

TALLINNA TEHNIKAÜLIKOOL

Infotehnoloogia teaduskond

Tervisetehnoloogiate instituut

Kätlin Tiigi 153233YADM

**HINGAMISEGA KOHANDATUD
KIIRITUSRAVI RINNA- JA KOPSUVÄHI
NÄITEL**

Magistritöö

Juhendaja: Eduard Gerškevitš

PhD

Kaasjuhendaja: Jaanus Lass

PhD

Tallinn 2017

Autorideklaratsioon

Kinnitan, et olen koostanud antud lõputöö iseseisvalt ning seda ei ole kellegi teise poolt varem kaitsmisele esitatud. Kõik töö koostamisel kasutatud teiste autorite tööd, olulised seisukohad, kirjandusallikatest ja mujalt pärinevad andmed on antud töös viidatud.

Autor: Kätlin Tiigi

22.05.2017

Annotatsioon

Antud töö käsitleb hingamisega kohandatud kiiritusravi rinna- ja kopsuvähi näitel. Töö üheks eesmärgiks on anda ülevaade prospektiivsest hingamisega kohandatud kiiritusravist hinge kinnihoidmise (DIBH) tehnikaga ja uurida südame kiirusdooside erinevust tavalise ja hingamisega kohandatud kiiritusravi korral DIBH tehnikaga 10 Eesti patsiendi näitel. Uurimine näitas, et südamedoos väheneb keskmiselt 2,4 korda, kui kasutada DIBH tehnikat ($p=0,04$) tänu millele väheneb risk hilistüsistuste, eelkõige kardiotoksilisuse, avaldumiseks.

Töö teiseks eesmärgiks on anda ülevaade retrospektiivsest hingamisega kohandatud kiiritusravist ja 4-mõõtmelisest kompuutertomograafiast (4D KT) ning selle kasutamisest kopsukasvajate kiiritusravi planeerimisel ning uurida katseliselt kiiritusravi planeerimissüsteemi kuvatava doosi ja reaalselt mõõdetud doosi erinevust kasvaja erinevate liikumiste korral kasutades kahte erineva energia footonkiirgust. Reaalse doosi mõõtmised viidi läbi kahel erineval viisil, ioonkambriga ja filmdosimeetriaga. Katsed näitasid, et planeeritud ja reaalselt mõõdetud doos langesid kokku staatilise kasvaja asendi ja hingamisega kohandatud kiiritusravi korral, doosierinevus planeeritud ja reaalse doosi vahel oli vahemikus 1-4,2%. Doosierinevus oli kuni 14%, kui kasvaja liikus, aga liikumist ei arvestatud.

Lõputöö on kirjutatud eesti keeles ning sisaldab teksti 44 leheküljel, 2 peatükki, 33 joonist, 6 tabelit.

Abstract

Malignant tumors are one of the main reasons for mortality in the world – in 2012 there were 14,1 million new cancer cases in the world [3]. It is estimated that in 2030 there are 22,2 million new cancer cases in the world due to increasing life expectancy and population ageing [1]. Radiation therapy is one of the main therapies for cancer next to surgery, chemotherapy and biological therapy. It is estimated that in Europe 50% of cancer patients will need radiotherapy in their cancer treatment plan [2]. Therefore, it can be stated that the need for radiotherapy is increasing.

Radiotherapy treatment doses are typically large and could go up to 90 grays (Gy). In many cases the dose is divided into fractions. Typical fraction dose is 2 Gy. It is very important to position the patient and target the tumor correctly because the tumor is surrounded by normal tissues with known tolerance doses. This is challenging because many tumors and other tissues are not static and can move over time. Tumor movement can be divided to interfractional movement, which can be eliminated with correct positioning, patient monitoring (for example weight loss monitoring) and image guided radiation therapy (IGRT) and intrafractional movement, which is mainly caused by breathing, muscle movement and anatomical changes in the digestive system. Tumors most influenced by breathing are breast and lung tumors. Respiratory gated radiotherapy is one method which can be used to overcome the tumor movements influenced by breathing. Main purpose of this method is to spare critical organs and reduce their dose and/or determine tumor margins so precisely that there is no need to add a bigger margin to compensate for tumor movement.

Breast cancer has the highest incidence in women in Estonia and all over the world and the incidence is rising every year [3]. Possible treatment modalities for breast cancer are surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy and biological therapy. Chemotherapy and radiation therapy can increase the risk of heart disease and cause cardiac toxicity, which is dependent on the drug and breast side (left or right).

Radiotherapy can cause late toxicity such as constrictive pericarditis, arrhythmias, restrictive cardiomyopathy and can be particularly damaging for coronary arteries (mainly to left ascending coronary artery, LAD) [32]. Reducing the risk of late toxicity is essential due to long life expectancy of breast cancer patients. Respiratory gating is one of advanced breast radiotherapy technique [15] which can significantly reduce the dose to the heart. One example of prospective respiratory gated radiotherapy technique involves delivery of radiation during maximum deep inspiration breath hold (DIBH). Patient is going to CT scan and maximum level of breath hold is marked in respiratory gating system, which uses external surrogate marker to evaluate the breathing pattern while patient is on the CT table. Scan is acquired while patient is holding her/his breath and the breath hold stability is monitored by radiation therapy technologist. During DIBH heart can almost entirely be removed from the tangential treatment field.

Reduction of mean heart dose was studied in 10 left-side breast cancer patients. All patients underwent breast conserving surgery and were prescribed 50 Gy total dose in 25 fractions. Two computed tomography (CT) scans were taken to conduct DIBH radiation therapy, one with free breathing and one with deep inspiration breath hold. Heart and lung were defined as critical organs and planning target volume (PTV) was defined according to National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines [29]. Two different treatment plans were created for each patient, both using 3D Elekta CMS XiO 5.1 treatment planning system, one using free breathing and one using DIBH scan. Treatment plan with free breathing was created using approved plan for DIBH treatment planning, since all the patients received DIBH radiotherapy. Mean heart doses were compared. Both plans provided equally good coverage for the planned target volume (PTV) ($p=0,83$), respiratory gated radiotherapy reduced mean heart dose by 2.4 times ($p=0,04$).

In addition to breast cancer, lung cancer is also one of the main treatment site for radiation therapy. Data from National Institute of Health Development shows that every year there is about 700 primary lung cancer cases and 700 deaths due to lung cancer [4]. Lung cancer intrafractional movement is remarkable and largest in cranio-caudal direction due to breathing [28]. To compensate that, one possibility is to add bigger margins to the tumor, but that would increase the irradiation volume and therefore, higher toxicity can be present.

Another possibility is to use 4-dimensional computed tomography (4DCT). In addition to CT dataset, breathing pattern is also recorded. After patient scanning it is possible to observe the tumor motion and in treatment planning it is possible to plan at a certain breathing phase, for example irradiate the tumor in exhale phase. This is called retrospective respiratory gating because the irradiation phase is chosen after patient scanning. For retrospective respiratory gating the main purpose is to reduce tumor margins. In this paper the introduction is given about 4DCT planning of lung tumors and practical measurements are done to evaluate the dose differences with different tumor movement patterns. 6 different treatment plans were created with 2 different energies – plan with no tumor movement (static plan), plan with movement, where movement was not accounted for and plan with movement and using 4DCT and tumor was irradiated at exhale phase. This study was done on a phantom, which simulate the chest area with lung tumor inside. 6 and 15 MV photon energies were used. Measurements were done with ion chamber and with film dosimetry. In case of static plan and 4DCT exhale gated plan, planned dose in treatment planning system and actual measured dose on linear accelerator were very similar and maximum dose difference was 3%. In case of moving tumor when the movement was not accounted for, the dose difference was reaching 14%. This clearly shows the fact that the movement has to be taken into account and 4DCT method could be used for this.

To summarize, the radiation therapy is a high precision cancer therapy and moving tumors are creating a challenge. Breathing causes intrafractional motion and respiratory gated radiation therapy is a method to reduce the dose to organ at risk and/or reduce the margins to tumor therefore decreasing irradiation volume and toxicity. DIBH technique is good prospective respiratory gating method to reduce the radiation dose to heart while treating left side breast tumor and 4DCT with phase gated radiation therapy is a good retrospective respiratory gating method to reduce the lung tumor margins and deliver the dose precisely to a moving tumor.

Lühendite ja mõistete sõnastik

KT	kompuutertomograafia
4D	4 –mõõtmeline
4D KT	4-mõõtmeline kompuutertomograafia, kus lisaks patsiendi anatoomia salvestamisele, salvestatakse anatoomia muutust ajas
GTV	<i>gross tumor volume</i> , kasvaja makroskoopiline, nähtav maht
CTV	<i>clinical target volume</i> , kliiniline sihtmaht, mis lisaks GTV-le hõlmab kasvaja mikroskoopilist levikut
ITV	<i>internal target volume</i> , CTV, millele on lisatud lisa hingamisest tingitud määramatuse katmiseks
PTV	<i>planning target volume</i> , sihtmaht, kuhu kiirgust anda soovitakse
MV	megavolt, footonkiirguse energiaühik, tüüpilised kiiritusravi kasutatavad energiad on 6/10/15 MV
DIBH	<i>deep inspiration breath hold</i> , sügavalt sissehingamine ja hinge kinnihoidmine
LAD	Vasak alanev koronaararter
MU	mõõtühik, iseloomustab lineaarkiirendi väljundit. Nimetatakse sageli monitoorühikuks (ligikaudne teisendus referentstingimustes 100 MU = 1 Gy)
RPM	<i>real-time position management</i> , tarkvarast ja riistvarast koosneb seadmestik hingamisliikumise jälgimiseks
D _{mean}	keskmine doos
OBI	<i>on board imager</i> , lineaarkiirendi juurde kuuluv kuvamissüsteem, mis sisaldab röntgentoru ja detektorit
EPID	<i>electronic portal imaging device</i> , lineaarkiirendi kuvamissüsteem, mis kasutab MV terapeutilisi kiiri kuvamise saamiseks
Fraktsioon	Kiiritusravi seanss lineaarkiirendil, kiiritusravis antakse kogudoos osadena ehk fraktsioneeritult
IGRT	<i>Image guided radiotherapy</i> , piltjuhtitud kiiritusravi
Töotsükkel	<i>Duty cycle</i> , kiiritatud aeg jagatuna kogu hingamisfaasi kestusega
2DRT	konventsionaalne kahemõõtmeline kiiritusravi
3DRT	Konformne ehk kasvaja kujuga kohandatud kiiritusravi

IMRT	Intensiivsusmoduleeritud kiiritusravi, kiirguse intensiivsus on erinevate kanduri nurkade ajal erinev
VMAT	Mahtmoduleeritud kiiritusravi, IMRT edasiarendatud vorm, kiirguse intensiivsus muutub kanduri pöörlemise ajal, kandur on kiiritamise ajal pidevas liikumises ümber patsiendi
SRS	Stereotaktiline radiokirurgia, kiiritusraviga saavutatakse sama efekt, mis kirurgilise protseduuriga, kasutatavad fraktsioonidoosid on suured (>5 Gy)
SBRT	Stereotaktiline keha kiiritusravi, kasutatavad fraktsioonidoosid on suured (>5 Gy)
MIP	<i>maximum intensity projection</i> , maksimaalne intensiivsusprojektsioon, kasvaja terve liikumisulatus KT lõikudel
AveIP	<i>average intensity projection</i> , keskmine intensiivsusprojektsioon, kasvaja liikumisulatus KT lõikudel, kus ajaliselt kasvaja viibib enim
TNM	Pahaloomuliste kasvajate kodeerimise süsteem, kus T iseloomustab kasvaja staadiumit (I-IV), N lümfisõlmede haaratust (jah/ei) ja M metastaseerumist ehk levikut teistesse kudedesse (jah/ei) (<i>T-tumor, N-nodes, M-metastasis</i>)
MRT	Magnetresonantstomograafia, meditsiiniline kuvamismeetod
PET	Positronemissioontomograafia, meditsiiniline kuvamismeetod

Sisukord

Autorideklaratsioon	1
Annotatsioon.....	2
Abstract.....	3
Lühendite ja mõistete sõnastik	6
Sisukord.....	8
Jooniste loetelu	10
Tabelite loetelu	13
Sissejuhatus	14
1 Kirjanduse ülevaade ja teoreetiline osa	16
1.1 Kiiritusravi ja selle vajadus	16
1.2 Hingamisega kohandatud kiiritusravi.....	22
1.3 Liikumist arvestavad meetodid kiiritusravis.....	25
1.4 Kasutatav seadmestik hingamisliikumise jälgimiseks.....	29
1.5 Hingamisega kohandatud kiiritusravi rinnanäärme kasvaja ja kopsukasvaja näitel	32
1.5.1 Rinnanäärme kasvaja hingamisega kohandatud kiiritusravi.	32
1.5.2 Kopsukasvajate hingamisega kohandatud kiiritusravi	36

2 Katsed ja mõõtmised	40
2.1 Südamedooside erinevus rinnanäärme kiiritusravis	40
2.2 Mõõdetud doosi ja planeerimissüsteemi kuvatava doosi erinevus kopsukasvajate korral.....	42
2.2.1 Mõõtmised ioonkambriga.....	46
2.2.2 Mõõtmised filmdosimeetriaga.....	49
Kokkuvõte	57
Kasutatud kirjandus	59
Lisa 1 – 10 patsiendi südame keskmised kiirgusdoosid ja PTV95% kattuvused.....	62
Lisa 2 – lineaarkiirendil tehtud mõõtmiste andmed ja arvutused.....	63
Lisa 3 – erinevate komponentide mõõtemääramatused.....	65

Jooniste loetelu

Joonis 1. Pahaloomuliste kasvajate esmahaigestumus Eestis [5]	16
Joonis 2. GTV, CTV, ITV ja PTV asetus üksteise suhtes.	19
Joonis 3. Linearkiirendi Truebeam, Varian Medical Systems. Patsient asetatakse ravilauale, mille ümber pöörleb kandur. Liikuda võivad nii kandur, selle kollimaator kui ka patsiendilaud. Külgedel on röntgenkiirguse allikas ja detektor positsioneerimispiltide tegemiseks (OBI süsteem) [13]	21
Joonis 4. Esmahaigestumus eesnäärme, rinnanäärme ja rindkere (sh kopsu) kasvajatesse Eestis [5]. Koodid vastavate paikmete juures sulgudes on haiguste koodid rahvusvahelise haiguste klassifikaatori järgi (RHK-10).....	22
Joonis 5. Prospektiivse hingamisega kohandatud kiiritusravi töövoog.....	24
Joonis 6. Retrospektiivse hingamisega kohandatud kiiritusravi töövoog.	25
Joonis 7. Skemaatiline joonis 4D KT protsessist kui kasutatakse kinerežiimis (<i>cine</i>) ülesvõtet [15].....	27
Joonis 8. RPM seadmete ülesseade kompuutertomograafia ruumis [17].....	30
Joonis 9. CCD kaamera vaade patsiendile asetatud markerelemendist [17].	30
Joonis 10. RPM tarkvara vaade, üleval vasakul on näha CCD kaamera vaade, all paremal patsiendi hingamiskõver.	31
Joonis 11. RPM seadmete ülesseade linearkiirendi ruumis [17].	32

Joonis 12. Suhteliste dooside jaotus vaba hingamisega kiiritusravi plaani korral. Erineva värviga jooned on isodoosid, mille väärtused on toodud jooniste vasakul poolel. Nool joonisel juhib tähelepanu LAD arteri asukohale.	35
Joonis 13. Suhteliste dooside jaotus hingamisega kohandatud kiiritusravi plaani korral DIBH tehnikaga. Erineva värviga jooned on isodoosid, mille väärtused on toodud jooniste vasakul poolel. Nool joonisel juhib tähelepanu LAD arteri asukohale.	36
Joonis 14. Hingetoru, bronhi ja kopsukasvajate haigestumus Eesti aastatel 2000-2014 [5]. Koodid sulgudes on haiguste koodid rahvusvahelise haiguste klassifikaatori järgi (RHK-10).....	37
Joonis 15. Südame kiirgusdoos vaba hingamisega ja hingamisega kohandatud kiiritusravi plaani korral patsientide kaupa. Planeerimissüsteemi määramatus on pehme koe korral maksimaalselt 3%.....	42
Joonis 16. 4D fantoom KT laual. Pleksiklaasist osa on fantoom koos puidust lisaga, vasakpoolne must osa on fantoomi liikumismehhanism.	43
Joonis 17. Staatilise ülesvõtte aksiaalne vaade fantoomist kontureerimisprogrammis Focal. Beež - fantoomi (keha) kontuur, punane – kasvaja kontuur, roheline – kambri jaoks puuritud ava kontuur, tumesinine – kambri aktiivse piirkonna kontruur.....	44
Joonis 18. Pealtvaade fantoomist, kui fantoom on skaneeritud staatilisena.....	44
Joonis 19. Pealtvaade fantoomist, kui fantoom on skaneeritud dünaamilisena. Ümmargune kasvaja kuvatakse moondunult liikumise tõttu.....	45
Joonis 20. Aksiaalne vaade doosijaotusest energiaga 6 MV. Kiirendi pea liigub kiirituse ajal noolega näidatud suunas. Roheline värv näitab, et piirkond on 100% kaetud preskriptsiooni doosiga ja kollane 95% doosiga.	46
Joonis 21. Ioonkamber doosi mõõtmiseks.....	47
Joonis 22. Ioonkamber fantoomi lisa sees.	47
Joonis 23. Ioonkamber fantoomis, mõõtmine kiirendil.....	48

Joonis 24. Fantoomi lisa filmi jaoks.....	49
Joonis 25. Fantoomi lisa filmi jaoks, film käib pilusse.	50
Joonis 26. Kiiritatud filmi ribad kalibreerimiskõvera tegemise jaoks.....	51
Joonis 27. Ashland FilmQA™ Pro 3.0 vaade	51
Joonis 28. 6 MV staatiline. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab reaalselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.	52
Joonis 29. 6 MV dünaamiline. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab reaalselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.	53
Joonis 30. 6 MV hingamisega kohandatud. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab reaalselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.	53
Joonis 31. 15 MV staatiline. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab reaalselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.	54
Joonis 32. 15 MV dünaamiline. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab reaalselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.	54
Joonis 33. 15 MV hingamisega kohandatud. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab reaalselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.	55

Tabelite loetelu

Tabel 1. Kiiritusravi meetodite arenguga keskmise südamedoosi vähenemine [21]
.....**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 2. Vaba hingamisega raviplaani ja hingamisega kohandatud raviplaani parameetrite võrdlus. Toodud väärtused on keskmised, sulgudes on toodud miinimum ja maksimum. PTV – planning target volume, sihtmaht.**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 3. Planeerimissüsteemi doos jaioonkambriga mõõdetud doos 6 MV energia korral.....**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 4. Planeerimissüsteemi doos jaioonkambriga mõõdetud doos 15 MV energia korral.....**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 5. Planeerimissüsteemi doos ja filmiga mõõdetud doos 6 MV energia korral
.....**Error! Bookmark not defined.**

Tabel 6. Planeerimissüsteemi doos ja filmiga mõõdetud doos 15 MV energia korral
.....**Error! Bookmark not defined.**

Sissejuhatus

Pahaloomulised kasvaja on maailmas suureks suremuse põhjuseks – on hinnatud, et 2012. aastal oli maailmas 14,1 miljonit esmajuhtu ja aastaks 2030 arvatakse olevat maailmas 22,2 miljonit esmasjuhtu juhul, kui rahvaarv ja keskmine eluiga tõusevad samas trendis, nagu praegu [1]. Pahaloomuliste kasvajate ravikompleksi kuuluvad kirurgiline ravi, keemiaravi, kiiritusravi ja bioloogiline ravi. Euroopas on hinnatud, et 50% patsientidest võiksid saada kiiritusravi ühe osana pahaloomulise kasvaja ravist [2] ning seega võib väita, et kiiritusravi nõudlus maailmas kasvab pidevalt.

Üks levinuimad kiiritusravi paikmeid on rinnavähk, 2012. aastal diagnoositi maailmas 1,67 miljonit esmajuhtu [3]. Tänu meditsiini arengule on tänapäeval rinnavähi elulemus pikk ja patsientide eluiga on piisavalt pikk, et avalduksid vähiravist, sealhulgas kiiritusravist, tingitud hilistüsistused. Üheks neist on südameprobleemid, mis tulenevad kiiritusravi kardiotoxilisusest. Südame taluvusdoos on väga väike ja seega peab kiiritusravi planeerimisel tagama, et süda saaks kiirgusdoosi minimaalselt, samal ajal tagades, et kiiritatav sihtmaht saaks vajaliku doosi. Südamedoosi vähendamiseks on võimalik kasutada hingamisega kohandatud kiiritusravi hinge kinnihoidmine tehnikaga (i.k *deep inspiration breath hold*, DIBH).

Antud töö üheks eesmärgiks on anda ülevaade hingamisega kohandatud kiiritusravist hinge kinnihoidmise (DIBH) tehnikaga ja praktilise näitena südame kiirgusdooside erinevus tavalise kiiritusravi ja hingamisega kohandatud kiiritusravi korral DIBH tehnikaga 10 Eesti patsiendi näitel.

Lisaks rinnavähile on üheks peamiseks kiiritusravi paikmeks kopsuvähk. Kopsuvähk on üks kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvajatest nii Euroopas, Põhja-Ameerikas kui ka Eestis. Ka suremuselt on kopsuvähk pahaloomulistest kasvajatest esikohal, põhjustades rohkem surmasid kui rinna-, jämesoole- ja esnäärmevähk kokku. Eestis

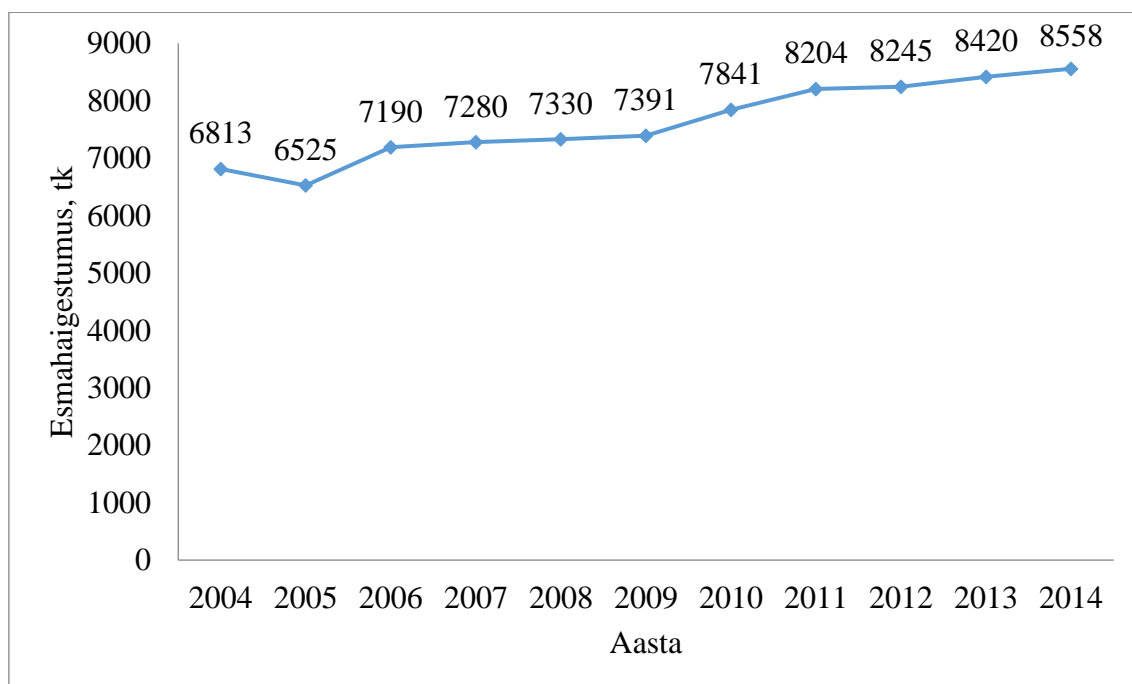
haigestub igal aastal Eesti Vähiregistri andmetel kopsuvähki ligikaudu 700 inimest ning sureb Eesti tervisestatistika- ja terviseuuringute andmebaasi andmetel sama haiguse tõttu peaaegu sama palju inimesi [4]. Kopsuvähk on üks kasvaja, mille kiiritusravi fraktsiooni aegne ehk intrafraktsionaalne liikumine on suur, seda peamiselt hingamisest tingitud liikumise tõttu. Selle kompenseerimise üks võimalus on lisada kasvajale kiiritusravi planeerimisel suuremad piirid, mis võtaksid arvesse liikumisest tingitud ebamääraust ja mida on kasutatud seni, kuid üha enam kasutakse ravi planeerimisel 4-mõõtmelist kompuutertomograafiat (4D KT) ja liikumist arvestavaid tehnikaid, et vähendada ebatäpsust ja anda maksimaalne doos kasvajale kahjustamata kriitilisi organeid kasvaja läheduses.

Antud töö teiseks eesmärgiks on anda ülevaade retrospektiivsest hingamisega kohandatud kiiritusravist ja 4D KT-st ning selle kasutamisest kopsukasvajate kiiritusravi planeerimisel ning uurida katseliselt planeerimissüsteemi ja reaalselt mõõdetud doosi erinevust kasvaja erinevate liikumiste korral.

1 Kirjanduse ülevaade ja teoreetiline osa

1.1 Kiiritusravi ja selle vajadus

Pahaloomulised kasvaja on nii Eestis kui ka Euroopas üheks peamiseks suremuse põhjuseks - Eestis sureb pahaloomulistesse kasvajatesse igal aastal üle 3500 inimese, seda edastab ainult suremus südame- ja veresoonkonna haigustesse [5]. Euroopas diagnoositakse pahaloomuline kasvaja 3,45 miljonil inimesel aastas [1], Eestis ligikaudu 8000 inimesel ning on esmahaigestumus viimase 10 aasta jooksul olnud tõusvas trendis (joonis 1). Vähk on pigem eakamate inimeste haigus, enamik patsiente Euroopas on üle 65 aasta vanad [6], Eestis on vähihaigestumus suurim 57-74 aastaste vanusegrupis [7].



Joonis 1. Pahaloomuliste kasvajate esmahaigestumus Eestis [5]

Pahaloomuliste kasvajate ravis on kasutusel erinevad ravimeetodid – kirurgiline ravi, keemiaravi, kiiritusravi ja bioloogiline ravi ning nende meetodite erinevad kombinatsioonid. Euroopas on hinnatud, et 50% patsientidest võiks saada kiiritusravi

ühe osana pahaloomulise kasvaja ravist [2]. Seoses esmahaigestumuse suurenemisega ja elanikkonna vananemisega tõuseb kiiritusravi vajadus nii Eestis kui ka mujal Euroopas.

Peamised paikmed, mille raviskeemis kasutatakse kiiritusravi on rinnanäärme ja eesnäärme kasvajakasvajad, kopsukasvajad, günekoloogilised, seedetrakti ning pea- ja kaelapiirkonna kasvajakasvajad. Sõltuvalt kiirgusallika ja ravitava koe vahelisest distantsist võib kiiritusravi jagada kaheks: väliskiiritusravi ja lähiravi ehk brahhüteraapia. Väliskiiritusravi on kiiritusravi meetod, mille korral suunatakse ioniseeriv kiirgus kasvajale kiirgusallikast, mis paikneb patsiendi kehas eemal, kasutatavad on footon- ja elektronkiirguse energiad laias energiavahemikus, umbes 0,05-25 megavolti (MV) [8]. Väliskiiritusravis kasutatakse enim footonkiirgust, pindmiste kasvajakasvajate korral ka elektronkiirgust ja üha enam leiavad kasutust ka teised osakesed nagu näiteks prootonid või rasked ioonid.

Brahhüteraapia on kiiritusravi meetod, mille korral asetatakse kiirgusallikas kasvaja lähedale või kasvaja sisse, ravi viiakse läbi kahel meetodil: koesisel või õõnesisel [8]. Kiirgusallikana kasutatakse gammakiirgajat, näiteks Ir-192 või Co-60. Koesisel viiakse läbi näiteks rinnanäärme kiiritusravi ja õõnesisel emakakaelakasvajate kiiritusravi.

Kiiritusravi viiakse läbi osade kaupa ehk fraktsioneeritult, see tähendab, et kogudoos antakse tavafraktsioneerimise korral 1,8-3 Gy kaupa. Fraktsioneerimise eesmärk on tagada piisav aeg normaalsetele kudedele rakkudele reparatsiooniks, mistõttu peab olema fraktsioonide vaheline aeg vähemalt 8 tundi ja tavaliselt ravitakse patsienti 5 tööpäeval nädalas, iga päev toimub üks fraktsioon.

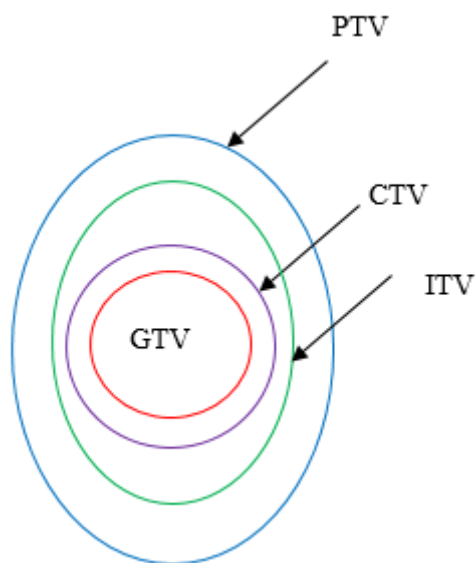
Kiiritusravi on iga patsiendi puhul personaalne ja ravile eelneb põhjalik planeerimine. Raviperioodi võib jaotada etappideks – ravieelne periood, ravi planeerimine, ravi läbiviimine, ravi lõpetamine ja järelkontroll. Kiiritusravi on multidistsiplinaarne eriala ning erinevates raviappidest töötavad erinevad personali grupid. Ravieelsel perioodil on suurim roll arstil, ravi planeerimisel lisanduvad meditsiinifüüsikud ja radioloogiatehnikud, ravi läbiviimisel on peamine roll radioloogiatehnikul ning ravi lõpetamisel ja järelkontrollis taas arstil. Ravieelsel perioodil toimub diagnoosimine, kasvaja staadiumi ja TNM-i määramine ning histoloogiline analüüs. Samuti määratakse ravi eesmärk, see on kas tervistav ehk kuratiivne või sümptomeid leevendav ehk

palliatiivne. Kuratiivne ravi jaguneb omakorda neoadjuvantseks kiiritusraviks, mis tähendab, et kasvaja eemaldatakse kirurgiliselt, aga sellele eelneb kiiritusravi, mille eesmärk on kasvaja suurust vähendada ning adjuvantseks kiiritusraviks, kus kiiritusravi viiakse läbi peale operatsiooni. Samuti võib kiiritusravi olla ainuke onkospetsiifiline ravi. Ravi määrab arstlik konsiilium, kuhu kuuluvad erinevate erialade esindajad. Peale kiiritusravi määramist saabub patsient kiiritusravi osakonda, kus algab kiiritusravi planeerimine, mis iga patsiendi jaoks on personaalne.

Enne kiiritusravi planeerimist valib arst koostöös meditsiinifüüsikuga sobiva kiiritusravi meetodi. Olenevalt kasvaja paikmest toimub valik väliskiiritusravi ja lähiravi vahel, viimast kasutatakse peamiselt günekoloogiliste kasvajate puhul, samuti eesnäärme ja rinnanäärme puhul. Otsustanud väliskiiritusravi kasuks peab valima sobiva väliskiiritusravi meetodi - konventsionaalne kahemõõtmeline (2DRT), konformne kolmemõõtmeline (3DRT), intensiivsusmoduleeritud (IMRT), maht-moduleeritud (VMAT) ja täppiskiiritusravi ehk stereotaktiline kiiritusravi (SRS, SBRT) [Väliskiiritusravi ja medikamentoosne ravi onkoloogias]. 2DRT ravi on kasutusel peamiselt palliatiivse ravi korral. 3DRT, IMRT, VMAT ja stereotaktiline kiiritusravi (SRS, SBRT) kuratiivse ravi korral ning viimane neist on uusim kiiritusravi tehnika, kus fraktsiooni doosid on suured (kuni 20 Gy). Meetod võib muutuda ka planeerimise jooksul, kui planeerimisel selgub, et antud tehnikat ei ole võimalik kasutada või mõni muu meetod annaks parema tulemuse.

Kiiritusravi planeerimisele eelneb kompuutertomograafia (KT) uuring. Lisaks KT uuringule kasutatakse ka positronemissioontomograafia (PET) ja magnetresonantstomograafia (MRT) uuringuid või nende kombinatsioone. Patsient positioneeritakse KT-s lasersüsteemi abil, mis on identsed lineaarkiirendi lasersüsteemiga. Identsed on ka ravilauad, erinevalt kompuutertomograafist, mida kasutatakse radioloogiliste uuringute jaoks, on kiiritusravi kompuutertomograafil lame laud. Fikseerimiseks kasutatakse erinevaid immobilisatsiooni vahendeid nagu näiteks fiksatsioonialused ja -raamid, maskid ning vaakummadratsid. Suurte kasutatavate dooside tõttu on oluline positioneerimine ja fikatsioon, et tagada doosi andmine soovitud piirkonda ning kaitsta maksimaalselt ümbritsevaid normaalseid kudesid.

KT uuringu pealt määrab radioloogiatehnik kriitilised organid, mis jäävad osaliselt või täielikult kiiritatava piirkonna hulka ja mille lävidoosi peab arvestama kiiritusravi planeerimisel. Kiiritusravi arst ehk onkoloog määrab kiiritatava sihtmahu. Rahvusvaheliseks aluseks on ICRU raportid nr 50 ja 62 [9, 10] – esialgu määratakse kasvaja maht (*gross tumor volume*, GTV), siis kliiniline kasvaja maht, mis arvestab lisaks GTV-le kasvaja mikroskoopilist levikut (*clinical target volume*, CTV), hingamisest tingitud määramatuse kompenseerimiseks märgitakse osade kasvajate korral ära ka ITV (*internal target volume*) ja viimasena, mis kompenseerib elundite suuruse, kuju ja asukoha muutusi ja positsioneerimise ebatäpsusi, planeerimismaht (*planned target volume*, PTV) (joonis 2). Lisaks eeltoodud määramatusele erineb kiiritatava sihtmahu suurus ka arstiti – erinevad arstid võivad sama patsiendi ja kasvaja puhul määrata sihtmahu oluliselt erinevalt, seda on peetud ka üheks nõrgimaks lüliks kiiritusravis [11]. Kiiritatava sihtmahu määramiseks kasutatakse rahvusvahelisi ravijuhendeid ning onkoloogide vahelise erinevuse elimineerimiseks kasutatakse elektroonilisi atlaseid, õpikuid, koolitusi ja muud.



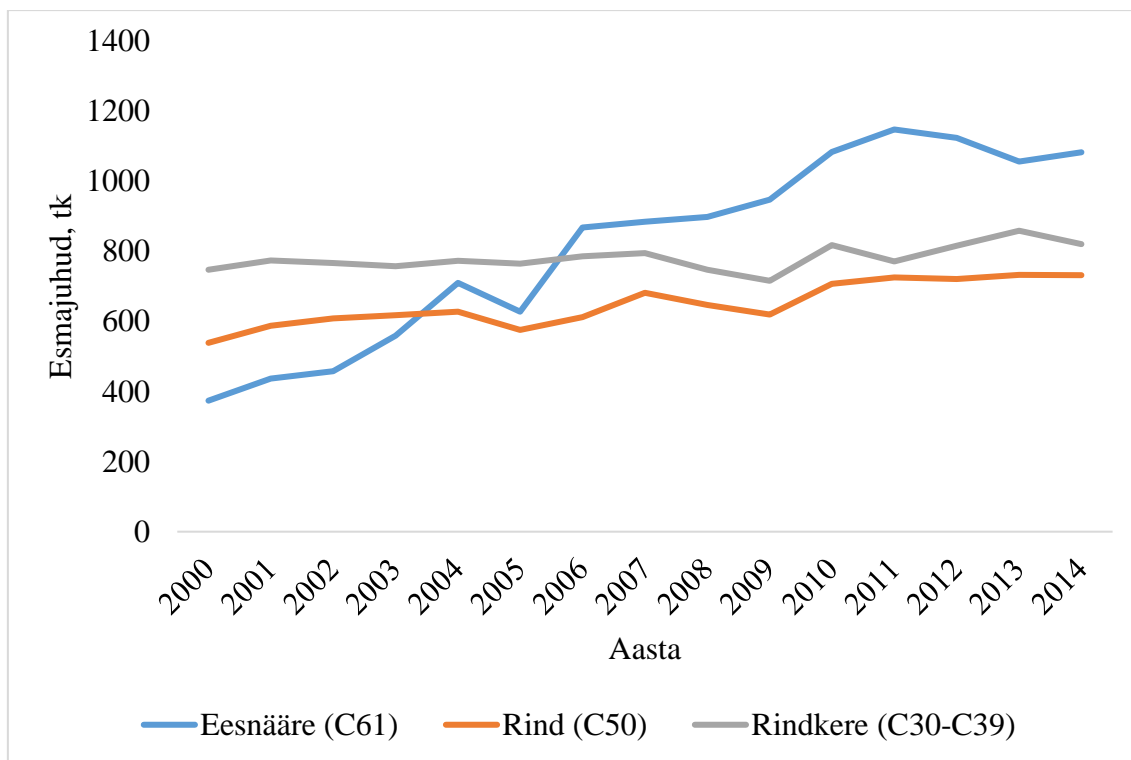
Joonis 2. GTV, CTV, ITV ja PTV asetus üksteise suhtes.

Kiiritusravi arst valib toetudes rahvusvahelistele ravijuhistele kiirgusdoosid (kogudoos ja fraktsioonidoos). Tavalise kuratiivse kiiritusravi kogudoos jääb vahemikku 41,4-78 Gy ja fraktsioonidoos vahemikku 1,8-2 Gy. Palliatiivse ravi kogudoos on 8-30 Gy ja fraktsioonidoos 3-8 Gy. Doosi määramisel arvestatakse kasvajate radiosensitiivsusega, suure radiosensitiivsusega on lümfoomid, kus piisab doosist 20-36 Gy ja kõige

radioresistentsemad aju on multiformsed glioblastoomid, kus ei piisa ka kogudoosist 90 Gy, mis on enamasti maksimaalne doos, sest suurema doosi andmist takistavad ümberkaudsete normaalsete kudede lävidoosid. Lamerakulised vähid ja adenokartsinoomid on keskmise tundlikkusega, nende kogudoos jääb vahemikku 41,1-78 Gy. Kogudoos on suurem kui kiiritusravi kasutatakse ainsa onkospetsiifilise ravina, väiksem kui koos kirurgilise või keemiaraviga [12]. Kiiritusravi planeerimisel on oluline arvestada ka doosi-mahu efekti ehk mida suurem on kiiritatava piirkonna maht, seda väiksemat kiirgusdoosi see piirkond talub ja vastupidi. Eelkõige on see efekt seotud normaalkudedega, mis kasvajat ümbritsevad. Siit ilmneb, et väga oluliseks on kiiritatava piirkonna ja kasvaja asukoha täpne fikseerimine, et kiiritusravi arst ei peaks kasvaja piiridele lisama väga suurt PTV-d, sest mahu suurenedes suurenevad ka kõrvaltoimed.

Peale sihtmahu ja dooside määramist töötab plaaniga edasi meditsiinifüüsik, kes olenevalt valitud meetodist kasutab kas edaspidi planeerimist, kus alguses määratakse kiirgusväljade parameetrid (kiirgusväljade arv, suund, kiirendi kanduri ja kollimaatori nurgad jm) ja alles siis kalkuleeritakse nendele sisenditele vastav doos (2DRT, 3DRT korral) või tagurpidi planeerimist, kus määratakse kõigepealt soovitud doosijaotus (kasvajale ja normaalkudedele) ja seejärel püüab tarkvara soovitud tulemuse saamiseks optimeerida kiirgusväljade arvu, suundasid ja intensiivsust (IMRT, VMAT, SBRT). Raviplaani valmimisel vaadatakse see koos arstiga üle, kes hindab doosijaotust, sihtmahu kattuvust sobiva doosiga ja kriitiliste organite doosi. Peale raviplaani kinnitamist algab patsiendi ravi.

Ravi viiakse läbi lineaarkiirendil (joonis 3). Patsient paigaldatakse lasersüsteemi järgi ravilauale isotsentrisse. Isotsenter on lineaarkiirendi liikuvate osade (kandur, kollimaator, ravilaud) pöördtelgede ristumispunkt ja planeerimissüsteemis optimeeritakse plaani nii, et isotsenter saaks 100% preskriptsiooni doosist.



Joonis 4. Esmahaigestumus eesnäärme, rinnanäärme ja rindkere (sh kopsu) kasvajatesse Eestis [5]. Koodid vastavate paikmete juures sulgudes on haiguste koodid rahvusvahelise haiguste klassifikaatori järgi (RHK-10).

1.2 Hingamisega kohandatud kiiritusravi

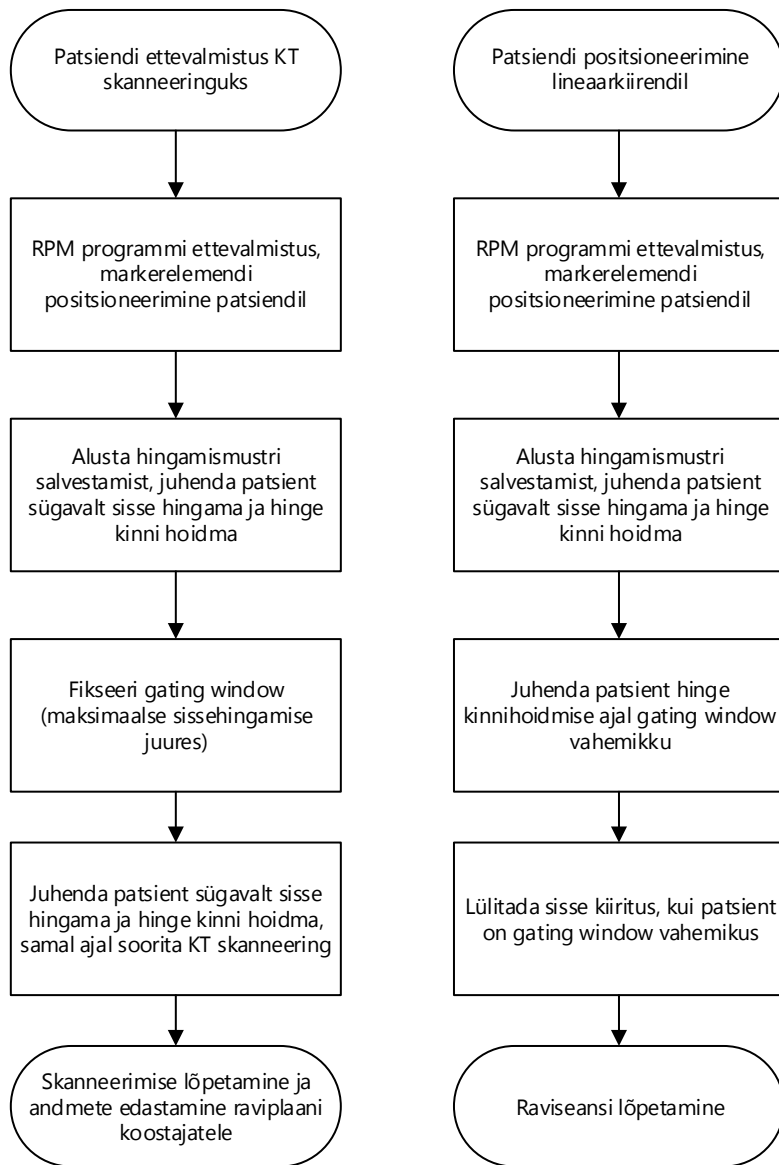
Nagu eelnevalt lühidalt välja toodud, on kasvajate liikumise arvestamine oluline selle tõttu, et vähendada PTV ulatust ja/või kriitilise organite doosi. Mitmetes uuringutes on uuritud erinevate kasvajate liikumisulatust, seda nii liikumisulatuse uurimiseks kui ka liikumissuuna uurimiseks. Suunaliikumise all mõeldakse liikumist kranio-kaudaal suunas ehk superior-inferior (SI) suunas ehk pea-jalad suunas, anterior-posterior (AP) ehk kõht-selg suunas ja parem-vasak (*left-right*, LR) suunas.

Kasvaja liikumisulatuse mõõtmiseks on mitmeid erinevaid meetodeid – näiteks saab kasvaja liikumisulatust mõõta MRT abil. Dünaamilise MRT-ga on uuritud kopsukasvajate liikumisulatust ja leitud, et kopsu alasagara kasvajate liikumisulatus on kordades suurem kui ülasingara kasvajate liikumisulatus jäädes vähemikku 5 ± 2 cm alasagara korral ja $0,9 \pm 0,4$ cm ülasingara korral [14].

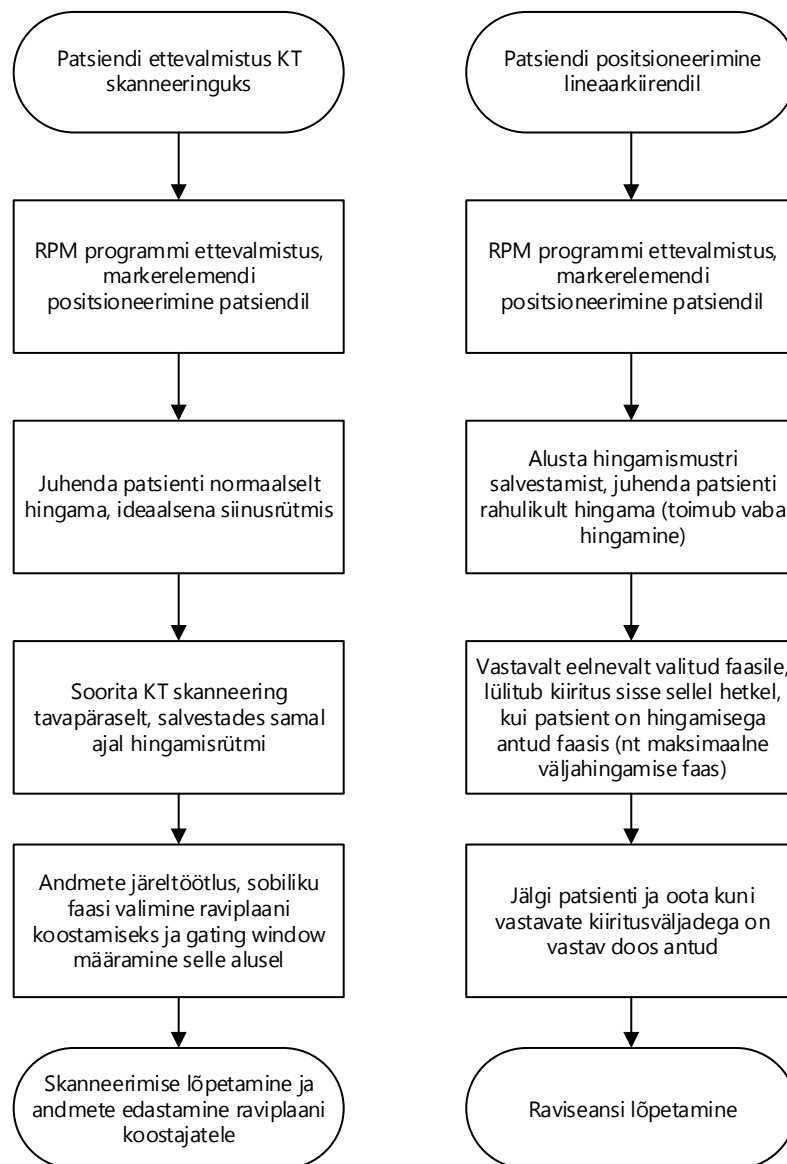
Lineaarkiirendil kasutatakse kasvaja asukoha kontrollimiseks röntgenpilte, mida tehakse *on-board imaging* (OBI) seadmega, mis sisuliselt kujutab endast kiirendi külge

monteeritud röntgentoru ja detektorit. Samuti on võimalik kasutada MV kuvamist *electronic portal imaging device* (EPID), kus terapeutiline röntgenkiirgus tuleb kiirendi kandurist ja selle vastu on lisatud detektorkassett. Nendest kahest on eelistatud OBI seadmega kuvamine, sest EPID seade kasutab terapeutilist röntgenkiirgust, mistõttu ei ole pildi kvaliteet nii hea kui OBI korral, mis on põhimõtteliselt tavaröntgenseade. Enne fraktsiooni algust paigaldatakse patsient küll lasersüsteemi järgi, kuid peale paigaldamist tehakse kontrollpildid, mida võrreldakse KT-s tehtud kontrollpiltidega. Need sobitatakse omavahel anatoomiliselt ja sooritatakse nihe liigutatades ravilauda, et viia patsient täpselt õigesse asendisse. Seda nimetatakse piltjuhitud kiiritusraviks (*image guided radiotherapy*, IGRT). Kuvamisprotokollid on erinevad ja olenevalt kasvaja paikmest, ravimeetodist ja muust tehakse kontrollpilte alati esimesel 3 fraktsioonil, edaspidi kas igapäevasel, kord nädalas või nii kuidas ette nähtud. Kuna hingamisest tingitud liikumist ei saa täielikult kompenseerida patsiendi õigesti paigaldusega, siis peab hingamisest tingitud liikumist arvestama juba enne patsiendi ravi algust raviplaneerimisel.

Hingamisega kohandatud kiiritusravi võib vastavalt planeerimise töövoole jagada kaheks - prospektiivne (joonis 5) ja retrospektiivne (joonis 6). Prospektiivse hingamisega kohandatud kiiritusravi korral otsustatakse kiirituse „värava“ (i.k *gating window*) üle ära juba enne planeerimist ning patsienti juhendatakse hingama ja määratakse kiirituse värav KT skaneeringu ajal. Väravaks (i.k *gate*) nimetatakse perioodi patsiendi hingamistsükli jooksul, mil ravifraktsiooni ajal lineaarkiirendil lülitatakse sisse kiirgus. Hiljem kiiritusravi fraktsioonidel juhendatakse patsient eelnevalt määratud väravasse. Põhiline näide prospektiivsest hingamisega kohandatud kiiritusravist on rinnanäärme kiiritus hinge kinnihoidmisega ning seda kasutatakse põhiliselt südamedoosi vähendamiseks. Retrospektiivse hingamisega kohandatud kiiritusravi korral jälgitakse KT uuringu ajal patsiendi hingamist ja uuring sooritatakse vaba hingamisega. Sobiv kiiritusravi värav valitakse hiljem andmetöötluse käigus – see võib olla maksimaalse sissehingamise või väljahingamise juures, keskmises sissehingamisfaasis (*mid-inhale*), keskmises väljahingamisfaasis (*mid-exhale*) või faasis, mis arsti arvates on planeerimiseks sobivaim. Kiiritusravi fraktsioonide ajal hingab inimene samuti vabalt ja kiiritus lülitatakse sisse, kui patsient on jõudnud valitud hingamisfaasi ehk väravasse.



Joonis 5. Prospektiivse hingamisega kohandatud kiiritusravi töövoog



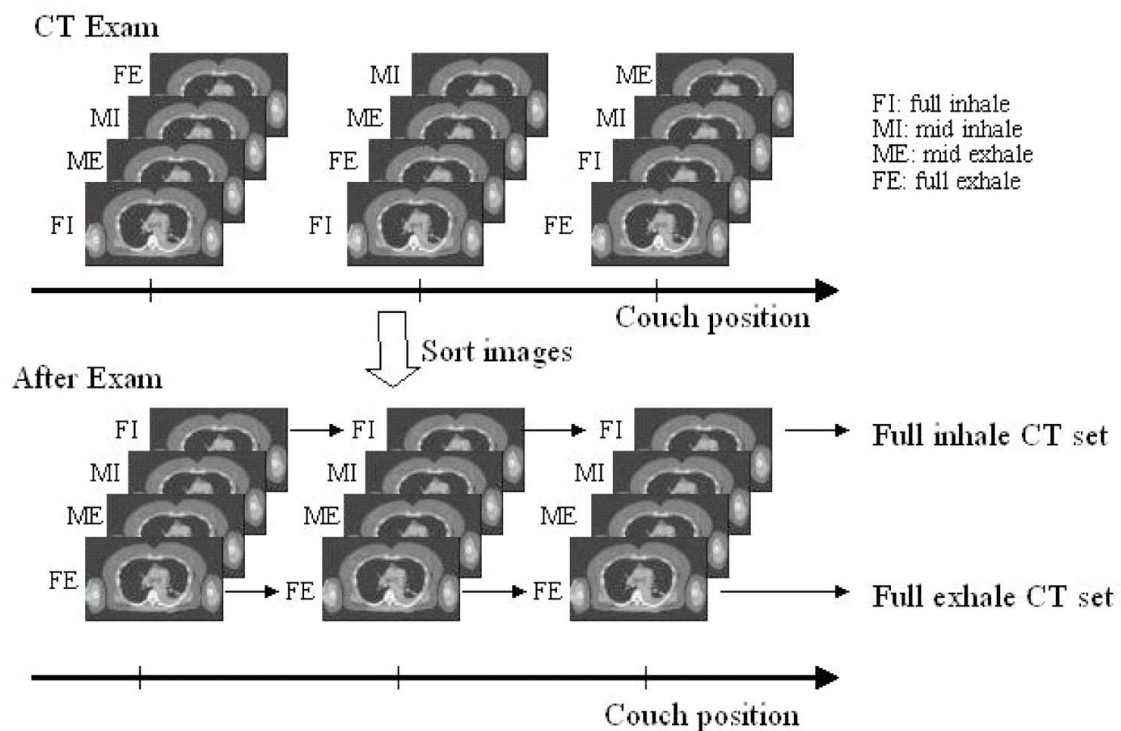
Joonis 6. Retrospektiivse hingamisega kohandatud kiiritusravi töövoog.

1.3 Liikumist arvestavad meetodid kiiritusravis

Esimeseks suuremaks rühmaks on liikumist hõlmavad meetodid, mida kasutatakse palju kiiritusravi keskustes, kus puudub spetsiaalne tark- ja riistvara hingamisega kohandatud kiiritusravi läbiviimiseks. Need meetodid nõuavad kõige vähem lisatehnikat. Aeglane skaneerimine on meetod, kus KT uuring viiakse läbi tavapäraselt, kuid skaneeritakse väga aeglaselt ja ühele lõigule jääb mitu hingamisfaasi. Selliselt peaks skaneering iseloomustama kogu kasvaja liikumisulatust. Antud meetod ei nõua üldse lisatehnikat, sest aeglaselt skaneerimise võimalus on üldjuhul olemas kõikidel KT tootjatel. Samuti ei lisandu kiiritusravi töövoogu lisaprotsesse. Küll aga pikeneb skaneeringu tegemise

aeg, mis võib negatiivselt mõjuda osakonna töövoole, sest vähem patsiente jõutakse skaneerida. Samuti põhjustab aeglane skaneerimine artefakte ja kujutise hägustumist ning seetõttu sobib hästi näiteks perifeersetele kopsukasvajatele, kuid mitte kasvajatele, mis on mediastiinumi või rindkereseina lähedal, samuti pankreasele, maole jt liikuvatele kasvajatele, mis on tiheda koe lähedal. Teiseks võimaluseks on sooritada KT uuring hinge kinnihoidmisega sissehingamise faasis ja väljahingamise faasis. Patsienti skaneeritakse vastavalt 2 korda ja kahe kujutise fusioonil saadakse kasvaja liikumisulatus. Selle meetodi eeliseks võrreldes aeglase skaneerimisega on parem kujutise kvaliteet. Ajaline kulu on enam-vähem sama, kuid uuringu õnnestumine sõltub patsiendi koostööst ja suutlikkusest hinge kinni hoida.

Viimaseks meetodiks on 4D KT. Siin peab lisaks skaneerimisele salvestama välise süsteemiga patsiendi hingamist. Skaneerimine toimub vaba hingamisega. Peale uuringut toimub materjali töötlus, pildid jaotatakse vastavalt hingamisfaasile blokkidesse ja nii on võimalik grupeerida erinevad faasid, näiteks maksimaalse sissehingamise faas (*full inhale*), keskmine sissehingamise faas (*mid- inhale*), keskmine väljahingamise faas (*mid-exhale*) või maksimaalne väljahingamise faas (*full exhale*). Salvestatud andmetest on võimalik määrata ka maksimaalne intensiivsusprojektsioon (*maximum intensity projection*) ehk MIP ja keskmine intensiivsusprojektsioon (*average intensity projection*) ehk AveIP. Antud meetodeid on täpsemalt kirjeldatud kopsukasvajate peatüki juures. 4D KT andmetöötlus on skemaatiliselt toodud joonisel 7. KT laua ühes asendis tehakse mitu pilti hingamistüskli jooksul, peale seda liigub laud järgmisesse asendisse ja protsess kordub. Samal ajal salvestatud hingamissignaali annab teadmise, kuhu faasi antud ajahetkel tehtud pilt kuulub. Andmetöötluse käigus jagatakse vastavalt hingamisfaasile ja lauaasendile pildid komplektidesse. Kõik hingamisfaasis kokku pannes saab 4D KT andmekomplekti, mida on võimalik spetsiaalses tarkvaras töödelda ning vaadelda kasvaja asukohta erinevates hingamisfaasides ja kasvajat liikuvana. Antud režiimis kuvamist nimetatakse ka kinerežiimiks, i.k. *cine*, tuleneb i.k. sõnast *cinema*, sest lõpptulemus on võimalik kuvada liikuvana nagu kino.



Joonis 7. Skemaatiline joonis 4D KT protsessist kui kasutatakse kinerežiimis (*cine*) ülesvõtet [15]

Teiseks suureks rühmaks on hingamisega kohandatud kiiritusravi meetodid. Hingamisega kohandatud kiiritusravi korral lülitatakse lineaarkiirendil raviprotseduuri käigus kiirgus sisse ainult kindlas hingamisfaasis, millele on eelnevalt kiiritusravi plaan tehtud. Antud protseduurid kestavad ajaliselt kauem, sest kiirgus lülitatakse sisse ainult teatud faasis kogu hingamisfaasist. Seda iseloomustab töösükkel (i.k. *duty cycle*) – kiiritatud aeg jagatuna kogu hingamisfaasi kestusega. Näiteks kui patsienti kiiritatakse pidevalt olenemata hingamistsüklist, siis töösükkel on 1. Hingamisega kohandatud kiiritusravi läbiviimiseks peab salvestama patsiendi hingamismustrit ja selleks saab kasutada kas implanteeritud markereid või välist signaali. Implanteeritud markerite korral implanteeritakse röntgenkontrastsed markerid kasvajasse või selle lähedale ja reaalaajalise kuvamisega lineaarkiirendil on võimalik nende liikumist jälgida. Kui markerid asuvad teatud liikumisulatuse piires, siis lülitatakse kiiritus automaatselt sisse. Markerite paigaldamise protseduur on invasiivne ja sellise kiirituse läbiviimine nõuab ka lisavarustust ning seetõttu on hinna poolest kallim. Antud meetodit kasutatakse kopsukasvajate SBRT läbiviimisel ning eesnäärme kasvajate korral, mille korral paigaldatakse eesnäärmesse kuldmarkerid ning jälgitakse nende liikumist. Väliste signaali jälgimise korral kasutatakse kasvaja liikumise markeerimiseks surrogaati. Kuna tegemist on mitteinvasiivse protseduuriga, siis sobib see kasutamiseks peaaegu kõikidel

patsientidel. Selleks võib olla näiteks markerelement, vöö patsiendi rindkere ümber. Antud meetod on kasutusel PERH kiiritusravis ja täpsemalt kirjeldatud järgmises peatükis.

Hinge kinnihoidmisega (i.k *breath hold*, *deep inspiration breath hold*) seotud tehnikaid kasutatakse rinnanäärme ja mediastiinumi lümfoomide puhul, kuid enim vasaku rinnanäärme kasvaja puhul. Rinnanäärme kasvaja puhul ei ole intrafraktsionaalne liikumine nii suur kui kopsukasvajate korral ja hingamisega kohandatud ravi kasutatakse eelkõige südamedoosi vähendamiseks. Sisse hingamisel liigub süda tänu diafragma liikumisele rinnanäärrest eemale. Mida sügavamalt sisse hingata, seda kaugemale süda rinnanäärrest liigub. Rinnanäärme, eelkõige vasaku rinnanäärme, kiiritusravis kasutatakse meetodit, kus patsient hingab maksimaalselt sisse ja hoiab hinge kinni (*deep inspiration breath hold*, *DIBH*). Patsienti juhendatakse verbaalselt radioloogiatehnikute poolt KT skaneeringul ja hiljem kiiritusravi läbiviimisel kasutatakse sama tehnikat. Hinge kinnihoidmine võib olla vabatahtlik kui ka sunnitud. Sunnitud hinge kinnihoidmiseks kasutatakse spetsiaalset seadeldist, mis kontrollib patsiendi sisse ja väljahingatavat õhumahtu. Antud seadeldise on hetkel kommertsialiseerinud Elekta ja seda nimetatakse Active Breathing Control. Patsiendi hinge kinnihoidmine võib olla jälgimise all – verbaalne juhendamine, videojuhendamine kui ka mittejälgitav, mida üldjuhul kiiritusravis ei kasutata. See leiab rakendust diagnostilises radioloogias kompuuteringute teostamisel.

Abdominaalne kompressioon on meetod, kus kasutatakse patsiendi hingamise kontrollimiseks surveplaati. Patsient paigaldatakse kiiritusravi planeerimisel ja hiljem väliskiiritusravi läbiviimisel ravilaua ja surveplaadi vahele ning kõhule rakendatakse mõõdukas surve. Surve tõttu minimiseeritakse diafragma liikumine ning sellest tulenevalt muutub patsiendi hingamine pindmiseks ja tuumori liikumisulatus väheneb. Seda meetodit tutvustati esmakordselt Karolinska Instituudis Rootsis ja see võeti kasutusele seoses stereotaktilise kiiritusraviga [16]. Abdominaalset kompressiooni kasutatakse peamiselt väikeste kopsu- ja maksakollete ravimisel [15].

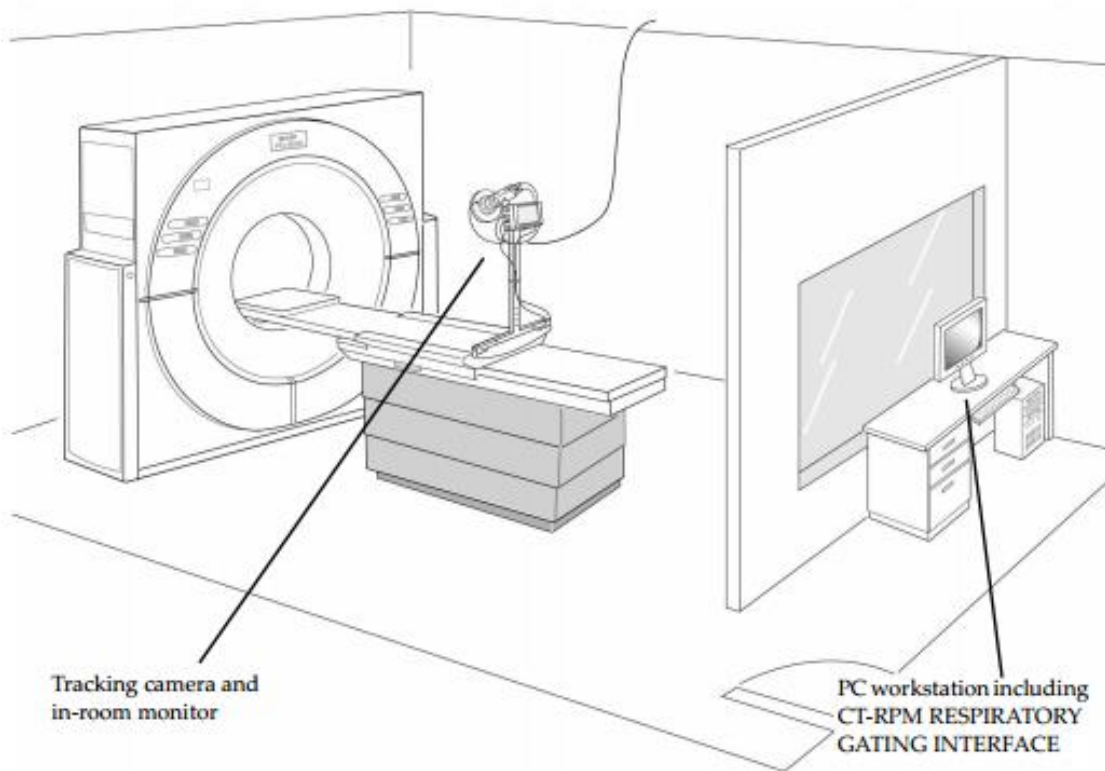
Viimaseks ja kõige keerulisemaks meetodiks on reaajas kasvaja jälgimine (i.k *tracking*). See tähendab, et reaajas jälgitakse kasvaja liikumist, positsioneeritakse ümber kiiritusväljad ja adaptpeeritakse doosi vastavalt kasvaja asukoha muutustele.

Suureks väljakutseks on kasvaja asukoha määramine, milleks on võimalik kasutada lineaarkiirendil fluoroskoopiat, jälgida kas implanteeritud või välist markerit või kasutada muid süsteeme kasvaja asukoha jälgimiseks (mittekiirus süsteemid, elektromagnetsüsteemid vms). Siin on väljakutseks ka ajanihe, kui kiirelt süsteem suudab tuvastada kasvaja asukoha muutuse ja vastavalt sellele kohandada kiirusväljasid. Kogu protseduur nõuab ka spetsiaalselt tehnikat, sh lineaarkiirendit. Hetkel on suurimaks tootjaks Accuray CyberKnife.

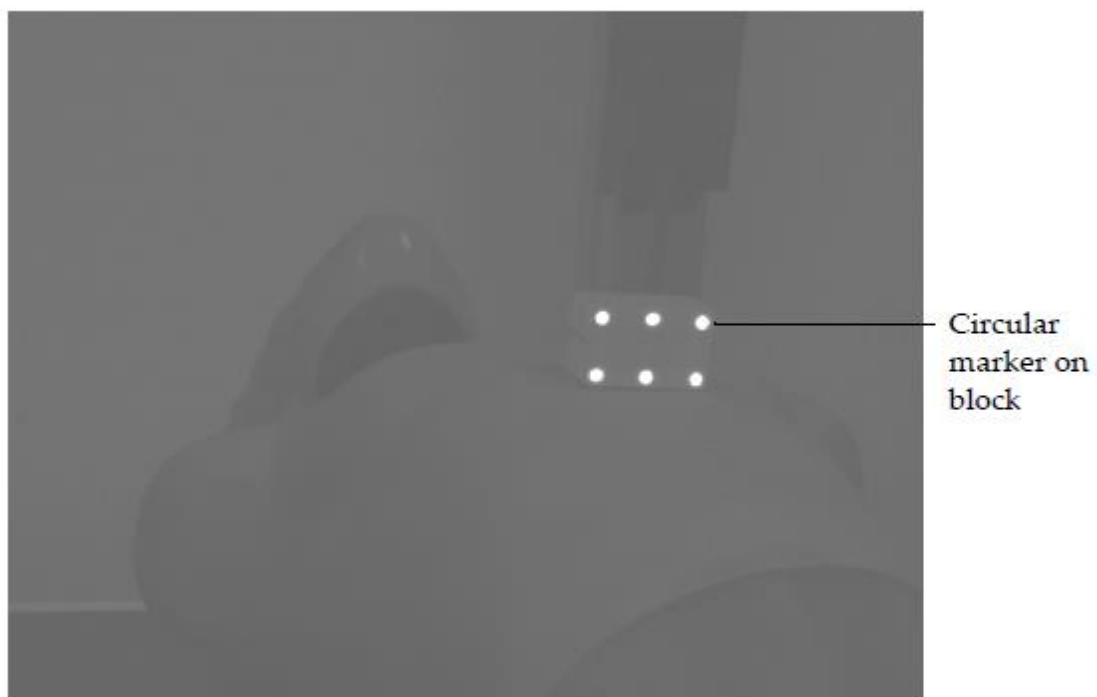
1.4 Kasutatav seadmestik hingamisliikumise jälgimiseks

Kasvaja liikumise jälgimiseks välise surrogaadi abil on kasutusel erinevaid süsteeme erinevatelt firmadelt. Antud peatükis on kirjeldatud lähemalt Varian Medical Systems Inc. RPM™ süsteemi, mis on kasutusel Põhja-Eesti Regionaalhaigla kiiritusravi keskuses. Lisaks eeltoodud süsteemile pakuvad hingamisliikumise jälgimiseks tooteid Rootsi ettevõtted C-RAD ning Elekta ja teised.

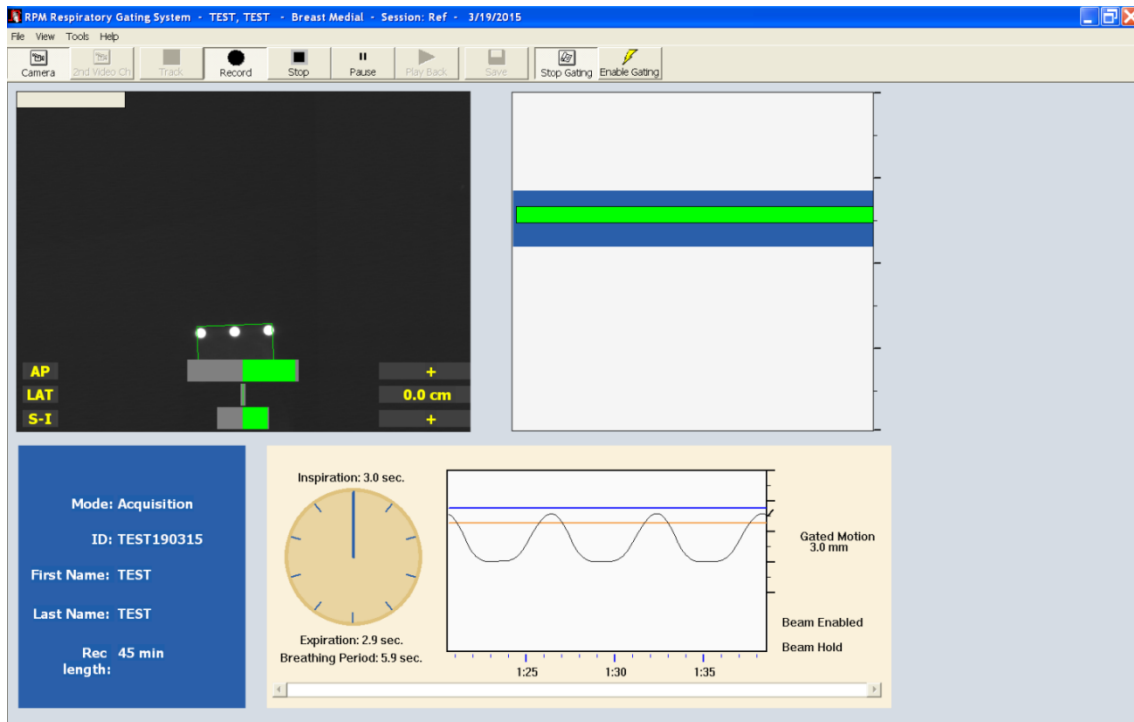
Varian Medical Systems Inc. RPM™ süsteem koosneb infrapunakiirgusele tundlikust CCD kaamerast, markerelemendist ja RPM tarkvarast. Patsient paigaldatakse KT uuringul ravilauale ja tema rindkere peale markerement. Markerement liigub rindkere peal patsiendi hingamisrütmis. Ravilaua või seina küljes asub CCD kaamera (joonis 8), mille küljes olevast allikast kiirgub infrapunakiirgust. See peegeldub patsiendil olevat markerelemendilt ja jõuab CCD kaamerasse (joonis 9). RPM programmis joonistub üles patsiendi hingamiskõver (joonis 10). KT uuringul lindistatud hingamiskõver on referentskõveraks, seda nimetatakse referentssessiooniks.



Joonis 8. RPM seadmete ülesseade kompuutertomograafia ruumis [17].

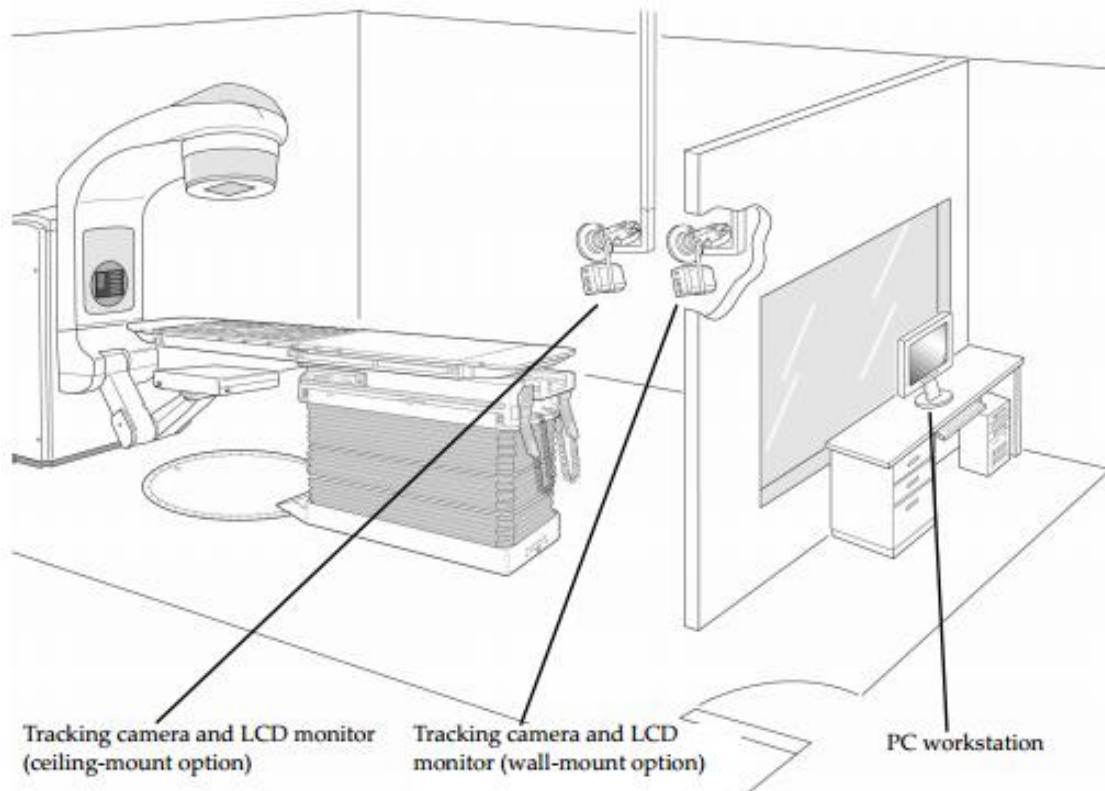


Joonis 9. CCD kaamera vaade patsiendile asetatud markerelemendist [17].



Joonis 10. RPM tarkvara vaade, üleval vasakul on näha CCD kaamera vaade, all paremal patsiendi hingamiskõver.

Lineaarkiirendi ruumis on kasutusel identne süsteem (joonis 11). Patsient positioneeritakse ravilauale, tema rindkerele markerelement ja CCD kaamera asub seinale või laele. Hingamist jälgitakse RPM tarkvarast kasutades algandmeid referentsseioonilt. Patsienti juhendatakse kas hinge kinni hoidma või rahulikult hingama, olenevalt sellest, mis hingamisfaasis kiiritada soovitakse. Igal kiiritusravi fraksioonil lindistatud hingamiskõver salvestatakse eraldi sessioonina.



Joonis 11. RPM seadmete ülesseade lineaarkiirendi ruumis [17].

1.5 Hingamisega kohandatud kiiritusravi rinnanäärme kasvaja ja kopsukasvaja näitel

1.5.1 Rinnanäärme kasvaja hingamisega kohandatud kiiritusravi.

Sagedasem pahaloomuline kasvaja naistel nii Eestis ja kogu maailmas on rinnavähk, millesse haigestumine tõuseb iga aastaga ja mille ravikompleksi kuuluvad kirurgiline ravi, keemiaravi, kiiritusravi ja bioloogiline ravi. Keemia- ja kiiritusravi korral on üheks võimalikuks hilistüsistuseks kardiotoksilisus, mis on keemiaravi ravipreparaadist ja kiiritusravi korral kiiritatavast rindkere poolest.

Varases staadiumis rinnakasvajad on potentsiaalselt ravitavad ja patsientide eluiga peale ravi on sageli pikem kui 10-15 aastat, mistõttu hilistüsistused, mis enamasti võivad tekkida selle aja jooksul, kujunevad suureks probleemiks. Kiiritusravi rakendatakse operatsiooni järgses ravikompleksis retsidiivide tekke vähendamiseks. Kasutatavad doosid jäävad vahemikku 50-66 Gy ja on olemas kasvaja staadiumist, lümfisõlmede haaratusest, operatsioonist jm.

EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group) metaanalüüsis, 17 randomiseeritud uuringu kokkuvõtmisel, kus osales 10 801 naist, toodi välja, et kiiritusravi vähendas nii lokaal- kui distantstsidiivide 10 aasta tekkeriski 35%-lt 19,3%-ni. Samuti vähenes 15 aasta rinnavähi surmade hulk 25,2%-lt 21,4%-ni [18]. Seega on oluline vähendada kiiritusdoosi südamele, et vältida hilisemat kiiritusravist indutseeritud südametüsistusi, mille alla loetakse kardiovaskulaarseid komplikatsioone subkliinilisest mikroskoopilisest kahjustusest kuni tõsise südamekahjustuseni. Sümptomatilisi südamekahjustusi arvatakse olevat ligi 10% rinnakasvajatega patsientidel, kes on kiiritusravi saanud [19]. Varasemalt vanemate kiiritusravi tehnikatega ulatus sümptomatiliste südamekahjustuste protsent 30%-ni ja mitesümptomatilisi arvati olevat kuni 80% [20].

National Cancer Institute defineerib kardiotoksilisust kui vähiravi kõrvaltoimet, mis kahjustab südant [21]. Samuti on püütud jagada kardiotoksilisust ajafaktori, ravimeetodi ja/või medikamentoosse ravi preparaatide järgi. Kiiritusravi kardiotoksilisust reeglina jagataksegi varajasteks tüsistusteks ja hilistüsistusteks. Potentsiaalsed komplikatsioonid sõltuvad sellest, mis osad südamest kiiritusvälja jäävad. Enamasti on selleks perikard ja koronaararterid, perikard on kiiritusele suhteliselt tolerantne, seega enim südaturmi seotud koronaararterite kahjustusega.

Varaste kiiritusravi tüsistuste alla loetakse eelkõige ägedaid perikardi kahjustusi ja vasaku vatsakese süstoolse funktsiooni langust, eriti juhul, kui eelnevalt on saadud süsteemravi kardiotoksiliste keemiaravi preparaatidega. Need reaktsioonid on tingitud eelkõige veresoonte läbilaskvuse suurenemisest ja põletikulisest reaktsioonist [22].

Hilistüsistuste alla kuuluvad konstriktiivne perikardiit (ahendav südamepauna põletik), restriktiivne kardiomiopaatia (südame lõõgastumisvõime häirumine, endoteeli fibroos), koronaararterite kahjustus, mis ilmneb aastaid pärast ravi, rütmihäired, ning kardiomiopaatiaid.

Koronaararterite kahjustus on vasema rinnakasvaja kiiritusravis olulisemaid ja sagedasemaid riskifaktoreid, selle mehhanismi seostatakse otsese endoteeli kahjustusega, millest tulenevalt kiireneb aterogenees, mis viib ateroskleroosini kui ka fibroosi kujunemisega veresoontes, millest häirub oluliselt veresoonte läbilaskvus [23]. Tulenevalt sellest häirub müokardi verevarustus ja suureneb müokardi infarktide risk.

Relatiivne risk arvatakse varieeruvat 2,2-8,8% vahel ja lineaarne risk suureneb iga 1 Gy kohta 7,4%. Risk tõuseb 5-20 aasta jooksul peale kiiritusravi saamist [24].

ESMO Clinical Practice Guidelines [24] on välja toodud riskifaktorid, millest sõltuvad kiiritusravist indutseeritud südamekahjustused, milleks on kiiritusravi doos üle 30-35 Gy ja ühe fraktsiooni doos suurem kui 2 Gy. Mida suurem osa südamest saab kiiritada, seda tõenäolisem on kahjustus ja mida nooremas eas on saadud kiiritusravi ning mida pikem aeg on sellest möödas. Kaasvalt saadud keemiaravi, hormoonravi või bioloogiline ravi ning kaasuvad riskifaktorid nagu diabeet, kõrge vererõhk, rasvumine, düslipideemia, suitsetamine suurendavad samuti kiiritusravist indutseeritud südamekahjustuse riski [24].

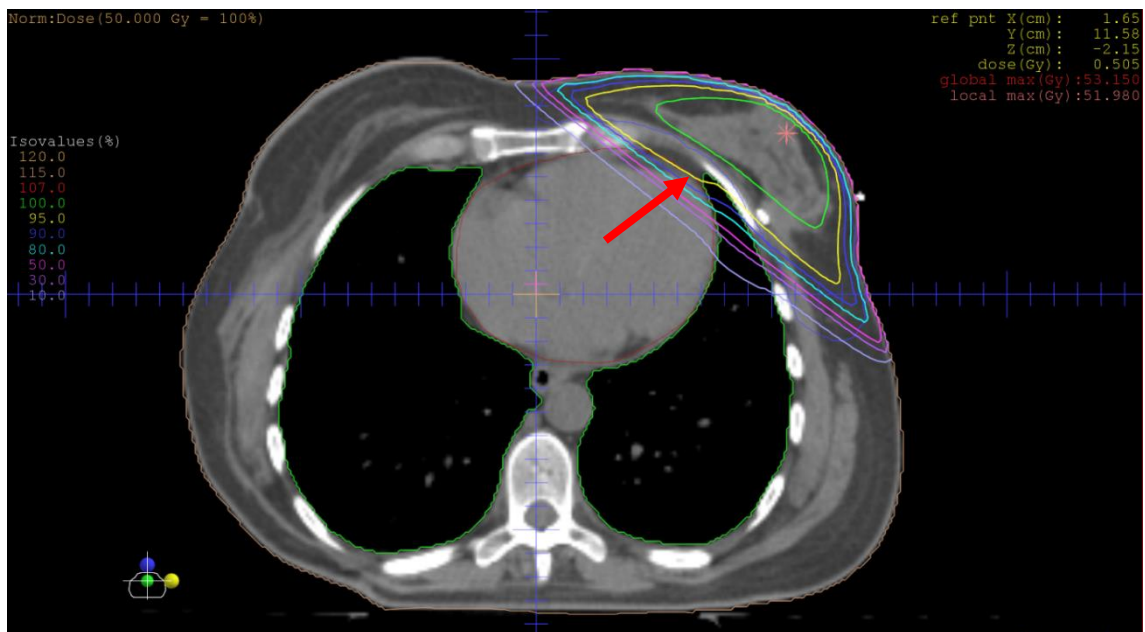
Seoses kiiritusravi tehnikate ja meetodite muutumisega on vähenenud ka kardiaalsete tüsistuste arv. 1980ndatel aastatel kasutati kiiritusravi planeerimisel kahemõõtmelisi (2D) röntgenpilte, mis võimaldas teha kahemõõtmelist 2D-planeerimist, kus südame maht, mis jäi kiiritusvälja oli suhteliselt raskesti määratletav, siis 1990ndatel aastatel seoses kompuutertomograafia (KT) põhise planeerimise kasutuselevõtmisel ehk kolmemõõtmelise (3D) planeerimise rakendamisega olid sihtmahud ja kriitilised organid oluliselt täpsemalt määratletavad. Seoses hingamisega kohandatud kiiritusravi kasutuselevõtuga on doosid veelgi vähenenud. Südame ja koronaararterite kiirgusdoosi vähenemist kiiritusravi tehnikate arenedes Suurbritannias kirjeldab tabel 1 [18].

Tabel 1. Kiiritusravi meetodite arenguga keskmise südamedoosi vähenemine [18]

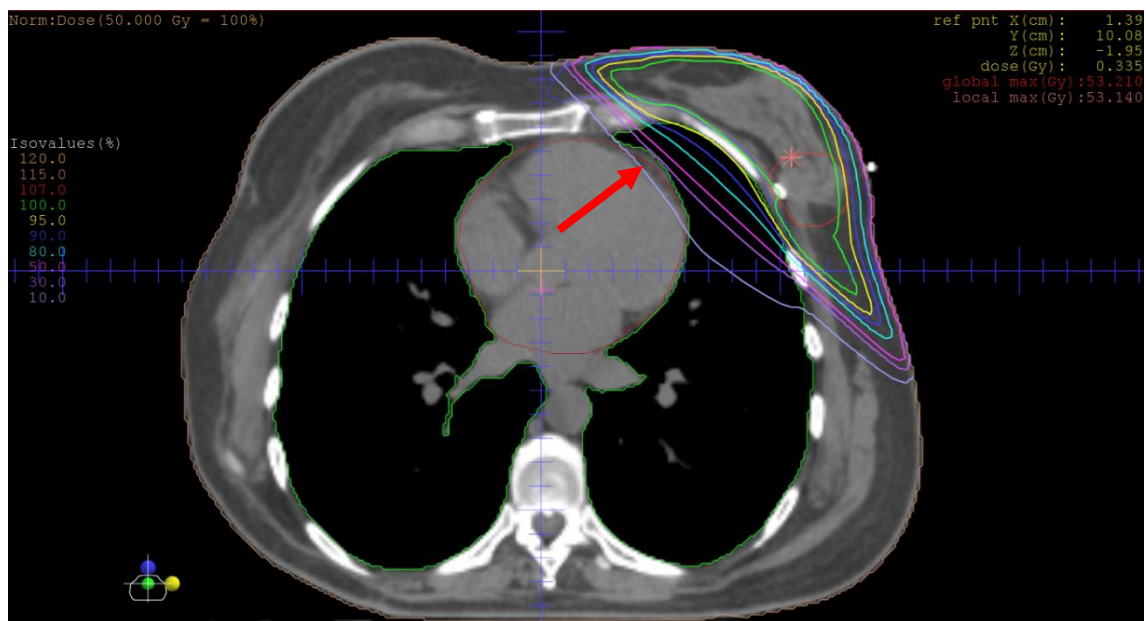
	Südame D_{mean} (Gy)			
	Süda	LAD	Parem koronaararter	<i>Circumflex</i> koronaararter
1970ndad	13,3	31,8	9,1	6,9
1980ndad	4,7	21,9	2,0	2,8
2006	2,3	7,6	2,0	1,2
1970ndad vs 2006, %	83	76	78	83

On näidatud, et rinnanäärme enda liikumine kiiritusravi ajal on üsna väike – 1991. aastal EPID-iga läbiviidud positsioneerimistäpsuse uuringus leiti, et rinnanäärme

planeerimisasendi ja raviasendi ebatäpsus oli keskmiselt 2-3 mm [25]. Hingamisega kohandatud kiiritusravi kasutatakse seega rinnanäärme korral peamiselt kriitilise organite ehk antud juhul südamedoosi vähendamiseks. Rinnavähi, eriti vasaku rinnavähi, puhul on sügava hingamise ja hinge kinni hoidmise abil võimalik viia süda kiirgusväljast osaliselt või täielikult välja. Selleks kasutatakse meetodit *deep inspiration breath-hold* (DIBH) ehk hingatakse sügavalt sisse ja hoitakse ~15 sekundit hinge kinni. Selle tulemusel rinnakorv tõuseb ja rinnanääre ning süda liiguvad üksteisest kaugemale, võimaldades sooritada kiiritusravi nii, et südame kiirgusdoos jääb minimaalseks (kiirgus lülitatakse sisse hinge kinni hoidmise ajal). Joonised 12 ja 13 iseloomustavad doosijaotuse muutumist südame LAD arteri piirkonnas vaba hingamisega ja hingamisega kohandatud kiiritusravi korral. Antud tehnika on PERH-is kasutusele võetud 2015. aasta algusest ning alates 2016. aasta algusest kuulub teenus ka Eesti Haigekassa rahastavate teenuste nimekirja.



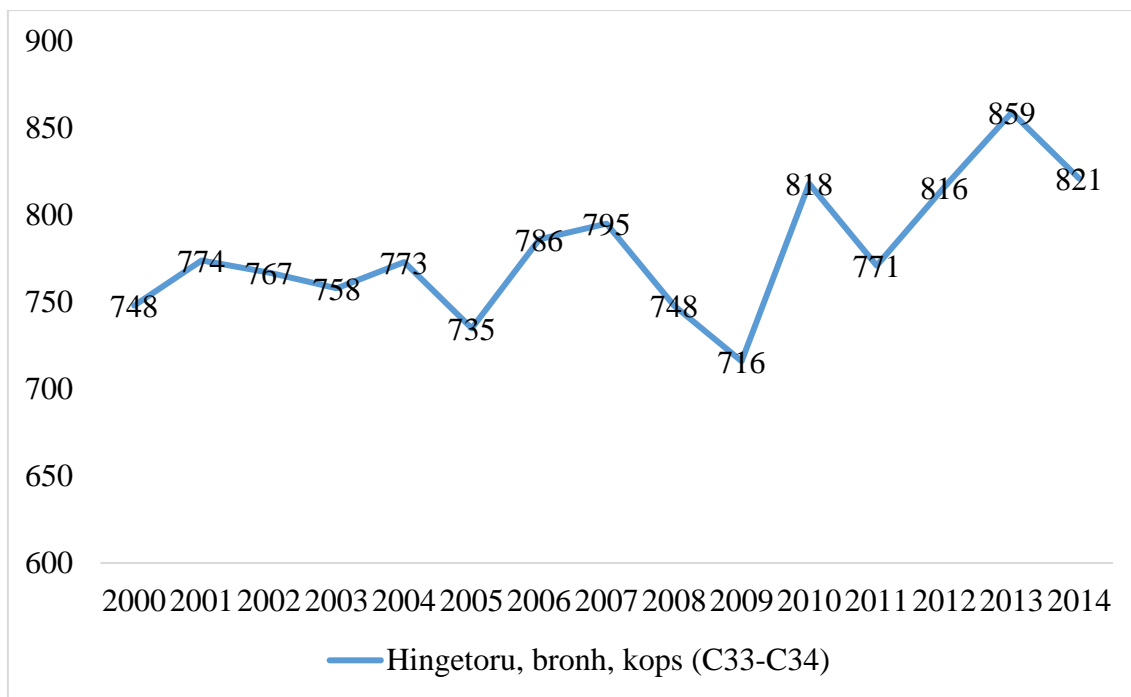
Joonis 12. Suhteliste dooside jaotus vaba hingamisega kiiritusravi plaani korral. Erineva värviga jooned on isodoosid, mille väärtused on toodud jooniste vasakul poolel. Nool joonisel juhib tähelepanu LAD arteri asukohale.



Joonis 13. Suhteliste dooside jaotus hingamisega kohandatud kiiritusravi plaani korral DIBH tehnikaga. Erineva värviga jooned on isodoosid, mille väärtused on toodud jooniste vasakul poolel. Nool joonisel juhib tähelepanu LAD arteri asukohale.

1.5.2 Kopsukasvajate hingamisega kohandatud kiiritusravi

Hingetoru, bronhi ja kopsukasvajate esmahaigestumus on Eestis suur ja tõusvas trendis (joonis 14).



Joonis 14. Hingetoru, bronhi ja kopsukasvajate haigestumus Eesti aastatel 2000-2014 [5]. Koodid sulgudes on haiguste koodid rahvusvahelise haiguste klassifikaatori järgi (RHK-10).

Kopsuvähk jaotatakse peamiselt mitteväikerakk kopsuvähiks (NSCLC), mida esineb umbes 80% juhtudest ja väikerakk kopsuvähiks (SCLC), mida esineb umbes 20% juhtudest. NSCLC jaguneb omakorda adenokartsinoomiks, lamerakk-kartsinoomiks, suurrakk-kartsinoomiks ja muudeks harvem esinevateks vormideks. Vastavalt suurusele ja levikule jaotatakse kasvaja staadium I-IV staadiumisse. Kasvaja ravi sõltub staadiumist, levikust, patsiendi üldseisundist ja eelistusest ja muust. Samuti sõltub ravi valik sellest, kas tegemist on NSCLC või SCLC. NSCLC puhul kasutatakse kiiritusravi I ja II staadiumis kirurgilist ravi toetava ravina või radikaalravina, kui operatsioon ei ole võimalik ning III ja IV staadiumis kombinatsioonis teiste ravimeetoditega. SCLC puhul kasutatakse radikaalravina kiiritusravi I staadiumi korral ja kombinatsioonis keemiaraviga II ja III staadiumi korral [26]. Kaasaegsete kiiritusravi meetodite, nagu SBRT, kasutatakse kiiritusravi ka operatsiooni asendava ravina (kiiritusravi annab sama efekti, mis operatsioon) väga suurtes doosides.

Rindkere piirkonnas asub kiiritusravi mõistes mitmeid erinevaid kriitilisi organeid, mille doosi peab kopsukasvaja kiirituse korral jälgima. Kriitiliste organite hulka kuuluvad rindkere piirkonnas seljaaju maksimaalse lubatud doosiga 50 Gy, söögitoru keskmise lubatud doosiga 34 Gy, süda keskmise lubatud doosiga 26 Gy ja terve kops

keskmise lubatud doosiga 20 Gy [27]. Kiiritusravi planeerimisel peab arvestama, et neid lävidoose ei ületataks.

Lisaks mitmetele kriitilistele organitele rindkere piirkonnas valmistab kopsukasvajate kiiritusel probleeme ka hingamisest tingitud liikumine. Kopsukasvajate liikumisulatus on tugevalt seotud kasvaja asukohaga. Suurim liikumisulatus on kasvajatel, mis asuvad kopsu alumistes sagarates ja ei ole kinnitunud mediastiinumile või luuliste struktuuride külge liikudes enim kranio-kaudaalsuunas 12 ± 2 mm. AP ja LR suunas oli samas uuringus mõõdetud liikumine 2 ± 1 mm [28].

Kopsukasvajate kiiritusravi planeerimisel määrab arst alguses GTV, peale seda CTV ja arvestades erinevatest aspektidest lisanduvat määramatust PTV. Kuna PTV määramisel arvestatakse ka hingamisliikumist, siis lisatava piiri kaugus CTV-st on tavaliselt 7 mm. Selle piiri lisamisel ja tekkinud mahule planeerimisel eeldatakse, et olenevalt hingamisfaasist on alati kasvaja kiirgusvälja sees.

Tänapäeval on kopsukasvajate raviplaneerimisel levinud 4D KT kasutamine, kus lisaks KT ülesvõttele salvestatakse patsiendi hingamisliikumist. Esimene KT uuring tehakse tavapäraselt hingamisliikumist vaatemata ja tavaliselt helikaalses režiimis. Peale seda asutakse salvestama patsiendi hingamisliikumist ja vajadusel juhendatakse patsienti suuliselt tagamaks korrapärase hingamisliikumise. Patsient hingab vabalt. KT uuring tehakse nüüd kinerežiimis, KT uuringu laud liigub positsiooni ja seisab seal ühe hingamistsükli. Selle aja jooksul tehakse mitu ülesvõtet eesmärgiga tabada kasvaja terve liikumisulatus ühe hingamistsükli jooksul. Ühe laua positsiooni peal tehakse tavaliselt 10 ülesvõtet jagades hingamistsükli kümneks faasiks. Peale seda liigub laud järgmisesse positsiooni ja protsess kordub. Teisel uuringul on uuringupiirkond valitud tavaliselt väiksem, sest huvipakkuv piirkond on ainult kasvaja ümbrus. Uuringu käigus saadud lõigud jagatakse komplektidesse kasutades andmeid hingamisliikumisest, seega kui eelnevalt on tehtud 10 ülesvõtet ühel laua positsioonil ühe hingamistsükli jooksul, saame hingamistsükli jagatuna 10 faasiks ja iga laua asendi peal tehtud pilt vastavas faasis on selles komplektis.

Peale uuringut on andmetöötluse käigus võimalik koostada erinevad rekonstruktsioonid kopsukasvaja liikumisest, millest enim levinud on maksimaalne intensiivsusprojektsioon (*maximum intensity projection*) ehk MIP ja keskmine

intensiivsusprojektsioon (*average intensity projection*) ehk AveIP. MIP tähendab, et salvestatud on kasvaja terve liikumisulatus ehk PTV piiride lisamisel saab arst kindlalt näha kasvaja liikumisulatust ja tänu sellele lisada väiksemad PTV piirid. Antud meetodi miinuseks on siiski see, et kasvaja ei viibi antud piirkonnas kõikjal, vaid liigub MIP piirkonna ulatuses, mis tähendab, et kasvaja saab küll alati kiirgusega pihta, kuid paratamatult saab kiiritada ka kasvajavaba ala. AveIP tähendab, et salvestatud on piirkond, kus kasvaja viibib keskmiselt kõige kauem, jättes välja ekstremaalsed asendid. Nii on küll piirkonna maht väiksem, aga kasvaja servad ei saa kiirgust koguaeg. Antud kahe meetodi kasutamine oleneb ka kasvaja anatoomilisest asukohast, näiteks MIP projektsiooni sobib kasutada, kui kasvaja on perifeerne, aga ei sobi kui kasvaja on mediastiinumi või teiste kudede läheduses, mille tihedus on sarnane nagu kasvajal, sest siis ei ole võimalik neid visuaalselt eristada. Lisaks MIP ja AveIP projektsioonile võib arst otsustada kiiritada kasvajat mingis kindlas hingamisfaasis. Näiteks valitakse sobivaks faasiks maksimaalse väljahingamise faas, mis kogu hingamistsüklist kestab näiteks kolmandiku, raviplaan koostatakse selle asendi peale ning lineaarkiirendil ravifraktsiooni ajal lastakse patsiendil hingata vabalt ja kiirgus lülitatakse sisse ainult kolmandiku hingamistsükli jooksul, milleks on antud juhul maksimaalse väljahingamise faas. Töösükkel on antud juhul umbes 33% ehk patsient lamab ravilaua 3 korda kauem kui tavaliselt. Selle teadmisega peab arvestama osakonna logistika planeerimisel ja samuti positsioneerimisel, sest raviaja pikenemisel suureneb tõenäosus, et patsient liigutab.

2 Katsed ja mõõtmised

2.1 Südamedooside erinevus rinnanäärme kiiritusravis

Uuringu eesmärgiks oli võrrelda 10 vasema rinnanäärme pahaloomulise kasvaja patsiendi südame kiirgusdoosi erinevust vaba hingamisega kiiritusravi planeerimise ja hingamisega kohandatud kiiritusravi planeerimise korral. 10 patsienti valiti juhuslikult kõikide 2015. aastal PERH-i kiiritusravi keskuses hingamisega kohandatud kiiritusravi saanud patsientide hulgast. Kõik 10 patsienti said hingamisega kohandatud kiiritusravi, vaba hingamisega raviplaani koostati juba olemasolevate andmete põhjal lisaks, aga seda ei kasutatud. Võrreldi südame keskmist kiirgusdoosi (D_{mean}) greides (Gy) ja kahe erineva tehnikaga sooritatud raviplaani kvaliteedi hindamise kriteeriumiks kasutati PTV95% näitajat, mis näitab mitu protsenti kiiritusravi sihtmahust sai >95% preskriptsioonidoosist. Kõik 10 patsienti said kogudoosi 50 Gy skeemiga 2 Gy korda 25.

Raviplaneerimine toimus kompuutertomograafia (KT) uuringu põhisel, KT ülesvõtted sooritati GE Lightspeed™ RT16 kompuutertomograafil. Hingamist jälgiti Varian Medical Systems Inc. RPM™ süsteemi abil. Patsiente skaneeriti selili asendis, käed üle pea asetatuna, fikseerimiseks kasutati Civco Medical Solutions Posiboard™-2 rinnaalust. Hingamise jälgimiseks kinnitati patsiendi rinnakule võimalikult horisontaalselt ja tuumori lähedale 6-täpiga markerelement, mida jälgiti kaameraga ja hingamiskõver salvestati Varian Medical Systems Inc. RPM™ süsteemiga. Ülesvõtted tehti kihi paksusega 2,5 mm. Esimene skaneering sooritati vaba hingamisega ja teine sügavalt sisse hingates ning hinge kinni hoides hingamisega kohandatud raviplaneerimiseks. Hinge kinni hoidmise ülesvõtte sooritati ühe hinge kinnihoidmise ajal, ülesvõtte kestuseks oli ~15 sekundit. Kõik hingamisega kohandatud kiiritusravi saavad patsiendid läbivad ka alati vaba hingamisega ülesvõtte, sest juhul kui patsient ei ole enam võimeline hingamisega kohandatud kiiritusravi saama, näiteks üldseisundi

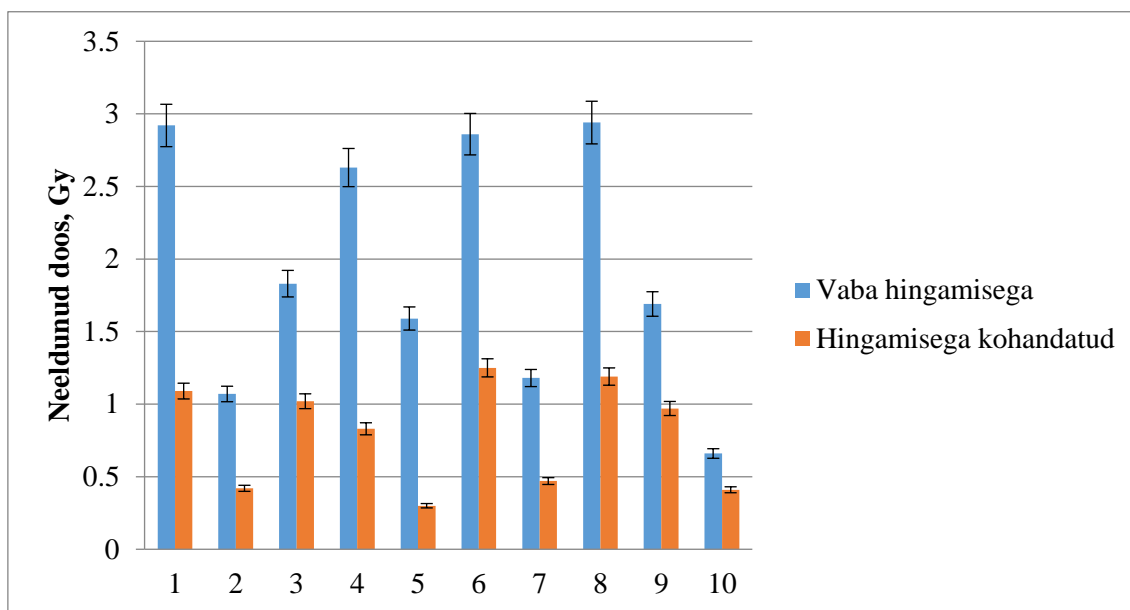
halvenemise tõttu, peab koostama tavalise kiiritusravi plaani nii, et patsient ei peaks ravi katkestama ehk sisuliselt 1 päevaga. Samuti ei anna DIBH tehnika osade patsientide puhul soovitud efekti, sest osadel patsientidel on süda fikseerunud tugevalt mediastiinumi külge, mistõttu sügavalt sissehingamisel tõuseb süda koos rinnakorviga.

Kõikidele patsientidele koostati 2 raviplaani, üks vaba hingamisega ülesvõtte põhjal ja teine hingamisega kohandatud ülesvõtte põhjal. Ravi sihtmaht PTV määrati kehtivate NCCN ravijuhiste järgi [29]. Raviplaneerimiseks kasutati Elekta CMS XiO 5.1 raviplaneerimissüsteemi, mille arvutusalgoritmi määramatus on 2-3%. Kõik plaanid olid ühe isotsentriga, kasutasid tangentsiaalseid kiirgusvälju, footonkiirgus energiatega 6 ja 15 MV ning vastavalt vajadusele kasutati dünaamilisi või mehaanilisi kiile. Väljade vormimiseks oli kasutusel paljuleheline kollimaator Millenium 120 (Varian Medical Systems Inc.) lehtede laiusel 0,5-1 mm. Kahe erineva tehnikaga koostati kvaliteedilt samaväärsed plaanid jälgides PTV95% kattuvust. Vabalt hingamise ja hingamisega kohandatud kiiritusravi plaanide vahel ei olnud PTV kattuvuse poolest statistilist erinevust ($p=0,83$).

Südamedoosi vähenemist hinnati südame keskmise kiirgusdoosi põhjal, vaba hingamisega oli kiirgusdoos keskmiselt $1,92 \pm 0,06$ Gy ja hingamisega kohandatud raviplaanimise korral keskmiselt $0,79 \pm 0,02$ Gy. Hingamisega kohandatud kiiritusravi korral vähenes südame keskmine kiirgusdoos võrreldes vaba hingamisega kiiritusravi korral 2,4 korda ($p=0,04$). See tulemus on võrreldav näiteks Taanis 319 patsiendiga läbiviidud uuringus, kus võrreldi samuti doosi vaba hingamise ja DIBH tehnika korral, kus südame keskmine doos vähenes 5,2 Gy-lt 2,7 Gy-le ehk 1,9 korda [30]. Dooside ja PTV kattuvuse erinevus on tingitud anatoomilistest erinevustest. Keskmine südamedoos vaba hingamise ja hingamisega kohandatud kiiritusravi korral ning PTV kattuvus on toodud tabelis 2. 10 patsiendi südame kiirgusdoosid vaba hingamisega ja hingamisega kohandatud raviplaani korral on toodud joonisel 15.

Tabel 2. Vaba hingamisega raviplaani ja hingamisega kohandatud raviplaani parameetrite võrdlus. Toodud väärtused on keskmised, sulgudes on toodud miinimum ja maksimum. PTV – planning target volume, sihtmaht.

	Vaba hingamine	Hingamisega kohandatud	p-väärtus
D_{mean} , Gy	1,91 (0,66-2,92)	0,79 (0,3-1,25)	0,04
PTV 95%	79,48 (71,09-85,88)	76,39 (65,12-84,74)	0,83



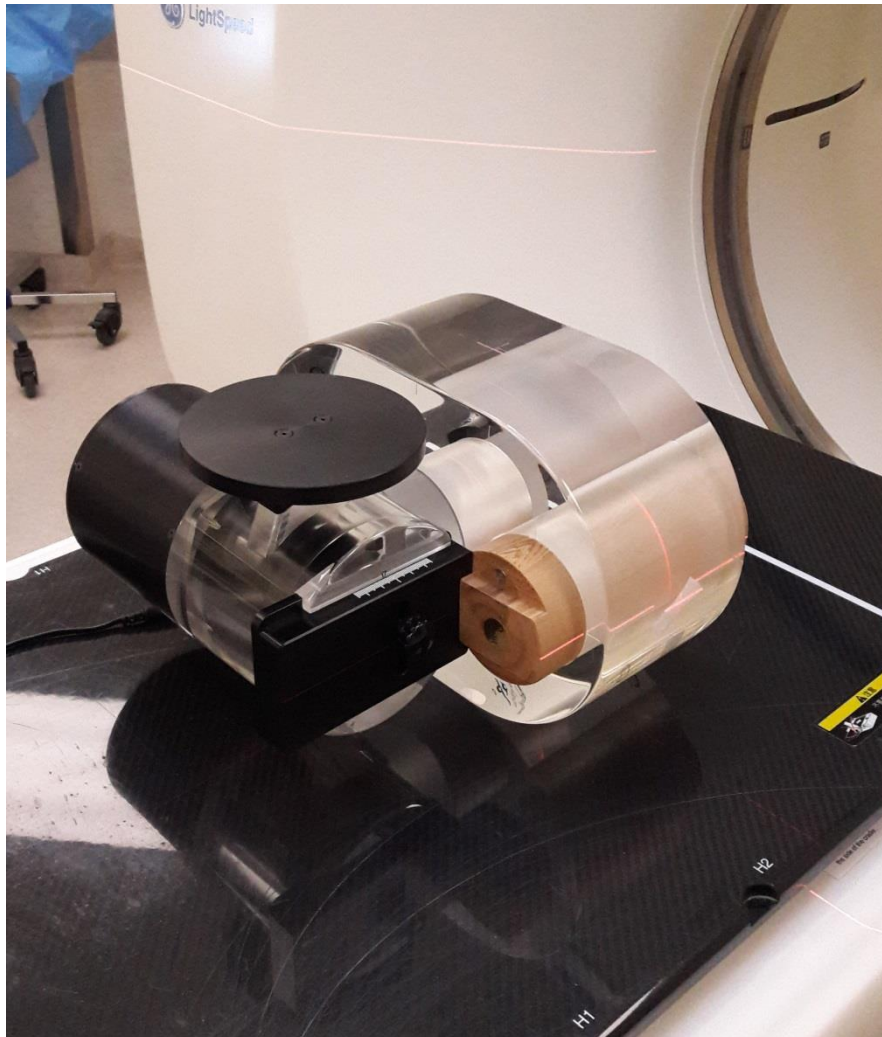
Joonis 15. Südame kiirusdoos vaba hingamisega ja hingamisega kohandatud kiiritusravi plaani korral patsientide kaupa. Planeerimissüsteemi määramatus on pehme koe korral maksimaalselt 3%.

Statistilise hindamiseks jaoks on kasutatud Wilcoxon'i mitteparameetrilist testi, mis asendab Studenti t-testi juhul, kui ei ole põhjust arvata, et uuritud valim on normaaljaotusega. Antud andmete põhjal võib väita, et südamedoosi vähenemine on oluline.

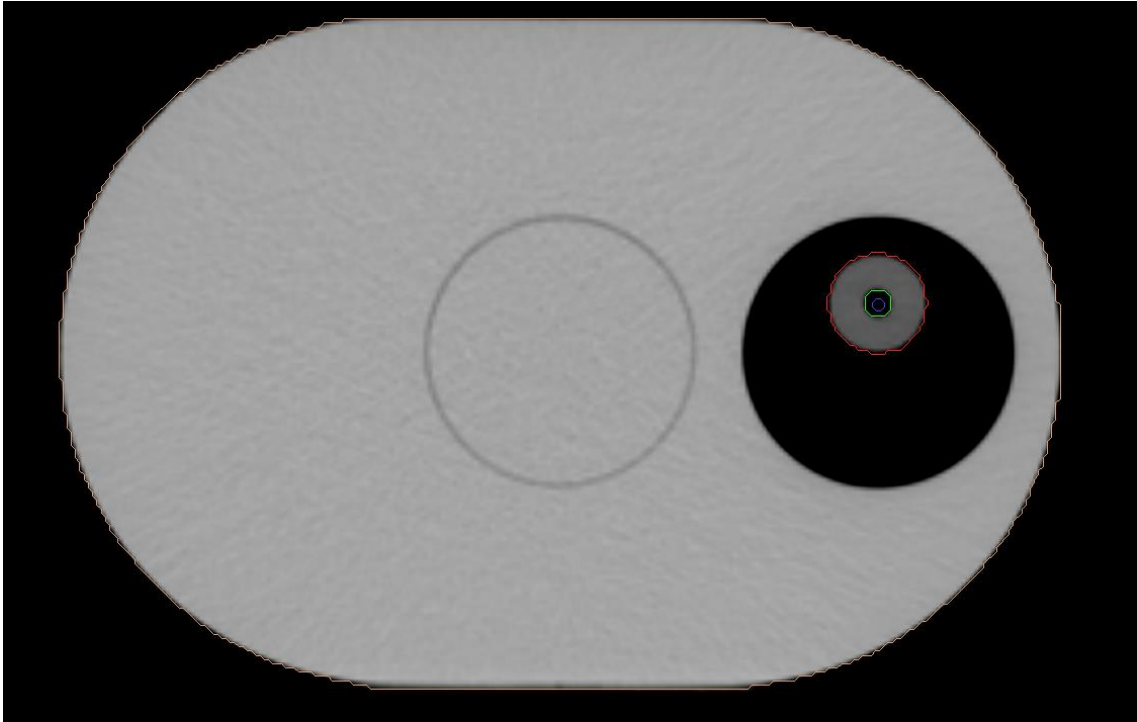
2.2 Mõõdetud doosi ja planeerimissüsteemi kuvatava doosi erinevus kopsukasvajate korral

Antud mõõtmise eesmärgiks oli võrrelda planeerimissüsteemis kuvatava doosi ja reaalselt mõõdetud doosi erinevust kopsukasvaja korral staatilise, liikuva ja hingamisega kohandatud tehnika korral, kus raviplaani oli koostatud väljahingamise faasi peale. Uuring viidi läbi fantoomiga Modus Medical QUASAR™ Respiratory Motion Phantom (joonis 16). Fantoom imiteerib rindkere koos kopsukasvajaga ning

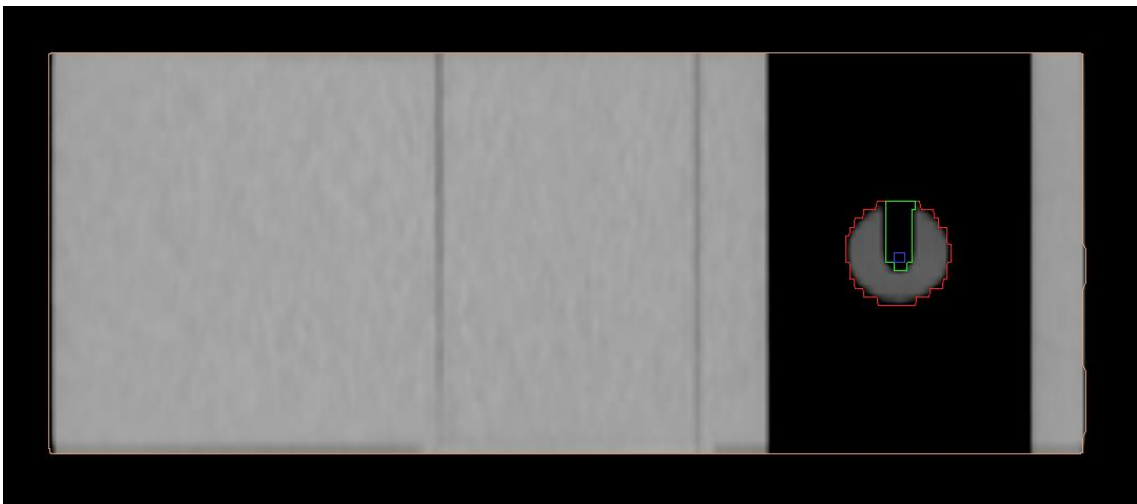
sellel on spetsiaalsed lisad, et doosi saaks mõõta nii ionkambriga kui ka filmiga. Fantoom skaneeriti KT-s 3 erinevat moodi – staatilisena (joonis 17 ja 18), dünaamiliselt liikuvana („hingavana“) (joonis 19) ning liikuvana liikumist jälgides ja 4D protokollid kasutades. Liikumine kujutas endas liikumist ainult kranio-kaudaalsuunas amplituudiga 4 cm ja siinusrütmis. Kõikide ülesvõtete korral oli lõigupaksuseks 2,5 mm, pitch=1, kahel esimesel korral kasutati helikaalset skaneerimist ja 4D korral kinerežiimis skaneerimisprotokollid.



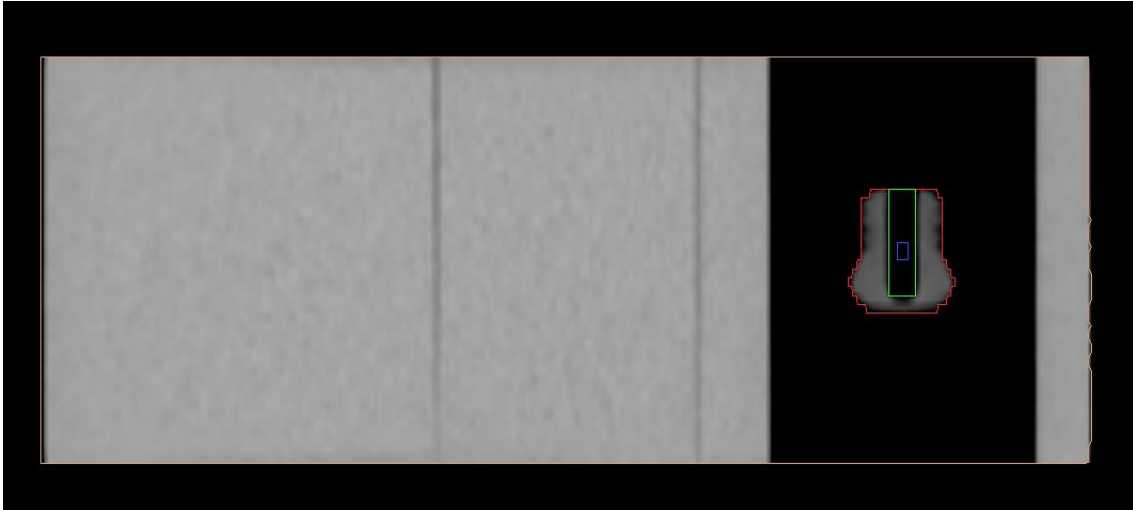
Joonis 16. 4D fantoom KT laual. Pleksiklaasist osa on fantoom koos puidust lisaga, vasakpoolne must osa on fantoomi liikumismehhanism.



Joonis 17. Staatilise ülesvõtte aksiaalne vaade fantoomist kontureerimisprogrammis Focal. Beež - fantoomi (keha) kontuur, punane – kasvaja kontuur, roheline – kambri jaoks puuritud ava kontuur, tumesinine – kambri aktiivse piirkonna kontruur.

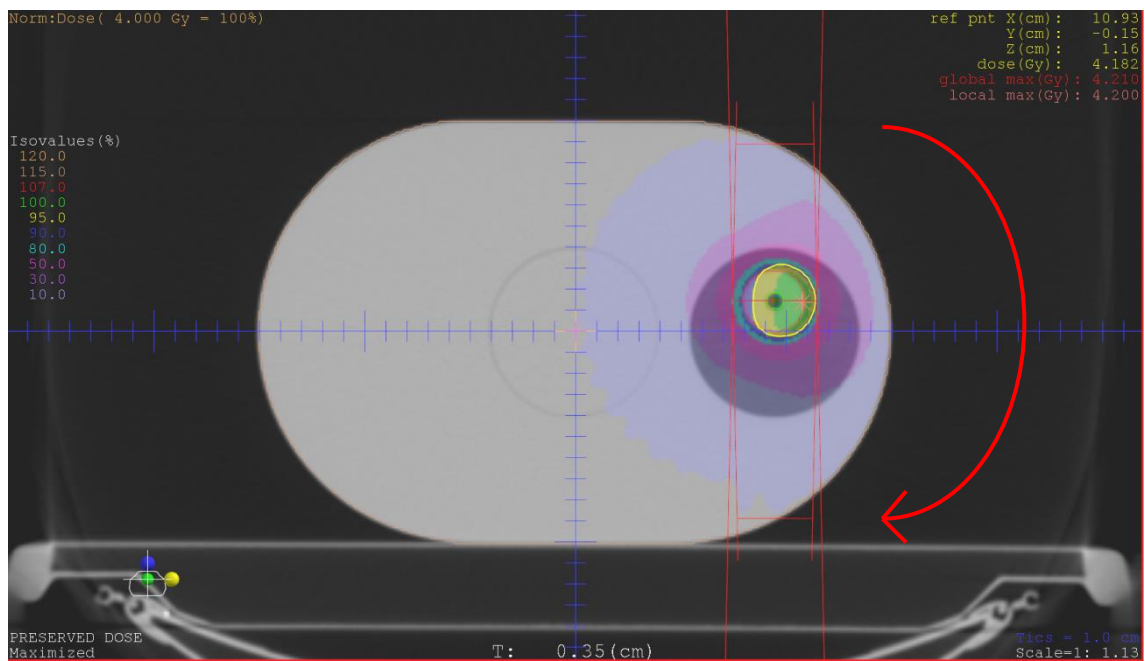


Joonis 18. Pealtvaade fantoomist, kui fantoom on skaneeritud staatilisena.



Joonis 19. Pealtvaade fantoomist, kui fantoom on skaneeritud dünaamilisena. Ümmargune kasvaja kuvatakse moondunudult liikumise tõttu.

Raviplaanid koostati planeerimissüsteemis Elekta CMS XiO 5.1, mille arvutusalgoritmi määramatus on 3% (pehmes koes, hõredas kopsukoes võib olla ebamäärasus suurem). Mõõtemääramatused on toodud lisas 3. Raviplaanide koostamisel jälgiti, et monitorühikud oleksid samad, 6 MV energiat kasutades 475 MU ja 15 MV energiat kasutades 426 MU. Raviplaan koostati 6 tükki, neist 3 tükki 6 MV energiaga ja 3 tükki 15 MV energiaga. Mõlema energia korral koostati üks raviplaan, kus kasvaja ei liikunud ehk oli staatilises asendis, üks raviplaan, kus kasvaja liikus siinusrütmis kranio-kaudaalsuunas ja üks raviplaan, kus kasvaja liikus siinusrütmis kranio-kaudaalsuunas ning kasvajat kiiritatakse fantoomi väljahingamise faasis (hingamisega kohandatud). Antud viisil kiiritades oli töötuskiirus umbes 35%, mis tähendas, et kiiritus lülitus sisse ainult kolmandiku kogu hingamiskõvera jooksul ja plaani läbiviimiseks lineaarkiirendil kulus 3 korda rohkem aega. Raviplaan kujutas endast 180 kraadilise kaarega liikuvat kiiritusvälja, kus kiirendi kandur liikus asendist 0-180° ja samal ajal kiiritas ühtlase kiirgusega. Joonisel 20 on näha aksiaalne lõige raviplaanist, kus noolega näidatud suunas liigub kiirendi kandur. Erinevad värvid iseloomustavad doosijaotust, roheline piirkond saab 100% preskriptsiooni doosist, kollane 95% doosist. Reaalse patsiendi raviplaanide koostamise korral jälgitakse samuti, et PTV oleks täielikult kaetud 95-100% doosijaotusega, samuti on lubatud niinimetatud kuumad punktid, kus doos võib olla kuni 107% preskriptsiooni doosist.



Joonis 20. Aksiaalne vaade doosijaotusest energiaga 6 MV. Kiirendi pea liigub kiirituse ajal noolega näidatud suunas. Roheline värv näitab, et piirkond on 100% kaetud preskriptsiooni doosiga ja kollane 95% doosiga.

2.2.1 Mõõtmised ionkambriga

Lineaarkiirendil ionkambriga doosi mõõtes positsioneeriti fantoom lasersüsteemi järgi, mis on identne KT ruumi laseritega. Kiiritusravi plaani mõõtmisel mõõdetakse elektromeetriga laengut (nC), mis arvutatakse ümber neeldunud doosiks (Gy) [31]. Antud mõõtmistel oli kasutusel PTW Unidos elektromeeter ja PTW Semiflex-tüüpi 31010 ionkamber kambri aktiivse osaga 0,125 cm³ (joonis 19). Valitud plaani järgi kiiritati fantoomi 2 (staatiliselt asendis) või 3 (hingavana) korda, leitakse keskmine laeng ja siis neeldunud doos järgnevalt:

$$D = Q * k_{t,p} * k_{q,q0} * N_{d,w},$$

kus Q on ionkambriga ja elektromeetriga mõõdetud laeng

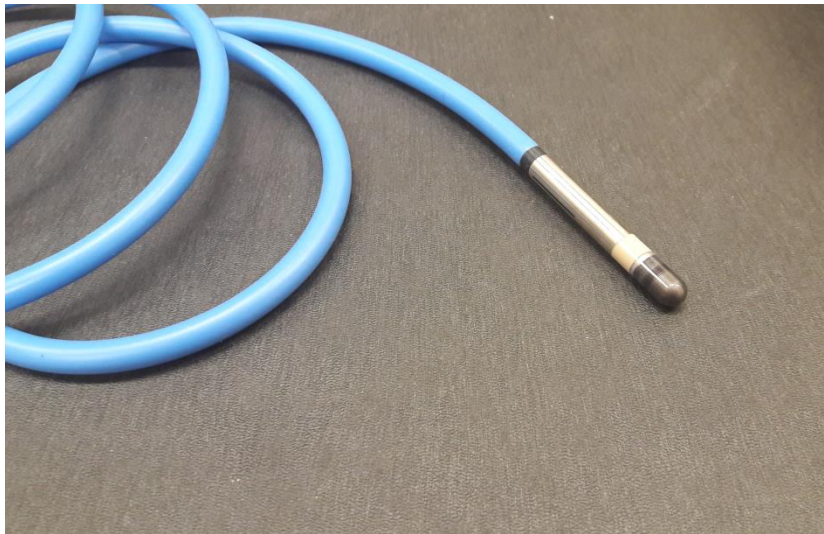
$$k_{t,p} = \frac{101.31}{P_{\text{ohk}}} * \frac{273.2+T}{293.2},$$

k_{q, q0} – kambri faktor arvestades kiirguse kvaliteeti

k_{q, q0} = 0,992 6 MV energia korral ja k_{q, q0} = 0,978 15 MV energia korral antud kambri mudeli jaoks

$N_{d,w} = 0,3097 \text{ Gy/nC}$, mis on kambri kalibreerimisfaktor

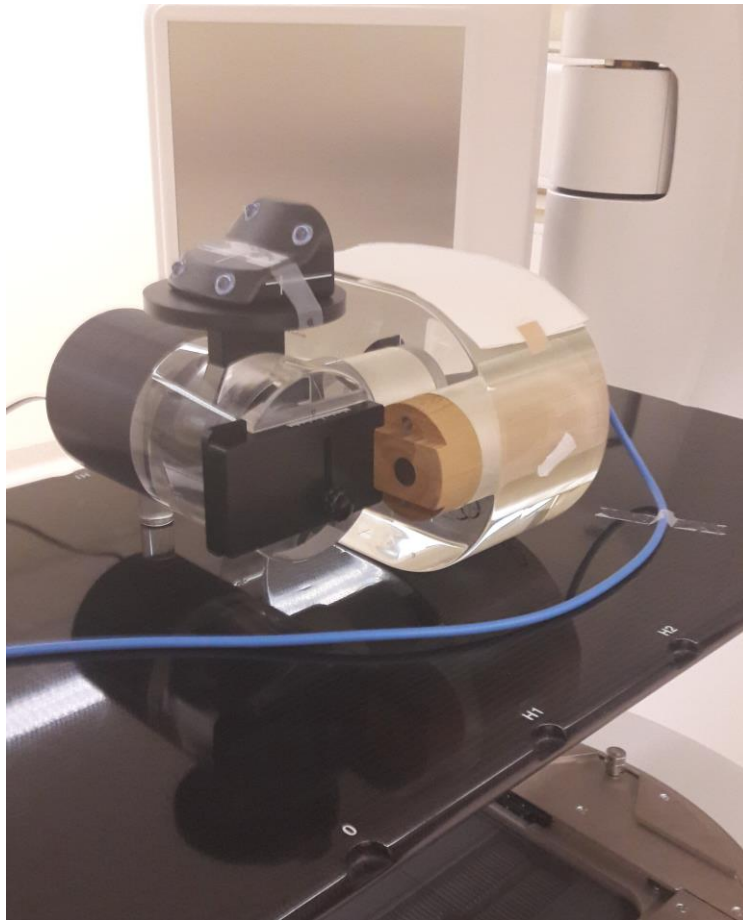
Täpsed andmed mõõtmiste ja arvutuste kohta on toodud lisas 1. Doosi mõõtmiseks paigaldatakse ioonkamber (joonis 21) spetsiaalse fantoomi lisa sisse (joonis 22), mille sees on kopsukasvajat imiteeriv kera ja spetsiaalselt antud kambri jaoks puuritud silindriline ava. Antud puidust lisa pannakse fantoomi pleksiklaasist osa sisse ja puidust osa kinnitub magnetiga fantoomi liikumismehhanismi külge (joonis 23). Antud fantoomi saab liikuma panna erinevate mustrite järgi, antud olukorras imiteeriti liikumist siinusrütmis kranio-kaudaalsuunas.



Joonis 21. Ioonkamber doosi mõõtmiseks.



Joonis 22. Ioonkamber fantoomi lisa sees.



Joonis 23. Ioonkamber fantoomis, mõõtmise kiirendil.

Mõõtmistulemused on esitatud tabelites 3 ja 4. Staatilise kasvaja korral on planeerimissüsteemi doos ja reaalselt mõõdetud doos hästi kokkulangevad, sest liikumisest tingitud määramatust ei ole. Liikuva kasvaja korral on doosi erinevus küllaltki suur ja tingitud sellest, et plaan on planeeritud liikumist arvestamata ning kasvaja liigub kranio-kaudaalsuunas vahel kiiritusväljast välja saades väiksema doosi, kui planeeritud oli. Hingamisega kohandatud tehnikat kasutades ja kiiritades fantoomi ainult siis, kui on väljahingamise faas, millele ka raviplaan koostatud oli, on tulemus sarnane staatilise asendi korral ehk olenemata fantoomi liikumisest õnnestub kasvajat tabada õigel hetkel ja seega kindlustada, et kasvaja saab reaalselt doosi, mis eelnevalt planeeritud oli.

Tabel 3. Planeerimissüsteemi doos ja ioonkambriga mõõdetud doos 6 MV energia korral.

6 MV	Planeerimissüsteemis, Gy	Mõõdetud, Gy	Erinevus
Staatiline	$3,90 \pm 0,12$	$3,85 \pm 0,09$	-1,3%
Dünaamiline	$3,92 \pm 0,12$	$3,42 \pm 0,08$	-12,8%
Hingamisega kohandatud	$3,90 \pm 0,12$	$3,81 \pm 0,09$	-2,3%

Tabel 4. Planeerimissüsteemi doos ja ionkambriga mõõdetud doos 15 MV energia korral.

15 MV	Planeerimissüsteemis, Gy	Mõõdetud, Gy	Erinevus
Staatiline	$3,80 \pm 0,11$	$3,77 \pm 0,09$	-0,8%
Dünaamiline	$3,82 \pm 0,12$	$3,30 \pm 0,07$	-13,6%
Hingamisega kohandatud	$3,82 \pm 0,12$	$3,66 \pm 0,08$	-4,2%

2.2.2 Mõõtmised filmdosimeetriaga

Filmiga mõõtmise korral kiiritatakse filmi ühe korra. Mõõtmisel kasutati Ashland Gafchromic™ EBT3 kiiritusravi dosimeetriaks sobivaid filme. Film asetatakse spetsiaalse fantoomi lisa sisse (joonis 24). Valge kera, mis käib samuti keskelt pooleks, et filmi oleks võimalik sinna vahele asetada, imiteerib kopsukasvajad. Fantoomi lisa käib kokku (joonis 25) ja samamoodi fantoomi sisse nagu ionkambriga mõõtmiste korral. Filmi sisaldav fantoomi lisa on paigutatud fantoomi sisse nii, et see on põranda suhtes vertikaalselt.

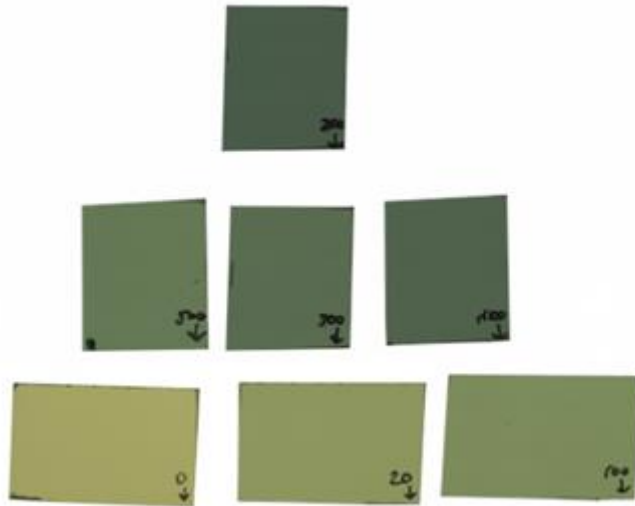


Joonis 24. Fantoomi lisa filmi jaoks

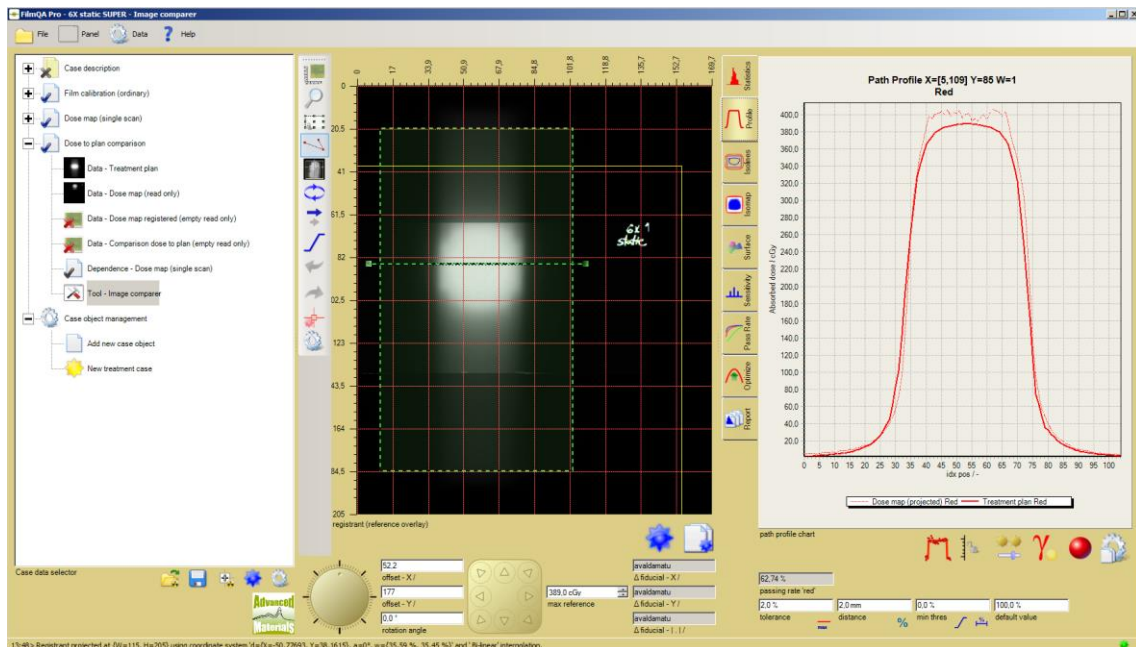


Joonis 25. Fantoomi lisa filmi jaoks, film käib pilusse.

Enne filmide doosi arvestust peab tegema kalibreerimiskõvera, selleks kiiritatakse filmi ribasid erinevate doosidega (0, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5 Gy) (joonis 26). Kiiritatud filmid skaneeritakse, kasutatakse vastavat skanerit ja Ashland FilmQA™ Pro 3.0 tarkvara doosiprofiilide võrdlemiseks. Skaneeritakse kõik 6 mõõdetud filmi ja kiiritatud filmid teisendatakse mõõdetud doosijaotusteks kasutades kalibreerimiskõverat. Planeerimissüsteemist eksporditakse vastava raviplaani doosijaotus samal tasandil (sagitaaltasandil) ja samal koordinaadil ning võrreldakse doosiprofiile neid üksteise peale sobitades (joonis 27). Antud doosiprofiililt on võimalik leida neeldunud doos hea lahutusvõimega (80 punkti/tollile).



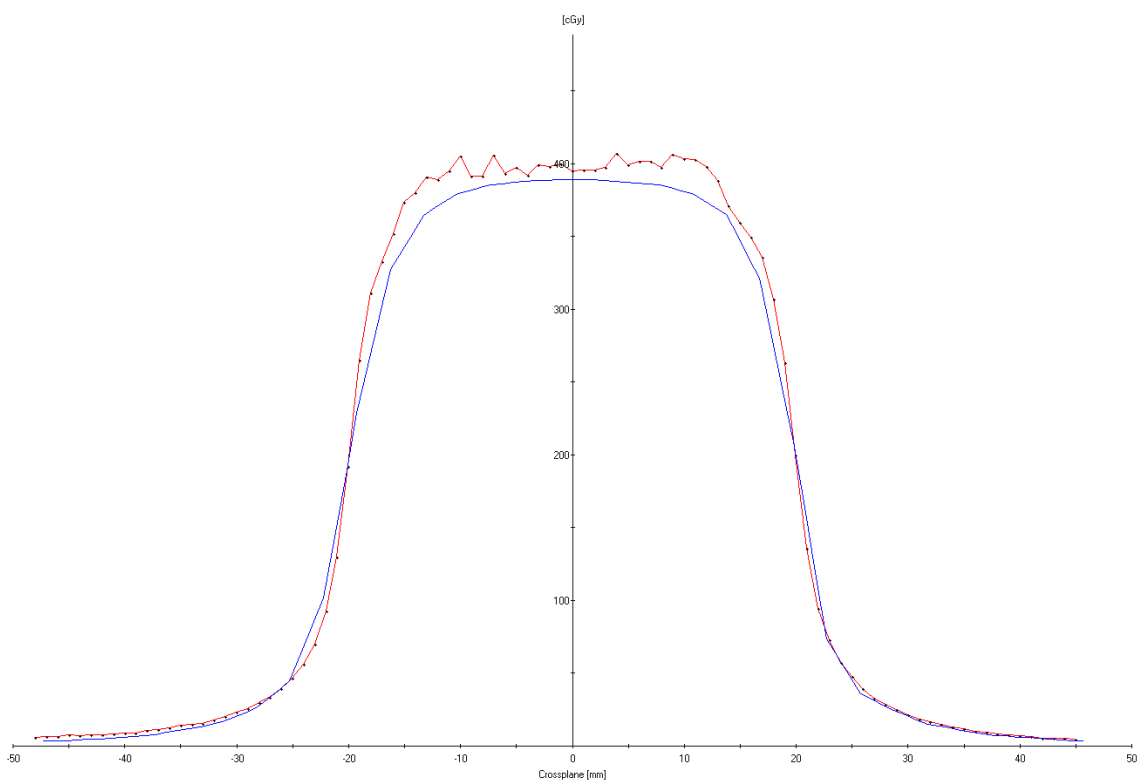
Joonis 26. Kiiritatud filmi ribad kalibreerimiskövera tegemise jaoks.



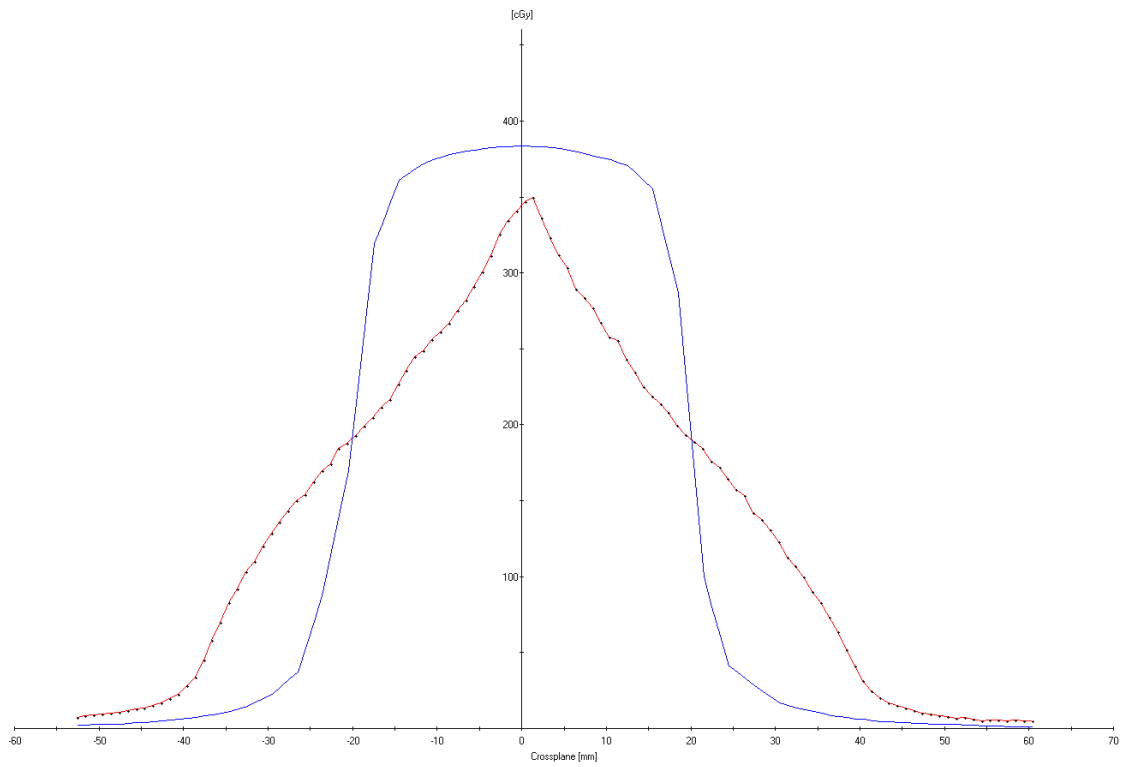
Joonis 27. Ashland FilmQA™ Pro 3.0 vaade

Joonise 27 on näha Ashland FilmQA™ Pro 3.0 tarkvara vaade ja joonise parempoolsel osal on näha, millised on planeerimissüsteemi ja mõõdetud doosiprofiilid üksteiste suhtes. Need graafikud saab antud tarkvarast salvestada .xlsx failina või .mcc formaadis failina ning ehitada graafikud Excel programmiga või kiiritusravi spetsiifilise programmiga PTW MEPHYSTO Navigator. Antud töös on kasutatud viimast. Järgnevatel joonistel on toodud kõigi 6 raviplaani planeerimissüsteemist võetud doosiprofiili ja realselt mõõdetud doosiprofiili kõverad. Sinine joon märgib kõikidel joonistel planeerimissüsteemi doosiprofiili ja punane joon realselt mõõdetud

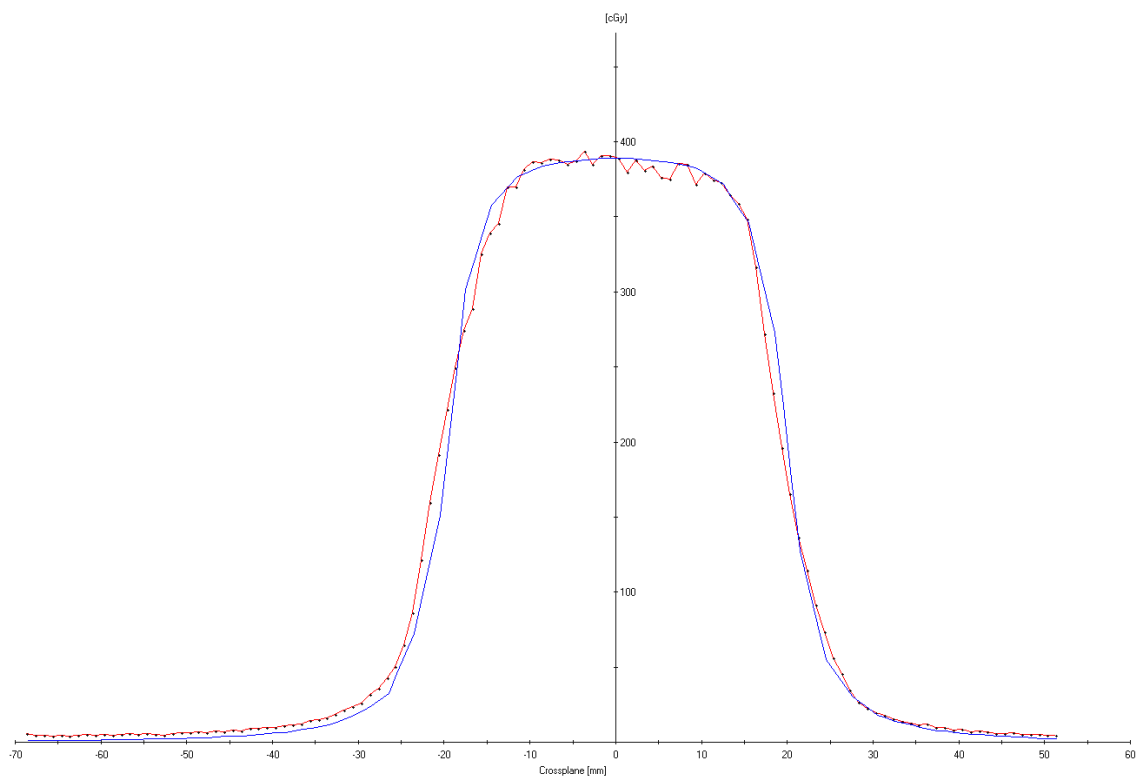
doosiprofiili (joonised 28-33). Y-teljel on toodud neeldunud doos ühikutes cGy ja piki x-telge tasandi koordinaat ühikutes mm. Antud juhul mängib rolli doosiprofiilide kuju erinevus üksteise suhtes, seetõttu pole mõõtemääramatust graafikule märgitud. Staatilise kasvaja ja hingamisega kohandatud tehnika korral on näha, et doosiprofiilid langevad hästi kokku, see tähendab, et planeerimissüsteemis nähtav doosijaotus langeb kokku tegeliku doosijaotusega. Dünaamilise kasvaja korral, kui liikumist ei arvestata näeme, et planeerimissüsteemi doosiprofiil on sarnane nagu staatilise asendi korral, kuid realselt mõõdetud doosiprofiil on kolmnurkse kujuga, mis tähendab, et kasvaja liigub vahel planeeritud kiiritusväljast välja (servades) ja ajaliselt viibib keskmises positsioonis kõige enam, mistõttu on seal terav piik.



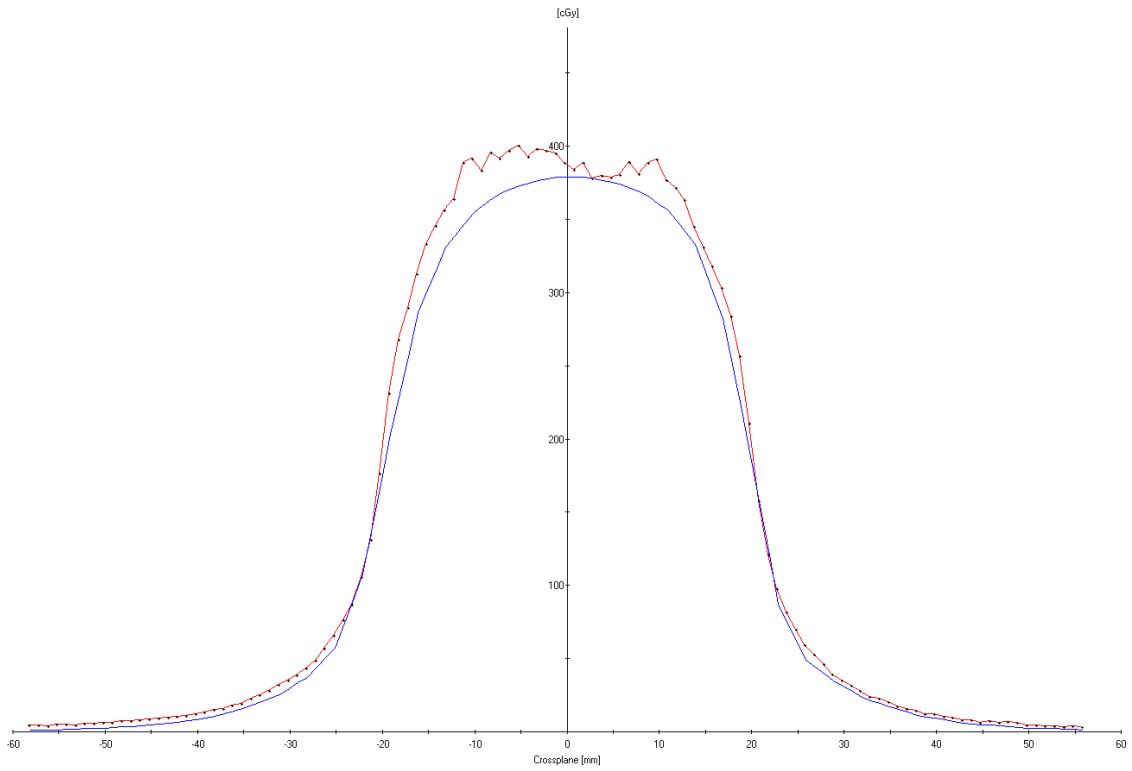
Joonis 28. 6 MV staatiline. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab realselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.



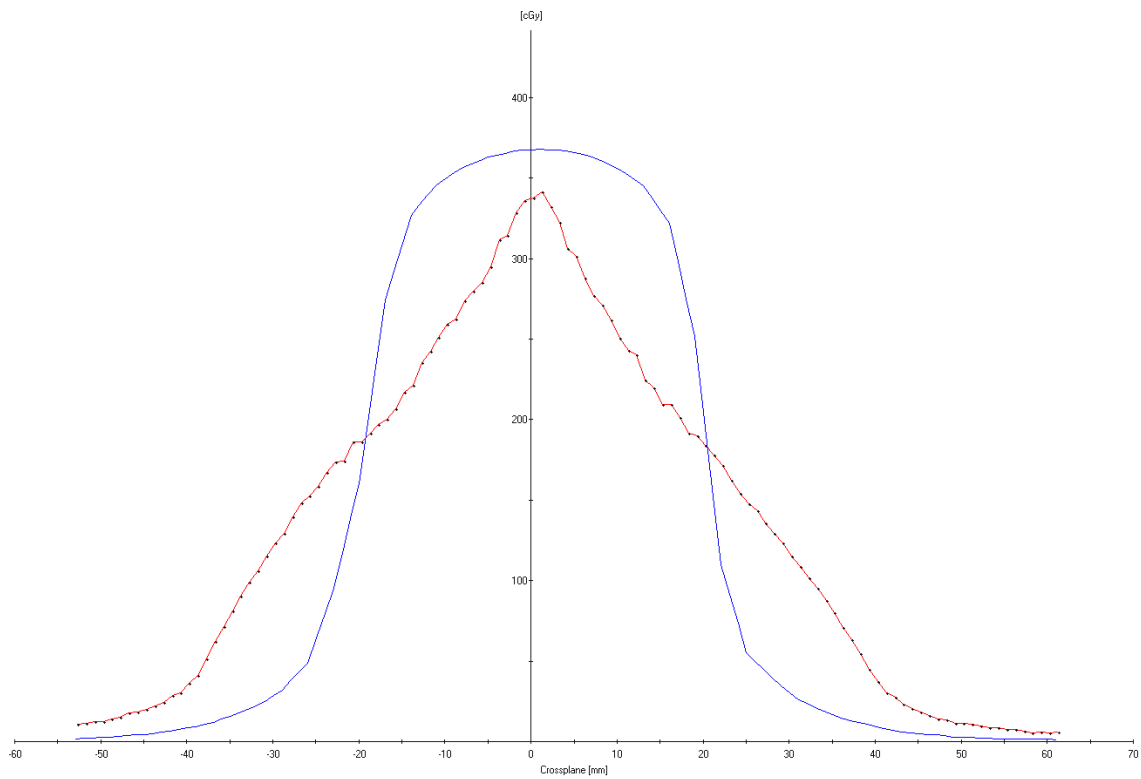
Joonis 29. 6 MV dünaamiline. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab realselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.



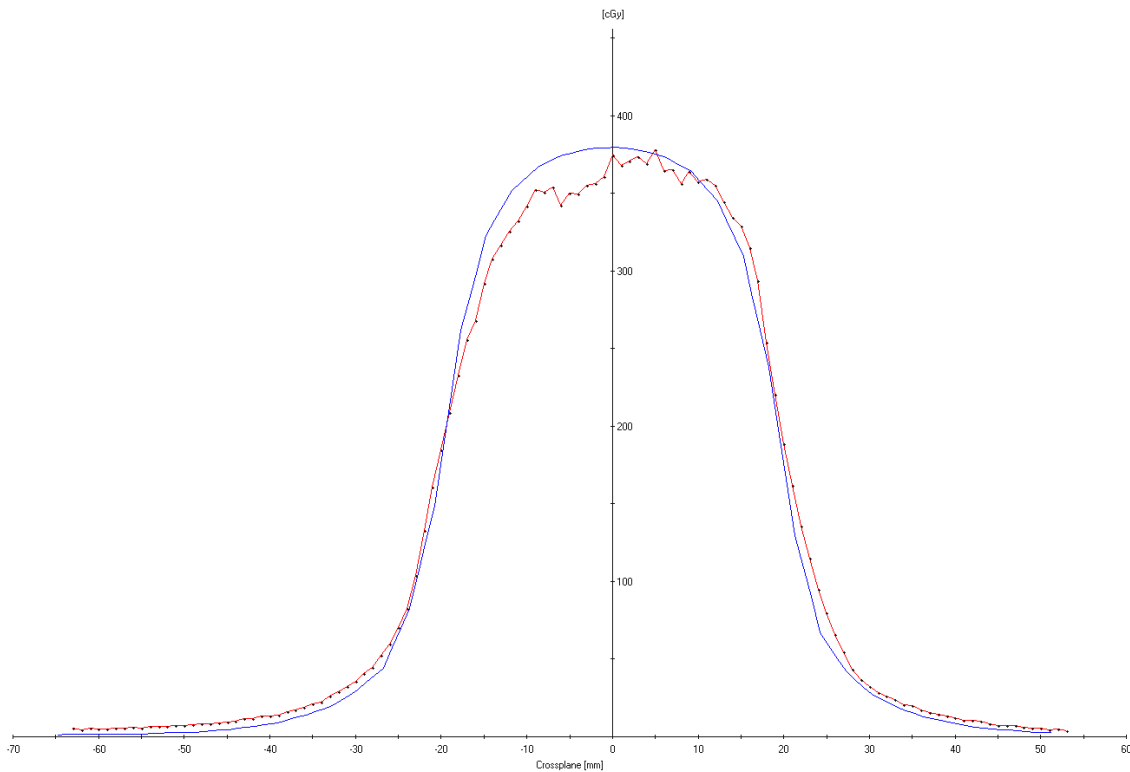
Joonis 30. 6 MV hingamisega kohandatud. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab realselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.



Joonis 31. 15 MV staatiline. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab realselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.



Joonis 32. 15 MV dünaamiline. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab realselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.



Joonis 33. 15 MV hingamisega kohandatud. y-teljel doos ühikutes cGy. Punane joon iseloomustab realselt mõõdetud doosiprofiili ja sinine joon planeerimissüsteemi doosiprofiili.

Mõõtmistulemused on esitatud tabelites 5 ja 6. Staatilise kasvaja korral on planeerimissüsteemi doos ja realselt mõõdetud doos hästi kokkulangevad, sest liikumisest tingitud määramatust ei ole. Liikuva kasvaja korral on doosi erinevus küllaltki suur ja tingitud sellest, et plaan on planeeritud liikumist arvestamata (sageli esinev juhtum kiiritusravis) ning kasvaja liigub kranio-kaudaalsuunas vahel kiiritusväljast välja saades väiksema doosi, kui planeeritud oli. Samuti võib doosiprofiilidelt näha piiki, mis näitab, et antud piirkonnas viibib kasvajakude koguaeg ning servades langust, mis tähendab, et kasvaja liigub kiirgusväljast välja. Antud tabelitest on ka näha, et tulemused on paremad kasutades väiksemat energiat, sest suurematel energiatel on elektronide lateraalne liikumise teekond pikem, mida planeerimissüsteemi arvutusalgoritmi suuda nii hästi modelleerida. Hingamisega kohandatud kiiritusravi korral on näha, et planeerimissüsteemi doos ja realselt mõõdetud doos on väga sarnased, mis tähendab, et kasvajat on kiiritatud faasis, mis planeerimisel aluseks võetud sai ja ka planeerimissüsteemi doosijaotus on tõelähedasem, kui dünaamilisel juhul.

Tabel 5. Planeerimissüsteemi doos ja filmiga mõõdetud doos 6 MV energia korral

6 MV	Planeerimissüsteemis, Gy	Mõõdetud, Gy	Erinevus
Staatiline	$3,90 \pm 0,12$	$3,94 \pm 0,11$	1,03%
Dünaamiline	$3,92 \pm 0,12$	$3,47 \pm 0,10$	-11,48%
Hingamisega kohandatud	$3,90 \pm 0,12$	$3,89 \pm 0,11$	-0,26%

Tabel 6. Planeerimissüsteemi doos ja filmiga mõõdetud doos 15 MV energia korral

15 MV	Planeerimissüsteemis, Gy	Mõõdetud, Gy	Erinevus
Staatiline	$3,80 \pm 0,11$	$3,89 \pm 0,11$	2,37%
Dünaamiline	$3,82 \pm 0,12$	$3,41 \pm 0,10$	-10,73%
Hingamisega kohandatud	$3,82 \pm 0,12$	$3,75 \pm 0,11$	-1,83%

Kokkuvõte

Kiiritusravi vajadus kasvab maailmas pidevalt seoses rahvastiku vananemisega ja esmahaigestumuse suurenemisega. Ühtlasi arenevad kiiritusravi tehnikad, ravi muutub täpsemaks ja keerukamaks ning kasutatavad doosid ühe kiiritusravi seansi ehk fraktsiooni kohta suuremaks. Paratamatult kahjustab kiiritusravi ka kasvaja ümber olevaid normaalseid kudesid, mille tüsistused jagunevad varajasteks ja hilisteks. Tänu ravitehnikate arengule tõuseb pidevalt vähihaigete elulemus ning seoses sellega on oluline hilistüsistuste vähendamine, sest inimesed elavad potentsiaalselt nii kaua, et need avalduksid. Oluline on kiirguse väga täpne sihtimine kasvajasse ja ebamäärasuste vähendamine, mis on seotud patsiendi õige asendiga nii planeerimisülesvõtte tegemisel KT-s kui ka hiljem lineaarkiirendil kõikidel fraktsioonidel.

Siiski esineb kasvajatel intrafraktsionaalne liikumine, mis on põhjustatud hingamisest, südametööst, anatoomilistest muutustest. Hingamisliikumise kompenseerimiseks kasutatakse hingamisega kohandatud kiiritusravi. Selle eesmärk on kas normaalsete kudede kiirgusdoosi vähendamine ja/või kiirguse täpne sihtimine kasvajasse selle pideva liikumise ajal. Hingamisega kohandatud kiiritusravi kasutatakse enim rinnanäärme- ja kopsukasvajate korral – rinnanäärme korral peamiselt südamedoosi vähendamiseks ja kopsukasvaja korral tagamaks, et kasvaja saaks täpse doosi terve hingamistsükli jooksul.

Rinnanäärme hingamisega kohandatud kiiritusravi korral kasutatakse tehnikalt, kus patsient hingab sügavalt sisse ja hoiab hinge kinni. Hinge kinnihoidmise hetkel sooritatakse planeerimise skaneering KT-s ning hiljem korratakse sama tehnikat lineaarkiirendil ravifraktsiooni ajal. Kiirgus lülitatakse sisse hetkel, kui patsient on kopsud õhku täis hinganud ja hoiab hinge kinni. Nii liigub süda rinnanäärme kaugemale ja jääb seega kiirgusväljadest välja. Antud töös tehtud andmeanalüüs näitas, et südamedoos väheneb nii keskmiselt 2,4 korda ($p=0,04$), kui kasutada DIBH tehnikat ja tänu sellele väheneb risk hilistüsistuste, eelkõige kardiotoksilisuse, avaldumiseks.

Kopsukasvajate hingamisega kohandatud kiiritusravi korral kasutatakse raviplaneerimiseks 4D KT-d, kus lisaks patsiendi anatoomilisele ülesvõttele salvestatakse samal ajal tema hingamistsükli. Nii on võimalik näha kasvaja tervet liikumisulatust ühe hingamistsükli jooksul ja kasvaja täpset asukohta erinevates hingamisfaasides. Arstil on seega võimalik valida, kas kiiritada kasvajat teatud hingamisfaasis, kiiritada kasvaja tervet liikumisulatust (MIP), keskmist liikumisulatust (AveIP) või liikumise kompenseerimiseks lisada suuremad piirid. Antud töös uuriti spetsiaalse fantoomiga kasvaja planeeritud ja reaalselt saadud doosi erinevate liikumiste korral. Doosierinevust mõõdeti kahe erineva tehnikaga – ionkambriga ja filmdosimeetriaga. Doosierinevus planeerimissüsteemis ja reaalselt mõõdetud doosi vahel liikumatu ja liikuva, kuid hingamisega kohandatud kiiritusravi korral oli väike jäädes 4% juurde. Doosierinevus oli suur, kui kasvaja liikus ja liikumist ei arvestatud ning viga ulatus 14%.

Antud tulemuste põhjal võib väita, et hingamisega kohandatud kiiritusravi on efektiivne meetod kriitiliste organite doosi vähendamiseks ja tagamaks, et kasvaja saab kätte planeeritud doosi isegi siis, kui patsient hingab.

Kasutatud kirjandus

1. Bray F, Jemal A, Grey N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study. *Lancet Oncol* 2012; 13:790-801
2. Borrás J, Lievens Y. How many new cancer patients in Europe will require radiotherapy by 2025? An ESTRO-HERO analysis. *Radiother Oncol*. 2016 Apr;119(1):5-11
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11
4. Eesti Onkoloogide Selts, Eesti Kopsuarstide Selts, Eesti Torokaalkirurgide Selts. Kopsuvähk. *Eesti Arst* 2010;89 (Lisa 2)
5. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas.
6. <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/incidence/age#ref-0> (28.03.2017)
7. Mägi M, Aareleid T. Vähihaigestumus ja selle muutused Eestis. *Eesti Arst* 2009;88:635-640
8. Meditsiinifüüsika terminoloogia inglise-eesti sõnastik
9. ICRU Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 50) (1993)
10. ICRU Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Report 62) (1999)
11. Njeh F. Tumor delineation: The weakest link in the search for accuracy in radiotherapy. *J Med Phys*. 2008 Oct-Dec; 33(4): 136–140
12. Jaal J, Jõgi T, Vardja M. Väliskiiritusravi ja medikamentoosne ravi onkoloogias. Tartu Ülikooli Kirjastus 2015.
13. <https://www.varian.com/oncology/products/treatment-delivery/truebeam-radiotherapy-system> (1.04.2017)

14. Plathow C et al. Analysis of intrathoracic tumor mobility during whole breathing cycle by dynamic MRI. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004 Jul 15;59(4):952-9
15. The Management of Respiratory Motion in Radiation Oncology. Report of AAPM Task Group 76. 2006
16. Lax, I., H. Blomgren, I. Naslund, and R. Svanstrom. (1994). "Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects." *Acta Oncol* 33(6):677–683
17. RPM Respiratory Gating System Reference Guide, Varian Medical Systems
18. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011;378:771–84
19. Madan R, Benson R, Sharma D.N et al. Radiation induced heart disease: Pathogenesis, management and review literature. *J Egypt Natl Canc Inst* 2015;27:187-193
20. Carver JR, Shapiro CL, Ng A et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *J Clin Oncol* 2007;25:3991-4008
21. Konovalova O, Jaal J. Vähiravist põhjustatud kardiotoksilisus. *Eest Arst* 2012;91(2):84-92
22. Speyer J, Kobrinsky B, Ewer M. Cardiac effects of cancer therapy. In: Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, McKenna W eds. *Abeloff`s clinical oncology*. 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone;2008:983–98. Radiation-induced Valvular Heart Disease. Dorothy M Gujral; Guy Lloyd; Sanjeev Bhattacharyya. *Heart*. 2016;102(4):269-276
23. Darby SC, Ewertz M, McGale P et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2013;368:987-998
24. Bovelli D, Plataniotis G, Roila F and on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol* Volume 21, Issue supply 5 Pp. 277-282

25. van Tienhoven G, Lanson JH, Crabeels D, Heukelom S, Mijnheer BJ. Accuracy in tangential breast treatment set-up: a portal imaging study. *Radiother Oncol.* 1991 Dec;22(4):317-22.
26. <http://www.kliinikum.ee/ho/info-haiguste-kohta/61-kopsuva> (1.04.2017)
27. *International Journal of Radiation Oncology* Volume 76, Issue 3, Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic
28. Seppenwoode Y, Shirato H et al. Precise and real-time measurement of 3D tumor motion in lung due to breathing and heartbeat, measured during radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Jul 15;53(4):822-34
29. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology – Breast Cancer
30. Nissen HD, Appelt AL. Improved heart, lung and target dose with deep inspiration breath hold in a large clinical series of breast cancer patients. *Radiother Oncol.* 2013 Jan;106(1):28-32
31. Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water. IAEA TRS-398
32. Taylor C W et al. Cardiac dose estimates from Danish and Swedish breast cancer radiotherapy during 1977–2001. *Radiother Oncol.* 2011 Aug; 100(2): 176–183

Lisa 1 – 10 patsiendi südame keskmised kiirgusdoosid ja PTV95% kattuvused

Tabel 1. 10 patsiendi südame keskmine kiirgusdoos ja PTV95% kattuvus vaba hingamisega ning DIBH tehnikaga. Planeerimissüsteemi mõõtemääramatus on 3%.

Patsient	Vaba hingamisega		DIBH tehnikaga	
	Süda D _{mean} , Gy	PTV95%, %	Süda D _{mean} , Gy	PTV95%, %
1	2,92±0,09	85,88±2,58	1,09±0,03	84,74±2,54
2	1,07±0,03	84,30±2,53	0,42±0,01	77,69±2,33
3	1,83±0,05	71,09±2,13	1,02±0,02	70,50±2,12
4	2,63±0,08	79,46±2,38	0,83±0,02	79,15±2,37
5	1,59±0,05	72,95±2,19	0,30±0,01	65,12±1,95
6	2,86±0,09	74,11±2,22	1,25±0,04	72,25±2,17
7	1,18±0,04	78,19±2,35	0,47±0,01	73,86±2,22
8	2,94±0,09	81,23±2,44	1,19±0,04	73,96±2,22
9	1,69±0,05	85,56±2,57	0,97±0,03	84,69±2,54
10	0,66±0,02	82,52±2,48	0,41±0,01	76,98±2,31
Keskmine	1,94±0,06	79,53±2,39	0,80±0,02	75,89±2,28

Lisa 2 – lineaarkiirendil tehtud mõõtmiste andmed ja arvutused

Järgnevalt on toodud andmed raviplaanide mõõtmiste kohta lineaarkiirendil. Staatilise ja dünaamilise plaani mõõtmised on teostatud ühel päeval ja 4D plaani omad teisel päeval, mistõttu on mõõtmistingimused olnud erinevad (rõhk, temperatuur). Arvutamiseks vajalikud konstandid on võetud kirjandusest [32], $N_{d,w}$ kambri kalibreerimise sertifikaadist ja $k_{t,p}$ leitud järgmise valemi järgi. Valemis toodud temperatuur T on kelvinites ja õhurõhk $P_{\text{õhk}}$ kilopaskalites (kPa).

$$k_{t,p} = \frac{101,31}{P_{\text{õhk}}} * \frac{273,2+T}{293,2}$$

Tabel 1. 31.01.2017 toimunud mõõtmiste andmed

Mõõtmiste aeg	31.01.2017
Õhurõhk, kPa	101,98
Temperatuur, °	21,2
6 MV, MU	475
15 MV, MU	426
$k_{t,p}$	0,998
$k_{q, q0}$ 6 MV korral	0,992
$k_{q, q0}$ 15 MV korral	0,978
$N_{d,w}$, Gy/nC	0,3097

Tabel 2. 31.01.2017 toimud mõõtmiste tulemused

	6 MV, nC	15 MV, nC
Staatiline	12,55	12,48
	12,55	12,49
Keskmine	12,55	12,49
Dünaamiline	11,11	10,91
	11,17	10,94
	11,17	10,96
Keskmine	11,15	10,94

Neeldunud doos arvutatakse järgmise valemi põhjal:

$$D = Q * k_{t,p} * k_{q, q0} * N_{d,w}$$

Staatilise plaani lineaarkiirendil mõõdetud doos 6 MV korral:

$$D_1 = 12,55 \text{ nC} * 0,998 * 0,992 * 0,3097 \text{ Gy/nC} = 3,84 \text{ Gy}$$

Staatilise plaani lineaarkiirendil mõõdetud doos 15 MV korral:

$$D_2 = 12,49 \text{ nC} * 0,998 * 0,978 * 0,3097 \text{ Gy/nC} = 3,77 \text{ Gy}$$

Dünaamilise plaani lineaarkiirendil mõõdetud doos 6 MV korral:

$$D_3 = 11,15 \text{ nC} * 0,998 * 0,992 * 0,3097 \text{ Gy/nC} = 3,42 \text{ Gy}$$

Dünaamilise plaani lineaarkiirendil mõõdetud doos 15 MV korral:

$$D_4 = 10,94 \text{ nC} * 0,998 * 0,978 * 0,3097 \text{ Gy/nC} = 3,30 \text{ Gy}$$

Tabel 3. 21.04.2017 toimunud mõõtmiste andmed

Mõõtmiste aeg	21.04.2017
Õhurõhk, kPa	99,49
Temperatuur, °	20,6
6 MV, MU	475
15 MV, MU	426
$k_{t,p}$	1,020
$k_{q, q0}$ 6 MV korral	0,992
$k_{q, q0}$ 15 MV korral	0,978
$N_{d,w}$, Gy/nC	0,3097

Tabel 4. 21.04.2017 toimunud mõõtmiste tulemused

	6 MV, nC	15 MV, nC
Hingamisega kohandatud 4D KT	12,16	11,84
	12,16	11,84
	12,15	11,84
Keskmine	12,16	11,84

4D plaani lineaarkiirendil mõõdetud doos 6 MV korral:

$$D_5 = 12,16 \text{ nC} * 1,020 * 0,992 * 0,3097 \text{ Gy/nC} = 3,81 \text{ Gy}$$

4D plaani lineaarkiirendil mõõdetud doos 15 MV korral:

$$D_6 = 11,84 \text{ nC} * 1,020 * 0,978 * 0,3097 \text{ Gy/nC} = 3,66 \text{ Gy}$$

Lisa 3 – erinevate komponentide mõõtemääramatused

Antud lisa on toodud erinevate komponentide mõõtemääramatused, mida kasutati praktilises töös. Erinevat tüüpi määramatused ja liitmääramatus on toodud tabelis 12. A-tüüpi mõõtemääramatus (U_a) on leitud katseseeria andmete põhjal, B-tüüpi mõõtemääramatus (U_b) koosneb osadel juhtudel kahest komponendist - mõõtevahendi lubatud piirhälve U_{b1} usaldusnivool 95% ja U_{b2} lugemi ümardamisest tingitud määramatusest usaldusnivool 95%. U_b leitakse valemist:

$$U_b = \sqrt{U_{b1}^2 + U_{b2}^2}$$

Termomeetri ja baromeetri B-tüüpi määramatused on lõpparvutuseks viidud protsentkujule, normeerituna temperatuurile 293 K ja rõhule 101,3 kPa.

Liitmääramatus U_c leitakse valemist:

$$U_c = \sqrt{U_a^2 + U_b^2}$$

Tabelis 12 on viide tabelile 13, sest A-tüüpi määramatus tuleb antud juhul kuuest erinevast mõõteseeriast.

Tabel 1. Erinevate komponentide mõõtemääramused

	U_a	U_{b1}	U_{b2}	U_b	$U_b, \%$	U_c	$U_c, \%$
Termomeeter RT-1758, C	0,20	0,10	0,20	0,22	0,00076	0,3	0,0010
Baromeeter Luft OPUS20, hPa	0,50	0,40	0,50	0,64	0,00063	0,8	0,00079
Ioonkamber PTW Semiflex 31010 (SN6277), %	Tabel 13				1,10	Tabel 13	1,60
Elektromeeter Unidos, %					0,50		1,60
Kiirendi Truebeam (SN2654) väljund, %					1,00		1,60
EBT3 filmdosimeetria	0,10				0,53		0,54
Planeerimissüsteem Elekta CMS XiO, %							3,00
Ioonkambriga mõõtmise süsteemi liitmääramatus, %					1,21		2,26
Filmdosimeetria mõõtmise süsteemi liitmääramatus, %					1,66		2,82

Ioonkambriga mõõtmise süsteemi liitmääramatus on leitud termomeetri, baromeetri, ionokambri, elektromeetri ja kiirendi väljundi B-tüüpi mõõtemääramatust arvestades.

Filmdosimeetria mõõtmise süsteemi liitmääramatus on leitud arvestades ionokambriga mõõtmise süsteemi liitmääramatust (sest selle süsteemiga toimub kiirendi kalibreerimine), EBT3 filmdosimeetria mõõtemääramatust ja kiirendi väljundi mõõtemääramatust.

Tabel 2. Ioonkambrist, elektromeetrist ja kiirendi väljundist tulenev A-tüüpi määramatus ja liitmääramatus U_c .

	$U_a, \%$		$U_c, \%$	
	6 MV	15 MV	6 MV	15 MV
Staatiline	0,00	0,06	1,21	1,21
Dünaamiline	0,31	0,23	1,25	1,23
Hingamisega kohandatud	0,05	0,00	1,21	1,21