutta keskimääräistä annosta. Kokonais-OED saadaan summana

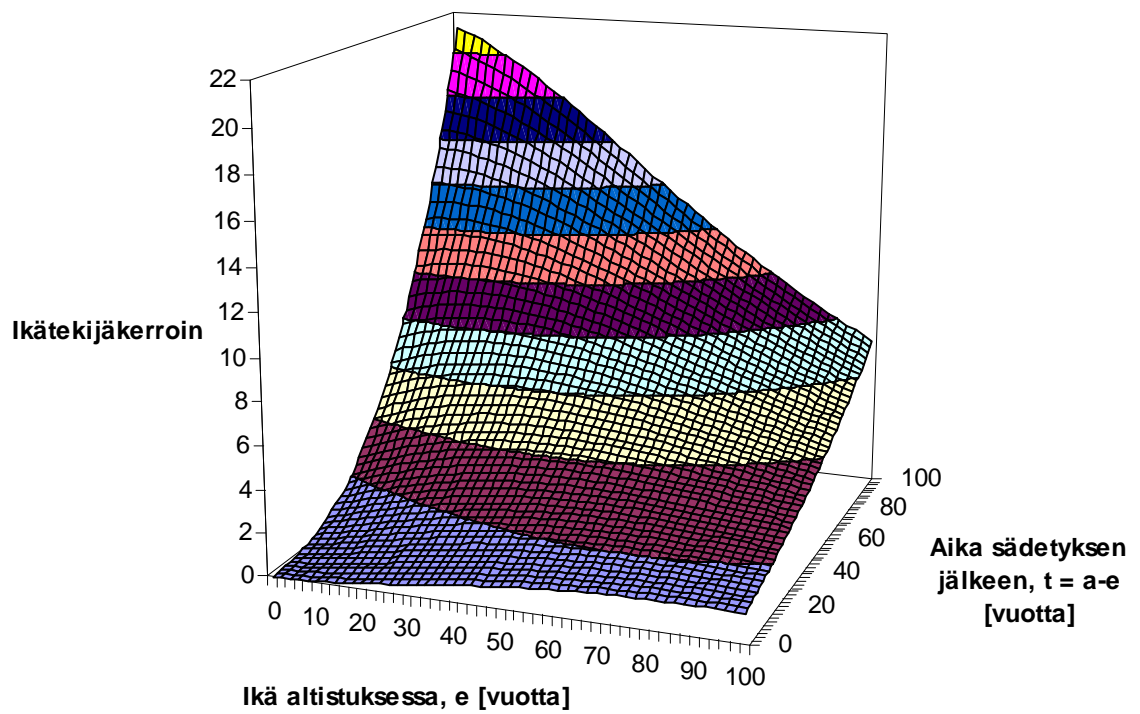
$$OED_{kok} = OED_{TT} + OED_{ei-TT}. \quad (40)$$

### Ikätekijöiden laskeminen

Syöpäriskiin vaikuttavat ikätekijät  $\mu(e, a, s)$  laskettiin altistusiän  $e$  ja saavutetun iän  $a$  funktiona yhtälön (28) mukaisesti. Parametrien  $s$ ,  $\gamma_a$  ja  $\gamma_e$  arvoina käytettiin taulukossa (2) esitettyjä arvoja ja ikätekijät laskettiin erikseen miehille ja naisille. Ikätekijöiden riippuvuutta altistusiästä ja sädetyksen jälkeen saavutetusta iästä voidaan tarkastella kuvaajista, joissa ikätekijä on piirretty altistusiän ja ajan sädetyksen jälkeen funktiona (kuvat (10) ja (11)).



Kuva 10. Ikätekijäkertoimet miehille.



Kuva 11. Ikätekijäkertoimet naisille.

### Absoluuttisen ylimääräriskin laskeminen

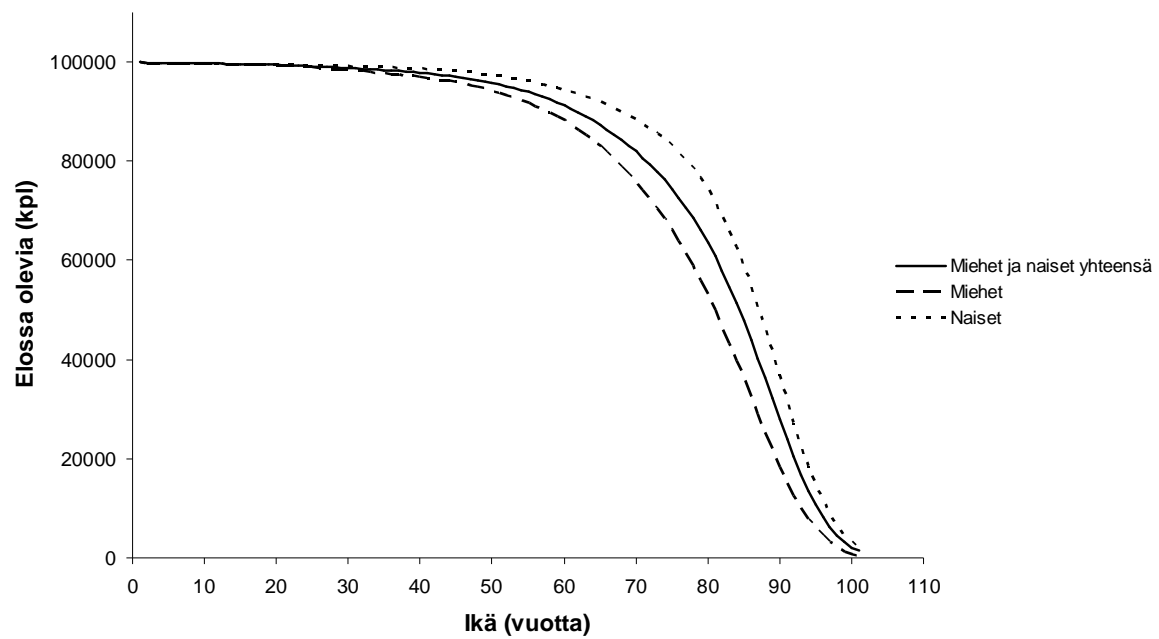
Absoluuttinen ylimääräriski  $EAR$  laskettiin sijoittamalla yhtälöön (29) lasketut OED:n ja ikätekijöiden arvot tarkasteltavalla iän hetkellä. Pienten annosten riskikertoimen  $\beta$  arvona käytettiin taulukossa (2) esitettyä arvoa.

### Elinikäisriskin laskeminen

Elinikäisriski  $LAR$  laskettiin soveltamalla yhtälöä (30) ja käyttämällä ylimääräriskinä laskettuja absoluuttisen ylimääräriskin arvoja. Elinikäisriski on kumulatiivinen ylimääräriski, joka lasketaan summana sädehoidon jälkeisten ikävuosien vuositasoisista lisäriskeistä. Summaus käy iästä  $e+1$  aina 100 vuoteen saakka. Tämän työn  $LAR$ -laskuissa siis oletetaan, että henkilö voisi elää 100-vuotiaaksi asti ja että syövän ilmenemisen latenssiaika olisi vain yksi vuosi.  $LAR$  laskettiin siis seuraavasti:

$$LAR = \sum_{e+1}^{100} EAR(e, a, s, d) \cdot \frac{S(a)}{S(e)}, \quad (41)$$

missä  $S(a)/S(e)$  on ehdollinen todennäköisyys sille, että potilas on elossa iässä  $a$  oltuaan elossa iässä  $e$ .  $S(x)$  on elossaolofunktio, joka tarkoittaa tässä tapauksessa iässä  $x$  elossa olevien ihmisten lukumäärää.  $S(a)$  ja  $S(e)$  laskettiin tilastokeskuksen kuolleisuus- ja eloonjäämistaulukoiden avulla. Arvot luettiin vuoden 2009 kuolleisuus- ja eloonjäämislukujen mukaan erikseen miehille ja naisille (kuva 12). [63]

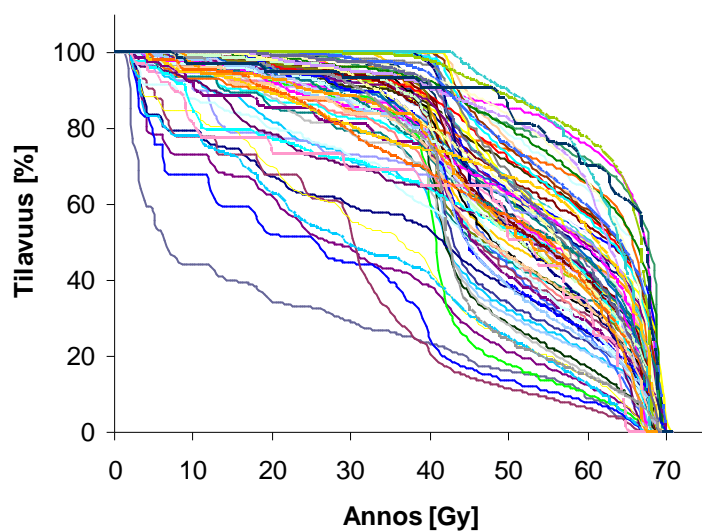


Kuva 12. Elossaolokäyrät 100000 elossa syntynyttä kohti [63].

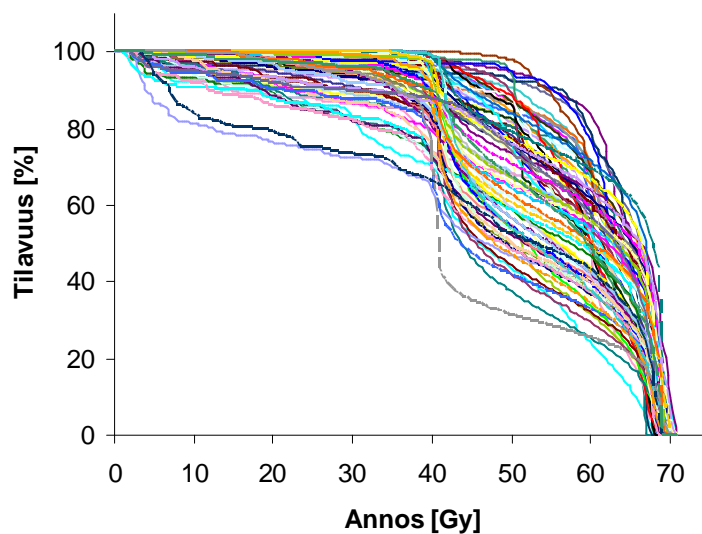
## 7 Tulokset

### 7.1 Deterministiset haittavaikutukset

Potilasaineistosta laskettiin peräaukon kanavan ja peräsuolen DVH:t (kuvat 13 ja 14).



Kuva 13. Tutkimuksen potilaiden kumulatiiviset DVH:t peräaukon kanavalle.



Kuva 14. Tutkimuksen potilaiden kumulatiiviset DVH:t peräsuolelle.



Peräsuolen annosjakaumista laskettiin EUD- ja NTCP-arvot vähintään haitta-asteen 2 myöhäisverenvuotoa kuvaavilla parametreilla TD50=76,9 Gy, m=0,13 ja n=0,09. Arvoista laskettiin haitta-astekohtaiset keskiarvot keskihajontoihin ja keskivirheeseen oireryhmässä äkillinen ulostamistarve. Arvot ovat taulukossa 5.

Taulukko 5. Riskielimenä peräsuoli, tutkittuna oireena äkillinen ulostamistarve (haitta-asteet 0-3) ja aineistoa vastaavat haitta-astekohtaiset EUD- ja NTCP-keskiarvot. Laskut pohjautuvat NTCP-parametreihin TD50=76,9 Gy, m=0,13 ja n=0,09, jotka kuvaavat verenvuotoriskiä.

Haitta-aste	Keskiarvo EUD [Gy]	Keskihajonta EUD [Gy]	Keskivirhe EUD [Gy]	Keskiarvo NTCP [%]	Keskihajonta NTCP [%]	Keskivirhe NTCP [%]
0	46,3	8,4	1,8	7,2	2,8	0,6
1	48,4	6,5	1,5	6,9	2,3	0,5
2	50,4	8,1	1,7	7,7	2,6	0,5
3	50,0	7,8	1,8	6,9	1,9	0,4

Peräaukon kanavan annosjakaumista laskettiin EUD:t taulukon 1 parametreilla pidätyskyvyttömyydelle ja myöhäisverenvuodolle. EUD-arvoista laskettiin keskiarvot ja keskihajonta haitta-astekohtaisesti oireryhmissä äkillinen ulostamistarve ja peräaukon ärtymys/kipu (taulukko 6). Potilaille laskettiin myös NTCP-arvot molemmilla edellä mainituilla päätepisteille. NTCP-arvoista laskettiin haitta-astekohtaiset keskiarvot ja keskihajonta. Arvot ovat taulukossa 7.

Taulukko 6. Peräaukon kanavan keskimääräinen EUD haitta-astekohtaisesti oireryhmissä äkillinen ulostamistarve ja peräaukon ärtymys/kipu. EUD:t on laskettu sekä pidätyskyvyttömyyttä että myöhäisverenvuotoa kuvaavilla tilavuusvaikutusta kuvaavan parametrin *n* arvoilla. Suluissa keskihajonta.

Haitta-aste	Äkillinen ulostamistarve		Peräaukon ärtymys/kipu	
	Pidätyskyvyttömyys EUD [Gy]	Myöhäisverenvuoto EUD [Gy]	Pidätyskyvyttömyys EUD [Gy]	Myöhäisverenvuoto EUD [Gy]
0	41,2 (±11,9)	60,0 (±3,9)	41,1 (±10,5)	59,6 (±3,6)
1	39,8 (±12,0)	59,4 (±3,3)	41,6 (±15,2)	59,6 (±4,4)
2	41,7 (±10,8)	59,1 (±3,8)	43,4 (±9,1)	60,5 (±3,1)
3	46,2 (±9,4)	61,4 (±2,7)	46,3 (±8,9)	61,2 (±3,3)
4			54,2 (±0)	61,6 (±0)

Taulukko 7. Peräaukon kanavan keskimääräinen NTCP haitta-astekohtaisesti eri oireryhmissä. Suluissa keskihajonta. Laskuissa käytetyt NTCP-parametrit oireelle pidätyskyvyttömyys: TD50 = 150 Gy, n=7,48 ja m=0,46. NTCP-parametrit oireelle myöhäisverenvuoto: TD50=76,9 Gy, n=0,09, m=0,13.

Haitta-aste	Äkillinen ulostamistarve		Peräaukon ärtymys/kipu	
	Pidätyskyvyttömyys NTCP [%]	Myöhäisverenvuoto NTCP [%]	Pidätyskyvyttömyys NTCP [%]	Myöhäisverenvuoto NTCP [%]
0	9,9 (±3,8)	5,6 (±3,3)	9,8 (±3,4)	5,0 (±3,1)
1	9,4 (±3,4)	4,7 (±2,6)	10,4 (±4,4)	5,5 (±3,8)
2	10,0 (±3,4)	4,7 (±3,2)	10,5 (±3,2)	5,7 (±3,7)
3	11,6 (±3,5)	6,7 (±3,1)	11,5 (±3,7)	6,6 (±3,5)
4			14,6 (±0)	6,3 (±0)

Lineaaris-neliöllisen fraktiokorjauksen vaikutusta testattiin laskemalla peräaukon kanavan annosjakaumista EUD:t ja NTCP:t ulosteen pidätyskyvyttömyydelle sekä fraktiokorjatuilla että –korjaamattomilla DVH-tiedoilla. Tuloksista laskettiin kaikkien potilaiden keskiarvot ja keskihajonta, jotka ovat taulukossa 8.

Taulukko 8. DVH:n fraktiomuunnoksen vaikutus EUD:hen ja NTCP:hen. Arvot laskettu koko aineiston peräaukon kanavan annosjakaumista ulosteen pidätyskyvyttömyyttä kuvaavilla NTCP-parametreilla TD50 = 105 Gy, n=7,48 ja m=0,46.

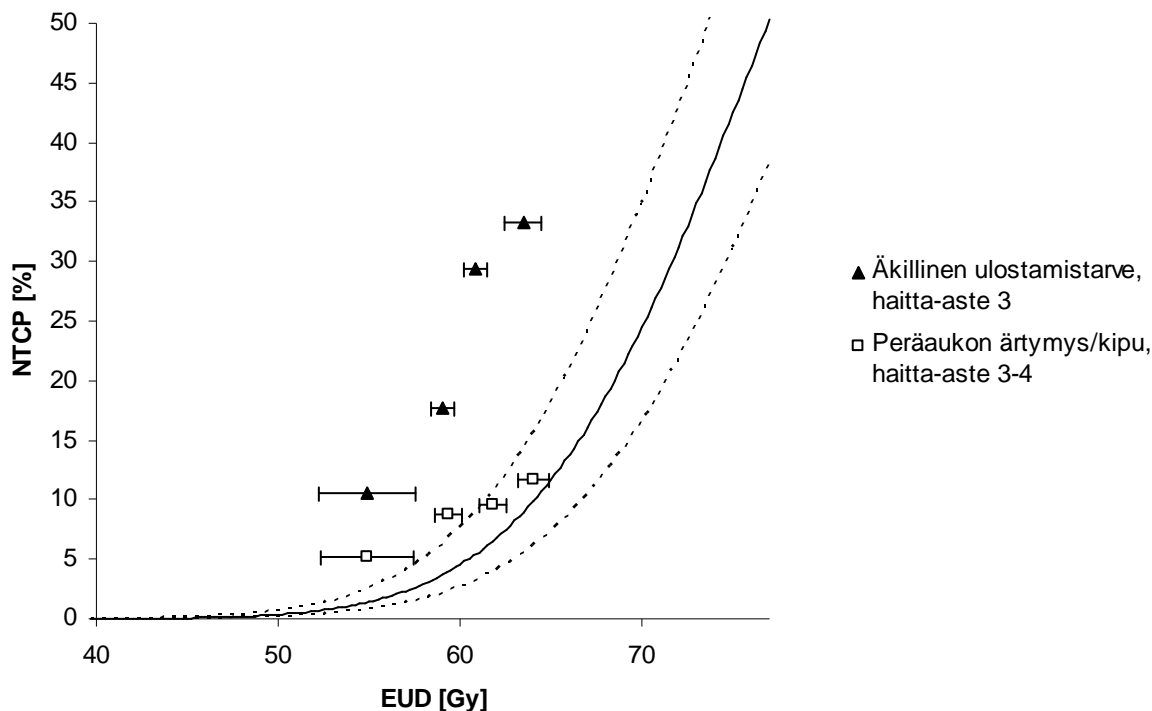
	EUD [Gy]	LQ-EUD* [Gy]	NTCP [%]	LQ-NTCP** [%]
Keskiarvo	46,7	42,2	11,9	10,2
Keskihajonta	10,6	11,1	3,7	3,5

\*LQ-EUD = lineaaris-neliöllisesti (LQ, linear-quadratic) fraktiokorjattu EUD

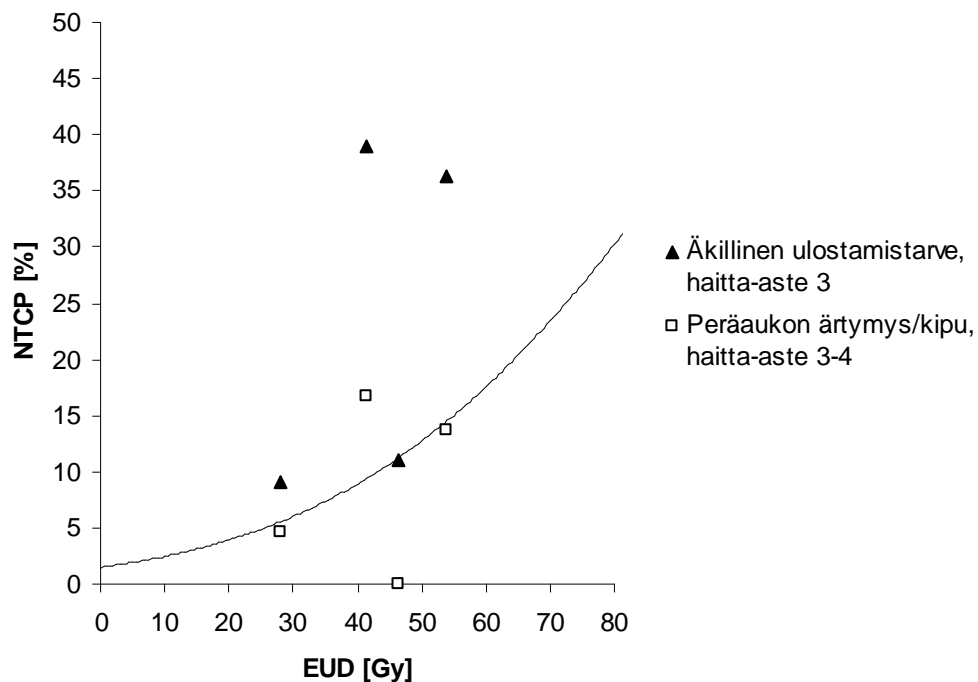
\*\*LQ-NTCP = lineaaris-neliöllisesti (LQ, linear-quadratic) fraktiokorjattu NTCP

### **Kliinisten havaintojen vertailu teoreettisiin riskeihin**

Jokaisessa oireryhmässä aineisto (peräaukon kanavan EUD:t) jaettiin neljään annosintervalliin ja jokaisessa intervallissa laskettiin havaittujen oireiden haitta-aste kohtainen ilmaantuvuus ja annosintervallin keskiarvoinen EUD. Oireellisiksi luokitellut, eli haitta-asteen 3-4, ilmaantuvuus pisteet ja vastaavin parametrein (sama tilavuusvaikutusta kuvaava parametri  $n$ ) lasketut teoreettiset riskikäyrät piirrettiin EUD:n funktiona samaan koordinaatistoon. Havaintoja verrattiin haitta-asteen  $\geq 2$  myöhäisverenvuodon (kuva 15) ja ulosteen pidätyskyvyttömyyden teoreettiseen riskiin (kuva 16), jolloin EUD:n laskennassa käytetty parametrin  $n$  arvo oli 0,09 myöhäisverenvuodolle ja 7,48 ulosteen pidätyskyvyttömyydelle. Aineiston vähyden vuoksi haitta-asteen 3-4 tapauksia tavattiin vain oireryhmissä peräaukon ärtymys/kipu ja äkillinen ulostamistarve.



Kuva 15. Havaittujen oireiden ilmaantuvuus verrattuna myöhäisverenvuodon teoreettiseen riskiin. Poikkiviivat kuvaavat EUD:n keskihajontaa. Kiinteäviivainen käyrä on myöhäisverenvuodon teoreettinen riski, johon liittyvät NTCP-parametrit ovat:  $TD50=76,9$  Gy,  $n=0,09$  ja  $m=0,13$ . Katkoviivat esittävät 95 % luottamusväliä kuvaavilla parametrien  $TD50$  arvoilla ( $TD50=73,7$ Gy ja  $TD50=80,1$ Gy) piirrettyjä NTCP:n ylä- ja alarajoja.



Kuva 16. Havainnot vähintään haitta-asteen 3 äkillisestä ulostamistarve- ja peräaukon ärtymys/kipu-oireesta EUD:n ( $n=7,48$ ) funktiona. Yhtenäinen käyrä kuvaa ulosteen pidätyskyvyttömyyden teoreettista riskiä, jota kuvaavat NTCP-parametrit  $n=7,48$ ,  $m=0,46$  ja  $TD50=105$  Gy.

## 7.2 Syöpäriski

Työssä laskettiin säteilyn aiheuttaman sekundaarisen (kiinteän) kasvaimen riskiarviot neljässä erityyppisessä sädehoitotekniikassa. Riskiarviot perustuivat potilaiden saamiin annosjakaumiin ja niistä laskettuihin OED-arvoihin. Syöpäriski on suoraan verrannollinen OED:hen, jolloin eri tilavuus- tai säteilykomponenteille lasketut OED-arvot kuvaavat kyseisen komponentin vaikutusta kokonaisriskiin. Riskilaskuissa käytettiin tasaantuvaa annosvastetta, jonka perusteella TT-pakan ja sen ulkopuolisen alueen annosjakautumista lasketut koko kehon annosta vastaavat OED:t eri sädehoitotekniikoissa ovat taulukossa 9.

Taulukko 9. Tasaantuvalla annosvasteella painotettu ekvivalenttiannos (OED) koko keholle esimerkkitapauksissa. Kolme ensimmäistä riviä ovat eturauhassyövän sädehoitotekniikoita vastaavat arvot.

Tekniikka	OED <sub>TT</sub> [Gy]	OED <sub>ei-TT</sub> [Gy]	OED <sub>kok</sub> [Gy]
IMRT 78 Gy 6 MV	0,425	0,061	0,486
3D-CRT 78 Gy 6 MV	0,382	0,040	0,422
3D-CRT 78 Gy 18 MV	0,346	0,072	0,419
Resektio vas. rinta	0,401	0,017	0,418
Kraniospinaali	2,196	0,014	2,210

Laskettujen OED<sub>kok</sub>-arvojen perusteella laskettiin EAR:t potilaiden altistusikästä ikävuoteen 100 saakka. Laskennassa huomioitiin myös potilaan sukupuoli. Potilaan kokonaisriskiä arvioitiin laskemalla elinikäisriskit (LAR) jo määritettyjen EAR-arvojen pohjalta. LAR-laskennassa oletettiin potilaiden elävän 100-vuotiaiksi. LAR voidaan laskea kuitenkin mille tahansa potilaan elinvuodelle säteilytyksen jälkeen. Lasketut elinikäisriskit esimerkkitapauksille ovat taulukossa 10.

Taulukko 10. Lasketut elinikäisriskit eri hoitotekniikoille.

Tekniikka	IMRT prost. 78 Gy	3D-CRT 6 MV prost. 78 Gy	3D-CRT 18 MV prost. 78 Gy	Resektio vas. rinta	Kraniospinaali
LAR [1/10000Py]	164,8	143,1	141,9	259,3	4185,5
LAR [%]	1,6	1,4	1,4	2,6	41,9

Riskiarvioita laskettaessa huomioitiin primaari- ja sekundaarisäteilyistä aiheutunut säteilyannosjakauma. Näiden vaikutusta riskiin tutkittiin tarkemmin eturauhassyövän IMRT- ja 3D-CRT-hoidoissa. Taulukossa 11 esitetään eturauhassyövän IMRT- ja 3D-

CRT-hoitoja vastaavat OED-arvot primaari- ja sekundaarisäteilylle erikseen. Taulukossa esitetään myös kirjallisuuden vertailuarvot ja 18 MV 3D-CRT-tekniikkaa vastaava OED, kun neutroniannokselle käytettiin samaa arviota kuin kirjallisuuden vertailuarvioita laskettaessa oli käytetty.

Taulukko 11. Eturauhasen IMRT- ja 3D-CRT-hoitoja vastaavat OED:t. Hakasulkeissa olevat arvot on laskettu D'Errico et al.:n [62] neutroniannosarvioilla.

Hoitotekniikka	OED- primaarinen (TT-pakka ilman neutroneita) [Gy (%)]	OED- fotonisiron- ta ja neutronit [Gy (%)]	OED- kokonais- annos [Gy]	OED- primaarinen annos [Gy]*	OED- fotonisiron- ta ja neutronit [Sv]*	OED- kokonais- annos [Gy]*(±sd)
IMRT 6 MV	0,425 (87,4)	0,061 (12,6)	0,486	0,47	0,04	0,51(± 0,11)
3D-CRT 6 MV	0,382 (90,5)	0,040 (9,5)	0,422			
3D-CRT 18 MV	0,325 (77,7)	0,093 (22,3) [0,211 (39,4) ]	0,419 [0,536]	0,42	0,15	0,57(± 0,12)

\*Schneider et al.:n [54] laskema tulos.

18 MV fotonisäteily aiheuttaa sekundaarisia neutroneita, jotka vaikuttavat potilaan sekundaarisen syövän riskiin. Esimerkkitapauksista neutroneita syntyy merkittävästi lähinnä eturauhassyövän 3D-konformaalisessa sädehoidossa 18 MV energialla. Kyseisessä tapauksessa neutronien vaikutusta syöpäriskiin arvioitiin laskemalla pelkästään neutroneista muodostuva OED. Laskennat suoritettiin käyttäen neutroniannosekvivalenttiarvioita kahdesta eri tutkimuksesta [36, 62]. Lasketut neutroni-OED:t ja niiden suhteelliset vaikutukset OED:hen ja siten sekundaarisen syövän elinikäisriskiin eturauhassyövän konformaalisessa hoidossa ovat taulukossa 12.

Taulukko 12. Sekundaaristen neutroneiden muodostama OED TT-pakkaan ja sen ulkopuoliseen tilavuuteen eturauhassyövän 18 MV 3D-konformaalisessa hoidossa. Suluissa prosenttiosuus vastaavan alueen OED:sta.

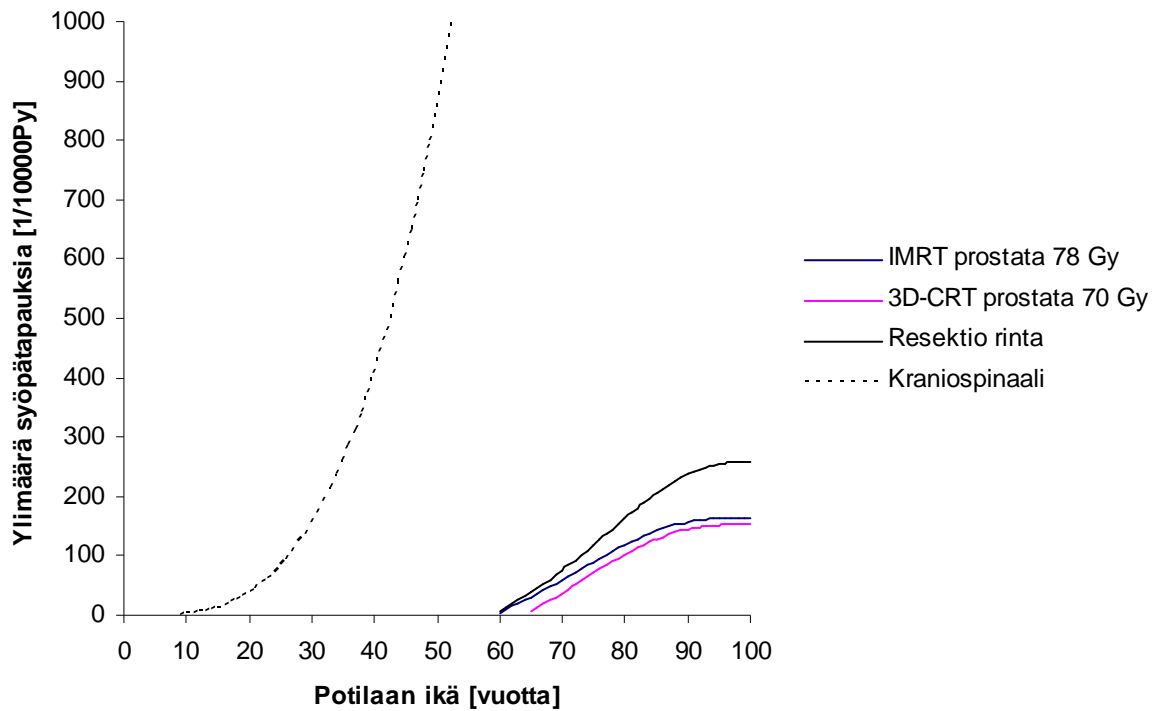
Neutroniannos keskiakselilla [Sv/MU]	Neutroniannos 50 cm keskiakselista [Sv/MU]	TT [Sv (%)]	Ei-TT [Sv (%)]	TT+ei-TT [Sv (%)]
$8,842 \times 10^{-6}$ *	$4,211 \times 10^{-6}$ *	0,021 (6,1)	0,028 (3,8)	0,049 (11,6)
$4,211 \times 10^{-5}$ **	$1,053 \times 10^{-5}$ **	0,098 (23,2)	0,069 (6,1)	0,167 (31,1)

\* Kry et al. [36]

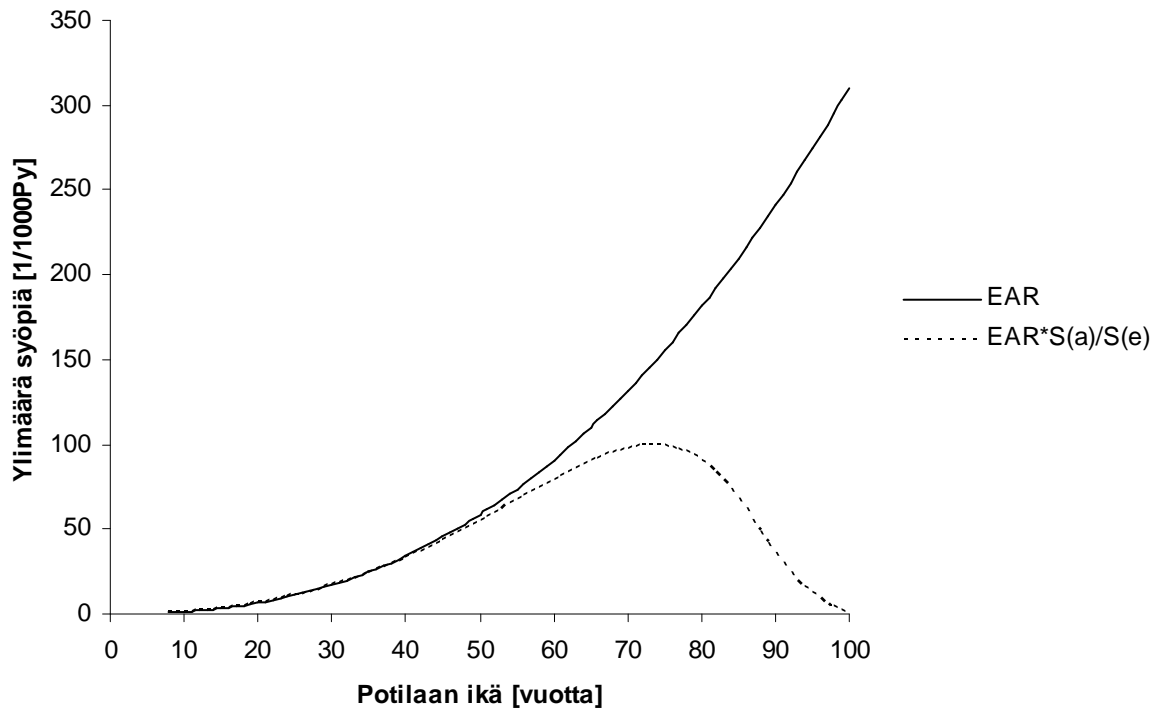
\*\* D'Errico et al. [62]

Sekundaarisen syövän elinikäisriskin kehittyminen potilaan iän funktiona työssä lasketuille esimerkkitapauksille esitetään kuvassa 17. Kuvassa 18 esitetään absoluuttisen

ylimääräriskin kasvu potilaan iän funktiona kraniospinaalipotilaan esimerkkitapauksessa. Samassa kuvassa esitetään myös taustakuolleisuuden vaikutus riskiin.

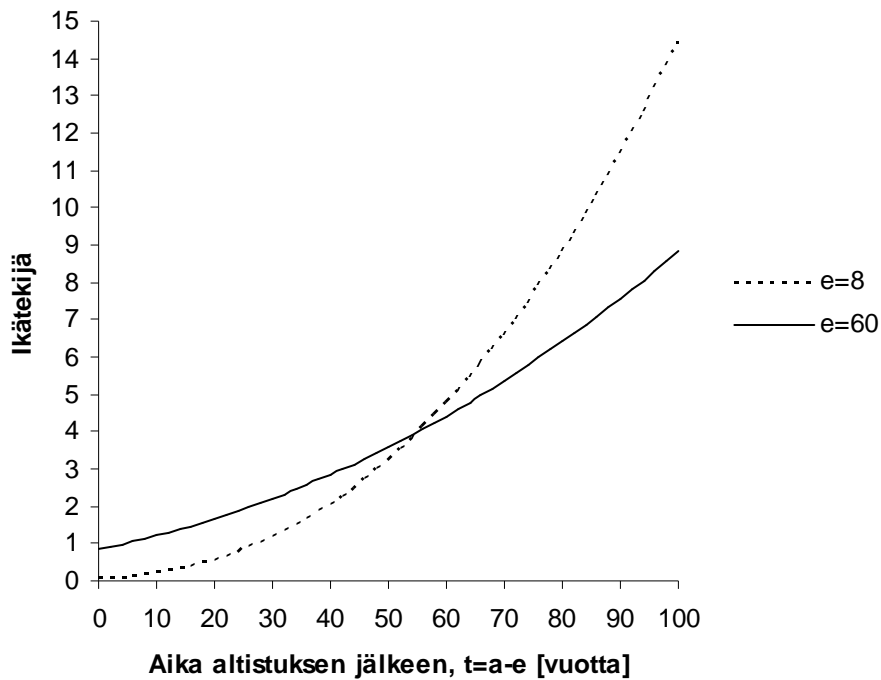


Kuva 17. Elinikäisriski (LAR) 10000 potilasta kohti säteilytyksen jälkeen saavutetun iän funktiona esimerkkipotilaille. Käytetyllä LAR-mallilla riski alkaa kasvamaan heti altistuksen jälkeen.



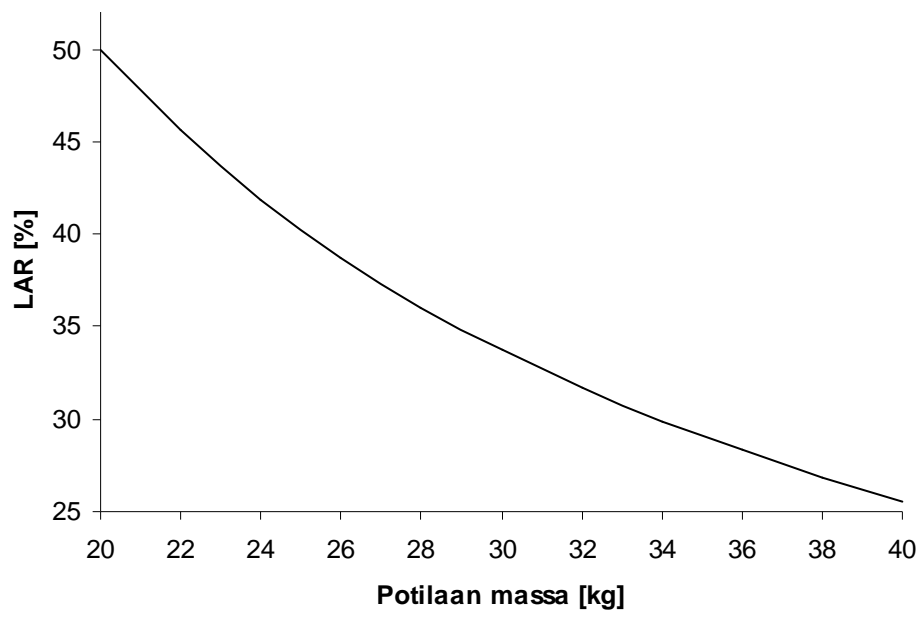
Kuva 18. Absoluuttinen ylimääräriski (EAR) saavutetun iän funktiona kraniospinaalipotilalle. Taustakuolleisuuden vaikutus elinikäiseen ylimäärärisktiin.

Säteilyn aiheuttaman syövän riskiin merkittävästi vaikuttavan potilaan altistusiän vaikutusta voidaan arvioida erilaisten kuvaajien avulla. Kuvassa 19 esitetään ikätekijäkerroin säteilyaltistuksen jälkeisen ajan funktiona 8- ja 60-vuotiaana altistuneille miehille.



Kuva 19. Ikätekijäkerroin säteilyaltistuksen jälkeisen ajan funktiona 8- ja 60-vuotiaille miespotilaille.

Potilaan massan vaikutusta laskettuun elinikäisriskiin arvioitiin kuvaamalla LAR potilaan massan funktiona (kuva 20) kraniospinaalisädehoidon esimerkkitapauksessa.



Kuva 20. Kraniospinaalisädehoidetun potilaan massan vaikutus säteilyn aiheuttaman syövän elinikäisriskiin.



## 8 Pohdinta

### 8.1 Myöhäishaitat eturauhassyövän sädehoidossa

#### 8.1.1 Oireiden ja annoksen välinen suhde

##### Peräsuolen oireet

Peräsuolen ja peräaukon kanavan saamat annosjakaumat selvitetiin, jotta pystyttiin arvioimaan mahdollisia riippuvuuksia annoksen ja tiettyjen kliinisten haittavaikutusten välillä. Annosjakaumista laskettiin EUD:t, jotka kuvaavat annosjakamaan nähden biologisesti ekvivalenttia tasaisesti koko tarkastelutilavuuteen annettua annosta. Aineisto jaettiin kliinisten oireiden voimakkuuden perusteella ryhmiin, joille laskettiin EUD-keskiarvot (taulukko 5). Peräsuoli-rakenteelle laskettuja EUD-arvoja tarkasteltaessa nähtiin, että eri voimakkuuksisia oireita vastaavat keskiarvo-EUD:t poikkesivat hyvin vähän toisistaan jääden pääosin toistensa virherajojen sisälle. Yksittäisen EUD:n perusteella ei voitu erotella mihinkä oirevoimakkuusryhmään se kuuluu. Eroa ryhmien välillä ei nähty myöskään NTCP-arvoissa, mikä on täysin loogista NTCP-laskujen perustuessa samoihin annosjakaumiin kuin lasketut EUD:t. Lasketut NTCP-arvot kuvaavat haitta-asteen  $\geq 2$  myöhäisverenvuodon riskiä, jota esiintyi 6,4 % (11 kpl) potilaista siinä potilasjoukossa josta poimittiin potilaat tätä työtä varten. Esiintyvyys on samaa luokkaa kuin kirjallisuudessa on havaittu: kirjallisuuden perusteella 68 Gy annokseen hoidetuilla eturauhassyöpöpotilailla laser-hoitoa tai verensiirtoa vaativan peräsuolen myöhäisverenvuodon kumulatiivinen ilmaantuvuus 3 vuotta sädehoidon jälkeen on noin 2 % luokkaa [19]. Annoseskalaation vaikutuksia eturauhassyövän sädehoidon akuutteihin ja myöhäishaittavaikutuksiin selvittäneessä tutkimuksessa 80 Gy annokseen IMRT-tekniikalla hoidetuilla potilailla haitta-asteen  $\geq 2$  myöhäisverenvuodon ilmaantuvuus oli 5 % [64]. Tässä työssä laskettu myöhäisverenvuodon riski oli 7-8 % luokkaa kaikilla potilailla, mikä vastaa kohtalaisen hyvin odotettuja ja havaittuja riskejä. Havaintojoukon pienen lukumäärän vuoksi kliinisten havaintojen ja annosjakauaman yhteyttä ei kuitenkaan tutkittu tarkemmin tämän työn potilailla.

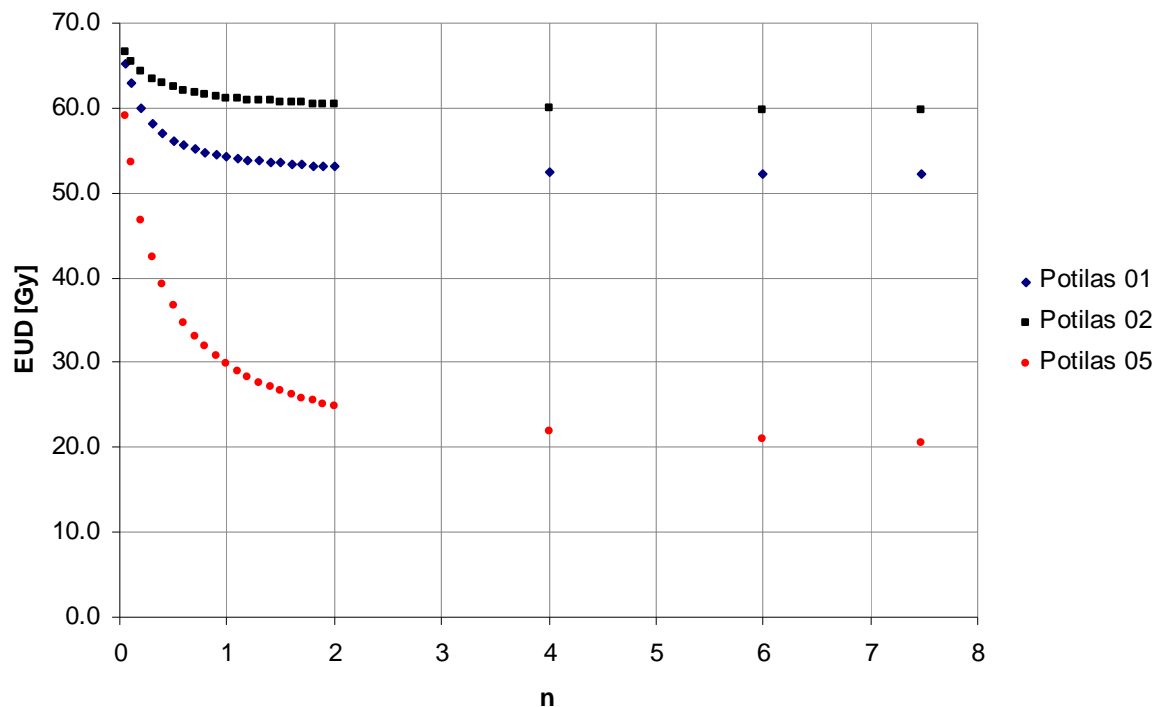
## Peräaukon kanavaa koskevat oireet

Tutkituista oireista äkillinen ulostamistarve ja peräaukon ärtymys/kipu liitettiin peräaukon kanavaa koskeviksi oireiksi. Oireet jaettiin voimakkuuksien mukaan eri ryhmiin, joihin potilaat luokiteltiin. Kaikille potilaille laskettiin peräaukon kanavan annosjakaumaa vastaava EUD, joista laskettiin oireryhmäkohtaiset keskiarvot. EUD riippuu paitsi annosjakaumasta, myös tilavuusefektiä kuvailevasta parametrilla  $n$ . EUD laskettiin sekä ulosteen pidätyskyvyttömyyttä kuvailevan riskimallin parametrilla  $n=7,48$  että myöhäisverenvuotoa kuvailevan riskimallin parametrilla  $n=0,09$ . Lasketut EUD:t eri oirevoimakkuuksien välillä poikkesivat pääasiassa vain vähän toisistaan kumpaakin riskiä kuvaavilla parametrin  $n$  arvoilla. Tarkasteltaessa EUD-arvoja äkillisen ulostamistarpeen suhteen huomattiin, että oirevoimakkuuksia 0-2 vastaavat keskimääräiset EUD-arvot olivat miltei samoja keskenään pidätyskyvyttömyyttä kuvaavalla  $n$ :n arvolla (39,8-41,7 Gy). Voimakkaimpia havaittuja oireita (haitta-aste 3) vastasi vähän suurempi keskimääräinen EUD 46,2 Gy. Lasketuilla EUD-arvoilla oli kuitenkin suuri keskihajonta, eikä tarkempaa erottelua oireiden ja annoksen voitu tehdä. Myöhäisverenvuotoa kuvaavalla  $n$ :n arvolla kaikkia oirevoimakkuuksia vastaavat keskimääräiset EUD:t olivat lähes samoja (59,1-61,4 Gy).

Peräaukon ärtymys ja kipu –oireita vastaavissa, pidätyskyvyttömyyttä kuvaavalla  $n$ -parametrilla lasketuissa, keskimääräisissä EUD-arvoissa nähtiin looginen kasvava trendi oirevoimakkuuden kasvaessa (taulukko 6). Erot olivat kuitenkin pieniä ja keskihajonnat erittäin suuria, lukuun ottamatta haitta-astetta 4, joita aineistossa oli vain yksi kappale. Myöhäisverenvuotoa kuvaavalla  $n$ -arvolla lasketuissa keskimääräisissä EUD-arvoissa havaittiin myös kasvava trendi, mutta erot haitta-asteiden välillä olivat hyvin pieniä.

Mielenkiintoinen havainto molemmissa oireryhmissä oli myöhäisverenvuotoa kuvaavalla  $n$ :n arvolla laskettujen EUD-arvojen huomattavasti pienempi keskihajonta pidätyskyvyttömyyttä kuvaavalla parametrilla  $n$  laskettuihin arvoihin verrattuna. Kuvassa 21 on kolmelle eri potilaalle piirretty EUD parametrin  $n$  funktiona. Pienillä  $n$ :n arvoilla EUD:t ovat lähellä toisiaan eroavaisuuksien kasvaessa  $n$ :n suuretessa. Parametri  $n$  kuvaa tilavuusefektiä, jolloin pienillä  $n$ :n arvoilla vaikutuksen määrää maksimiannos, kun taas suurilla  $n$ :n arvoilla vaikutuksen määrää sädetetyn tilavuuden laajuus. Peräaukon kanavan anatominen sijainti suhteessa säteilykenttiin konventionaalisessa 3D-

konformaalisessa eturauhassyövän sädehoidossa on sellainen, että vain pieni osa siitä saattaa joutua suoraan säteilykenttiin ja erilaisen anatomian omaavilla potilailla peräaukon kanavan saamissa annoksissa saattoi olla suuriakin eroja. Pienin keskimääräinen peräaukon kanavan annos oli 19,4 Gy ja suurin 62,3 Gy. Potilaiden saamat maksimiannokset olivat samaa luokkaa keskenään. Tämä selittää suurilla  $n:n$  arvoilla nähtävän suuren hajonnan EUD-arvoissa, kun taas pienillä  $n:n$  arvoilla EUD:t ovat lähempänä toisiaan ja hajonta on pienempää.



Kuva 21. EUD:n käyttäytyminen tilavuusefektiä kuvaavan parametrin  $n$  funktiona. Arvot laskettu riskielimelle peräaukon kanava. Suurin  $n:n$  arvo ( $n=7,48$ ) vastaa tilavuusefektiä LEUD-mallissa, kun päätepisteenä on ulosteen pidätyskyvyttömyys [14].

Peräaukon kanavalle lasketuissa haitta-astekohtaisissa keskimääräisissä NTCP-arvoissa ei ollut selkeästi havaittavaa poikkeavuutta eri haitta-asteiden välillä (taulukko 7). Laskettu myöhäisverenvuodon riski oli 5-6 % luokkaa kaikille haitta-asteille molemmissa tutkituissa oireryhmissä. Arvoissa oli vaihtelua jonkin verran, jota kuvaa suurehko keskihajonta. Riskiennuste on samaa luokkaa kuin kliiniset havainnot ja on hivenen alhaisempi kuin peräsuolen annosjakaumien perusteella laskettuna. Tämä johtuu peräaukon kanavan pienemmästä keskimääräisestä annoksesta. Ulosteen pidätyskyvyttömyyttä koskeva riski oli 10 % luokkaa molemmissa oireryhmissä. Haitta-

asteiden välillä ei ollut sanottavaa eroa riskeissä. Oireryhmässä peräaukon ärtymys/kipu oli yksi haitta-asteen 4 potilas, jota vastaava peräaukon kanavan EUD (54,2 Gy) ja laskettu pidätyskyvyttömyyden riski 14,6 % ovat näennäisesti muita haitta-asteita suuremmat. Suuret keskihajonnat huomioon ottaen arvot mahtuvat kuitenkin haitta-asteen 3 vastaavien arvojen virherajojen sisään. NTCP-arvoissa nähtiin samanlainen nouseva trendi kuin EUD:ssakin, niin kuin odotettua olikin.

Kirjallisuudesta löytyy erilaisia arvioita ulosteen pidätyskyvyttömyyden riskille eturauhassyövän sädehoidosta. Riskiarvot vaihtelevat 1,6-58 % välillä [65]. Riskiarvioissa esiintyvä vaihtelu on seurausta mm. siitä, kuinka ilmaantuvuus ja oirekriteerit eri tutkimuksissa on määritetty. Satunnaistetussa, anorektaalialueen annosjakauman ja myöhäisten suolisto-oireiden yhteyttä tarkastelleessa, tutkimuksessa ulosteen pidätyskyvyttömyyden kumulatiivinen ilmaantuvuus 3 vuoden aikana sädehoidon jälkeen oli 57 %. Prevalenssi 2 vuoden kohdalla oli 26 % ja kohtalaisia tai voimakkaita oireita oli 5 % potilaista [66]. Prospektiivisessä, 70-80 Gy annokseen hoidettujen eturauhassyöpäpotilaiden peräsuolen alueen annosjakauman ja peräsuolen myöhäishaittavaikutusten yhteyttä selvittäneessä, tutkimuksessa kohtalaista tai voimakasta pidätyskyvyttömyyttä esiintyi heti hoidon jälkeen 7,9 % potilaista ja kroonisena 3 vuoden kuluttua 2,6 %:lla [65, 67]. Todellisen ilmaantuvuuden määrittäminen eri tutkimuksista on vaikeaa toisistaan poikkeavien menetelmien takia ja laskettuja tuloksia on hankala verrata käytäntöön, kun todellista ilmaantuvuutta ei tunneta. Pidätyskyvyttömyyden esiintyvyyden on havaittu lisääntyvän alhaisemmilla annoksilla ja sitä esiintyy hieman enemmän kuin myöhäisverenvuotoa [14, 68]. Tähän nähden lasketut myöhäisverenvuotoa ja pidätyskyvyttömyyttä vastaavat NTCP-arvot ovat oikeassa suhteessa toisiinsa nähden molemmilla tutkituilla riskielimillä.

### **8.1.2 Haittojen ilmaantuvuus EUD:n funktiona**

Tässä työssä tutkittuja suolisto-oireita ei ole mallinnettu kirjallisuudessa Lymanin NTCP-mallilla (LKB tai LEUD), jolloin niille ei löydy suoraa teoreettista NTCP-vertailukohtaa. Havaittujen oireiden ilmaantuvuuden ja annoksen suhdetta verrattiinkin karkeasti haitta-asteen  $\geq 2$  peräsuolen myöhäisverenvuodon teoreettiseen riskiin. Kyseinen myöhäishaitta on yleisin eturauhassyövän sädehoidon NTCP-mallinnuksissa käytetty päätepiste ja sen

riskiä kuvaavalle LKB-, tai LEUD-mallille löytyy kirjallisuudesta kohtalaisella tarkkuudella määritetyt malliparametrit. Havaintoja verrattiin myös NTCP-malliin (LEUD), jonka päätepiste oli ulosteen pidätyskyvyttömyys. Kyseinen malli on määritetty peräaukon kanavan seinämän annosjakaumien perusteella [14]. Vaikka tässä työssä tutkitut päätepisteet poikkeavat kyseisestä mallista, vertailu haluttiin tehdä, sillä tässä työssä tarkasteltiin riskielimenä peräsuolen lisäksi peräaukon kanavaa. Tutkittujen oireiden vertailu teoriaan pienen aineiston, valikoitumisvirheen ja lähtökohtaisesti eri vertailukohteen takia on täysin kvalitatiivista.

Äkillisen ulostamistarpeen haitta-asteen 3 kliininen ilmaantuvuus piirrettiin EUD:n funktiona ( $n=0,09$ , peräsuolen myöhäisverenvuoto haitta-aste  $\geq 2$ ). Graafiseen esitykseen piirrettiin mukaan myöhäisverenvuotoa kuvaava teoreettinen ennustus (kuva 15). Kuvaajasta nähdään sekä äkillisen ulostamistarpeen että peräaukon ärtymyksen ilmaantuvuuden kasvavan EUD:n funktiona. Äkillisen ulostamistarpeen tapauksessa työssä laskettuun ilmaantuvuuteen ei voitu kuitenkaan luottaa, sillä potilasvalinnassa huomattiin tapahtuneen valikoitumisvirhe: kokonaisaineistosta potilaita ei valittu satunnaisesti, vaan aineiston pienen määrän takia huolehtimalla siitä, että voimakkaita oireita (haitta-aste 3-4, äkillinen ulostamistarve) saadaan tarpeeksi aineistoon. Taulukossa 3 nähdään oireiden ilmaantuvuus tähän työhön kerätyillä potilailla, kokonaisaineistossa ilmaantuvuus äkillisessä ulostamistarpeessa oli 37,3 %, 19,8 %, 27,7 %, 14,7 % ja 0,6 % haitta-asteille 0, 1, 2, 3 ja 4. Tämän työn potilasaineiston äkillisen ulostamistarpeen oireiden ja annoksen välisistä suhteista tehdyt havainnot eivät siis edusta todellista tilannetta, eikä niistä pidä mennä tekemään kovin syvällisiä johtopäätöksiä. Valikoitumisvirhe ei näy kuitenkaan muissa tutkituissa oireissa, sillä valinta tehtiin vain äkillisen ulostamistarpeen oirevoimakkuuksien mukaan.

Tutkitut oireet ovat yleisesti lievempiä haittavaikutuksia kuin peräsuoliverenvuoto ja niitä ilmenee voimakkaana yleisemmin kuin peräsuoliverenvuotoa. Kvalitatiivisesti arvioituna havaittu oireiden ilmaantuvuuden ja EUD:n suhde käyttäytyi peräsuoliverenvuotoa ennustavaan NTCP:hen nähden oikealla tavalla: ilmaantuvuus oli suurempaa kuin voimakkaan (haitta-aste  $\geq 2$ ) peräsuoliverenvuodon ennuste samalla EUD:lla. Oireiden ilmaantuvuuden nouseva trendi EUD:n kasvaessa oli odotettavaa, mutta äkillisen ulostamistarpeen suhteen valikoitumisvirheen takia epäluotettavaa. Vähintään haitta-asteen 3 äkillisen ulostamistarpeen ilmaantuvuus näyttäisi kasvavan EUD:n kasvaessa samaa

luokkaa olevalla jyrkkyydellä kuin myöhäisverenvuodon teoreettinen ennuste, mutta noin 10 Gy EUD:ta pienemmällä annoksella. Täytyy kuitenkin muistaa, ettei todellinen trendi välttämättä ole lähelläkään havaittua käyrän jyrkkyyttä valikoitumisvirheen takia. Haitta-asteen 3-4 peräaukon kipu/ärtymys-oireiden ilmaantuvuuden kasvu EUD:n funktiona on teoreettiseen myöhäisverenvuotovasteeseen nähden loivempaa. Ilmaantuvuus myös lähtee kasvamaan aiemmin. 10 % ilmaantuvuus saavutetaan havainnoissa noin 60 Gy EUD:n kohdalla. Peräaukon kipu/ärtymys-oireen suhteen oireellisiksi katsottuja vähintään haitta-asteen 3 potilaita oli joukossa vain 7 kappaletta, jolloin havainnot eivät ole tilastollisesti luotettavia. Ulosteen pidätyskyvyttömyyttä vastaavalla tilavuusefektillä kuvaavalla  $n:n$  arvolla lasketuissa EUD-arvoissa oli suurta hajontaa, mikä näkyi myös oireiden ilmaantuvuudessa EUD:n funktiona (kuva 16). Pienestä havaintoaineistosta (7 kpl ryhmässä peräaukon ärtymys/kipu, haitta-aste 3-4) ja valikoitumisvirheestä johtuen vertailusta ei voitu tehdä erityisempiä johtopäätöksiä.

Verrattaessa havaintoja ennusteeseen ulosteen pidätyskyvyttömyydestä, nähtiin havaintopisteiden jakautuvan lähes satunnaisesti suhteessa teoreettiseen riskikäyrään (kuva 16). Vaihtelu johtuu enimmäkseen siitä, että aineiston koko on aivan liian pieni käytettyyn vertailumenetelmään nähden ja arvio riskistä kuvaa vain yksittäisiä havaintoja. Ulosteen pidätyskyvyttömyyttä kuvaa suuri tilavuusvaikutus, jolloin suuresti poikkeavat keskimääräiset annokset näkyvät suurena EUD-arvojen hajontana. Pienessä aineistossa tämä näkyy ilmaantuvuuden jakautumisena laajalle EUD-alueelle satunnaisen oloisesti.

### **8.1.3 Virhelähteet**

Epäsopivista vertailukohdista johtuen työssä keskityttiin vertailemaan havaintoja teoriaan kvalitatiivisella tasolla. Täten myös virhetarkastelu lasketuille arvoille on pääpiirteissään kvalitatiivinen.

### **Riskimalleihin liittyvät epävarmuudet**

Yleisesti ottaen determinististen haittojen riskimallien tarkkuus kärsii heikosta havaintoaineistosta, johon mallien sovitukset perustuvat. Selkeästi todettavia haittavaikutuksia esiintyy vähän, jolloin tilastollisesti luotettavia sovituksia varten tarvitaan laajoja havaintoaineistoja. Haittavaikutusten luokittelu ja määrittäminen ei useimmissa päättepisteissä ole objektiivista ja yksiselitteistä. Riskielimien määrittämisessä ja

hoitotekniikoissa sekä hoitoannoksissa eri laitosten välillä on poikkeavuuksia. Sädehoitotekniikat myös kehittyvät koko ajan, jolloin riskimallit saattavat perustua erityyppisiin riskielinten annosjakauksiin kuin mitä hoidosta aiheutuu. Mallit perustuvat populaatioihin, jolloin yksilökohtaisten säteilyherkkyserojen takia malleja ei pitäisi soveltaa absoluuttisen riskin arvioimisessa yksilöille.

### **Virhelähteet kliinisessä aineistossa**

Kliinisen havaintoaineiston pieni määrä teki käytännössä mahdottomaksi tehdä minkäänlaisia luotettavia johtopäätöksiä annoksen ja kliinisten oireiden välisestä suhteesta. Yksittäiset poikkeavuudet ilmaantuvuuden ja annoksen suhteessa korostuvat suuresti pienessä havaintoaineistossa. Kun tarkastellaan esimerkiksi havaintoja peräaukon ärtymys/kipu-päätepisteestä, nähdään että yhden havainnon muutos aineistossa aiheuttaa heti useiden kymmenien prosenttien muutoksen ilmaantuvuudessa tietyssä annosintervallissa. Annosintervallien valinta itsessään tuottaa jo hyvin erinäköisiä ilmaantuvuusasteiden jakaumia ilmaantuvuus-EUD -avaruudessa. Käytetty menetelmä kliinisten havaintojen ja annoksen välisessä graafisessa esityksessä perustui kuitenkin kirjallisuudessa käytettyihin menetelmiin [13, 14, 15]. Pienen havaintoaineiston lisäksi havaintoaineiston valinnassa sattui valikoitumisvirhe, jonka takia äkillisen ulostamistarpeen todellisesta ilmaantuvuudesta työn aineistossa ei voida sanoa mitään varmaa. Edellä mainittujen syiden vuoksi myöskään ilmaantuvuuksien suhteesta teoreettisiin ennustuksiin ei voida vetää tarkempia johtopäätöksiä. Havaintoaineistoon sisältyvää tiedonkeruutavasta johtuvaa virhettä ei tarkastella tässä työssä.

### **Virhelähteet annostiedoissa**

Komplikaatoriskien laskeminen pohjautuu tarkastellun riskielimen annosjakaukseen, joka saadaan annossuunnitteluohjelmiston laskemana DVH-tietona. DVH-esitykseen sisältyy aina paikkatiedon menetys. Annossuunnitteluohjelmistot myös aliarvioivat annoksia sitä enemmän mitä kauemmaksi säteilykentän reunasta mennään [69]. Toisaalta kokeelliset NTCP-mallit perustuvat samalla tavoin määritettyyn DVH-aineistoon, jolloin annoksen absoluuttisella tarkkuudella ei liene niin suurta merkitystä. Riskielimien koko ja sijainti hoitoalueeseen nähden saattaa vaihdella pitkän sädehoitojakson aikana. Eturauhassyövän sädehoidossa peräsuolen ja virtsarakon täyttöasteessa on eroja eri hoitokertojen välillä. Tällöin ennen hoitoa määritetty riskielimen tilavuus saattaa pahimmassa tapauksessa

edustaa vaihteluvälin jompaakumpaa ääripäätä. Koska laskettu annosjakauma perustuu tähän tilanteeseen, ei se vastaa todellista riskielimen saamaa annosjakaumaa. Tällöin riskielin saattaa saada luultua pienempiä tai suurempia annoksia hoidosta ja ennen hoitoa arvioitu haittavaikutusten riski saattaa ali- tai yliarvioitua. Peräsuolen tilavuuden ja läpimitan huomattava pieneneminen eturauhassyövän sädehoidon aikana on todennettu taannoin hoidon aikaisin kuvauksin [70]. Tässäkin tapauksessa kuitenkin pätee se, että riskimallien sovituksissa käytetty annostieto pohjautuu samalla tavalla ennen hoitoa määritettyyn DVH-tietoon, jolloin todellisesta poikkeavan annosjakaumatiedon perusteella laskettu riski on vertailukelpoinen teoriaan nähden. Vertailukelpoisuutta sen sijaan vähentää se, jos riskimallin määrittämisessä ja siihen verrattavissa todellisissa tilanteissa riskialueet on piirretty säännön mukaisesti eri tavalla. Esimerkiksi Peeters et al.:n [14] määrittämä ulosteen pidätyskyvyttömyyden riskin annosvaste perustuu peräaukon kanavan seinämärakenteen annosjakaumaan, eikä seinämän ja suolen sisällön annosjakaumaan. Tässä työssä lasketut annosjakaumat on laskettu kokonaisuudelle peräsuolelle ja peräaukon kanavalle sisältöineen. Laskettu annosjakauma ei siis ole täysin vertailukelpoinen teoriaan nähden. Tässä työssä eri tavoin määritetyn tilavuuden vaikutusta ei kuitenkaan tutkittu tarkemmin. TT-kuvauksessa käytetty leikepaksuus vaikuttaa annoslaskentamatriisiin vokseleiden kokoon ja siten myös DVH:n tarkkuuteen. Suuri leikepaksuus johtaa heikompaan tarkkuuteen kuin pieni leikepaksuus ja vaikutus korostuvat laskettaessa DVH-tietoja pienelle tilavuudelle. DVH:n virheen kasvaessa kärsii myös oireiden ja annostietojen analyysin tarkkuus. Tässä työssä vaikutus voi näkyä peräaukon kanavan DVH-tiedoissa: peräaukon kanava määritettiin 4 cm pituisena pätkänä peräsuolen alinta osaa ja käytetyt leikepaksuudet olivat suurimmillaan 1,5 cm.

### **Lineaaris-neliöllisen DVH-muunnoksen vaikutus riskiin**

Säteilybiologisin perustein fysikaalinen DVH tulisi muuntaa 2 Gy ekvivalentiksi (LQ-DVH, linear-quadratic DVH), kun annossuunnitelmia vertaillaan DVH:n perusteella. LQ-DVH kuvaa paremmin säteilyannosjakauman aiheuttamaa biologista vaikutusta kuin fysikaalisen annosjakauman kertova tavallinen DVH, joka ei huomioi tarkasteltavan kohteen epähomogeenista annosjakaumaa [34]. Peräsuolen myöhäisverenvuotohavaintoja eri NTCP-malleihin sovittaneessa tutkimuksessa kuitenkin havaittiin, että riskimallien ja kliinisen aineiston sovituksissa DVH-muunnoksella ei ole juurikaan vaikutusta malliparametrien arvoihin [12]. Täytyy kuitenkin muistaa, että muunnoksen vaikutus



DVH:sta laskettavaan EUD:hen riippuu parametrin  $n$  arvosta: pienellä  $n$ :n arvolla vaikutus on pieni, kun taas  $n$ :n suuretsa vaikutus EUD:hen kasvaa. Vaikutus nhdn kuvassa 21. Tällöin etenkin suurilla  $n$ :n arvoilla on tärkeää, että NTCP-laskuissa käytetty DVH-aineisto on samaa muotoa kuin kyseisen mallin parametrien määrityksessä käytetty aineisto.

Tässä työssä käytetyn potilasaineiston DVH-tiedot muunnettiin 2 Gy ekvivalenteiksi ennen kuin niiden perusteella laskettiin EUD:t ja NTCP:t. Työssä käytetyn myöhäisverenvuodon riskiä kuvaavan NTCP-mallin parametrit perustuvat meta-analyysiin useasta eri tutkimuksesta, joissa valtaosassa parametrit on määritetty ilman DVH-muunnosta. Tavanomaisesti fraktioidusta (kerta-annos 1,8-2,0 Gy) sädehoidosta seuraavan DVH:n muuntamista 2 Gy ekvivalentiksi ei neuvota tekemään, mutta hypofraktioitujen hoitojen DVH:t tulisi muuntaa 1,8 Gy tai 2 Gy ekvivalenteiksi [10]. Peräsuolen myöhäisverenvuotoa kuvaa pieni  $n$ :n arvo, jolloin kumpaa tahansa DVH-muotoa käytettäessä standardifraktioidulle hoidolle virhe lasketuissa riskeissä ei ole kovin suuri, etenkin kun virhe suhteutetaan riskilaskennan muihin epävarmuustekijöihin.

Peeters et al. [14] määrittivät ulosteen pidtyskyvyttmyyt kuvaavan NTCP-mallin parametrit perustuen DVH-aineistoon, johon ei tehty minkäänlaisia fraktiokorjauksia. EUD- ja NTCP-arvot tämän työn potilaille laskettiin LQ-DVH-tietoja käyttäen, joten tästä aiheutuvaa virheen suuruutta tarkasteltiin uusintalaskelmin. Kaikkien potilaiden peräaukon kanavan annosjakaumista laskettiin EUD:t ja NTCP:t uudelleen käyttäen sekä fraktiokorjattua että -korjaamatonta DVH-aineistoa. Arvoista laskettiin keskiarvot ja keskihajonnat, jotka ovat taulukossa 8. LQ-muunnetulla DVH-aineistolla EUD ja NTCP olivat 42,2 Gy ( $\pm 11,1$  Gy) ja 10,2 % ( $\pm 3,5$  %), muokkaamattomalla DVH-aineistolla laskettuna EUD oli 46,7 Gy ( $\pm 10,6$  Gy) ja NTCP 11,9 % ( $\pm 3,7$  %). Kun DVH:t muunnettiin 2 Gy ekvivalenteiksi, niitä vastaava EUD (LQ-EUD) pieneni fysikaalisesta DVH:sta laskettuun EUD:hen nähden. Tämä on seurausta siitä, että valtaosa riskielimist altistuu alle 2 Gy annoksille. Koko aineistosta laskettuna LQ-EUD:n keskiarvo oli noin 10 % pienempi kuin fysikaalisesta DVH-aineistosta laskettu EUD. LQ-NTCP oli noin 15 % pienempi kuin korjaamattomasta aineistosta laskettu NTCP. Aineistossa oli kuitenkin sen verran suurta hajontaa, että eri menetelmillä lasketut arvot mahtuivat toistensa virherajojen (keskihajonta) sisään. Joka tapauksessa ero on sen verran suuri, että

laskuissa tulisi huomioida DVH-muunnos, mikäli riskimallin parametrit perustuvat fraktiokorjattuun DVH-aineistoon.

DVH-muunnokseen vaikuttaa riskielimen säteilyherkkyyttä kuvaava  $\alpha/\beta$ -suhde. DVH-muunnoksia käytettäessä  $\alpha/\beta$ -suhteen tulisi olla sama kuin mitä käytettävän riskimallin sovituksissa on käytetty. Tässä työssä peräsuolen ja peräaukon kanavan  $\alpha/\beta$ -arvona käytettiin yleisesti normaalikudosten myöhäishaittoja kuvaavaa arvoa  $\alpha/\beta=3$  Gy.

## 8.2 Sädehoidon aiheuttama syöpäriski

Työn esimerkkilaskuissa sädehoidon aiheuttamat sekundaarisen syövän elinikäisriskit (LAR) olivat 1,6 % eturauhasen IMRT-hoidossa, 1,4 % eturauhasen 3D-CRT-hoidossa 6 MV ja 18 MV energioilla, 2,6 % rinnan resektiohoidossa ja 41,9 % kraniospinaalisädehoidossa. Absoluuttisina lukuina arvot ovat vastaavasti 165, 143 (ja 142), 259 ja 4186 potilasta 10000 potilasta kohti. Laskettu elinikäisriski tarkoittaa säteilyn aiheuttamaa lisäriskiä syövän ilmenemisessä eliniän aikana. Vertailukohtaa riskin suuruuteen antaa syövän taustariski, eli normaali riski sairastua syöpään eliniän aikana. Pohjois-Amerikan valkoihoisille miehille taustariski on 44,35 % ja naisille 38,59 %. Kaikki rodut huomioituna riskit ovat 44,29 % ja 37,76 % vastaavasti. [71]. Näihin lukuihin verrattuna sädehoidon tuoma lisäriski on selkeästi merkittävä vain kraniospinaalisädehoidossa. Koska sädehoitoon liittyen on kuitenkin havaittu liittyvän kohonnut sekundaarisen syövän riski, on riskiarvioita syytä tarkastella hieman tarkemmin.

### 8.2.1 Riski eturauhassyövän sädehoidosta

Eturauhassyövän sädehoitoon liittyen on havaittu kohonnut kiinteiden syöpien riski, joka laajassa sädehoitopotilaita kirurgisesti hoidettuihin potilaihin vertailevassa tutkimuksissa oli 6 % kaikki sädehoidetut potilaat mukaan luettuna. Kohonnut suhteellinen riski (RR) kirurgisesti hoidettuihin potilaisiin nähden oli 5 vuotta hoidon jälkeen elossaolleilla 15 % ja 10 vuotta hoidon jälkeen selviytyneillä 34 %. Absoluuttisina lukuina ylimäärä syöpätapauksia 5 vuotta selvinneillä oli 1/290, eli noin 0,4 % ja 10 vuotta selvinneillä 1/70, eli noin 1,4 %. [26] Tämän työn esimerkissä elinikäinen lisäriski 1,4-1,6 % sädehoitotekniikasta riippuen on samaa luokkaa kuin kliiniset havainnot 10 vuotta sädehoidon jälkeen elossaolleilla. Tosin esimerkkitapauksessa potilaan ikä sädehoidossa oli 59 vuotta ja elinikäisriskin laskemisessa oletettiin potilaan yltävän 100 vuoden ikään. Viisi vuotta sädehoidon jälkeen LAR on esimerkkipotilaalle 31/10000, eli noin 0,3 %, joka on kuitenkin myös samaa luokkaa kliinisten havaintojen kanssa. Kymmenen vuoden kuluttua sädehoidosta ennuste on 60/10000, eli 0,6 %, joka jää havaitusta 1,4 % absoluuttisesta lisäyksestä. Absoluuttisiin ennustuksiin sisältyy useita virhelähteitä, joten niiden arviointi on mielenkiintoista lähinnä tutkimuksellisista lähtökohdista. Eturauhassyövän sädehoidossa käytännöllisintä syöpäriskin kannalta on verrata

sädehoitotekniikoiden aiheuttamia riskejä tekniikoiden välillä, jolloin absoluuttisilla riskiarvioilla ei ole merkitystä.

Kry et al. [72] laskivat Monte Carlo-mallinnuksiin ja BEIR-raportin [37] riskikertoimiin perustuen säteilykeilan ulkopuolisiin elimien riskiarvioita eturauhassyövän 6 MV ja 18 MV IMRT-tekniikalla toteutetuissa sädehoidoissa. Hoitojen kokonaisannos oli 75,6 Gy 1,8 Gy fraktioissa annettuna. Kentän ulkopuolisten elinten syöpäriski oli 1,7 % 6 MV hoidoissa ja 1,8 % 18 MV:llä. Virtsarakon ja peräsuolen riskit laskettiin käyttäen Dasu et al.:n [44, 48] kuvailemaa lineaaris-eksponentiaalista riskimallia koko annosjakauma huomioiden. Virtsarakolle lasketut riskit olivat 0,29 % (6 MV) ja 0,25 % (18 MV) ja peräsuolelle 0,43 % (6 MV) ja 0,44 % (18 MV). Korkea- ja matalaenergisien IMRT-hoidon välillä ei käytännössä nähty eroa syöpäriskin kannalta.

Bednarz et al. [40] määrittivät sekundaarisyövän elinikäisriskejä (LAR) primaarikeilan ulkopuolisissa elimissä eri sädehoitotekniikoille eturauhassyövän sädehoidossa. He käyttivät laskennassaan Monte Carlo-menetelmin määritettyjä elinten keskimääräisiä ekvivalenttiansiöitä ja BEIR VII-raportin [37] riskikertoimia. Elinikäisriskit laskettiin BEIR-raportin suosittelemin menettelyin EAR:n ja ERR:n painotettuna keskiarvona. Lasketut elinkohtaiset riskit olivat pienempiä kuin kyseisten syöpien taustaesiintyvyyttä. Tutkimuksessa esitettiin LAR-arvot annettua monitoriysikköä kohti, joten niiden avulla voidaan arvioida sopivat korjaukset (MU/Gy, kokonaisannos) tehden samantyyppistä hoitotekniikkaa käyttäen hoidetun potilaan syöpäriskiä, kunhan sen kokonaismonitoriysikkömäärä, hoitoannos ja kiihdyttimen monitoriysikköasetus tunnetaan. Tutkimuksen IMRT-hoito toteutettiin 6 MV fotonienenergialla ja seitsemällä hoitokentällä, joka on verrattavissa tämän työn IMRT-tekniikkaan. Sopivat korjaukset tehden yhteenlaskettu säteilystä johtuva elinikäinen lisäriski primaarikeilan ulkopuolisille elimille tämän työn esimerkkipotilaalle olisi 1,21 %. Riski on vähän pienempi kuin OED-konseptilla tässä työssä laskettu, mutta siinä ei ole mukana kentän sisäpuolelle jääviä elimiä kuten virtsarakkoa ja peräsuolta. Bednarz et al. aikovatkin tulevissa töissään keskittyä riskin arvioimiseen säteilykenttien sisäpuolisissa tilavuuksissa [40].

Fontenot et al. [73] laskivat suhteellisia riskiarvioita eturauhassyövän IMRT- ja protonisädehoitojen välillä. Käytetty suure riskisuhteen arvioimiseen oli eri modaliteeteille laskettujen suhteellisten ylimääräriskien suhde,  $RRR = \frac{ERR_{\text{proton}}}{ERR_{\text{IMRT}}}$ , (relative risk

ratio). Kullekin tekniikalle ERR laskettiin summana kudosspesifeistä ylimääräriskeistä, jotka puolestaan laskettiin BEIR-raportin [37] elinkohtaisten riskiarvioiden ja elinkohtaisten ekvivalenttiannosten perusteella. Annosjakaumat määritettiin annossuunnitteluohjelmistojen, sekä mittaustulosten ja Monte Carlo-mallinnusten avulla. Ekvivalenttiannosten laskennassa huomioitiin epähomogeeninen annosjakauma lähellä säteilykenttiä olevissa elimissä ja riskilaskut suoritettiin lineaarisen annosvasteen lisäksi korkean annoksen annosvastetta kuvaavilla lineaaris-eksponentiaalisilla ja lineaaris-tasaantuvilla annosvasteilla. Lineaarisen mallin antamat riskiarviot (ERR) protonihoidoilla olivat 7,1-11,3 ja IMRT-tekniikalla 10,9-15,2. Suurimman kontribuution arvioituihin riskeihin aiheutti virtsarakko ja peräsuoli, jotka altistuvat suurille annoksille eturauhassyövän sädehoidossa. Lineaaris-eksponentiaalisella ja -tasaantuvalla annosvasteella laskettuna riskit olivat 25-50 % lineaarisen mallin antamista tuloksista. Modaliteettien välisessä riskisuhteessa annosvasteen vaikutus ei juuri näkynyt ja protonihoitojen aiheuttama syöpäriski oli 26-39 % pienempi kuin IMRT-hoitojen riski.

Eturauhassyövän sädehoidon aiheuttama syöpäriskin lisäys näkyy merkittävimmin lisääntyneissä rakko-, peräsuoli- ja keuhkokarsinoomissa, sekä hoitokenttien alueen sarkoomissa [26]. Koska valtaosa sekundaarisista syöivistä havaitaan siis suuren annoksen alueella hoitokentissä tai niiden välittömässä läheisyydessä, on kenttien sisäpuolinen annos ehdottomasti otettava huomioon sekundaarisyyövän riskiä arvioitaessa. Hyvin paljon kirjallisuudessa on kuitenkin keskitytty vain sekundaarisen säteilyn ja säteilykeilojen ulkopuolisten elinten ja alueiden riskin arvioimiseen siitä syystä, että sekundaarisen syövän annosvastetta ei tunneta tarkasti korkeamman annoksen alueella. Samasta syystä sekundaarisyyöpäriskiä arvioitaessa OED-konseptiin perustuen voisi olla perusteltua laskea vertailun vuoksi riskiarvioita lineaarisella ja lineaaris-eksponentiaalisella annosvastemallilla. Näiden voidaan ajatella tarjoavan maksimi- ja minimiriskiarviot, joiden väliin todellinen riski todennäköisesti jää. Koska eturauhassyövän sädehoitoon liittyvät lisääntyneet syövät ovat varsin elinspesifejä, voi elinkohtaisten riskien laskemin elinkohtaisten annosjakaumien perusteella antaa tarkemman kuvan mahdollisesta hoitoon liittyvästä riskistä. Erityisesti rakon ja peräsuolen annoksen määrittäminen on kohtalaisen tarkkaa annossuunnitteluohjelmistojen avulla. Koska annosjakauma mielenkiinnon kohteina olevissa alueissa on hyvin epähomogeeninen ja annosvasteen tiedetään olevan jotain muuta kuin lineaarinen, tulee elinten tai koko kehon annos laskea tasaisen annoksen saavista pienistä kohdealueen vokseleista annosvaste huomioiden.

## 8.2.2 Riski kraniospinaalisesta sädehoidosta

Kraniospinaalisädehoidossa elinikäisriskiksi laskettiin 41,9 % esimerkkipotilaan tapauksessa. Riskin suuruutta selittää potilaan nuori altistusikä, pieni koko ja sädetettävän tilavuuden suuri koko suhteessa potilaan kokoon. Kirjallisuuden mukaan kraniospinaalisen sädehoidon aiheuttama sekundaarisyövän riski on kymmenkertainen normaaliväestöön verrattuna ja periytyvää syöpää sairastavilla jopa 10 prosenttiyksikköä jokaista kymmentä vuotta kohti [75]. Newhauser et al. [74] tutkivat eri sädehoitotekniikoiden vaikutusta sekundaarisen syövän riskiin kraniospinaalisessa sädehoidossa. Työssä riskiarviot laskettiin käyttäen elinten ekvivalenttiannoksia ja ICRP 60-raportissa julkaistuja riskikertoimia. IMRT- ja 3D-CRT-tekniikoiden aiheuttama riski oli 7- ja 12-kertainen verrattuna pyyhkäisykeilatekniikalla toteutettuun (scanned-beam) protonihoitoon ja 6- ja 11-kertainen verrattuna passiivisesti sirotetulla tekniikalla (passively scattered) toteutettuun protonihoitoon. Säteilyn aiheuttaman elinikäisen lisäriskin absoluuttinen arvo kaikille syöpätyypeille 3D-CRT-hoidossa oli 54,8 %. Arvo on suurempi kuin tässä työssä laskettu elinikäisriski, mutta on kuitenkin samaa luokkaa. Yoon et al. [76] laskivat OED-konseptiin perustuen elinkohtaisia absoluuttisia ylimääräriskejä kraniospinaalisessa sädehoidossa. 3D-CRT-tekniikalla toteutetuille hoidoille lasketut EAR-arvot olivat haimalle 8,5, keuhkoille 6,0, kilpirauhaselle 4,3, mahalaukulle ja maksalle 2,0 per 10000 potilasta vuodessa. EAR-arvot laskettiin käyttäen altistusiälle arvoa 7 vuotta ja saavutetulle iälle 20 vuotta. Vertailun vuoksi tämän työn esimerkkipotilaan (altistusikä 8 vuotta) EAR koko keholle 20 vuoden saavutetussa iässä oli noin 6,4 per 10000 potilasta vuodessa.

Elinikäisriskejä laskettaessa on oletettu eliniäksi 100 vuotta, joka on terveellekin ihmiselle kovin epätodennäköinen ikä saavuttaa. Kraniospinaalisädehoitoja annetaan leikkaushoitojen lisänä hoidettaessa medulloblastoomaa ja ependymoomaa, joissa taudin pahanlaatuisuuden asteesta riippuen hoidon jälkeinen viiden vuoden elossaoloennuste on parhaimmillaan 50-80 % ja pahimmillaan 25-30 %. Anaplastisissa ependymoomissa viisivuotiselossaololuvut voivat olla vain 10-47 %. [75]. Absoluuttisia riskiarvioita voidaan käytetyllä mallilla toki laskea mille tahansa ikävuodelle altistuksen jälkeen, mutta suurten virheiden läsnäollessa järkevin käyttö lienee vertailtaessa eri sädehoitotekniikoista aiheutuvaa suhteellista syöpäriskiä. 3D-CRT-fotonihoitoihin nähden syöpäriskin kannalta lupaavampi tekniikka on protonisädehoito, jossa annosjakauma saadaan tarkemmaksi suurimassaisten varauksellisten hiukkasten jarrutuskykyominaisuuksien vuoksi.

Protonihoidot aiheuttavat toteutustavasta riippuen suurempia neutroniannoksia, mutta sekundaarisen syövän kokonaisriski on perinteisiä tekniikoita selkeästi pienempi: intensiteettimoduloituihin tekniikoihin verrattuna on laskettu 7-8-kertaa ja 3D-CRT-tekniikkaan verrattuna jopa 12-15-kertaa pienempiä riskejä [74, 76-78].

### 8.2.3 Riski rinnan sädehoidosta

Johansen et al. [79] laskivat kontralateraalisen rinnan sekundaarisyöpäriskejä (suhteellinen lisäriski, ERR) lineaarisella ja epälineaarilla (lineaarisen eksponentiaalisella) annosvastemallilla. Eri potilaille lasketut ERR-arvot vaihtelivat 0,56-1,85 % välillä lineaarisella annosvasteella laskettuna ja 0,37-0,42 % välillä epälineaarilla mallilla laskettuna. Erot riskiarvioissa syntyivät suuremman annoksen alueella, missä lineaarinen annosvaste yliarvioi riskiä. Kontralateraalisen rinnan syöpäriskeistä taustariskiä nähden olisi siis noin 1,04-kertainen epälineaarilla annosvasteella laskettuna.

Gao et al.:n [80] tutkimuksessa rintasyöpään sädehoitoa saaneiden kontralateraalisen rinnan säteilyannoksesta aiheutuvan sekundaarisen syövän riski oli 10-, 15- ja 20-vuotta altistuksen jälkeen 0,5, 1,3 ja 1,6 prosenttiyksikköä suurempi kuin niillä potilailla, jotka eivät saaneet sädehoitoa. Laajassa 16705 potilasta kattavassa retrospektiivisessä tutkimuksessa kartoitettiin rintasyövän adjuvanttisädehoitoon liittyvää sekundaarisen syövän riskiä. Tutkimuksen tuloksena todettiin sädehoidon lisäävän sarkooman ja keuhkosityövän riskiä. Kumulatiivinen riski (suhteellinen riski, RR) 10 vuoden seurantaajan aikana oli sarkoomissa 7,46-kertainen (95 % luottamusväli 1,02-54,52) ja keuhkosityövissä 3,09-kertainen (95 % luottamusväli 1,12-8,53) sädehoitoa saamattomiin rintasyöpäpotilaisiin verrattuna [81].

Tässä työssä ei laskettu elinkohtaisia syöpäriskejä, vaan koko kehon annosjakauman perusteella kaikkien (kiinteiden) syöpien riskiä, jolloin saatuja absoluuttisia virhearvioita ei voida suoraan verrata kontralateraalisen rinnan, tai muihin spesifistisiin syöpäriskeihin. Laskettu elinikäisriski, 259 ylimääräistä syöpää 10000 sädehoidettua potilasta kohti, on taustaan nähden noin 1,08-kertainen, mikäli taustariskinä käytetään Pohjois-Amerikan valkoihoisten 60-vuotiaiden naisten riskiä sairastua syöpään loppuelinvuosiensa aikana (33 %) [71]. Saman väkiryhmän taustariskiä (60-vuotiaan riski sairastua syöpään

seuraavan 10 vuoden aikana n. 10,5 %) käyttäen tämän työn esimerkkitapauksen kumulatiivinen sekundaarisyöpäriski n. 10 vuotta sädehoidon jälkeen eli 70-vuoden iässä (76/10000) on noin 1,07-kertainen taustariskiin nähden. Ennusteen suuruusluokka on sama kuin Johansen et al.:n [79] laskemat riskit kontralateraalaiselle rinnalle. Gao et al.:n [80] havaintoihin nähden ennusteet ovat suuria. Kirova et al.:n [81] havaitsemaan 3,09-kertaiseen keuhkosyöpäriskiin nähden ennuste on huomattavasti pienempi. Täytyy muistaa, että havaintoaineiston pienuudesta johtuen havaittuihin riskeihin sisältyy valtavan suuret luottamusvälit ja samasta syystä johtuen riskimallin ennustuksiin sisältyy suuret virheet.

#### **8.2.4 Potilaan iän vaikutus riskiin**

Yksi suurimmista sekundaarisen syövän riskiin vaikuttavista tekijöistä on potilaan ikä. Vanhempana altistuneelle riskikertoimen lähtötaso on hieman suurempi kuin nuorena altistuneelle. Tämä on käytetyllä mallilla saatu suora tulos. Kuvissa 17, 18 ja 19 esitetyistä kuvaajista kuitenkin nähdään, että ikätekijäkerroin kasvaa nuorempana altistuneelle nopeammin säteilytyksen jälkeen saavutetun iän karttuessa. Kuvasta 19 nähdään, että 60-vuotiaana sädehoitoa saaneelle miehelle ikätekijäkerroin 100 vuoden iässä on noin 2,8, kun taas 8-vuotiaana altistuneella ikätekijäkerroin 100 vuoden iässä on noin 9,3. Nuorena sädehoitoa saaneella on teoriassa jäljellä useampia säteilytyksen jälkeisiä elinvuosia kuin vanhemmalla iällä sädetetyllä potilaalla, jolloin syövän kumulatiivinen ylimääräriski kasvaa suureksi. Kirjallisuudessa on todettu, että säteilyn aiheuttaman kiinteän syövän kumulatiivinen riski on vahvasti riippuvainen altistusiästä: lapsena sädehoitoa eturauhasen rabdomyosarkoomaan saaneen potilaan kumulatiivinen riski oli 10–15-kertaa suurempi kuin aikuisena eturauhassyöpään sädehoitoa saaneen potilaan kumulatiivinen riski samassa iässä [52]. Tässä työssä lasketut esimerkkilaskujen tulokset ovat linjassa tähän tulokseen nähden. Tulos osoittaa, että arvioitaessa säteilyn aiheuttaman syövän riskiä lapsipotilaille, on syytä käyttää ikätekijät huomioivia riskiarvioita. Sukupuolten välistä eroa tarkasteltaessa (kuvat 10 ja 11) nähdään, että naisilla riskikerroin on suurempi kuin miessukupuolella. Tämä seuraa sukupuolitekijästä yhtälössä (28).



## 8.2.5 Potilaan koon vaikutus riskiin

Säteilyn aiheuttaman syövän riskiarvioissa täytyy ottaa huomioon koko kehon saama annos, joka muodostuu primaari- ja sekundaarisäteilystä. TT-kuvapakan ulkopuolisen alueen annoksen määrittämisessä joudutaan tekemään karkeita arvioita annoksen jakautumasta potilaassa, sekundaarisen säteilyn suuruudesta ja toisaalta potilaan tilavuudesta. Kaikki nämä tekijät vaikuttavat laskettuun riskiin. Potilaan koon arvioinnilla on merkitystä erityisesti kraniospinaalisädehoidossa, sillä siinä sädetettävä tilavuus on verraten suuri potilaan kokonaistilavuuteen nähden. Tällöin jo pieni muutos potilaan massassa ja siten tilavuudessa aiheuttaa merkittävän muutoksen lasketussa elinikäisriskissä (kuva 20). Kraniospinaalipotilaan esimerkkitapauksessa potilaan massa hoidon aikana luettiin potilastiedoista ja se oli 24 kg. Jos potilaan painotietoja ei ole saatavilla ja massaksi arvioidaan esim. 30 kg, on sitä vastaava LAR-arvo 33,7 %. Poikkeama oikealla massatiedolla laskettuun LAR-arvoon on 8,2 % vähemmän. Potilaan massan yliarvioinnissa pienennetään laskettua LAR-arvoa ja aliarvioinnissa vastaavasti laskettua riskiä yliarvioidaan. Tämä johtuu saman annoksen jakautumisesta todellista suurempaan tai pienempään tilavuuteen.

## 8.2.6 Primaarisen ja sekundaarisen säteilyn vaikutukset syöpäriskiin

### 8.2.6.1 Eturauhassyövän sädehoitotekniikat

Absoluuttinen ylimääräriski on suoraan verrannollinen OED:hen, joten OED-arvoja vertaamalla voidaan tehdä johtopäätöksiä eri alueiden annosjakaumien vaikutuksesta syöpäriskiin. Eturauhasen IMRT-hoidosta potilaan saama koko kehon OED oli noin 0,486 Gy. Tästä TT-kuvapakan ulkopuolisen alueen ( $OED_{ei-TT}$ ) osuus on 12,6 % (0,061 Gy). Vertailun vuoksi samalle potilaalle laskettiin 3D-konformaalinen neljän hoitokentän suunnitelma samalla hoitoannoksella ja samoja annossuunnittelukriteerejä noudattaen. 6 MV suunnitelmassa kokonais-OED oli noin 0,422 Gy, josta TT-pakan ulkopuolisen alueen osuus oli noin 9,5 % (0,040 Gy). 18 MV suunnitelmassa kokonais-OED oli noin 0,419 Gy, josta TT-pakan ulkopuolinen OED oli noin 20,8 % (0,072 Gy).

IMRT-hoidon kokonais-OED oli noin 13 % suurempi kuin 3D-CRT-hoidon. Pääasiassa primaarisäteilystä muodostuva  $OED_{TT}$  on IMRT-tekniikalla puolestaan noin 19 %

suurempi. Tämä on seurausta siitä, että IMRT-tekniikalla pieniä annoksia saava tilavuus on 3D-CRT-tekniikkaa suurempi. Perinteisellä tekniikalla 18 MV energialla syntyy neutroneja, joiden vaikutus näkyy erityisesti TT-pakan ulkopuolisen annoksen suuruudessa, joka perinteisellä tekniikalla on 18 % IMRT-tekniikkaa suurempi.

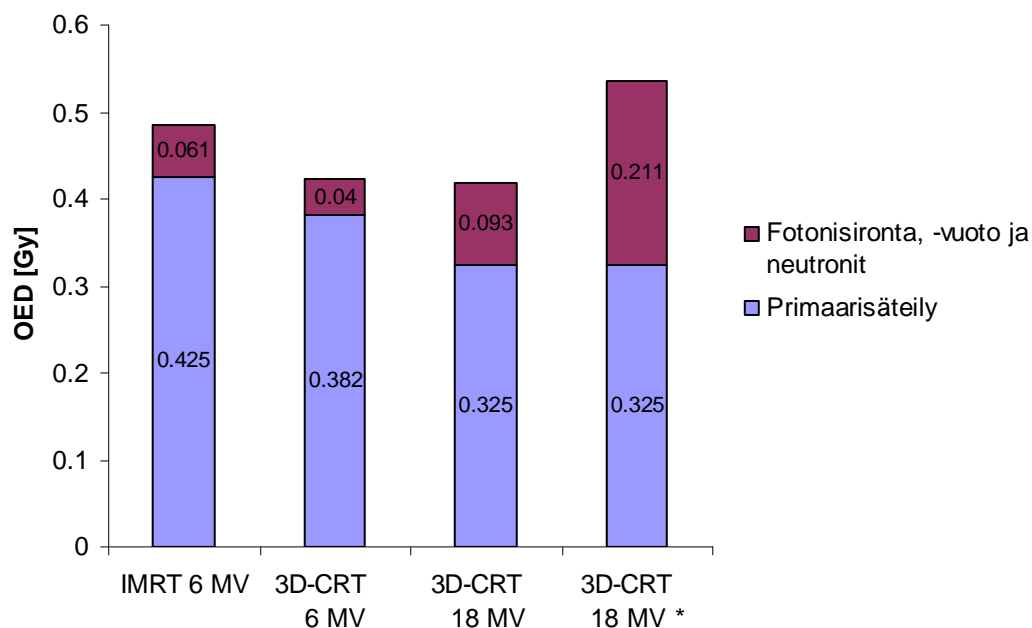
Perinteisellä tekniikalla tehtyjen suunnitelmien kokonais-OED on käytännössä lähes identtinen säteilyenergian erosta huolimatta. TT-pakan ulkopuolinen OED on 18 MV energialla suurempi, joka on seurausta neutroneista. 6 MV hoidossa monitoriyksikkömäärä on noin 30 % suurempi kuin 18 MV hoidossa. Tämä johtuu siitä, että 6 MV fotoneilla on heikompi tunkeutumissyvyys kuin 18 MV fotoneilla ja samaan annokseen vaaditaan suurempi monitoriyksikkömäärä. Tämä kasvattaa fotonisironnan määrää niin TT-pakan alueella kuin sen ulkopuolellakin. Mielenkiintoista on nähdä, että 6 MV fotonien energialla toteutettu 3D-CRT-hoito aiheuttaa esimerkkilaskuissa käytännössä saman suuruisen syöpäriskin kuin 18 MV 3D-CRT (Kry et al.:n [36] neutroniannosarvioilla laskettuna) ja on IMRT-hoitoa pienempi. Erityinen etu 6 MV hoidossa syöpäriskin kannalta tarkasteltuna onkin se, ettei 6 MV hoidossa pääse syntymään neutroneja. Haittapuolena on kuitenkin annoksen ja syöpäriskin kasvu primaarisäteilyyn liittyen hoitokohteen läheisyydessä, joka nostaa myös riskielinten determinististen haittojen todennäköisyyttä.

### **Neutronien vaikutus riskiin eturauhassyövän sädehoitotekniikoissa**

Sekundaaristen neutronien vaikutus potilaan saamaan annokseen täytyy huomioida, kun arvioidaan potilaan riskiä sairastua säteilyn aiheuttamaan sekundaariseen syöpään. Eturauhassyövän 3D-konformaalisessa hoidossa 18 MV fotonien energialla pelkästään neutronien muodostama OED oli noin 0,049 Sv (taulukko 12). Tämä on 11,6 % potilaan kokonaissäteilyaltistuksesta johtuvasta OED:sta. Koska syövän elinikäisriski LAR on suoraan verrannollinen OED:hen, on myös neutronien aiheuttama syöpäriski 11,6 % kokonaisriskistä. Pohdittaessa neutroniannoksen kontribuutiota riskiin on kuitenkin huomioitava neutroniannoksen määrittämisen epätarkkuus. Pelkästään kirjallisuuden arvioissa on jo suuria eroja toisiinsa nähden. D'Errico et al.:n neutroniannosmittausten perusteella laskettuna neutroni-OED oli 0,167 Gy, joka on 31,1 % potilaan kokonais-OED:sta. Ero tulosten välillä on huomattavan suuri ja selittyy sillä, että D'Errico et al.:n tutkimuksen perusteella neutroniannos kentän keskiakselilla oli noin 4,8-kertainen ja 50 cm kentän keskiakselilta noin 2,5-kertainen Kry et al.:n [36] tuloksien pohjalta

arvioituihin annoksiin verrattuna. D'Errico et al.:n [62] arvioilla laskettuna potilaan kokonais-OED oli 0,536 Gy, joka on noin 28 % suurempi kuin Kry et al.:n arvoilla laskettuna. Ero arvioidussa syöpäriskissä on samansuuruinen. Epävarmuus neutroniannoksesta aiheuttaa melkoisen suuren virhetekijän absoluuttisen riskin arvioinnissa 18 MV fotonienenergioilla tapahtuvissa hoidoissa. Myös Kry et al. [72] ovat todenneet neutroniannoksen määrittämisessä suuria epävarmuuksia.

Modernien sädehoitotekniikoiden, kuten IMRT:n, on arveltu nostavan sekundaarisen syövän riskiä verrattuna perinteiseen 3D-konformaaliseen hoitoon johtuen pidemmän sädetysajan vuoksi kasvavasta fotonien vuoto- ja sironneen säteilyn määrästä. Esimerkiksi Hall et al. [25] arvioivat karkeasti, että IMRT-hoidoissa yleisesti sekundaarisyövän riski voi jopa kaksinkertaistua 3D-CRT-hoitoihin verrattuna. Tätä eivät tässä työssä lasketut esimerkkilaskut tue. Lasketut riskit eri tekniikoiden välillä ovat samaa suuruusluokkaa keskenään. 18 MV 3D-CRT-hoidossa riskin suuruuteen vaikuttaa merkittävästi neutroniannoksen määrittäminen: toisen lähteen neutroniannosarvioiden mukaan laskettuna 3D-CRT-hoidon kokonaisriski olisi IMRT:tä suurempi (kuvaaja 22). Joka tapauksessa erot riskeissä tekniikoiden välillä ovat varsin pieniä. Esimerkkilaskujen mukaan IMRT-hoidosta syntyvä syöpäriski on pääasiassa seurausta primaarisäteilyn vaikutuksesta laajempaan tilavuuteen. Suuremmasta monitoriyksikkömäärästä johtuvasta sekundaaristen fotonien määrän lisäyksestä 6 MV IMRT-hoidossa näyttäisi muodostavan pienempi riski kuin 18 MV 3D-CRT-hoidon sekundaarisista neutroneista ja fotoneista. Tulokset poikkeavat Kry et al.:n [82] tuloksista, joissa 6 MV IMRT-hoidon riski oli 1,7-kertainen 18 MV 3D-CRT:hen verrattuna eturauhassyövän sädehoidossa. Samassa tutkimuksessa korkeaenergisestä (18 MV) IMRT:n aiheuttama riski oli 1,8-kertainen 6 MV IMRT:hen verrattuna. Myöhemmässä tutkimuksessaan Kry et al. laskivat Monte Carlo-menetelmin neutroniannoksia ja päätyivät 6 MV ja 18 MV IMRT-hoidoissa 1,7 % ja 1,8 % syöpäriskiin [72], joka poikkeaa selkeästi aiemmista arvioistaan. Monte Carlo-menetelmät ennustivat aiemmin mitattuja arvoja pienemmät neutroniannosekvivalentit ja 18 MV:n mukanaan tuoma neutroniannos kompensoituu 18 MV hoidoissa tarvittavalla vähemmällä monitoriyksikkömäärällä tehden syöpäriskin kannalta 6 MV ja 18 MV IMRT-hoidot identtisiksi. Nämä tulokset perustuvat tosin vain säteilykenttien ulkopuolisten elinten syöpäriskille.



Kuva 22. Primaari- ja sekundaarisäteilyn osuus OED:sta eturauhassyövän IMRT- ja 3D-CRT-hoidoissa. Tähdellä merkitty OED on laskettu D'Errico et al.:n [62] neutroniannosarvioilla.

### 8.2.6.2 Sekundaarisen säteilyn vaikutus kraniospinaalisessa sädehoidossa

Kraniospinaalisessa sädehoidossa kokonais-OED oli 2,210 Gy, josta  $OED_{ei-TT}$  oli 0,014 Gy, eli noin 0,6 % kokonais-OED:sta. TT-pakan ulkopuolisen alueen pieni kontribuutio kokonais-OED:sta seuraa siitä, että lähes koko potilaan keho kuuluu annossuunnittelussa käytettävään TT-pakkaan. TT-alueen ulkopuolinen alue voidaan käytännössä jättää huomioimatta, kun tarkoituksena on arvioida kraniospinaalisen sädehoidon aiheuttamaa sekundaarisyöpärisiä. Sekundaaristen neutronien osuus OED:sta on noin 0,5 %. D'Errico et al.:n [62] neutroniannosarvioita käyttämällä neutronien osuus OED:sta on noin 2 %. Perinteisessä kraniospinaalisädehoidossa neutronien muodostumisella ei näyttäisi esimerkkilaskujen valossa olevan merkitystä sekundaarisen syövän riskiin. Pääosa potilaan saamasta annoksesta muodostuu potilaan altistumisesta primaarisäteilylle. Käytetyssä riskilaskentamenetelmässä ei lasketa kollimaattori- ja fantomisironnan eikä vuotosäteilyn vaikutusta mukaan TT-pakan tilavuuteen, vaan pelkästään TT-pakan ulkopuoliseen tilavuuteen. Tämä pienentää sekundaarisista fotoneista muodostuvaa riskiä.

### 8.2.6.3 Resektiohoito

Rinnan tangentiaalisessa sädehoidossa TT-pakan tilavuuden OED on 0,401 Gy ja sen ulkopuolisen alueen OED 0,017 Gy, joka on noin 4 % kokonais-OED:sta. Vain sekundaarisista fotoneista ja neutroneista muodostuva  $OED_{ei-TT}$  on suhteellisen pieni, joka on seurausta kahdesta tangentiaalisesta ja yhdestä täydentävästä säteilykeilasta syntyvästä pienestä kokonaismonitoriyksikkömäärästä. OED-lukujen perusteella riski sekundaariseen syöpään on pieni kaukana kohdealueesta. Kirjallisuuden perusteella rintasyövän sädehoitoon on liitetty kohonnut keuhkosyövän ja rinnan ja rintakehän alueen sarkoomien riski [83], jotka sijaitsevat primaarisäteilystä aiheutuvan korkean annoksen alueella.

## 8.2.7 Virhelähteet

Sekundaarisyövän riskiarvioiden epävarmuuteen vaikuttaa monta tekijää ja arvioihin sisältyvät virheet ovat suuria. Esimerkiksi Kry et al. [84] laskemat kuolemaan johtavan sekundaarisen syövän riskiarviot 90 % luottamusväliä kuvaavine virherajoineen eturauhassyövän sädehoidossa oli 1,9 % (0,7-3,7 %) (IMRT) ja 1,3 % (0,5-2,6 %) (3D-CRT). Riskisuhteen virhe oli kuitenkin pienempi,  $1,0 \pm 0,2$  (3D-CRT) ja  $1,4 \pm 0,3$  (IMRT vs. 3D-CRT). Fontenot et al. [85] arvioivat puolestaan sekundaarisyövän riskiarviosuhteen (RRR, relative risk ratio) 95 % luottamusväliä kuvaavaksi virheeksi  $\pm 33$  % eturauhassyövän IMRT- ja protonisädehoitotekniikoiden välillä. Tässä työssä sekundaarisyövän riskin arviointiin sisältyviä virheitä tarkastellaan kvalitatiivisella tasolla.

### Annosvaste

Perinteinen säteilyn syöpäriskin arviointi perustuu pääosin tietoon japanilaisten atomipommiuhrien syöpäilmaantuvuudesta. Atomipommiin liittyvä akuutti säteilyaltistus poikkeaa kuitenkin suuresti sädehoitopotilaiden matala-annosnopeuksista pitkälle ajalle levittäytyvästä säteilyaltistuksesta ja annostasot ovat eri luokkaa. Atomipommiaineiston perusteella syöpäriskin on havaittu alhaisilla annostasoilla olevan lineaarinen, mutta sädehoidon annostasoilla annosvastetta ei tunneta tarkasti. Annosvaste muodostaa ehkä suurimman yksittäisen virhetekijän sädehoidosta aiheutuneen riskin arvioimisessa. Annosvasteen merkitystä havainnollistettiin muutamalla esimerkkilaskulla. Kraniospinaalisädehoidon esimerkkitapauksessa laskettiin riskiarviot myös lineaarisella ja lineaaris-eksponentiaalisella annosvasteella (yhtälöt 25 ja 26). Lineaarisen annosvasteen malliparametrille  $\alpha$  käytettiin arvoa  $\alpha = 0,064$  1/Gy ja EAR:n laskemisessa annosvasteen kulmakertoimelle arvoa  $\beta = 11,71$  [1/(10000 PyGy)]. Lineariselle annosvasteelle käytettiin arvoa  $\beta = 8,813$  [1/(10000 PyGy)] [51]. Lasketut OED- ja LAR-arvot ovat taulukossa 13. Lineaarisen annosvasteen mukaan absoluuttinen ylimääräriski on noin kolminkertainen verrattuna tasaantuvalla annosvasteella laskettuun. Lineaarisen annosvasteella annoksen kasvaessa riski pienenee, mikä näkyy tasaantuvaa annosvastetta noin 36 % pienempänä absoluuttisena ylimääräriskinä. Riskiarvioiden suhteellinen ero säilyy laskettaessa elinikäisriskiä, jolloin lineaarisella annosvasteella 100 % 8-vuotiaan hoidetuista sairastuisi sekundaariseen syöpään 78-vuoden iässä. Tällöin LAR-laskennassa käytetty 100 vuoden oletus saavutetussa iässä on jo

teoriassa epärealistinen. Koska annosvastetta ei tunneta tarkasti, voidaan vain todeta, että todellinen riski sijaitsee luultavasti lineaarisen ja lineaaris-eksponentiaalisen annosvastemallin antamien maksimi- ja minimiriskiarvioiden välissä. Lineaarista ja lineaaris-eksponentiaalista mallia voidaan pitää maksimi- ja minimiriskin antavina, sillä kliinisten havaintojen perusteella ei ole havaittu tarpeeksi sekundaarisia syöpiä lineaarisen mallin ennustuksiin nähden, ja toisaalta syöpiä on havaittu alueilla, jotka saavat liian suuria annoksia lineaaris-eksponentiaalisen annosvasteen ennustuksiin nähden.

Annosvastemallien sovituksissa kliiniseen aineistoon piilee useita virhelähteitä. Tilastolliseen luotettavuuteen tarvitaan tarpeeksi suuri havaintoaineisto, jonka ideaalisesti tulisi koostua sädehoitopotilaista joilta vielä tiedetään tarkat annosjakaumatiedot. Sopivien aineistojen puutteessa tässäkin työssä käytetyt Schneider et al.:n [51] esittelemät mallit perustuvat osittain vielä atomipommiaineistoon. Riskiarvioiden virheeseen riskimallien ja kliiniseen aineiston sovituksissa vaikuttavat säteilyaltistuksessa havaittavien erojen lisäksi myös väestökohtaiset muuttujat, kuten havaintoaineistoon kuuluvien potilaiden ikätekijät, sukupuoli, kansallisuus jne. Eri kansallisuuksien välillä erilaisista elinoloista, elämäntavoista ja geeniperimästä johtuen syöpien taustaesiintyvyyksissä on eroja ja tämä vaikuttaa ylimääräriskejä ennustavien riskimallien siirtoon eri väestöryhmien välillä [37]. Schneider et al.:n [51] Hodgkin-aineistossa annosjakaumatiedot ovat karkeita keskimääräisiä arvioita, vaikkakin aineisto lienee tällä hetkellä yksi parhaita arvioita sekundaarisen syövän riskimalleja rakennettaessa. Schneider et al. [51] käyttivät sovituksiensa virhearvioinnin perustana kemosädehoidettujen ja pelkästään sädehoidettujen potilaiden välillä havaittuja kiinteiden syöpäkasvainten ylimääräriskien eroa. Sovitusten 95 % luottamusväliä osoittavia virherajoja hyväksikäyttäen voidaan laskea jonkinlaiset maksimi- ja minimivirhearviot EAR:lle ja siten myös LAR:lle. Esimerkiksi EAR 70 vuoden iässä 59-vuotiaana sädehoidetulle IMRT-esimerkipotilaalle on  $7,04 \text{ 1/10000Py}$ ,  $EAR_{\max} 10,30 \text{ 1/10000Py}$  ja  $EAR_{\min} 4,83 \text{ 1/10000Py}$ . 95 % luottamusväliä kuvaavien parametriarvojen perusteella laskien EAR:n maksimi- ja minimivirheet ovat kymmeniä prosentteja. Iän funktiona suhteelliset virheet kuitenkin vähän muuttuvat.

Taulukko 13. OED ja LAR lineaarisella, lineaaris-eksponentiaalisella ja tasaantuvalla annosvasteella laskettuna kraniospinaalisessa sädehoidossa.

Annosvaste	OED <sub>ei-TT</sub> [Gy]	OED <sub>TT</sub> [Gy]	OED <sub>kok</sub> [Gy]	EAR [1/10000Py]; e=8, a=30	LAR(a=100) [1/10000 P]	LAR [%]
Lineaarinen	0,014	9,097	9,111	53,1	13021	130,2
Lineaaris-exp.	0,014	1,396	1,412	10,9	2682	26,8
Tasaantuva	0,014	2,196	2,210	17,1	4186	41,9

### Neutroniannoksen määrittäminen

Neutroniannoksia tuottavilla energioilla virhettä riskin arviointiin neutroniannoksen määrityksen lisäksi tuo epävarmuus neutronien suhteellisesta biologisesta tehokkuudesta (RBE, relative biological effectiveness). Esimerkkilaskuissa käytetyt riskimallit perustuvat sovitukseen, jotka on tehty käyttäen annoksen funktiona vaihtelevaa RBE-arvoa neutroneille [51]. Mittauksiin perustunut neutroniannoksen määrittäminen aiheuttaa suurehkoja virheitä riskin arvioinnissa, etenkin kun otetaan huomioon säteilykenttien ulkopuoliset tilavuudet. Sironneen fotonin- ja neutronisäteilyn ja fotonien vuotosäteilyn aiheuttaman annoksen arviointi perustui kahden mittauspisteen käyttämiseen ja oletukseen sironnan tasaisesta jakautumisesta. Menetelmä on karkea ja antaa epätarkkoja arvioita sekundaarisen säteilyn aiheuttamasta annoksesta.

### TT-pakan ulkopuolisen alueen tilavuuden arviointi

Potilaan TT-pakan ulkopuolisen alueen tilavuuden määrittäminen potilaan massan ja kudoksen ominaispainon avulla tuo OED:n laskentaan oman virheensä, jonka suuruuteen vaikuttaa virhe potilaan massan arvioimisessa ja kudosten ominaispainon poikkeavuus käytetystä vakioarvosta. Kudosten ominaispaino vaihtelee kudokohtaisesti ja potilaan sukupuolen ja iän mukaan. Laskuissa käytettiin aikuisen referenssimiehen kokokehon ominaispainoa 1,07 kg/1000 cm<sup>3</sup>. Aikuisen referenssinäisen ominaispaino on 1,04 kg/1000 cm<sup>3</sup> ja vastasyntyneillä ominaispaino on luokkaa 1,02 kg/1000 cm<sup>3</sup>. Aikuisten arvot muuttuvat iän lisääntyessä [61]. Lapsi- ja naispotilaille tulisi käyttää mainittuja sukupuolta ja ikää vastaavia referenssiarvoja syntyvän virheen eliminoimiseksi. Yksilökohtaisesta vaihtelusta johtuen todelliset arvot poikkeavat kuitenkin aina jonkin verran referenssiarvoista.



### **Annossuunnittelujärjestelmän annoslaskennan virhe**

Esimerkkilaskujen tuloksien perusteella valtaosa syöpäriskistä on peräisin suuren annoksen alueelta, josta dosimetrinen tieto laskettiin Varianin Eclipse-annossuunnitteluohjelmistolla. Taannoisessa artikkelissa tutkittiin annoslaskennan tarkkuutta säteilykenttien reunojen ulkopuolisilla alueilla vertaamalla Eclipsen laskemia annoksia lämpöloistedosimetreilla mitattuihin annoksiin eri etäisyyksillä säteilykentän reunoista. Tutkimuksessa havaittiin, että annossuunnitteluohjelmisto aliarvioi annosta keskimäärin 40 % tutkituissa pisteissä kentän ulkopuolella. Pisteiden etäisyyden kasvaessa kentän reunaan nähden annosero kasvoi jopa 55 % [69]. Näiden tuloksien valossa on selvää, että säteilykenttien ulkopuolisten alueiden tarkkoja annosjakaumatietoja vaativissa sekundaarisyvän riskiarvioissa annoslaskennan aiheuttama virhe tulisi ottaa huomioon. Absoluuttisia riskiarvioita varten säteilykenttien ulkopuolinen annos tulisi määrittää annosmittauksin tai Monte Carlo-mallinnuksin. Eri tekniikoiden välistä riskisuhdetta laskeessa annossuunnitteluohjelmiston virheen merkitys lienee pienempi, sillä kentän ulkopuolisten alueiden matalilla annosalueilla lineaarisen annosvasteen vallitessa virheellinen annostieto kumoutuu ainakin osittain riskien välisessä verrannossa.

## 9 Päätelmät

### Deterministiset haittavaikutukset

Työssä tarkasteltiin säteilybiologisten riskimallien soveltamista sädehoidon determinististen ja stokastisten haittavaikutusten riskin arvioimisessa. Ensiksi tutkittiin kuinka eturauhassyövän sädehoidon aiheuttamat vähemmällä huomiolla jäävät deterministiset myöhäishaitat suhtautuivat olemassa oleviin riskimalleihin yleisimmin mallinnetuista oireista ja toiseksi määritettiin kirjallisuuden perusteella riskimalli sädehoidon aiheuttamalle sekundaarisyövän riskille. Tutkitut oireet eturauhassyövän sädehoidossa olivat äkillinen ulostamistarve, ulostamistiheys ja peräaukon ärtymys/kipu. Näihin liittyvä ilmaantuvuus esitettiin riskielinten annosjakaumasta lasketun EUD:n funktiona, jolloin esiintyvyyttä voitiin verrata teoreettisiin riskiennustuksiin. Koska tutkittuja oireita vastaavaa mallia ei ole kehitetty, verrattiin havaintoja peräsuolen myöhäisverenvuodon (haitta-aste  $\geq 2$ ) ja ulosteen pidätyskyvyttömyyden teoreettisiin riskeihin. Työssä käytetty kliininen aineisto oli kuitenkin niin pieni oireellisiksi katsottujen (käytetyn kriteeristön mukaan haitta-aste 3-4) potilaiden osalta, että havaitulla ilmaantuvuus-EUD-suhteella ei ole tilastollista merkitystä ja tulokset täytyi ajatella yksittäistapauksina. Äkillisen ulostamistarpeen oireen suhteen aineistovalinnassa tapahtui myös valikoitumisvirhe, jolloin havaittu ilmaantuvuuden ja annoksen suhde ei vastannut todellista sädehoidosta aiheutunutta ilmaantuvuutta. Ulostamistiheyden suhteen edellä kuvailtua tarkastelua ei edes tehty, sillä aineistosta ei löytynyt oireellisiksi katsottuja potilaita. Tutkituissa oireissa heikon aineiston vuoksi tarkastelu teoriaan jäi virhearvioineen kvalitatiiviseksi eikä merkittäviä johtopäätöksiä havaitun ilmaantuvuuden ja teoreettisten ennustusten välillä pystytty tekemään.

Suoliston myöhäishaittavaikutuksista eniten on tutkittu peräsuoliverenvuotoa, jonka annosvasteesta on kertynyt paljon tutkittua tietoa. Myös lievempänä pidetyt suolistohaittavaikutukset vaikuttavat merkittävästikin potilaan elämänlaatuun, jolloin niiden huomioimiselle sädehoidon suunnittelussa on olemassa tarve. Kuitenkaan esimerkiksi peräaukon kanavan annosjakaumaan ei käytännössä kiinnitetä huomiota eturauhassyövän sädehoidon annossuunnittelussa, vaikka kirjallisuudessa on havaintoja tiettyjen haittavaikutusten liittymisestä juuri peräaukon kanavan alueen saamaan

annokseen [14, 21, 86]. Erityyppisten lievempien haittavaikutusten annosvasteen selvittäminen peräaukon kanavan alueelle olisi askel eteenpäin haittojen riskin pienentämisessä. Eturauhassyövän sädehoidon tulevaisuuden näkymissä siintää tällä hetkellä hypofraktiointi, joka on seurausta siitä, että eturauhassyövän säteilyherkkyyttä kuvaava  $\alpha/\beta$ -arvon on havaittu olevan samaa luokkaa, tai jopa pienempi kuin normaalikudoksen myöhäishaittoja kuvaava  $\alpha/\beta$ -arvo. Hypofraktioinnissa annetaan suurempia kerta-annoksia kuin 2 Gy ja harvemmin kuin 5 kertaa viikossa [4]. Suuret kertafraktiot ovat haitallisia syöpäkasvaimen lisäksi myös normaalikudosten myöhäishaittavaikutusten kannalta. Kirjallisuudessa määritetyt normaalikudosten haittavaikutuksiin liittyvät toleranssiannokset perustuvat standardifraktioituun sädehoitoon, jonka biologinen vaikutus poikkeaa hypofraktioinnista. Tällöin ne eivät suoraan sovellu riskin arvioimiseen hypofraktioinnissa ja jos hypofraktioinnista tulee käytäntö, tulee erilaisille normaalikudosten haittavaikutuksille määrittää hypofraktiointia vastaava annosvaste ja annosrajoitteet annossuunnittelun optimointia varten.

Säteilybiologisia riskimalleja hyväksi käyttäen voidaan sädehoidon annossuunnitelmia optimoida biologisesta näkökulmasta ajatellen. Biologinen optimointi tuo arvokasta lisätietoa, jonka avulla on teoriassa mahdollista parantaa hoidon tehoa pahentamatta normaalikudosten haittavaikutuksia. Jos potilaiden eri kudosten sädeherkkyys pystyttäisiin selvittämään nopeasti ja tarkasti, voitaisiin säteilybiologisia laskentamalleja hyödyntäen optimoida entistä tarkempia, potilaskohtaisesti määrättyjä sädehoitoja. Säteilybiologisia riskimalleja on jossain määrin jo implementoitu kaupallisiin annossuunnitteluohjelmistoihin, mutta annossuunnitelmien optimointi ei voi mallien tarkemman validoinnin puutteessa vielä perustua pelkästään niihin. Käytännössä riskimallien antamiin absoluuttisiin riskiarvioihin sisältyvien suurten epävarmuuksien vuoksi riskimallien käyttö rajoittuu lähinnä eri annossuunnitelmien suhteelliseen vertailuun, jolloin osa malliin sisältyvistä virhetekijöistä kumoutuu. Silloinkin riskimallien käyttämisessä kliinisen päätöksenteon apuvälineenä tulisi noudattaa erityisen suurta varovaisuutta.

### **Sädehoidon aiheuttama syöpäriski**

Työn toisessa osassa selvitettiin kirjallisuudessa sädehoidon aiheuttaman sekundaarisen (kiinteän) syöpäkasvaimen riskin arvioimiseen käytettyjä menetelmiä ja tutkittiin niiden

soveltuvuutta riskin arvioimisessa kliinisissä tilanteissa. Työssä valittiin ja valjastettiin käyttöön riskimalli, jonka avulla arvioitiin sädehoidon aiheuttamaa sekundaarisen syövän riskiä käytännön kliinisissä tilanteissa. Työssä päädyttiin absoluuttisen ylimääräriskin antavaan riskimalliin, jossa huomioidaan säteilyn epätasainen annosjakauma ja joka ottaa huomioon potilaan iän ja sukupuolen vaikutuksen riskin laskemisessa. Epätasainen annosjakauma täytyy huomioida, koska kiinteiden syöpien annosvaste on epälineaarinen suurilla, sädehoidossa tavattavilla annostasoilla. Epätasainen jakauma huomioidaan laskemalla tilavuusalkioilla painotettu keskiarvo, ns. OED, annosvasteella korjatuista kohteen tilavuusalkioita vastaavista homogeenisistä annoksista, jotka saatiin annosjakautamaa kuvaavasta DVH:sta TT-pakan alueelta ja karkeahkoin arvioin sen ulkopuolelta. Sekundaarisyövän riski on suoraan verrannollinen annosjakautamaa kuvaavaan OED:hen. Työssä valittiin käytettäväksi pienillä annoksilla lineaarista, mutta suuremmilla annoksilla tasaantuvaa annosvastemallia, jonka arvioitiin antavan maksimi- ja minimiriskiarviot antavia lineaarista tai lineaaris-eksponentiaalista annosvastemallia realistisemmän arvion sekundaarisen syövän riskistä ja jolle löytyy kirjallisuudesta tukevia perusteluita [25, 47, 50, 51].

Riskimallia testattiin laskemalla riskiarvioita muutamissa sädehoidon esimerkkitapauksissa: eturauhassyövän eri sädehoitotekniikoissa, säästävästi leikatun rinnan adjuvanttisädehoidossa ja lapsen kraniospinaalisessa sädehoidossa. Sekundaarisyövän riskistä ollaan kiinnostuneita etenkin kraniospinaalisessa sädehoidossa, jossa potilas altistuu suurille säteilyannoksille ja potilaat ovat usein hyvin nuoria, joille säteilystä aiheutuva syöpäriski on aikuisia korkeampi. Riskiarviot laskettiin koko kehon annosjakautaman perusteella ja laskelmissa hyödynnettiin annossuunnitelmissa laskettuja DVH-tietoja, sekä kirjallisuuden arvioita sekundaarisen säteilyn suuruudesta. Riskimallin parametrit otettiin kirjallisuudesta. Absoluuttisena riskiarviona käytettiin elinikäisriskiä, LAR:a, jossa riski laskettiin kumulatiivisesti hyödyntäen väestön elossaolo- ja kuolleisuustaulukoita. Lasketut absoluuttiset riskiarviot eri tapauksissa vaikuttivat loogisilta toisiinsa nähden: selkeästi suurin riski esimerkeissä syntyi kraniospinaalisessa sädehoidossa. Absoluuttisiin riskiarvioihin sisältyy yleisesti hyvin suuret virheet (suuruusluokka kymmeniä prosentteja), sillä riskimallit perustuvat toistaiseksi hyvin pieneen määrään havaintoja, eikä syövän annosvastetta suurilla annoksilla tunneta vielä tarkasti. Koska myös kunnollista, säteilyn annosjakautamat tarkasti huomioivaa ilmaantuvuusaineistoa sädehoidon aiheuttamista sekundaarisista syövästä ei ole saatavilla,

ei tarkkaa vertailua laskettujen arvioiden ja todellisuuden välillä voitu tehdä. Absoluuttisten riskiarvioiden todenperäisyydestä voidaan sanoa vain, että niiden suuruusluokka oli samaa tasoa kuin käytännössä on havaittu.

Absoluuttisen riskin arvioimisen lisäksi työssä arvioitiin eri tekijöiden vaikutusta riskin muodostumiseen. Merkille pantavin huomio oli ehkäpä se, että valtaosa riskistä muodostui korkean annoksen alueelta sekundaarisen säteilyn ollessa huomattavasti matalampi. Toisaalta käytetyssä menetelmässä sekundaarisen säteilyn aiheuttaman annoksen arvioinnissa on suuria epätarkkuuksia, etenkin suurilla energioilla, joilla neutronituotto täytyy ottaa huomioon. Kirjallisuudessa on yleensä keskitytty primaarisäteilykenttien ulkopuolisten alueiden riskiin, joka muodostuu sekundaarisesta säteilystä. Syy tähän löytyy epävarmasta annosvasteesta suurilla annoksilla. Keskittymällä säteilykenttien ulkopuolisiin alueisiin unohdetaan kuitenkin riskiin eniten vaikuttava annosalue. Tällöin ei myöskään voida sanoa, onko säteilykenttien ulkopuolella pienimmän riskin aiheuttava menetelmä paras menetelmä, kun primaarisäteilyn aiheuttama riski otetaan huomioon.

Käytännössä riskiarvioiden suuren virheen vuoksi mallin antamia absoluuttisia riskiarvioita täytyy arvioida varovaisesti, eikä niitä voida vielä käyttää annossuunnitelman valintakriteerinä. Jos kuitenkin halutaan saada tietoa eri menetelmien aiheuttamista syöpäriskeistä, olisi absoluuttisia riskiarvioita suositeltavampaa käyttää vertailussa riskiarvioiden suhdetta. Riskisuhdetta laskiessa osa virhetekijöistä kumoutuu ja dosimetrinen tietojen tarkkuuden parantuessa menetelmän voidaan olettaa antavan kohtalaisen luotettavan kuvan menetelmien välisistä suhteellisista riskeistä. Kirjallisuudessa on myös havaittu, että riskisuhdetta laskettaessa annosvastemallin merkitys ei ole niin suuri kuin absoluuttisen virheen arvioimisessa [73].

Sädehoitomenetelmien kehittyessä päästään parempiin hoitotuloksiin, jolloin potilaiden odotettavissa oleva elinaika hoidon jälkeen kasvaa. Tällöin hoidosta mahdollisesti aiheutuvalle syövälle jää aikaa kehittyä ja ilmentyä. Tällöin myös sekundaarisen syövän riskin arviointi tulee entistä merkityksellisemmäksi ja päteville riskin mallinnusmenetelmille on tarvetta. Merkittävä haaste on syövän annosvasteen selvittäminen korkeilla annoksilla. Tämä vaatii syöpäriskin stokastisen luonteen ja sekundaaristen syöpien pienen määrän vuoksi hyvin laajaa havaintoaineistoa, joka vaatisi sädehoidettujen potilaiden pitkää seurantaa, sairaaloiden ja syöpärekisterien yhteistyötä ja

yhteneviä menetelmiä tietojen kirjaamisessa. Aineiston tulisi ideaalisesti koostua sädehoidetuista potilaista, joiden saamat annosjakaumat ja muu sädehoidon teknistä toteutusta koskeva tieto tunnetaan tarkasti. Annosjakauman määrittäminen on jo kohtalaisen tarkkaa, mutta parannettavan varaa on etenkin neutroniannoksen määrittämisessä. Monte Carlo-menetelmien yleistyessä ja tietokoneiden laskentatehon kasvaessa tarkka annoslaskenta myös neutronien suhteen tulee olemaan käsillä.

Vaikka riskimalli pystyttäisiinkin rakentamaan vakuuttavan ilmaantuvuusaineiston perusteella, tulee riskin mallinnuksessa vastaan determinististen hättävien vaikutusten mallintamisesta tutut yksilökohtaiset muuttujat, kuten yksilökohtainen herkkyys säteilyn aiheuttamille hättävien vaikutuksille. Vaikka determinististen hättävien vaikutusten kliininen ilmaantuvuus on moninkertainen sekundaarisyyöpien ilmaantuvuuteen nähden, ei niidenkään säteilybiologisessa riskimallintamisessa ole päästy kliinisen päätöksenteon vaatimaan tarkkuuteen. Koska sädehoidon aiheuttama syöpäriski on kuitenkin kasvava huolenaihe, tulee riskimalleja edelleen kehittää. Toistaiseksi ne pysyvät vielä tutkijoiden työvälineinä.

## Kirjallisuus

- [1] E. B. Podgorsak (toim.), *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, IAEA, Vienna, 2005
- [2] W. Paile (toim.), *Säteily- ja ydinturvallisuus 4: Säteilyn terveysvaikutukset*, Säteilyturvakeskus, Karisto Oy:n kirjapaino, Hämeenlinna, 2002
- [3] M. Joiner, A. van der Kogel (toim.), *Basic Clinical Radiobiology – Fourth Edition*, Hodder Arnold, London UK, 2009
- [4] T. Lahtinen, L. R. Holsti (toim.), *Kliininen säteilybiologia*, Kustannus Oy Duodecim, Vammalan Kirjapaino Oy, Vammala 1997
- [5] D. J. Brenner, E. J. Hall, *Fractionation and protraction for radiotherapy of prostate carcinoma*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43: 1095-1101
- [6] Merja Korpela, *Eturauhassyövän sädehoidon haittavaikutukset*, 6.8.2007, www-dokumentti, Kustannus Oy Duodecim, 2008,  
[http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p\\_artikkeli=nix00972](http://www.terveyskirjasto.fi/terveyskirjasto/tk.koti?p_artikkeli=nix00972)  
[viitattu 29.5.2011]
- [7] 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 1995; 31:1341-1346
- [8] J-J. Pavy, J. Denekamp, J. Letschert, B. Littbrand, F. Momex, J. Bernier, D. Gonzales-Gonzales, J-C. Horiot, M. Bolla, H. Bartelink, *EORTC Late Effects Working Group. Late effects toxicity scoring: the SOMA scale*, Radiother Oncol 1995; 35: 11-15
- [9] *LENT SOMA scales for all anatomic sites*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 1995; 30:1049-1091
- [10] J. M. Michalski, H. Gay, A. Jackson, S. L. Tucker, J. O. Deasy, *Radiation dose-volume effects in radiation-induced rectal injury*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 76: S123-S129
- [11] *Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events, version 3.0*. Washington, DC: Division of Cancer Treatment and Diagnosis, National Cancer Institute, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services; 2006.
- [12] 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)*, Radiother Oncol 2004; 73: 21-32

- [13] T. Rancati, G. Fellin, C. Fiorino, R. Valdagni, C. Bianchi, L. Menegotti, M. Baccolini, M. Pasquino, M. Mapelli, V. Vavassori, *Late rectal bleeding in prostate cancer high-dose 3DCRT: Testing the predictive power of best fitted NTCP parameters*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66: S337
- [14] S. T. H. Peeters, M. S. Hoogeman, W. D. Heemsbergen, A. A. M. Hart, P. C. M. Koper, J. V. Lebesque, *Rectal bleeding, fecal incontinence, and high stool frequency after conformal radiotherapy for prostate cancer: normal tissue complication probability modeling*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 66: 11-19
- [15] M. Söhn, Di Yan, J. Liang, E. Meldolesi, C. Vargas, M. Alber, *Incidence of late rectal bleeding in high-dose conformal radiotherapy of prostate cancer using equivalent uniform dose-based and dose-volume-based normal tissue probability models*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67: 1066-1073
- [16] S. L. Tucker, L. Dong, W. R. Bosch, J. Michalski, K. Winter, R. Mohan, J. A. Purdy, D. Kuban, A. K. Lee, M. R. Cheung, H. D. Thames, J. D. Cox, *Late rectal toxicity on RTOG 94-06: analysis using a mixture Lyman model*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 78: 1253-1260
- [17] S. L. Tucker, L. Dong, W. R. Bosch, J. Michalski, K. Winter, A. K. Lee, M. R. Cheung, D. Kuban, J. D. Cox, R. Mohan, *Fit of a generalized Lyman normal-tissue complication probability (NTCP) model to grade  $\geq 2$  late rectal toxicity data from patients treated on protocol RTOG 94-06*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 69: S8
- [18] R. Cheung, S. L. Tucker, Jin-Song Ye, L. Dong, H. Liu, E. Huang, R. Mohan, D. Kuban, *Characterization of rectal normal tissue complication probability after high-dose external beam radiotherapy for prostate cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 1513-1519
- [19] S. T. H. Peeters, W. D. Heemsbergen, W. L. J. van Putten, A. Slot, H. Tabak, J. W. Mens, J. V. Lebesque, P. C. M. Koper, *Acute and late complications after radiotherapy for prostate cancer: results of a multicenter randomized trial comparing 68 Gy to 78 Gy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 1019-1034
- [20] S. T. H. Peeters, J. V. Lebesque, W. D. Heemsbergen, W. L. J. van Putten, A. Slot, M. F. H. Dielwart, P. C. M. Koper, *Localized volume effects for late rectal and anal toxicity after radiotherapy for prostate cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 1151-1161
- [21] P. Mavroidis, M. al-Abany, Á. R. Helgason, A-K. Ågren Cronqvist, P. Wersäll, H. Lind, E. Qvanta, K. Theodorou, C. Kappas, B. K. Lind, G. Steineck, A. Brahme, *Dose-response relations for anal sphincter regarding fecal leakage and blood or phlegm in stools after radiotherapy for prostate cancer. Radiobiological study of 65 consecutive patients*, Strahlenther Onkol 2005; 181: 293-306
- [22] X. G. Xu, B. Bednarz, H. Paganetti, *A review of dosimetry studies on external-beam radiation treatment with respect to second cancer induction*, Phys Med Biol 2008; 53: R193-R241



- [23] W. G. Cahan, H. Q. Woodard, N. L. Higonbotham, F. W. Stewart, B. L. Coley, *Sarcoma arising in irradiated bone: report of eleven cases*, *Cancer* 1948; 1: 3-29
- [24] M. Tubiana, *Can we reduce the incidence of second primary malignancies occurring after radiotherapy? A critical review*, *Radiother Oncol* 2009; 91: 4-15
- [25] E. J. Hall, C-S. Wu, *Radiation-induced second cancers: the impact of 3D-CRT and IMRT*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 83-88
- [26] D. J. Brenner, R. E. Curtis, E. J. Hall, E. Ron, *Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery*, *Cancer* 2000; 88: 398-406
- [27] J. D. Boice Jr., N. E. Day, A. Andersen, L. A. Brinton, R. Brown, N. W. Choi, E. A. Clarke, M. P. Coleman, R. E. Curtis, J. T. Flannery, et al., *Second cancers following radiation treatment for cervical cancer. An international collaboration among cancer registries*, *J Natl Cancer Inst* 1985; 74: 955-975
- [28] 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* 1991; 21: 123-135
- [29] 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* 1991; 21: 109-122
- [30] J. T. Lyman, *Complication probability as assessed from dose-volume histograms*, *Radiat Res* 1985; 104: S13-S19
- [31] 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* 1991; 21: 137-146
- [32] A. Niemierko, *Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose*, *Med Phys* 1997; 24: 103-110
- [33] G. Luxton, P. J. Keall, C. R. King, *A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD)*, *Phys Med Biol* 2008; 53: 23-26
- [34] T. E. Wheldon, C. Deehan, E. G. Wheldon, A. Barrett, *The linear-quadratic transformation of dose-volume histograms in fractionated radiotherapy*, *Radiother Oncol* 1998; 46 :285-295
- [35] M. Stovall, C. R. Blackwell, J. Cundiff, D. H. Novack, J. R. Palta, L. K. Wagner, E. W. Webster, R. J. Shalek, *Fetal dose from radiotherapy with photon beams: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 36*, *Med Phys* 1995; 22: 63-82
- [36] S. F. Kry, R. M. Howell, M. Salehpour, D. S. Followill, *Neutron spectra and dose equivalents calculated in tissue for high-energy radiation therapy*, *Med Phys* 2009; 36: 1244-1250

- [37] BEIR VII, 2006, Biological Effects of Ionizing Radiation Committee, *Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation*, National Research council, National Academy of Science, Washington, DC, 2006
- [38] D. L. Preston, E. Ron, S. Tokuoka, S. Funamoto, N. Nishi, M. Soda, K. Mabuchi, K. Kodama, *Solid cancer incidence in atomic bomb survivors: 1958-1998*, *Radiat Res* 2007; 168: 1-64
- [39] UNSCEAR (2000), Report to the general assembly, sources and effects of ionizing radiation, Volume II: Effects, Annex I: *Epidemiological evaluation of radiation induced cancer*, [http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000\\_2.html](http://www.unscear.org/unscear/en/publications/2000_2.html), [viitattu 30.5.2011]
- [40] B. Bednarz, B. Athar, X. G. Xu, *A comparative study on the risk of second primary cancers in out-of-field organs associated with radiotherapy of localized prostate carcinoma using Monte Carlo-based accelerator and patient models*, *Med Phys* 2010; 37: 1987-1994
- [41] U. Schneider, D. Zwahlen, D. Ross, B. Kaiser-Hotz, *Estimation of radiation-induced cancer from three-dimensional dose distributions: concept of organ equivalent dose*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 1510-1515
- [42] E. J. Hall, *Intensity-modulated radiation therapy, protons, and the risk of second cancers*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 1-7
- [43] E. J. Hall, *Radiobiology for the radiologist – fourth edition*, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia USA, 1994
- [44] A. Daşu, I. Toma- Daşu, J. Olofsson, M. Karlsson, *The use of risk estimation models for the induction of secondary cancers following radiotherapy*, *Acta Oncol*, 2005; 44: 339-347
- [45] R. Takam, E. Bezak, E. E. Yeoh, *Risk of second primary cancer following prostate cancer radiotherapy: DVH analysis using the competitive risk model*, *Phys Med Biol* 2009; 54: 611-625
- [46] UNSCEAR 1993 report, Sources and effects of ionizing radiation, Annex F: *Influence of dose and dose rate on stochastic effects of radiation*, Report to the General Assembly, with Scientific Annexes, <http://www.unscear.org/unscear/en/publications/1993.html>, [viitattu 30.5.2011]
- [47] R. K. Sachs, D. J. Brenner, *Solid tumor risks after high doses of ionizing radiation*, *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 13040-13045
- [48] A. Daşu, I. Toma- Daşu, *Dose-effect models for risk - relationship to cell survival parameters*, *Acta Oncol* 2005; 44: 829-835
- [49] R. H. Davis, *Production and killing of second cancer precursor cells in radiation therapy*, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 916

- [50] U. Schneider, B. Kaser-Hotz, *Radiation risk estimates after radiotherapy: application of the organ equivalent dose concept to plateau dose-response relationships*, Radiat Environ Biophys 2005; 44: 235-239
- [51] U. Schneider, L. Walsh, *Cancer risk estimates from the combined Japanese a-bomb and Hodgkin cohorts for doses relevant to radiotherapy*, Radiat Environ Biophys 2008; 47: 253-263
- [52] U. Schneider, A. Lomax, B. Timmermann, *Second cancers in children treated with modern radiotherapy techniques*, Radiother Oncol 2008; 89: 135-140
- [53] U. Schneider, A. Lomax, J. Besserer, P. Pömler, N. Lombriser, B. Kaser-Hotz, *The impact of dose escalation on secondary cancer risk after radiotherapy of prostate*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68: 892-897
- [54] U. Schneider, A. Lomax, P. Pömler, J. Besserer, D. Ross, N. Lombriser, B. Kaser-Hotz, *The impact of IMRT and proton radiotherapy on secondary cancer incidence*, Strahlther Onkol 2006; 182: 647-652
- [55] D. Zwahlen, J. D. Ruben, P. Jones, F. Gagliardi, J. L. Millar, U. Schneider, *Effect of intensity-modulated pelvic radiotherapy on second cancer risk in the postoperative treatment of endometrial and cervical cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74: 539-545
- [56] Myonggeun Yoon, Sung Hwan Ahn, Jinsung Kim, Dong Ho Shin, Sung Yong Park, Se Byeong Lee, Kyung Hwan Shin, Kwan Ho Cho, *Radiation-induced cancers from modern radiotherapy techniques: intensity-modulated radiotherapy versus proton therapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77: 1477-1485
- [57] L. Walsh, W. Rühm, A. M. Kellerer, *Cancer risk estimates for gamma-rays with regard to organ-specific doses. Part I: All solid cancers combined*, Radiat Environ Biophys 2004; 43: 145-151
- [58] L. Walsh, W. Rühm, A. M. Kellerer, *Cancer risk estimates for gamma-rays with regard to organ-specific doses. Part II: Site-specific solid cancers*, Radiat Environ Biophys 2004; 43: 225-231
- [59] M. Vaeth, D. A. Pierce, *Calculating excess lifetime risks in relative risk models*, Environ Health Perspect 1990; 87: 83-94
- [60] A. M. Kellerer, E. A. Nekolla, L. Walsh, *On the conversion of solid cancer excess risk into lifetime attributable risk*, Radiat Environ Biophys 2001; 40: 249-257
- [61] ICRP Publication 23, *Report on the task group on reference man*, Pergamon Press, London 1975
- [62] F. D'Errico, M. Luszik-Bhadra, R. Nath, B. R. L. Siebert, U. Wolf, *Depth dose-equivalent and effective energies of photoneutrons generated by 6-18 MV X-ray beams for radiotherapy*, Health Phys 2001; 80: 4-11

- [63] Suomen virallinen tilasto (SVT): Kuolleet [verkkojulkaisu]. ISSN=1798-2529. Helsinki: Tilastokeskus, <http://tilastokeskus.fi/til/kuol/tau.html>, [viitattu 30.5.2011]
- [64] P. Ghadjar, J. Vock, D. Vetterli, P. Manser, R. Bigler, J. Tille, A. Madlung, F. Behrensmeier, R. Mini, D. M. Aebersold, *Acute and late toxicity in prostate cancer patients treated by dose escalated intensity modulated radiation therapy and organ tracking*, Radiation Oncology 2008; 3: 35
- [65] Y. Maeda, M. Høyer, L. Lundby, C. Norton, *Faecal incontinence following radiotherapy for prostate cancer: A systematic review*, Radiother Oncol 2011; 98: 145-153
- [66] W. D. Heemsbergen, M. S. Hoogeman, G. A. M. Hart, J. V. Lebesque, P. C. M. Koper, *Gastrointestinal toxicity and its relation to dose distributions in the anorectal region of prostate cancer patients treated with radiotherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61: 1011-1018
- [67] C. Fiorino, G. Fellin, T. Rancati, V. Vavassori, C. Bianchi, V. C. Borca, G. Girelli, M. Mapelli, L. Menegotti, S. Nava, R. Valdagni, *Clinical and dosimetric predictors of late rectal syndrome after 3D-CRT for localized prostate cancer: preliminary results of a multicenter prospective study*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008; 70: 1130-1137
- [68] G. Fellin, C. Fiorino, T. Rancati, V. Vavassori, M. Baccolini, C. Bianchi, E. Cagna, P. Gabriele, F. Mauro, L. Menegotti, A. F. Monti, M. Stasi, R. Valdagni, *Clinical and dosimetric predictors of late rectal toxicity after conformal radiation for localized prostate cancer: Results of a large multicenter observational study*, Radiother Oncol 2009; 93: 197-202
- [69] R. M. Howell, S. B. Scarborough, S. F. Kry, D. Z. Yaldo, *Accuracy of out-of-field dose calculations by a commercial treatment planning system*, Phys Med Biol 2010; 55: 6999-7008
- [70] N. S. Anderson, J. B. Yu, R. E. Peschel, R. H. Decker, *A significant decrease in rectal volume and diameter during prostate IMRT*, Radiother Oncol 2011; 98: 187-191
- [71] SEER Cancer statistics review, 1975-2007, [verkkojulkaisu], [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2007/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/), [viitattu 30.5.2011]
- [72] S. F. Kry, M. Salehpour, U. Titt, R. A. White, M. Stovall, D. Followill, *Monte Carlo study shows no significant difference in second cancer risk between 6- and 18-MV intensity-modulated radiation therapy*, Radiother Oncol 2009; 91: 132-137
- [73] J. D. Fontenot, A. K. Lee, W. D. Newhauser, *Risk of secondary malignant neoplasms from proton therapy and intensity-modulated X-ray therapy for early-stage prostate cancer*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 74: 616-622
- [74] W. D. Newhauser, J. D. Fontenot, A. Mahajan, D. Kornguth, M. Stovall, Y. Zheng, P. J. Taddei, D. Mirkovic, R. Mohan, J. D. Cox, S. Woo, *The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal irradiation*, Phys Med Biol 2009; 54: 2277-2291

- [75] H. Joensuu, M. Kouri, A. Ojala, M. Tenhunen, L. Teppo (toim.), *Klininen Sädehoito*, Kustannus Oy Duodecim, Helsinki 2002
- [76] M. Yoon, D. H. Shin, J. Kim, J. W. Kim, D. W. Kim, S. Y. Park, S. B. Lee, J. Y. Kim, H. J. Park, B. K. Park, S. H. Shin, *Craniospinal irradiation techniques: a dosimetric comparison of proton beams with standard and advanced photon radiotherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010 Oct 5. [Epub ahead of print]
- [77] R. Miralbell, A. Lomax, L. Cella, U. Schneider, *Potential reduction of the incidence of radiation-induced second cancers by using proton beams in the treatment of pediatric tumors*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54: 824-829
- [78] B. S. Athar, H. Paganetti, *Comparison of second cancer risk due to out-of-field doses from 6-MV IMRT and proton therapy based on 6 pediatric patient treatment plans*, Radiother Oncol 2011; 98: 87-92
- [79] S. Johansen, T. Danielsen, D. R. Olsen, *Estimated risk for secondary cancer in the contra-lateral breast following radiation therapy of breast cancer*, Acta Oncol 2008; 47: 391-396
- [80] X. Gao, S. G. Fischer, B. Emami, *Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population based study*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56: 1038-1045
- [81] Y. M. Kirova, L. Gambotti, Y. De Rycke, J. R. Vilcoq, B. Asselain, A. Fourquet, *Risk of second malignancies after adjuvant radiotherapy for breast cancer: a large-scale, single-institution review*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68: 359-363
- [82] S. F. Kry, M. Salehpour, D. S. Followill, M. Stovall, D. A. Kuban, R. A. White, I. I. Rosen, *The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 1195-1203
- [83] Y. M. Kirova, J. R. Vilcoq, B. Asselain, X. Sastre-Garau, A. Fourquet, *Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma. A large-scale single-institution review*, Cancer 2005; 104: 856-863
- [84] S. F. Kry, D. S. Followill, R. A. White, M. Stovall, D. A. Kuban, M. Salehpour, *Uncertainty of calculated risk estimates for secondary malignancies after radiotherapy*, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 68: 1265-1271
- [85] J. D. Fontenot, C. Bloch, D. Followill, U. Titt, *Estimate of the uncertainties in the relative risk of secondary malignant neoplasms following proton therapy and intensity-modulated photon therapy*, Phys Med Biol 2010; 55: 6987-6998
- [86] P. C. Koper, P. Jansen, W. van Putten, M. van Os, A. J. Wijnmaalen, J. V. Lebesque, P. C. Levendag, *Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial*, Radiother Oncol 2004; 73: 1-9