



Kauno technologijos universitetas
Matematikos ir gamtos mokslų fakultetas

Galvos ir kaklo navikų moduliuito intensyvumo spindulinio gydymo planų kokybinė analizė

Baigiamasis magistro studijų projektas

Justė Jankevičienė
Projekto autorė

Lekt. Jurgita Laurikaitienė
Vadovė

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas
Matematikos ir gamtos mokslų fakultetas

Galvos ir kaklo navikų moduluoto intensyvumo spindulinio gydymo planų kokybinė analizė

Baigiamasis magistro studijų projektas

Medicinos fizika (6213GX001)

Justė Jankevičienė

Projekto autorė

Lekt. Jurgita Laurikaitienė

Vadovė

Prof. Arvidas Galdikas

Recenzentas

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Matematikos ir gamtos mokslų fakultetas

Justė Jankevičienė

Galvos ir kaklo navikų moduluoto intensyvumo spindulinio gydymo planų kokybinė analizė

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Justės Jankevičienės, baigiamasis projektas tema „Galvos ir kaklo navikų moduluoto intensyvumo spindulinio gydymo planų kokybinė analizė“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjusi.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)



Kauno technologijos universitetas

Matematikos ir gamtos mokslų fakultetas

Baigiamojo magistro projekto užduotis

Projekto tema	Galvos ir kaklo navikų moduliuto intensyvumo spindulinio gydymo planų kokybinė analizė.
Reikalavimai ir sąlygos	Darbo autorei buvo nurodyta atlikti visapusišką trimačio moduliuto intensyvumo suplanuotų bei atsitiktinai pasirinktų galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo planavimo kokybinę analizę (remiantis skirtingomis metodikomis) bei įvertinti spindulinio gydymo procedūros kokybę. Taip pat buvo nurodyta išanalizuoti trimačio moduliuto intensyvumo spindulinio gydymo privalumus ir trūkumus galvos ir kaklo navikų gydyme.
Vadovė	Lekt. Jurgita Laurikaitienė (vadovo pareigos, vardas, pavardė, parašas) (data)

Justė Jankevičienė. Galvos ir kaklo navikų moduliuto intensyvumo spindulinio gydymo planų kokybinė analizė. Magistro studijų baigiamasis projektas / vadovė lekt. dr. Jurgita Laurikaitienė; Kauno technologijos universitetas, Matematikos ir gamtos mokslų fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis: Medicinos technologijos, medicinos fizika.

Reikšminiai žodžiai: spindulinė terapija, galvos ir kaklo navikai, gydymo planai, homogeniškumo indeksas, tolygumo indeksas, IMRT.

Kaunas, 2019, 61 p.

Santrauka

Galvos ir kaklo navikų išorinio spindulinio gydymo jonizuojančiąja spinduliuote metu neišvengiamai yra apšvitinami sveiki audiniai bei kritiniai organai, tokie kaip stuburo smegenys, stemplė, smegenų kamienas ir kt. Todėl pagrindinė, tiek galvos ir kaklo navikų, tiek kitų lokalizacijų atveju, spindulinio gydymo planavimo užduotis yra apsaugoti sveikus audinius bei kritinius organus, neviršijant jiems leistino tolerancijos dozės lygio bei nesumažinant maksimalios paskirtosios dozės navikui.

Šiame darbe buvo atliktas galvos ir kaklo navikų trimatis (3D) moduliutų intensyvumo spindulinio gydymo planavimas. Išanalizavus 3D moduliuto intensyvumo spindulinio gydymo (angl. *Intensity Modulated Radiotherapy*) privalumus ir trūkumus galvos ir kaklo navikų gydyme buvo įvertinta 3D IMRT metodika suplanuotų kritinių organų gaunama apšvita, palyginant apšvitos dozių vertes su leistinu tolerancijos dozės lygiu (QUANTEC rekomendacijos ir Ontario H&N IMRT protokolas), nusakant galimą ankstyvųjų bei vėlyvųjų reakcijų riziką. Atlikus kokybinę 3D IMRT planų analizę pastebėta, kad nors kritinių organų ankstyvųjų bei vėlyvųjų reakcijų rizika gali būti sumažinta, tačiau išvengti kai kurių kritinių organų, pavyzdžiui, seilių liaukų, stemplės didesnės apšvitos negu rekomenduojamas tolerancijos dozės lygis buvo neįmanoma. Ko pasekoje kai kuriems iš pacientų buvo stebimos ankstyvosios bei vėlyvosios reakcijos, tokios kaip kserostomija, disfagija ir net seilių liaukos funkcijos sumažėjimas iki 25 %. Nors pacientams ir buvo stebimos ankstyvosios ir vėlyvosios spindulinio gydymo reakcijos, įvertinus 3D IMRT planų tolygumo ir homogeniškumo indeksų vertes buvo nustatyta, kad tiek homogeniškumo, tiek tolygumo indeksai yra artimi 1-etu, o tai leidžia teigti, kad visų analizuotų 3D IMRT planų atveju lokali naviko kontrolė yra pakankama ir užtikrinta.

Justė Jankevičienė. Qualitative analysis of head and neck treatment plans in intensity modulated radiation therapy. Master's Final Degree Project / supervisor lect. Dr. Jurgita Laurikaitienė; Faculty of mathematics and natural sciences, Kaunas University of Technology.

Study field and area: Medical technology, medical physics.

Keywords: radiation therapy, head and neck cancer, treatment plans, homogeneity index, conformity index, IMRT.

Kaunas, 2019. 61 pages.

Summary

During external beam radiotherapy of head and neck tumors is impossible to avoid unnecessary exposure for the healthy tissues and critical organs like spinal cord, oesophagus, brain stem and others. Therefore, the main task of radiation therapy is to protect healthy tissues and critical organs without exceeding the tolerance dose level and without reducing the maximum dose to the tumor in case of head and neck cancer and other localizations.

In this work, three-dimensional (3D) modulated intensity radiotherapy treatment planning of head and neck tumors was performed. After analysis advantages and disadvantages of 3D Modulated Intensity Radiation Therapy for the head and neck tumors treatment, exposure to the critical organs planned by 3D IMRT methodology was evaluated by comparing irradiation dose values with tolerance dose levels (QUANTEC recommendations and Ontario H&N IMRT protocol), identifying the possible risks of early and late toxicities. Following a qualitative analysis of 3D IMRT plans, it was observed that even the risk of early and late toxicities of critical organs may be reduced, however for some critical organs such as salivary glands or oesophagus it was impossible to avoid exposure, which was higher than the recommended tolerance dose level. Therefore as a result for some patients have been experienced early and late toxicities such as xerostomia, dysphagia and even a decrease up to 25% in salivary gland function. Though early and late radiotherapy toxicities have been observed for the patients, evaluated indices of conformity and homogeneity for the 3D IMRT plans were close to 1, what means sufficient and guaranteed local control of the tumor.

Turinys

Lentelių sąrašas	8
Paveikslų sąrašas	9
Santrumpų ir terminų sąrašas	11
Įvadas.....	13
1. Literatūros apžvalga	14
1.2. Galvos ir kaklo navikai ir jų spindulinio gydymo planavimas.....	16
1.3. Jonizuojančios spinduliuotės sukeliami efektai.....	25
1.4. Radiotoksiškumas.....	28
2. Metodika.....	32
3. Rezultatai.....	39
3.1. Planų kokybinė analizė.....	39
3.2. Naviko apšvitos vertinimas. Homogeniškumo ir tolygumo indeksai.....	47
Išvados	50
Literatūros sąrašas	50
1 priedas. MATLAB programos kodas	56
2 priedas. Kritinių organų vertinimo lentelės	61

Lentelių sąrašas

1 lentelė. Fotono įsiskverbimo gylis prie skirtingų energijų [6].	21
2 lentelė. Dozių ribos [19, 20].	26
3 lentelė. Sveikų audinių bei kritinių organų tolerancijos dozės lygiai ir galimos reakcijos galvos ir kaklo navikų apšvitos atveju.	26
4 lentelė. Kitos komplikacijos. Tirtų pacientų skaičius - 3328 [22].	30
5 lentelė. Tolerancijos dozių ribos pagal lokalizaciją remiantis QUANTEC ir Ontario H&N IMRT protokolu.	34
6 lentelė. Kritinių organų ir PTV gautos dozės.	36
7 lentelė. Taškai, kurie yra skiriami priklausomai nuo dozės.	37
8 lentelė. Tolerancijos dozių ribos pagal lokalizaciją remiantis QUANTEC rekomendacijomis.	40
9 lentelė. Kritinių organų ir PTV gautos dozės bei QUANTEC leistinos rekomendacijos.	41
10 lentelė. Pacientų planų vertinimas Ontario H&N IMRT protokolą.	45
11 lentelė. Homogeniškumo ir tolygumo indeksai.	48

Paveikslų sąrašas

1 pav. „Elekta“ gamapeilis (kairėje) ir planavimo sistema „Monaco“ (dešinėje) [10].	14
2 pav. CyberKnife® [13].	15
3 pav. CyberKnife planavimo sistema suplanuotas naviko gydymas [14].	15
4 pav. Linijinis greitintuvas Varian TrueBeam® (kairėje) ir planavimo sistema „Eclipse“ (dešinėje) [15].	16
5 pav. Lietuvos onkologinių susirgimų lokalizacijų statistika [17].	16
6 pav. Kritiniai organai, kurių apšvita įprastai vertinama galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo metu.	17
7 pav. Skirtingų tūrių išsidėstymas [18, 21].	18
8 pav. Skirtingos gydymo technikos: A – konvencinė, B – konforminė, C – IMRT [26].	19
9 pav. Kolimatoriuje esantys MLC [15].	19
10 pav. IMRT istorija [27].	20
11 pav. Giluminės dozės priklausomybė nuo lauko dydžio ($10 \times 10 \text{ cm}^2$ ir $30 \times 30 \text{ cm}^2$), kai energija yra 10 MeV [6].	20
12 pav. Procentinė dozė tam tikrame gylyje [11].	21
13 pav. Bolusas ir kompensatorius [6].	22
14 pav. Pogalviai (kairėje) ir kaukė (dešinėje), skirtos imobilizacijai.	22
15 pav. Izodozių pasiskirstymas: be pleišto (kairėje) ir izodozių pasiskirstymas su pleištu (dešinėje) [6].	23
16 pav. Ideali (kairėje) ir realų plano atvejį atitinkanti pavyzdinė (dešinėje) DVH.	23
17 pav. Ankstyvosios reakcijos (ištirti 254 pacientai) [64].	29
18 pav. Vėlyvasis radiotoksiškumas (ištirti 175 pacientai, kuriems pasireiškė bent viena iš grafike pateiktų reakcijų) [64].	30
19 pav. Išgyvenamumas pagal vėžio stadijas, įvertintas procentais.	31
20 pav. „Eclipse“ programos darbinis langas, kuriame pavaizduotas dozės pasiskirstymas: viršutiniame kairiame lange yra skersinis vaizdas, apačioje kairėje – vaizdas iš priekio, apačioje dešinėje – sagitalinis vaizdas bei viršuje dešinėje yra pateikta tūrinė dozių histograma (DVH).	33
21 pav. 3D IMRT plano geometrija: pacientas, kurio gydymui buvo naudojama 14 moduluoto intensyvumo apšvitos laukų. Suplanuotas spindulinis gydymas planui (pagrindinis + boost1 + boost2).	33
22 pav. Daugialapio kolimatoriaus judėjimas 3D IMRT procedūros metu „step & shoot“ metodu, moduluojant apšvitos laukų intensyvumą.	34
23 pav. Fantomas naudojamas IMRT plano dozimetrijai atlikti bei yra skirtas galvos ir kaklo navikų planų verifikacijai atlikti [66].	35
24 pav. Linijinio greitintuvo komplektas.	35
25 pav. MATLAB programinės įrangos darbinis langas, kuriame pateiktas programos fragmentas reikalingas dozimetriniam plano įvertinimui atlikti (pilnas programos kodas pateiktas šio darbo priede Nr. 1).	37
26 pav. Funkcija „data cursor“. Kritinis organas – gerklos.	38
27 pav. Suplanuotų ir atsitiktinai pasirinktų galvos ir kaklo pasiskirstymai pagal lokalizacijas.	39
28 pav. Kritinių organų ir naviko gautų dozių DVH.	40
29 pav. Navikas, kurio dalis yra ir kritiniai organai.	40
30 pav. Smegenų kamienas, Dmax (kairėje), ir stemplė, Dvid (dešinėje).	42
31 pav. Gerklos, Dmax (kairėje) ir stuburo smegenys, Dmax (dešinėje).	43

32 pav. Kairė (kairėje) ir dešinė (dešinėje) seilių liaukos, Dvid.	43
34 pav. Santykinis planų vertinimas	46
35 pav. Disfagijos tikimybė kiekvienam pacientui.	47
36 pav. A) Homogeniškumo indeksų HI – 1 pasiskirstymas; B). homogeniškumo indeksų HI – 2 pasiskirstymas; C) tolygumo indeksų CI pasiskirstymas.	49
39 pav. Smegenų kamienas (kairėje) ir stuburo smegenys (dešinėje), Dmax.....	61
40 pav. Paausinės seilių liaukos, Dvid (kairėje) ir gerklos, Dmax (dešinėje).....	61
41 pav. Stemplė, Dvid (kairėje) ir PTV, D95 (dešinėje).....	61

Santrumpų ir terminų sąrašas

Santrumpos:

2D CRT – konvencinė radioterapija;
3D CRT – 3D konformali radioterapija;
Bq – bekerelis, radioaktyvumo matavimo vienetas;
CI – tolygumo indeksas (angl. *conformity index*);
CTV – klinikinis taikinio tūris;
DVH – dozės – tūrio histograma;
Gy – grėjus, jonizuojančios spinduliuotės dozę nusakantis vienetas;
GTV – naviko tūrio sritis;
HI – homogeniškumo indeksas (angl. *homogeneity index*);
IMRT – moduluoto intensyvumo radioterapija (angl. *intensity modulated radiotherapy*);
ITV – vidinė taikinio tūrio sritis;
LSMUL – Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninė;
MLC – daugialapis kolimatorius (angl. *multileaf colimator*);
NTCP – sveikųjų audinių komplikacijų tikimybė (angl. *normal tissue complication probability*);
OAR – kritiniai organai (angl. *organs at risk*);
PSO – Pasaulio sveikatos organizacija;
PTV – planuojama taikinio sritis;
QUANTEC – angl. *quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic*;
RSC – Radiacinės Saugos Centras;
SG – spindulinis gydymas;
ŽPV – žmogaus papilomos virusas.

Terminai:

Anemija - hemoglobino kiekis kraujyje žemiau normos ribos (mažakraujystė).
Brachiterapija – toks spindulinės terapijos gydymo būdas, kada jonizuojančios spinduliuotės šaltinis yra įvedamas arba priartinamas prie naviko.
Dermatitas – odos uždegimas.
Disfagija – rijimo sutrikimas.
Distrofija – progresuojantis raumenų silpimas.
Endokrinopatija – belatakųjų arba endokrininių liaukų veiklos sutrikimas.
Ezofagitas – stemplės audinių uždegimas.
Faringitas – ryklės gleivinės uždegimas.
Fibrozę - ligos pradžioje sergančiajam tampa sunku kvėpuoti įprasto fizinio krūvio metu, o ligai progresuojant dusulys pradeda kankinti netgi ramybės būsenoje.
Krioterapija – šalčio terapija.
Kserostomija – burnos sausumas.
Leukopenija - baltųjų kraujo kūnelių (leukocitų) kiekio sumažėjimas kraujyje.
Mielopatija – stuburo smegenų pažeidimas, po kurio žmogus lieka paralyžiuotas.
Mukozitas – burnos gleivinės uždegimas.
Nekrozė – morfologiniai gyvame organizme mirusių ląstelių pokyčiai.
Neuropatija – nervų liga arba pažeidimas.
Neutropenija - vienas iš leukopenijos potipių, kai kraujyje sumažėja neutrofilų (grūdėtųjų

leukocitų) kiekis.

Osteoradionekrozė – spindulinė kaulo nekrozė.

QUANTEC – straipsnių rinkinys, aprašantis leistinas tolerancines dozes kritiniams organams.

Sagitalinis vaizdas – toks vaizdas, kuris padalija kūną į kairę ir dešinę puses.

Stemplės sfinkteris – raumeninis raukas, kuris skiria stemplę nuo skrandžio.

Trombocitopenija - laikinas ar pastovus trombocitų (kraujo plokštelių) kiekio sumažėjimas kraujyje.

Chemoterapija – onkologinių susirgimų gydymas vaistais.

Įvadas

Visame pasaulyje kasmet daugėja onkologinių susirgimų. Remiantis Pasaulio sveikatos organizacijos (PSO) duomenimis, kasmet pasaulyje dėl šios ligos numiršta kas šeštas žmogus.

Lietuvoje 2012 metais buvo užregistruoti 846 galvos ir kaklo navikų susirgimų atvejai, iš kurių registruojami 663 mirties atvejai [1]. Nors tai atitinkamai sudaro 4,77 % visų atvejų, tačiau mirtingumas nuo galvos ir kaklo navikų siekia daugiau kaip 78 %.

Navikai gali būti gydomi įvairiais būdais – tai gali būti išorinė spindulinė terapija, brachiterpija, chemoterapija, operacija, krioterapija ar kompleksinis gydymo būdas, kurio metu naudojami du ar daugiau gydymo būdų (kompleksinis gydymas) [2]. Gydymo metodas lemia ne tik paciento išgyvenamumą, bet ir gyvenimo kokybę. Gyvenimo kokybę po spindulinio gydymo, t. y. gydymo jonizuojančiąja spinduliuote lemia naviko, sveikų audinių bei kritinių organų, tokių kaip seilių liaukos, gerklos, stuburo smegenys ir kt. apšvita. Todėl tokios inovatyvios spindulinio gydymo technologijos kaip trimatės (3D) moduluoto intensyvumo spindulinis gydymas (angl. *Intensity Modulated Radiotherapy – IMRT*) šiandiena leidžia užtikrinti, tiek naviko apšvitą didesne paskirtą doze, bet tuo pačiu metu sumažinant apšvitą sveikiems audiniams bei kritiniams organams [3] 3D IMRT technologija leidžia prailginti paciento išgyvenamumą bei užtikrinti gyvenimo kokybę, išvengiant tokių ankstyvųjų bei vėlyvųjų reakcijų, kaip burnos sausumas, rijimo sutrikimai ir t. t. [4]. Taigi įvertinant galvos ir kaklo pacientų mirtingumą bei švitinamos lokalizacijos gydymo sudėtingumą, naudojantis tokiomis pažangiomis spindulinio gydymo technologijomis, kaip 3D IMRT galima optimizuoti bei pagerinti spindulinio gydymo procedūros bei paciento gyvenimo kokybę, tiek gydymo procedūros metu, tiek po gydymo.

Darbo tikslas:

Atlikti 3D moduluoto intensyvumo suplanuotų bei atsitiktinai pasirinktų galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo planavimo kokybinę analizę, įvertinant spindulinio gydymo procedūros kokybę.

Darbo uždaviniai:

1. Išanalizuoti 3D moduluoto intensyvumo spindulinio gydymo (IMRT) privalumus ir trūkumus galvos ir kaklo navikų gydyme.
2. Įvertinti 3D IMRT suplanuotą kritinių organų gaunamą apšvitą, palyginant apšvitos dozių vertes su leistinu tolerancijos lygiu bei nusakant galimą ankstyvųjų bei vėlyvųjų reakcijų riziką.
3. Įvertinti paskirtosios viso gydymo dozės įtaką vėlyvosioms ir ankstyvosioms reakcijoms.
4. Įvertinti 3D IMRT spindulinio gydymo kokybę, remiantis naviko apšvitos tolygumu ir homogeniškumu.

Įvertinant tai, kad galvos ir kaklo navikų spindulinis gydymas yra sudėtingas procesas, dėl šalia naviko ar švitinamoje klinikinėje taikinio srityje (CTV) esančių sveikų audinių bei kritinių organų, šiandien tai viena **aktualiausių** problemų, sprendžiant galvos ir kaklo pacientų išgyvenamumo ir gyvenimo kokybės gerinimo klausimus.

3D IMRT spindulinio gydymo planai buvo suplanuoti ir atsitiktinai atrinkti kokybinei analizei atlikti Lietuvos sveikatos universiteto ligoninėje Kauno klinikų Spindulinės terapijos skyriuje.

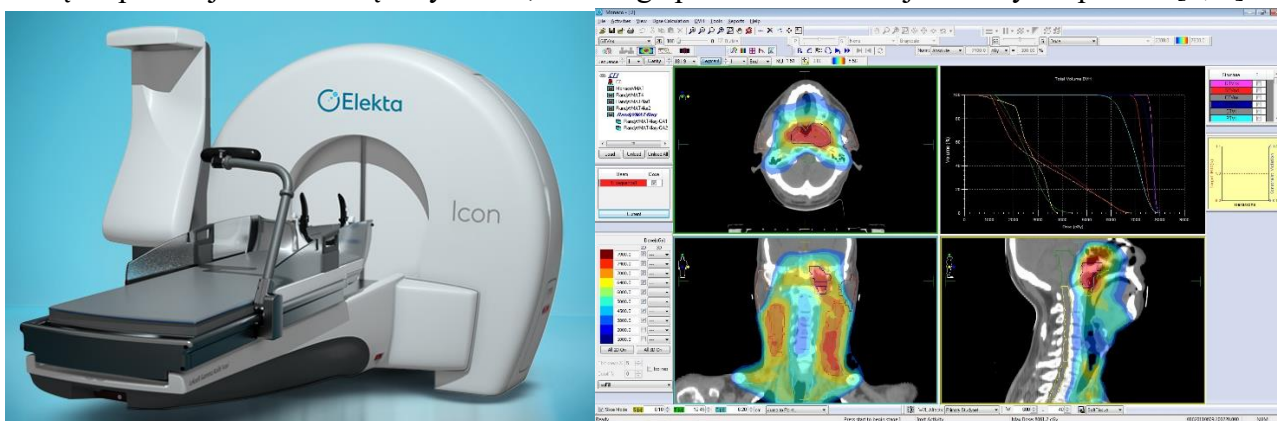
1. Literatūros apžvalga

1.1. Spindulinio gydymo fizikinės ir techninės galimybės

Pagrindinis spindulinio gydymo (SG) tikslas yra užtikrinti tikslią apšvitos dozę naviko tūriui, sunaikinant arba sumažinant vėžinių ląstelių skaičių ir taip užtikrinant lokalią naviko kontrolę, tuo pačiu metu apsaugant nuo nereikalingos apšvitos šalia esančius sveikus audinius bei kritinius organus. Tam tikslui naudojama jonizuojančioji spinduliuotė, kuriai veikiant biologinėje aplinkoje susidaro skirtingų krūvių jonai [5]. Pastaroji spinduliuotė yra skiriama į du pogrupius: tiesiogiai ir netiesiogiai jonizuojančiąją spinduliuotę. Vienas iš daugelio jonizuojančiosios spinduliuotės panaudojimų yra medicina, pavyzdžiui, onkologinių susirgimų gydymas – radioterapija arba spinduline terapija [6]. Nors navikų gydymas gali būti įvairus: chemoterapija, šalčio terapija (krioterapija), chirurginis ir kt., tačiau spindulinis gydymas jonizuojančiąja spinduliuote yra vienas iš dažniausiai taikomų onkologinių pacientų gydymo metodų, neskaitant chirurgijos. Įprastai spindulinis gydymas skirstoma į:

- brachiterapiją – radioaktyvių šaltinių įvedimas į naviką, t. y. radioaktyvūs šaltiniai gali būti paciento viduje arba prie švitinamos srities;
- išorinį spindulinį gydymą – atliekamas, kai apšvitos „šaltinis“ yra žmogaus išorėje, t. y. nutolęs tam tikru atstumu nuo paciento.

Išoriniam spinduliniam gydymui gali būti naudojami įvairūs įrenginiai – linijiniai greitintuvai, kiberpeiliai, gamapeiliai ir kt. [6] Gamapeilis (1 pav.) tai įrenginys, turintis apie 200 Co-60 šaltinių, kurių kiekvieno aktyvumas yra iki 1,1TBq [7]. Šis įrenginys yra skirtas neinvazinėms smegenų, hipofizės, kraujagyslių ir kitoms operacijoms atlikti. Prietaiso tikslumas yra apie 0,15 mm. Nors šis prietaisas leidžia atlikti sudėtingas „operacijas“ pakankamai greitai (vidutinė trukmė smegenų „operacijai“ yra apie 90 min), tačiau šis spindulinio gydymo metodas turi ir tam tikrų trūkumų, tokių kaip mažėjantis šaltinių aktyvumas, sudėtinga prietaiso kalibracija ir kokybės patikra [8, 9].

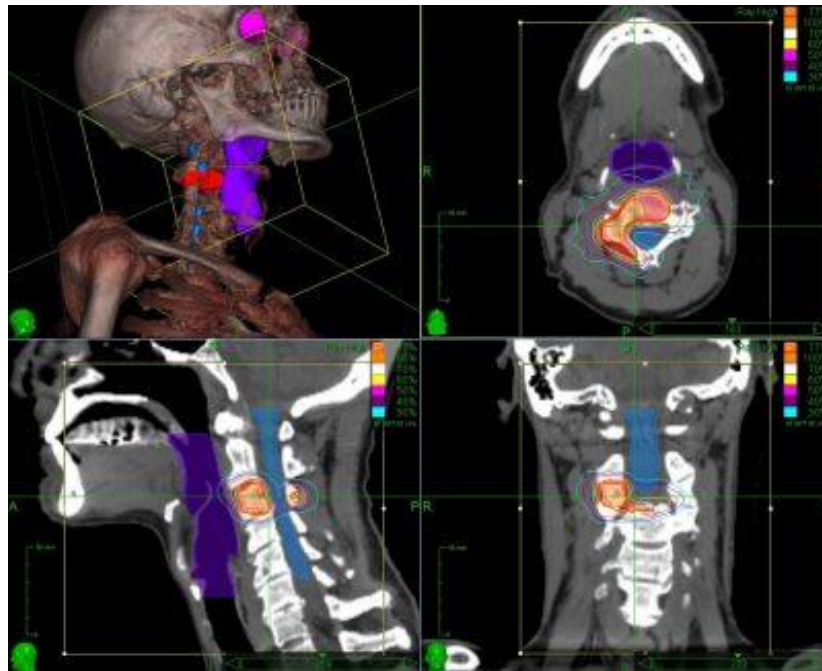


1 pav. „Elekta“ gamapeilis (kairėje) ir planavimo sistema „Monaco“ (dešinėje) [10].

Kiberpeilis (2 pav.) taip pat kaip ir gama peilis yra skirtas neinvazinėms operacijoms atlikti. Tačiau skirtingai negu gamapeilis, jonizuojančioji spinduliuotė generuojama naudojant ne natūralius šaltinius, bet dalelių greitintuvą, t. y. nedidelį linijinį greitintuvą. Taip pat kiberpeilis turi taip vadinamą robotinę ranką, leidžiančią spinduliuotės pluoštą nukreipti į bet kurią kūno vietą ir bet kokia kryptimi [11]. Tokio prietaiso tikslumas – apie 1,1 mm. [12].

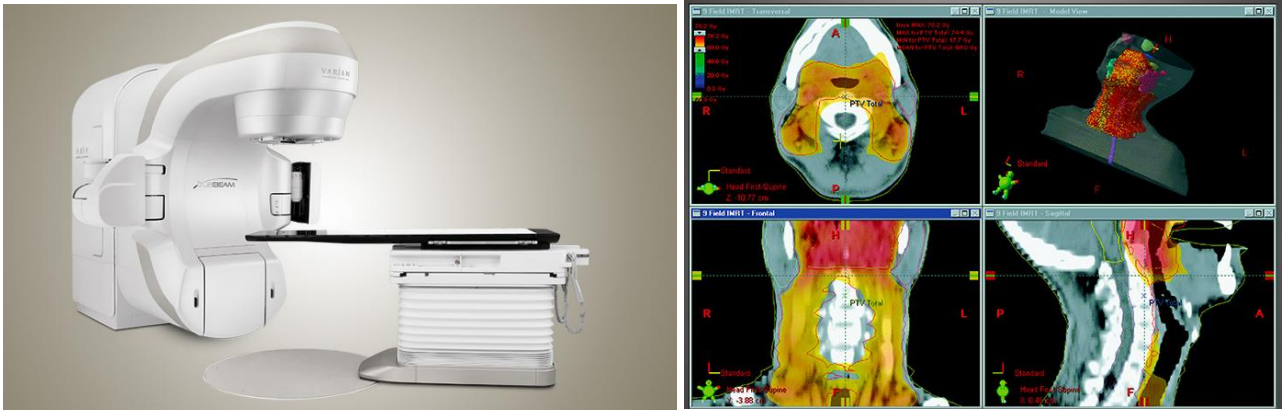


2 pav. CyberKnife® [13].



3 pav. CyberKnife planavimo sistema suplanuotas naviko gydymas [14].

Kiti išorinės spindulinės terapijos įrenginiai, kuriuo šiuo metu naudojami Lietuvos onkologijos centruose yra linijiniai greitintuvai (4 pav.). Linijiniai greitintuvai, tai įrenginiai, kurių veikimas yra pagrįstas krūvį turinčių dalelių įgreitinimu, ko pasėkoje generuojama jonizuojančioji rentgeno spinduliuotė, kurios energijos diapazonas yra didesnis negu 1 MeV ir gali siekti 25 MeV [5]. Esminis skirtumas tarp linijinio greitintuvo, kiberpeilio bei gama peilio yra tai, kad tik gamapeilis naudoja natūralius Co-60 šaltinius, kai tuo tarpu linijiniai greitintuvai gali būti mažų (4-8 MeV), vidutinių (10-15 MeV) bei didelių (18 – 25 MeV) energijų. Šiuolaikiniai linijiniai greitintuvai gerokai patobulėjo nuo tada kai buvo sukurti – dabar jie turi daugialapį kolimatorių (angl. *multileaf collimator* – *MLC*), dinaminius pleištus, galimybę moduluoti intensyvumą bei daug kitų priedų [6]. Linijinio greitintuvo tikslumas yra apie 0,3 mm. Vieni tiksliausių šiandienos linijinių greitintuvų yra Varian TrueBeam® linijiniai greitintuvai, kurių dėka galima stebėti naviko judėjimą paciento kūne, taip išvengiant nereikalingo sveikų audinių ir organų švitinimo [15].



4 pav. Linijinis greitintuvas Varian TrueBeam® (kairėje) ir planavimo sistema „Eclipse“ (dešinėje) [15].

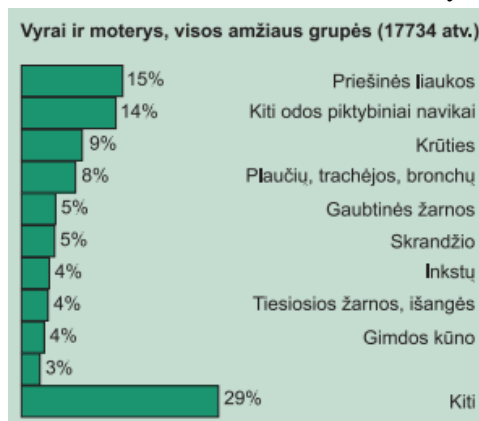
Įvertinant tai, kad išorinio spindulinio gydymo metu paskirtoji dozė navikui visgi dažniausiai yra apribojama sveikų audinių bei kritinių organų tolerancijos lygiu, minėtų naujų / inovatyvių technologijų bei gydymo metodikų, tokių kaip trimatis konformalus spindulinis gydymas ir moduluotų intensyvumų spindulinio gydymo atsiradimas (angl. *Intensity Modulated Radiotherapy – IMRT*), pagerino sudėtingą galvos ir kaklo navikų spindulinį gydymą, taip užtikrinant geresnę ligos kontrolę, o optimizuojant dozės pasiskirstymą naviko tūryje, užtikrinama geresnė sveikų audinių bei kritinių organų apsauga.

1.2. Galvos ir kaklo navikai ir jų spindulinio gydymo planavimas

Galvos ir kaklo navikai nėra itin dažnas susirgimas, ši lokalizacija būdinga 1 iš 100 000 žmonių. Tačiau šio onkologinio susirgimo gydymo pasekmės kartais sukelia nepageidaujamus ir netgi pavojingus gyvybei šalutinius efektus. Taip yra todėl, kad galvos ir kaklo srityje gausu jonizuojančiai spinduliuotei jautrių sveikų audinių bei kritinių organų, tokių kaip seilių liaukos, smegenų kamienas bei kt. Jungtinėse Amerikos Valstijose galvos ir kaklo navikai sudaro apie 2,1 % visų navikų, o kasmet diagnozuojama dar 3,6 % naujų vėžinių susirgimų atvejų. Manoma, kad pagrindiniai veiksniai, sąlygojantys navikų atsiradimą yra šie:

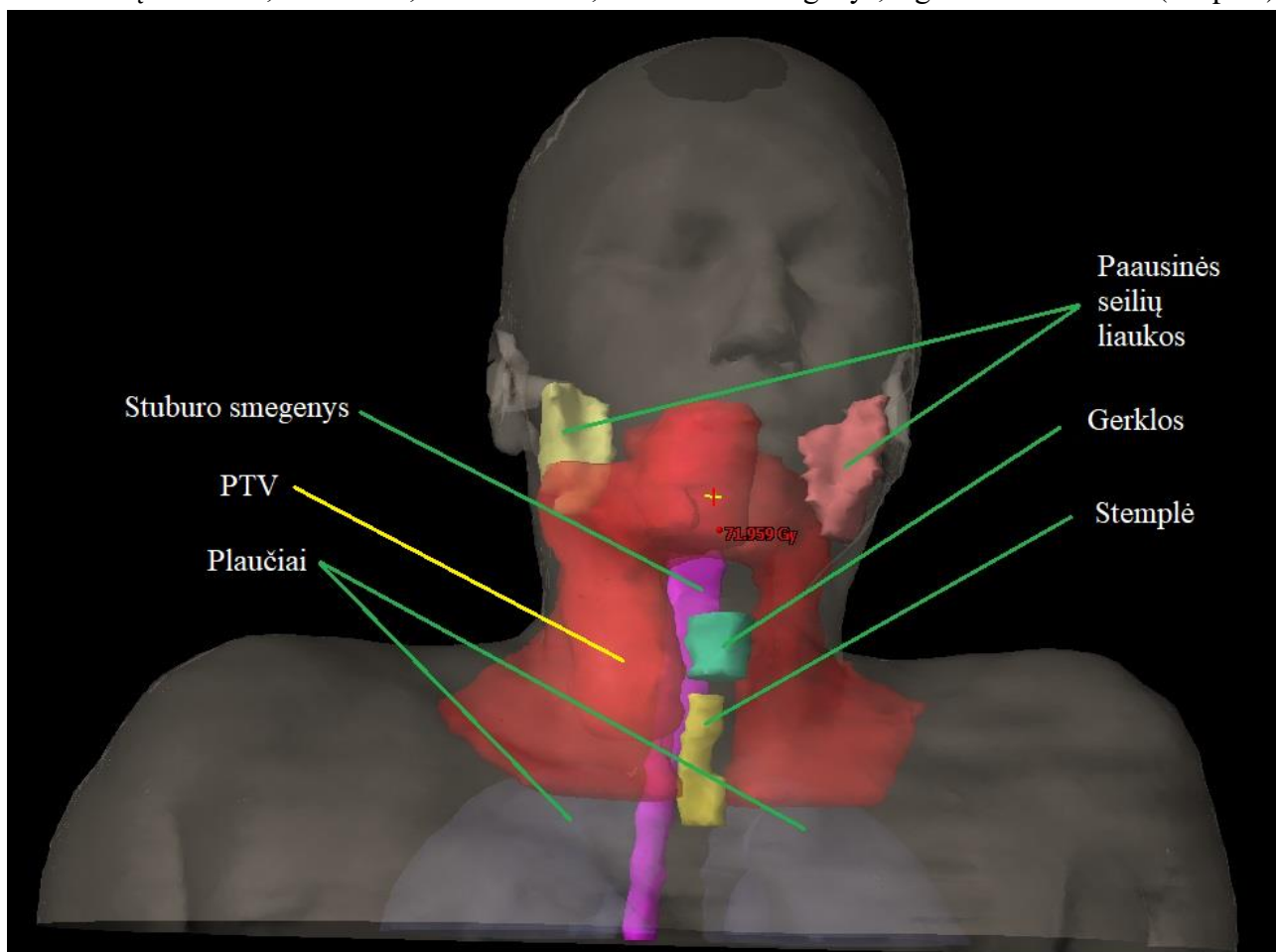
- rūkymas;
- alkoholio vartojimas;
- žmogaus papilomos virusas (ŽPV);
- mažas fizinis aktyvumas;
- prasta mityba [16, 17].

Lietuvoje 2012 metais buvo užregistruota daugiau nei 17 734 onkologinių susirgimų atvejų (5 pav.). Dažniausia lokalizacija – priešinės liaukos, sudarančios 15 % visų atvejų.



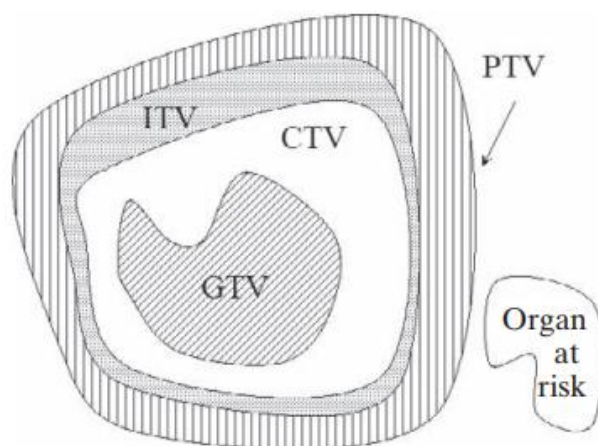
5 pav. Lietuvos onkologinių susirgimų lokalizacijų statistika [17].

Galvos ir kaklo navikų išorinio spindulinio gydymo procedūrą apsunkina arti naviko arba klinikinėje taikinio apšvitos srityje esantys sveiki audiniai bei kritiniai organai tokie, kaip paausinės bei seilių liaukos, chiazma, žandikaulis, stuburo smegenys, gerklos ir kt. (6 pav.).



6 pav. Kritiniai organai, kurių apšvita įprastai vertinama galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo metu.

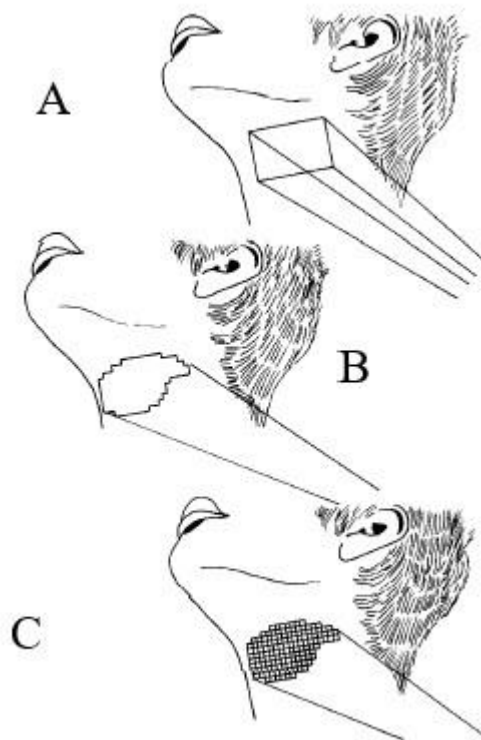
Įprastai pagal, gautus kompiuteriniu tomografo įrenginiu, žmogaus kūno anatominius vaizdus yra apibrėžiami švitinamos srities tūriai (7 pav.), t. y. naviko tūrio sritis (angl. *gross tumor volume* – *GTV*), klinikinis taikinio tūris (angl. *clinical target volume* – *CTV*) bei planuojamas taikinio tūris (angl. *planning target volume* – *PTV*) [18, 19]. Įvertinant tai, kad klinikinio taikinio tūrio sritis yra sudarytas iš naviko tūrio srities (*GTV*), įvertinančios galimas metastazavimo sritis tokias, kaip limfmazgiai, tuomet susiduriama su problema planuojant tokį spindulinį gydymą, nes *CTV* tūryje gali būti tokie kritiniai organai, kaip seilių bei paausinės liaukos, chiazma ir kt. Todėl pagrindinis galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo planavimo uždavinys, parinkti tokį švitinimo metodą, kurio metu nebūtų viršijami veikų audiniu bei kritinių organų tolerancijos dozės lygiai [20]. Taigi planuojant spindulinį gydymą naudojama tokia apšvitos laukų geometrija, kad būtų apimta visa *PTV* sritis, kuri yra susieta su *CTV* bei geometrinius netikslumus (paciento padėties kitimas, organų judėjimas bei jų formos kitimas) įvertinančia sritimi. Vidinis taikinio tūrio sritis (*ITV*), tai sritis, apimanti *GTV* / *CTV* ir vidines *GTV* / *CTV* ribas, kurias sukelia galimi fiziologiniai organų ir naviko judėjimai dėl kvėpavimo, pulsacijos, tiesiosios žarnos plitimo arba naviko dydžio, formos pokyčių ir pan. [18, 21].



7 pav. Skirtingų tūrių išsidėstymas [18, 21].

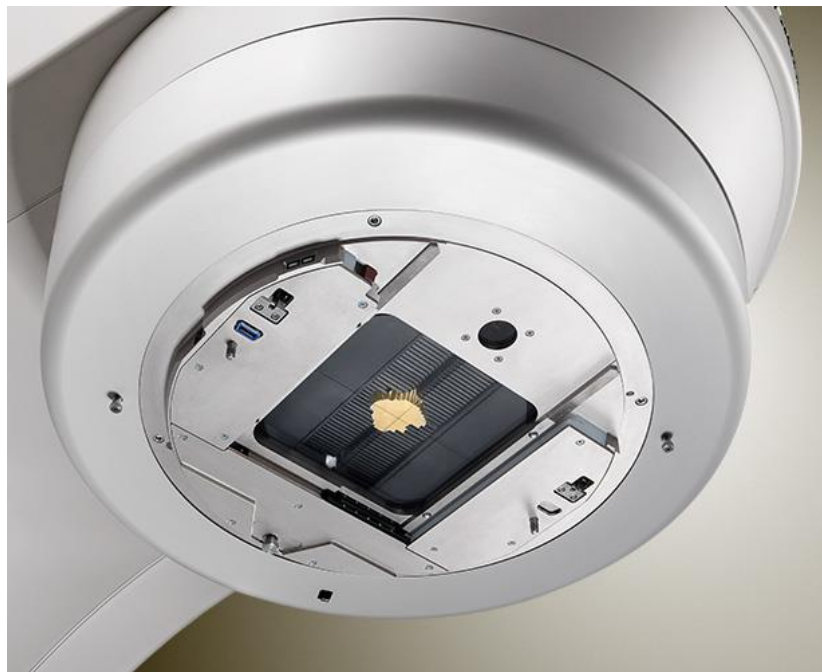
Spindulinio gydymo procedūros optimizavimas yra susijęs su apšvitos dozių planavimu. Todėl naudojantis pacientų anatomiinių vaizdų gavimo priemonėmis (kompiuterinis tomografas, magnetinis rezonansas ir pan.), 3D planavimo sistema bei tam tikslui skirtą įrangą yra galima konformaliai suplanuoti spindulinį gydymą (angl. *3D conformal radiotherapy – 3D CRT*), pagal tiksliai apibrėžtą naviko tūrį, sveikus audinius bei kritinius organus (angl. *organs at risk – OAR*). Konforminio spindulinio gydymo metu daugialapio kolimatoriaus suformuoti apšvitos laukai bei atitinkamai parinkta apšvitos laukų geometrija užtikrina geresnę spindulinio gydymo kokybę, kurios metu užtikrinama gana tiksli (~5 %) taikinio apšvita, tuo pačiu sumažinant sveikų audinių bei kritinių organų apšvitą. 2D konvencinis spindulinis gydymas (angl. *conventional radiotherapy – 2D CRT*), po kurio sekė 3D konforminis spindulinis gydymas (angl. *conformal radiotherapy – CRT*) ir atitinkamai moduluotų intensyvumų spindulinis gydymas (angl. *intensity modulated radiotherapy – IMRT*) tarpusavyje skiriasi galimybe suformuoti apšvitos lauką pagal naviko kontūrus (8 pav.). 2D CRT yra mažiausiai „prisitaikanti“, kai tuo tarpu 3D CRT dėka galima suformuoti spinduliuotės lauką jau pagal naviko kontūrus. Tiek 2D CRT, tiek 3D CRT yra planuojama tiesiogiai. Tiesioginis planavimas yra toks, kuomet planuotojas parenka gydomai vietai tokius laukų parametrus, kad gautų kuo geresnius dozimetrinius parametrus tiek PTV, tiek OAR [11]. Taigi lyginant 3D IMRT su 2D konvencinio spindulinio gydymo ir 3D konformalaus galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo planais gaunama, kad IMRT metodika yra naudinga visų tirtų nosiaryklės vėžio stadijų gydymui [22]. Taip pat gauti rezultatai parodė, kad užtikrinama daug geresnė sveikų audinių bei kritinių organų apsauga, stebint žymų, paausinių liaukų ankstyvojo vėžio stadijoje apšvitos, sumažinimą (iki 25 %) [23].

Kalbant apie trimatį (3D) spindulinį gydymą: 3D CRT ir 3D IMRT matyti, kad yra galima, tiek tiesioginis (3D CRT), tiek atvirkštinis (3D IMRT) planavimas. Tiesioginis planavimas, tai toks planavimas, kuris daugiausiai priklauso nuo geometrinės sąsajos tarp naviko ir šalia esančių struktūrų, kai tuo tarpu atvirkštinis planavimas atvirkščiai, mažiau priklauso nuo geometrinių parametrų, bet daugiau priklauso nuo naviko bei kritinių organų specifikacijų, tokių kaip dozių apribojimas [24]. Atvirkštiniu planavimu yra pagrįstas būtent 3D IMRT technologija [25].

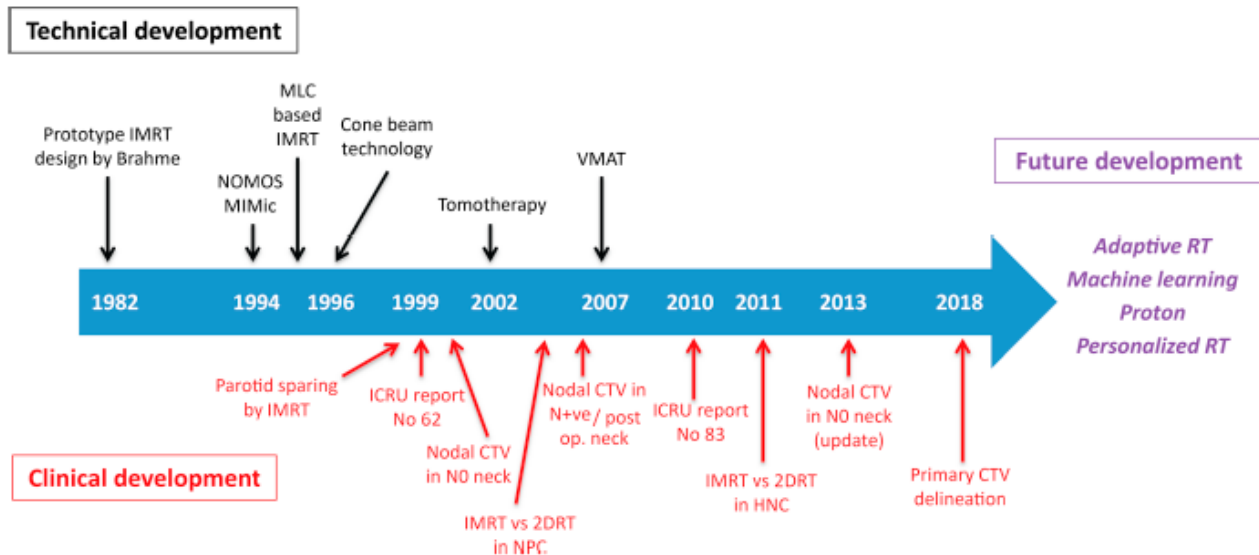


8 pav. Skirtingos gydymo technikos: A – konvencinė, B – konforminė, C – IMRT [26].

IMRT technologija yra laikoma viena sėkmingiausių visoje išorinėje radioterapijoje (10 pav.), ypač dėl homogeniško dozės pasiskirstymo, dėka daug mažų moduluoto intensyvumo apšvitos pluoštelių. Dėl savo daugialapio kolimatoriaus (angl. *multileaf collimator* – *MLC*) ir galimybės lauką sufokusuoti į naviką, apsaugant sveikus audinius bei kritinius organus, IMRT gana greitai tapo populiariu galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo planavimo metodu (10 pav.). Šiandien naudojamuose įrenginiuose MLC sudaro 120 lapelių, kurie leidžia itin tiksliai suformuoti apšvitos lauką, pagal naviko formą (9 pav.) [6, 27, 28].

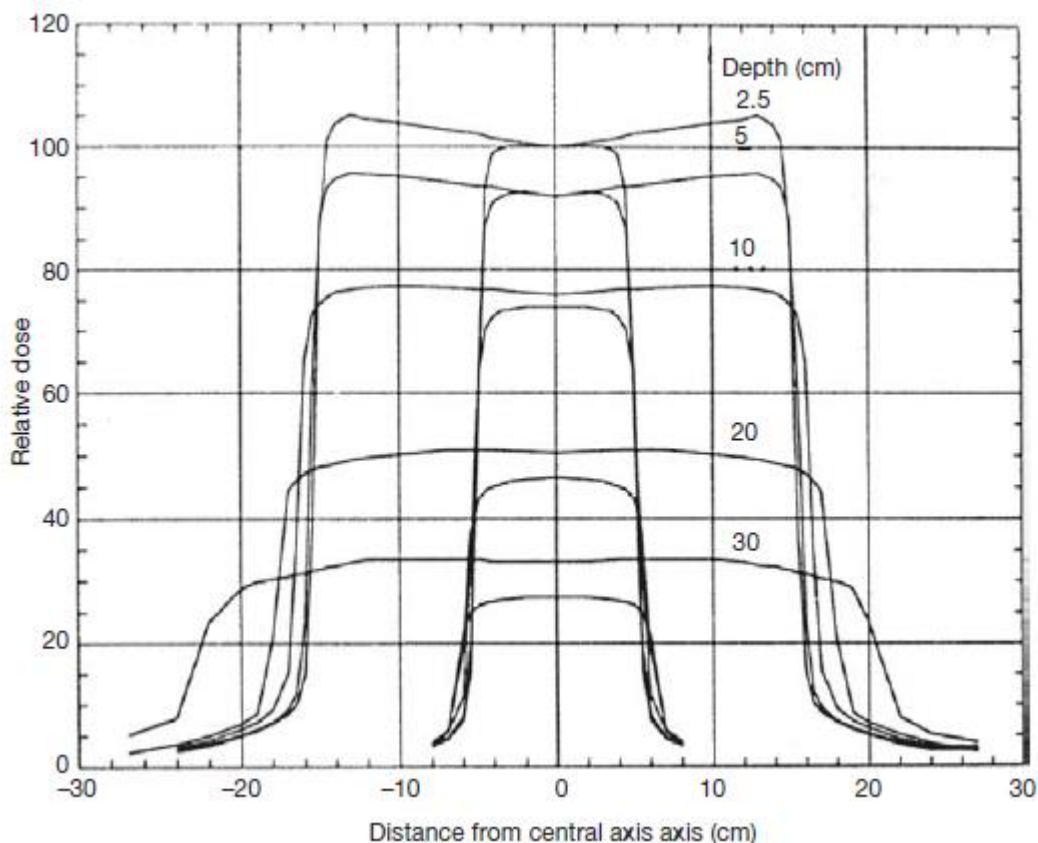


9 pav. Kolimatoriuje esantys MLC [15].



10 pav. IMRT istorija [27].

Planuojant spindulinį gydymą yra žinoma, kad dozės pasiskirstymas apšvitos tūryje priklauso nuo apšvitos lauko dydžio, taip pat atstumo nuo šaltinio iki paviršiaus / paciento. Kaip pavaizduota 11 paveiksle, esant vienodai dozei fotonai įsiskverbia giliau esant didesniai apšvitos lauko dydžiui [6, 11].



11 pav. Giluminės dozės priklausomybė nuo lauko dydžio ($10 \times 10 \text{ cm}^2$ ir $30 \times 30 \text{ cm}^2$), kai energija yra 10 MeV [6].

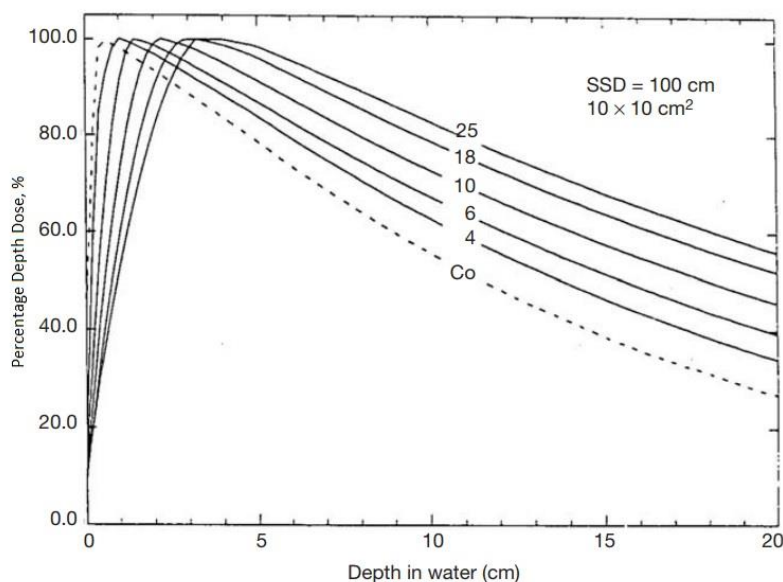
Taip pat yra žinoma, kad dozės pasiskirstymas kūno paviršiuje iki maksimalios dozės susikaupimo gylio, priklauso nuo apšvitos lauko dydžio ir atstumo nuo šaltinio iki paviršiaus, t. y. kuo mažesnis apšvitos laukas ir didesnis minėtas atstumas, tuo paviršiuje dozė mažesnė. Toks dozės

pasiskirstymas kūno paviršiuje lemia, tiek vėlyvas, tiek ankstyvas odos reakcijas. Taigi spindulinio gydymo planavimui svarbu pasirinkti tinkamą apšvitos energiją, atsižvelgiant į galimas odos reakcijas bei švitinamo naviko gylį. Sudarant gydymo planą taip pat yra svarbu pasirinkti tinkamą energiją, kadangi nuo to priklauso fotono įsiskverbimo gylis (1 lentelė): spinduliuotės įsiskverbimo gylis į kūną, esant skirtingoms spinduliuotės energijoms yra skirtingas ir priklauso nuo spinduliuotės energijos, t. y. kuo didesnė spinduliuotės energija, tuo didesnis spinduliuotės įsiskverbimo gylis (12 pav.) [6, 11]. Netinkamai parinkta energija gali sąlygoti padidintą sveikų organų ir audinių apšvitą.

1 lentelė. Fotono įsiskverbimo gylis prie skirtingų energijų [6].

	Co-60	4 MeV	6 MeV	10 MeV	18 MeV	25 MeV
Gylis, cm	0,5	1	1,5	2,5	3,5	5

Remiantis lentelėje pateiktais gyliais, 12 paveiksle galima pamatyti kaip toliau kinta dozė tam tikrame gylyje. Žinant kokiam gylyje yra dozės maksimumas, galima parinkti tinkamą energiją navikams gydyti, kadangi jie gali būti susidarę įvairiame gylyje.



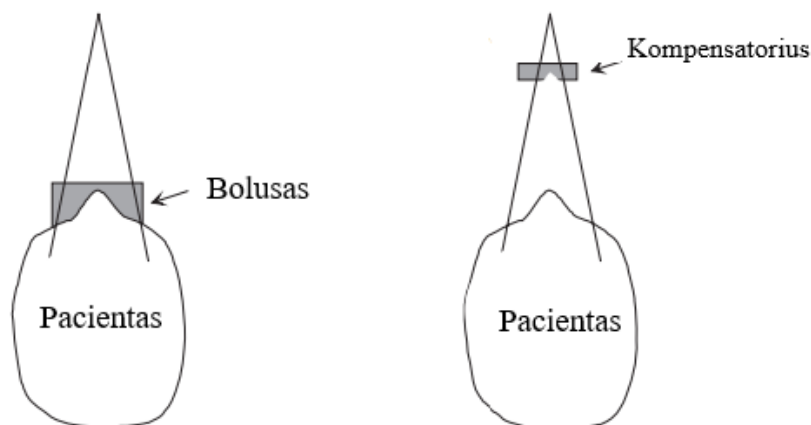
12 pav. Procentinė dozė tam tikrame gylyje [11].

Planuojant spindulinį gydymą svarbios ne tik jau minėtos naudojamo apšvitos šaltinio charakteristikos, bet ir apšvitos laukų geometrija, t. y. įvertinti apšvitos laukų skaičius, dydis, bei posūkio kampai. Paviršinės ir giluminės dozės pasiskirstymą apšvitos tūryje geriausiai apibūdina izodozių / dozių linijų pasiskirstymas.

Naudojantis 3D spindulinio gydymo planavimo sistema, yra žinoma informacija apie dozės pasiskirstymą švitinamame tūryje bei pasirinktuose tam tikruose plokštuminiuose kompiuterinės tomografijos vaizdų pjūviuose; apšvitos laukų geometriją bei naudojamas papildomas priemonės (pleištai, bolusai, kompensatoriai ir pan.); ir svarbiausia naudojantis tūrinėmis dozių histogramomis (angl. *dose volume histograms – DVH*), galima įsivertinti galimas sveikų audinių bei kritinių organų reakcijas.

Papildomos priemonės naudojamos galvos ir kaklo navikų spinduliniame gydyme, tai minėti bolusai, kurie yra pagaminti iš medžiagos artimos kūno audiniam (panašaus tankio bei atominio numerio). Jie paprastai yra skirti „išlyginti“ kūno nelygumams ir gali būti gaminami kiekvienam pacientui individualiai. Bolusas yra dedamas tiesiogiai ant paciento kūno, kai tuo tarpu

kompensatoriai, kurie yra labai panašūs į bolusus, tik esminis jų skirtumas, kad jie yra padedami 15 ÷ 20 cm atstumu nuo kūno paviršiaus (13 pav.) [6].



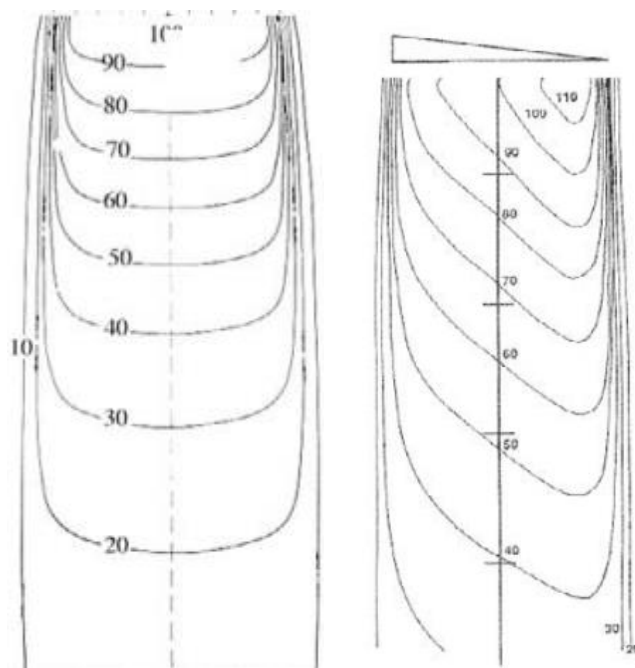
13 pav. Bolusas ir kompensatorius [6].

Kitos papildomos techninės priemonės, kurios taip pat yra naudojamos galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo procedūrų metu, tai kaukės, kurių pagalba yra užtikrinamas, ir paciento pozicionavimas, ir imobilizacija bei pačios gydymo procedūros tikslumas (14 pav.).



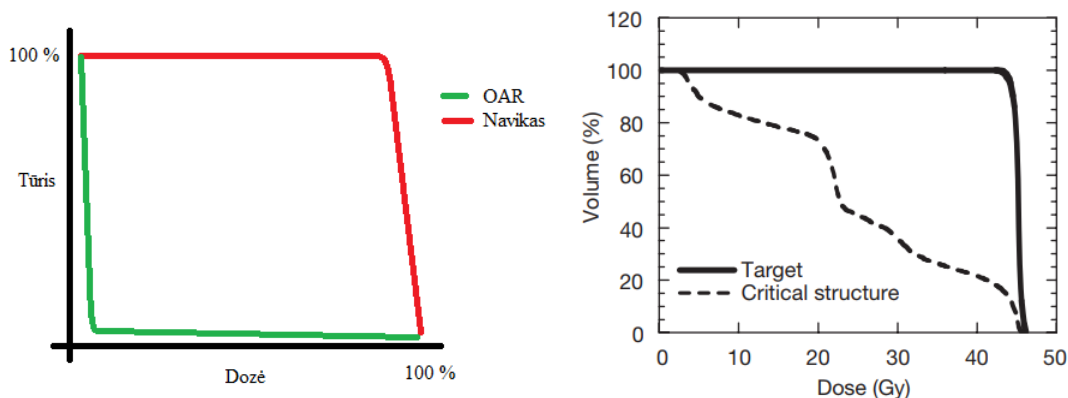
14 pav. Pogalviai (kairėje) ir kaukė (dešinėje), skirtos imobilizacijai.

Kartais dėl kūno paviršiaus netolygumų, karštų ar šaltų taškų susidarymo bei kitų priežasčių yra reikalinga pakeisti izodozių (tai linijos, apjungiančios vienodo dozės dydžio taškus). Tam tikslui gali būti naudojami pleištai bei jau minėti bolusai arba kompensatoriai. Kalbant apie pleištus, tai jie gali būti fizikiniai arba dinaminiai. Fizikiniai pleištai paprastai būna pagaminti iš geležies (plieno). Dažniausiai naudojami dinaminiai pleištai, kurių kampai yra 15°, 30°, 45° ir 60°, nors gali būti ir kitokių kampų (15 pav.). Pleišto paskirtis, pakreipti izodozių pasiskirstymą apšvitos tūryje.



15 pav. Izodozių pasiskirstymas: be pleišto (kairėje) ir izodozių pasiskirstymas su pleištu (dešinėje) [6].

Suplanavus spindulinį gydymą pacientui, lieka vienas svarbiausių etapų, tai įvertinti plano tinkamumą gydymui bei galimas spindulinio gydymo ankstyvasias ir vėlyvasias reakcijas. Galutinis plano vertinimas atliekamas pasinaudojant gautomis dozių tūrinėmis histogramomis. DVH, tai histograma, nurodanti koks planuojamo taikinio ar tai kritinio organo tūris arba tiesiog visas kritinis organas, kokio dydžio dozę gauna. Idealus atvejis yra pavaizduotas 16 paveiksle kairėje.



16 pav. Ideali (kairėje) ir realų plano atvejį atitinkanti pavyzdinė (dešinėje) DVH.

Žalia linija atvaizduoja kritinių organų gaunamą apšvitą, kai tuo tarpu raudona – naviko. Kaip matome, kad kuo statesnė naviką atitinkanti kreivė, tuo tikimasi geresnės naviko apšvitos. Idealus atvejis praktikoje nėra įmanomas, todėl dažniausiai gaunamos DVH atrodo, kaip pateikiama 16 paveiksle dešinėje.

Papildomas spindulinio gydymo planų vertinimo būdas, tai tolygumo (angl. *conformity index* – *CI*) ir homogeniškumo (angl. *homogeneity index* – *HI*) indeksų įvertinimas. *CI* nusako santykį tarp planuojamo taikinio tūrio (angl. *planning target volume* – *PTV*) ir gydomo tūrio (*GTV*) bei parodo ar yra tinkamas *PTV* apsiėmimas ir ar kritiniai organai (angl. *organs at risk* – *OAR*) gauna mažiausias įmanomas apšvitos dozes [19]. *HI*, tai indeksas, kuris parodo santykį tarp didžiausios dozės taikinio tūryje ir atskaitinės izodozės [29]. Abu indeksai įvertina kaip gerai yra suplanuota naviko apšvita, tik *CI* tai yra vertinama tūrio atžvilgiu, o *HI* – dozės. Tiek *CI*, tiek *HI* galimas ne

vienas skaičiavimo metodus, tačiau nėra vienos nuomonės aprašančios, kuris metodas būtų geriausias ar patikimiausias gauto plano įvertinimui [29, 30]. Žemiau yra pateiktos formulės, kurias buvo rastos įvairiuose literatūros šaltiniuose tiek CI, tiek HI skaičiavimui:

$$CI = \frac{V_{RI}}{TV} \quad (1)$$

Čia –

- V_{RI} – rekomenduojamos izodozės tūris,
- TV – taikinio tūris [29].

$$CI = \left(\frac{TV}{PIV}\right)^2 \div (TV \cdot PIV) \quad (2)$$

Čia –

- TV – naviko tūris,
- PIV – suplanuotas izodozės tūris. [30]

$$CI = \frac{V_{PTV}}{V_{95}} - \frac{V_{\sim 95\%}}{V_{PTV}} \quad (3)$$

Čia –

- V_{PTV} – taikinio tūris,
- V_{95} – tūris, gaunantis 95% dozės,
- $V_{\sim 95\%}$ - tūris, gavęs iki 95% dozės. [31]

$$CI = \frac{V_{95}}{V_{PTV}} \quad (4)$$

Čia –

- V_{95} – Tūris, kurį apima 95% izodozės,
- V_{ptv} – taikinio tūris. [32]

$$HI = \frac{I_{max}}{IR} \quad (5)$$

Čia –

- I_{max} – didžiausia izodozė taikinyje,
- RI – rekomenduojama izodozė [29].

$$HI = \frac{D_5}{D_{95}} \quad (6)$$

Čia –

- D_5 – minimali dozė 5% PTV (maksimali dozė),
- D_{95} – minimali dozė 95 % PTV (minimali dozė) [33].

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_p \cdot 100} \quad (7)$$

Čia –

- D_2 – maksimali dozė arba minimali dozė 2% taikinio tūrio,
- D_{98} – minimali dozė arba minimali dozė, tenkanti 98% taikinio tūrio,
- D_p – paskirtoji dozė [34].

$$HI = \frac{D_{max}}{D_{min}} \quad (8)$$

Čia –

- D_{max} – maksimali dozė taikinio tūryje,
- D_{min} – minimali dozė taikinio tūryje [35].

$$HI = \frac{D_{max}}{D_p} \quad (9)$$

Čia –

- D_{max} – maksimali dozė,
- D_p – paskirtoji dozė [36, 37].

Nors ir planuojant pacientų spindulinį gydymą naudojantis tokia inovatyvia technologija, kaip IMRT sveikų audinių bei kritinių organų toksiškumo visiškai išvengti nepavyksta. Viena iš priežasčių, tai taikinio ar sveikų audinių bei kritinių organų sukelti netikslumai, kuriuos gali sąlygoti tokie veiksniai kaip neteisingas paciento pozicionavimas, organų judėjimas ir pan. [27, 38]. Todėl įvertinant tai, kad IMRT procedūrų metu naviko tūris yra švitinamas didesne doze negu 3D CRT procedūrų atveju, kritinių organų apšvitai bei atliekamos procedūros tikslumui yra skiriamas labai didelis dėmesys.

Taigi vienas iš svarbiausių veiksnių spindulinėje terapijoje yra gydymo planavimas bei planavimo metodikos pasirinkimas, įgyvendinimas priklausomai nuo paciento klinikinės „būsenos“, užtikrinant kokybišką paciento spindulinį gydymą, tiek spindulinio gydymo metu, tiek gydymui pasibaigus. Įvertinant tai, kad kiekvienas pacientas yra individualus, gydymas jam parenkamas ir suplanuojamas individualiai, t. y. įvertinant galimus jonizuojančiosios spinduliuotės efektus pagal jo klinikinę savijautą bei ligos eigą [5].

1.3. Jonizuojančios spinduliuotės sukeliami efektai

Jonizuojančios spinduliuotės poveikio sukeltas pasekmes galima suskirstyti į dvi grupes – tai somatiniai ir paveldimieji efektai. Paveldimi efektai pasireiškia sekančiose kartose, kai tuo tarpu somatiniai efektai yra skirstomi į dar dvi grupes: stochastiniai (atsitiktiniai) bei deterministiniai (nulemtieji). Deterministinis efektas, paprastai turi tam tikrą ribinį dozės lygį, kurį viršijus jonizuojančiosios spinduliuotės poveikis tampa didesnis. Esant tokiam poveikiui, ląstelės žūsta arba jų funkcijos būna sutrikdomos. Šis efektas gali pasireikšti praėjus kelioms savaitėms ar net keliems metams po spindulinio gydymo. Vienas iš pavyzdžių galvos ir kaklo navikų gydymo metu, tai katarakta, kuri paprastai gali atsirasti po 6 mėnesių ar keleto metų [39]. Kita grupė, tai stochastiniai efektai, kurių pasireiškimo tikimybė tiesiogiai proporcinga gautai dozei, tačiau poveikio dydis nėra priklausomas nuo gautos dozės. Dažnai sutinkamas poveikis yra kancerogenezė arba naujo vėžio formavimosi pradžia [40].

Lietuvoje reikalavimai medicininei apšvitai yra reglamentuojami Lietuvos higienos norma HN 73:2018, kurioje yra sakoma, kad apšvita turi teikti didesnę naudą nei žalą, būti pagrįsta – tik tokiu atveju ji gali būti pateisinama, tačiau kalbant apie spindulinę terapiją yra svarbu, kad kiekvienas planas būtų suplanuotas individualiai kiekvienam pacientui, įvertinus dozes taikiniui bei kritiniams organams. Šios dozės taip pat turi būti pagrįstos bei kiek įmanoma mažesnės, tačiau ne per mažos, kad navikas nebūtų veltui švitinimas [41]. Taigi spindulinio gydymo tikslas, įvertinant galimą jonizuojančiosios spinduliuotės poveikį navikui bei sveikiems audiniams ir kritiniams organams, yra nusakomas, kaip maksimaliai galima naviko apšvita, tačiau tuo pačiu nepadarant per daug žalos sveikiems audiniams bei kritiniams organams. Per paskutinius tris dešimtmečius buvo atlikta

daugybė mokslinių tyrimų, ieškant sąsajų tarp sugertosios dozės ir sveikiems audiniams bei kritiniams organams leidžiamo tolerancijos dozės lygio (2 lentelė) [20].

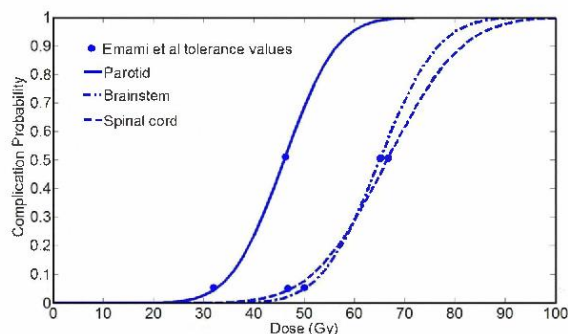
2 lentelė. Dozių ribos [19, 20].

Organas	Dozė, Gy	Pasekmė
Smegenys	$D_{max} = 72$	Simptominė nekrozė
Smegenų kamienas	$D_{max} = 54$	Neuropatija arba nekrozė
Regos nervas, regos nervo kryžmė	$D_{max} = 55$	Neuropatija
Sraigė	$D_{vid}=45$	Klausos praradimas
Paausinė seilių liauka	$D_{vid}=25$	Funkcijos sutrikimas (iki 25% nuo pradinės funkcijos)
Ryklė	$D_{vid}=50$	Disfagija ir kvėpavimo sutrikimai
Gerklos	$D_{max}=66$	Balso disfunkcija
Stuburo smegenys	$D_{max}=60$	Mielopatija
Plaučiai	$D_{vid} = 8$	Fibrozė, plaučių uždegimas
Stemplė	$D_{vid} = 34$	Disfagija

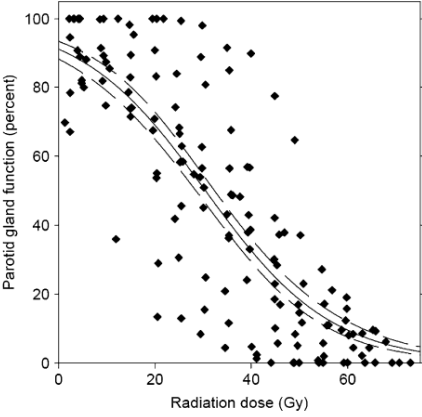
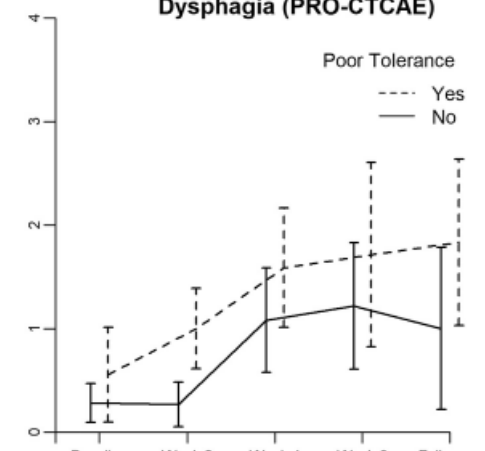
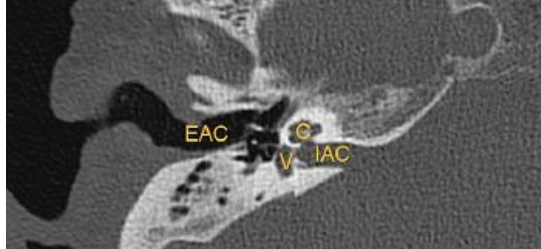
Įvertinant galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo planavimo sudėtingumą, t. y. norint apsaugoti šalia planuojamo taikinio srities bei klinikinėje taikinio srityje esančias kritines struktūras bei sveikus audinius, pagal gaunamą apšvitos dozę viso gydymo metu galima įvertinti galimas ankstyvasias ar tai vėlyvasias reakcijas (3 lentelė). Lietuvoje dažniausiai yra remiamasi QUANTEC (angl. *quantitative analysis of normal tissue effects in the clinic*) rekomendacijomis. QUANTEC yra straipsnių rinkinys, aprašantis leistinas tolerancines dozes įvairiems kritiniams organams [20].

3 lentelė. Sveikų audinių bei kritinių organų tolerancijos dozės lygiai ir galimos reakcijos galvos ir kaklo navikų apšvitos atveju.

Kritinis organas	Dozė, Gy	Reakcija
Regos nervas ir regos nervo kryžmė (standartinio frakcionavimo atveju)	60 Gy 60 Gy 65 Gy 50 Gy 50 Gy (D_{max})	Regėjimo sutrikimai [42 – 44] Regėjimo sutrikimai per pirmus tris metus po SG [43, 45] 50 % apakimo tikimybė [46] 5 % apakimo tikimybė [46] Saugi dozė [47]
Smegenys	90 Gy 84 Gy >64 Gy 60 Gy	Neuropatija ar net nekrozė Smegenų kamieno arba didžiosios smegenų jungties nekrozė Neurokognityviniai sutrikimai [48] Saugi dozė [47]
Smegenų kamienas	65 Gy ≤ 50 Gy 54 Gy (D_{max}) >54 Gy (D_{max}) > 60 Gy dozę padidinus 5 Gy 54 Gy (D_{max})	Šalutinio poveikio tikimybė 50 % Saugi dozė, remiantis QUANTEC [49] Standartinis frakcionavimas [49] Negrįžtami neurologiniai pakitimai [50] Komplikacijų tikimybė padidėja apie 25 – 30 %. [49] Saugi dozė, remiantis Ontario H&N IMRT protokolu [47]



Smegenų kamieno komplikacijų tikimybės priklausomybė nuo gautos dozės, gydant galvos ir kaklo navikus, pavyzdžiui, didesnę nei 60 Gy dar padidinus 5 Gy, tikimybė patirti komplikacijas padidėja apie 25 – 30 %. [51].

Paausinės seilių liaukos	30 Gy < 25 Gy 40 Gy	Burnos sausumas (kserostomija): miego sutrikimai, skausmas burnos ertmėje, sunkumai ryti bei kramtyti [52] Nėra sutrikimų [52, 47] Funkcijos sumažėjimas iki 25 % [52, 53]
		Paausinės seilių liaukos funkcijos veiksnio priklausomybė nuo gautos dozės [52].
Ryklė ir gerklos	>50 Gy (D_{vid}) > 66 Gy (D_{vid}) >60 Gy dozę padidinus 10 Gy Iki 50 Gy (D_{vid}) 45 Gy (D_{vid})	Rijimo sutrikimas (disfagija) [54] Vokalinė disfunkcija [55] Komplikacijų tikimybė padidėja apie 20 %. Saugi dozė [56, 57] Ontario H&N IMRT protokolo rekomendacija [47]
		Grafikas vaizduoja kaip pacientai toleruoja terapiją per tam tikrą laiką. Vertikali skalė įvertina toksiškumą laipsniais [58].
Sraigė (pav.)	45 Gy (D_{vid}) >48 Gy	Įvairūs klausos sutrikimai [59, 47] Stiprus klausos suprastėjimas (~10 dB) [59]
		Kompiuterinės tomografijos vaizdas. EAC = išorinis akustinis kanalas; C = sraigė; V = prieangis; IAC = vidinis klausos kanalas [59].
Stemplė	34 (D_{vid}) 45 Gy (D_{vid})	Rijimo sutrikimas (disfagija), stemplės audinių uždegimas (ezofagitas) [60] Ontario H&N IMRT protokolo saugia pripažįstama dozė [47]

Plaučiai	V20 ≤ 30 % 8 Gy 20 – 23 Gy 27 Gy (Dvid) 8 Gy	Spinduliuotės sukeltas uždegimas, fibrozė [20] Leistina dozė Šalutinio poveikio tikimybė 40 % [61] Saugi dozė [19]
----------	--	---

Vienas dažniausiai pasitaikančių ankstyvosios bei vėlyvosios reakcijų pavyzdžių, gydant ryklės ir gerklų navikus, tai rijimo sutrikimas (disfagija). Disfagijos ir jos nulemta valgymo sutrikimo per šiaudelių tikimybė gali būti apskaičiuota:

$$NTCP = (1 + e^{-S})^{-1} \quad (10)$$

Čia NTCP – sveikųjų audinių komplikacijų tikimybė (angl. *Normal Tissue Complication Probability*), $S = -11,70 + (\text{vėžio stadija} \cdot 0,43) + (\text{vidutinis prarastas svoris} \cdot 0,95) + (\text{didžiausias prarastas svoris} \cdot 1,63) + (\text{radioterapijos koeficientas} \cdot 1,2) + (\text{chemoradioterapijos koeficientas} \cdot 1,91) + (\text{vidutinė dozė, tenkanti paausinėms seilių liaukoms} \cdot 0,006) + (\text{vidutinė dozė, tenkanti stemplės sfinkteriui} \cdot 0,023)$. Koeficientai: Radioterapija – 1, pagreitinta radioterapija – 1,29, chemoradioterapija – 10,71 [62].

Tokiu būdu gali būti apskaičiuotas ir įvertintas tokio laipsnio disfagija, kurios pasėkoje bus pradėtas maitinimas per vamzdelį, per pusmetį nuo gydymo pabaigos [62].

1.4 Radiotoksiškumas

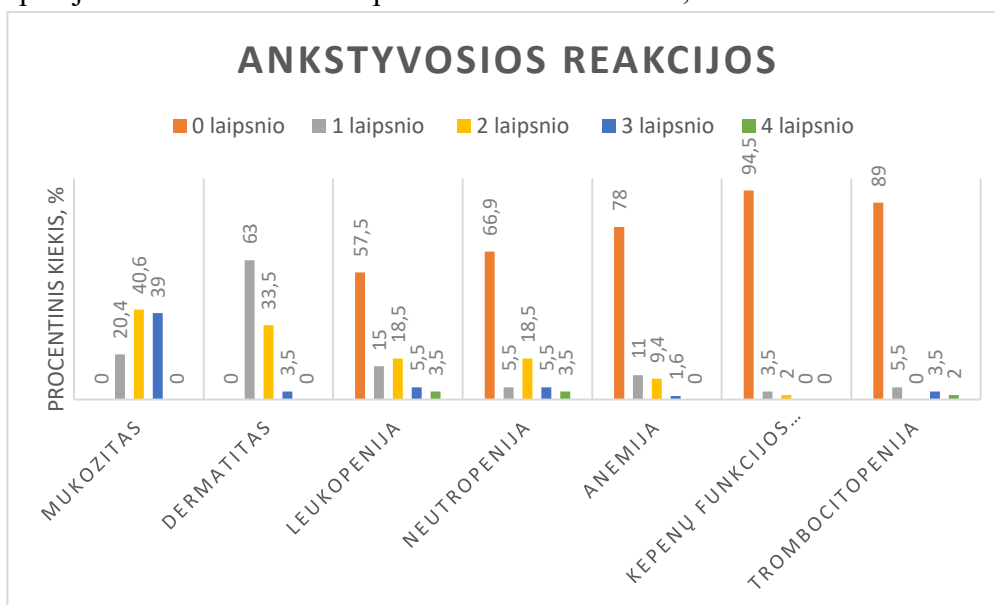
Prieš pradėdant spindulinį gydymą yra svarbu žinoti kokios dozės yra galimos ir reikalingos naviko apšvitai bei sveikiems audiniams ir kritiniams organams spindulinio gydymo procedūros metu, o kokios jau potencialiai sukelia riziką paciento sveikatai bei jo gyvenimo kokybei. Taip pat verta pastebėti, kad net ir žinant leistinas dozių ribas bei teisingai suplanavus spindulinį gydymą, kartais įvyksta įvairūs nepageidaujami įvykiai, dėl tam tikrų aplinkybių, tokių kaip sugedusi įranga, netikslus pozicionavimas, ne to paciento gydymas ir kt. [5, 63]. Šie nepageidaujami įvykiai yra skirstomi į kategorijas arba laipsnius. Radiacinės Saugos Centras (RSC) yra sudaręs tokių nepageidaujamų įvykių kategorijų atsiradimo priežasčių sąrašą skirstomą į laipsnius (nuo 0 iki 5), kai tuo tarpu kiti autoriai [49] šį sąrašą papildė šių įvykių galimomis pasekmėmis, kurių norint išvengti įvykius būtina fiksuoti, analizuoti bei šalinti, kad išvengti jų pasikartojimo:

- 0-inis laipsnis – dozės paklaida gali būti ištaisyta viso gydymo (likusių frakcijų) metu; nestebima jokių pokyčių;
- 1-mas laipsnis - paciento arba švitinamo tūrio gautosios dozės paklaida ne daugiau kaip 5 procentais didesnė už suplanuotą; stebimi kliniškai nereikšmingi pokyčiai;
- 2-as laipsnis – taikant išorinę spindulinę terapiją paciento gauta dozė, sąlygota skaičiavimo, kalibravimo, švitinimo trukmės nustatymo ar geometrijos klaidų arba įrangos sutrikimų, yra daugiau kaip 10 procentų didesnė už suplanuotą arba spindulinės terapijos procedūros atlikimas ne tam pacientui arba ne to organo apšvitinimas; atsiranda pokyčiai, kurie reikalauja ambulatorinio gydymo;
- 3-ias laipsnis – paciento gauta dozė yra didesnė už organų toleruojamą ir / arba švitinamas tūris yra didesnis už planuotą švitinti arba taikant spindulinę terapiją paciento gauta dozė daugiau kaip 50 procentų didesnė už suplanuotą arba spindulinės terapijos procedūros

atlikimas ne tam pacientui arba ne tų organų apšvitinimas; atsiranda pokyčiai, kurie reikalauja klinikinio gydymo;

- 4-as laipsnis – paciento gauta dozė yra žymiai didesnė už organų toleruojamą ir / arba švitinamas tūris yra žymiai didesnis už planuotą švitinti; pastebimi pokyčiai, sukeltys pavojų gyvybei;
- 5-as laipsnis – mirtina dozė; pokyčiai, kurie yra mirtini [5, 49, 63].

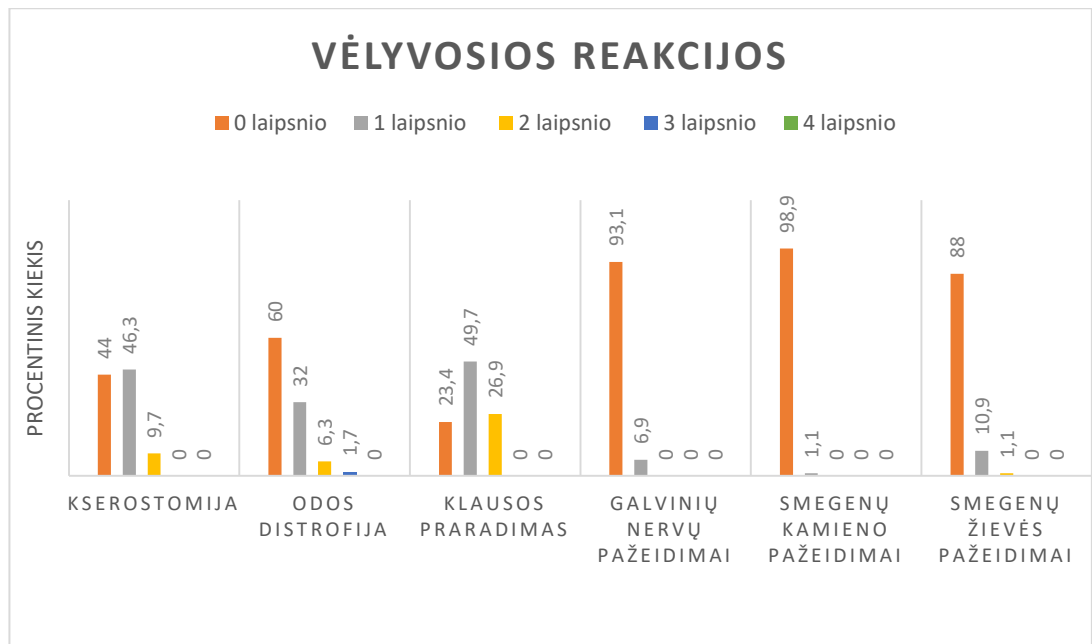
Taip pat kalbant apie jonizuojančiosios poveikį, galima išskirti ankstyvąją ir vėlyvąją reakcijas. Ankstyvoji – tai tokia reakcija, kuri pasireiškia spindulinio gydymo metu. Vėlyvoji, kuri pasireiškia po gydymo praėjus tam tikram laiko tarpui – kelioms savaitėms, mėnesiams ar net metams.



17 pav. Ankstyvosios reakcijos (ištirti 254 pacientai) [64].

17 paveiksle pateikti ankstyvųjų reakcijų rezultatai 254 pacientų, sirgusių nosiaryklės vėžiu ir gydytų naudojant IMRT technologiją [64].

Stebimas tokių pacientų dažniausias 3 laipsnio radiotoksiškumas pasireiškė kaip mukozitas, 4 laipsnio – kaip kraujo ligos – leukopenija, neutropenija, trombocitopenija; mažiausiai paveikta buvo kepenų funkcija – net 94,5 % pacientų patyrė 0 laipsnio radiotoksiškumą, kas reiškia jokių negalavimų nebuvimą.



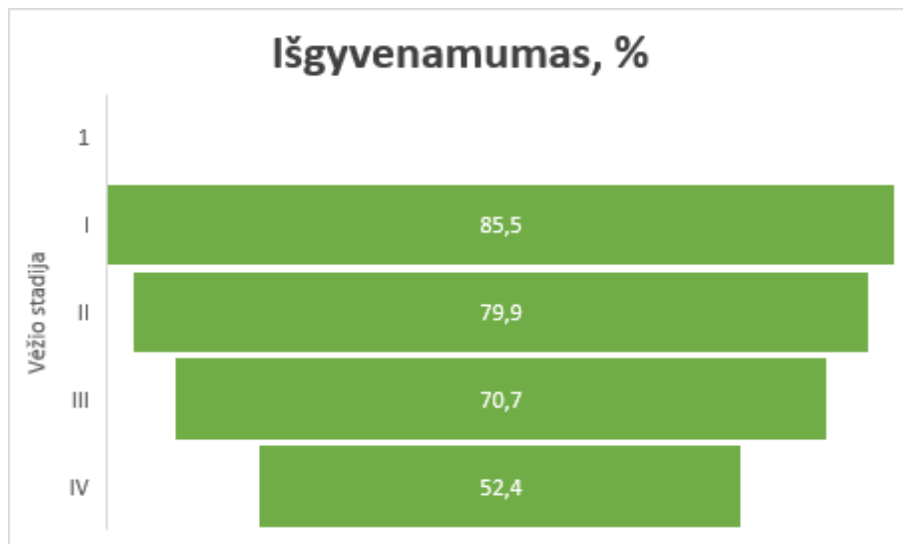
18 pav. Vėlyvasis radiotoksiškumas (ištirti 175 pacientai, kuriems pasireiškė bent viena iš grafike pateiktų reakcijų) [64].

Tarp pastebėto vėlyvojo radiotoksiškumo 3 laipsnį turėjo tik odos distrofija (18 pav.), kai tuo tarpu 2-ojo laipsnio – kserostomija ir klausos praradimas. Lyginant su ankstyvuoju radiotoksiškumu pastebėta, kad vėlyvajam radiotoksiškumui būdingi gyvybei mažiau pavojingi pokyčiai. Itin svarbu pastebėti, kad nė vienas pacientų neturėjo 4 laipsnio pokyčių [64].

Kitų autorių [22] buvo nustatytas ryšys tarp galvos ir kaklo navikų spindulinio gydymo bei kitų ligų / komplikacijų. Šios komplikacijos yra pateiktos 4 lentelėje. Tyrimo metu buvo surinkti 3328 pacientų duomenys. Didesnę dalį ligonių sudarė vyrai – 73,5 % (2447), pacientų amžius kito nuo 13 iki 89 metų, dažniausia vėžio stadija – trečia. Šio tyrimo metu buvo nustatyta, kad per 8 metus nuo gydymo pabaigos išgyveno ~ 70 % tiriamųjų pacientų (19 pav.).

4 lentelė. Kitos komplikacijos. Tirtų pacientų skaičius - 3328 [22].

Komplikacija	Komplikacijų skaičius	Procentai, %
Belatakių liaukų veiklos sutrikimas (Endokrinopatija)	447	13,4
Klausos sutrikimas	235	7,1
Kaukolės nervo paralyžius	171	5,1
Rijimo sutrikimas (disfagija)	100	3
Kiti pirminiai navikai	63	1,9
Pasikartojantys plaučių uždegimai	64	1,9
Spindulinė kaulo nekrozė (osteoradionekrozė)	61	1,8



19 pav. Išgyvenamumas pagal vėžio stadijas, įvertintas procentais.

Iš 19 grafiko matyti, kad didžiausias išgyvenamumas yra pirmos stadijos vėžio, o mažiausias – ketvirtos. Tačiau nepaisant to, tai sudaro didelę dalį visų pacientų.

Iš 18 paveikslo galima pastebėti, jog be įprastai sutinkamų komplikacijų, tokių kaip burnos sausumas (kserostomija) ar rijimo sutrikimas (disfagija), yra tikimybė, kad atsiras jonizuojančios spinduliuotės sukelti antriniai navikai. Didžiausia sutrikimų tikimybė tenka belatakių liaukų veiklai, mažiausia – kaulo nekrozės (osteoradionekrozės) vystymuisi.

2. Metodika

Šiame darbe buvo suplanuoti 5-ki 3D IMRT spindulinio gydymo planai bei papildomai atsitiktinai analizei atrinkta 16-ka planų (laikotarpiui nuo 2015 sausio mėn. iki 2018 liepos mėn.). Iš viso kokybinei analizei atlikti, Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninėje Kauno klinikų Spindulinės terapijos skyriuje, išanalizuotas 21-nas 3D IMRT spindulinio gydymo planas.

Kasdieninis onkologinio paciento spindulinio gydymo procesas yra kompleksinis ir sudėtinis, jį įprastai sudaro tokie pagrindiniai etapai:

1. pacientui diagnozavus ligą, atliekamas priešspindulinis paciento paruošimas, naudojant kompiuterinį tomografą (KT) bei paciento fiksavimo priemonių, tokių, kaip kaukė ir pogalvis paruošimas bei parinkimas;
2. pasiruošimas spindulinio gydymo procedūros planavimui (naviko sveikų audinių bei kritinių organų apibrėžimas) bei spindulinio gydymo procedūros planavimas, naudojant 3D spindulinio gydymo planavimo sistemą;
3. spindulinio gydymo procedūros simuliacija, naudojant KT bei dozimetrinis plano patikrinimas naudojant fantomą;
4. paciento gydymas.

Šio darbo tolesniam aptarimui plačiau apžvelgsime su šiuo darbu susijusius spindulinio gydymo etapus, tokius kaip spindulinio gydymo planavimas bei pagrindiniai jo procesai:

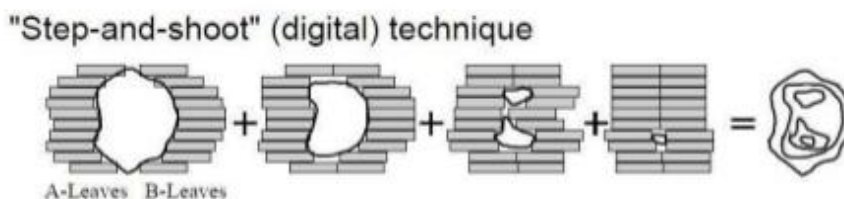
- plano klinikinis vertinimas,
- tikrinimas bei
- papildoma kokybinė plano analizė.

3D moduluoto intensyvumo spindulinio gydymo planavimas

Planavimas, tai sugertosios dozės vertinimas bei skaičiavimas panaudojant 3D kompiuterinės tomografijos metu gautus vaizdus. 3D IMRT planavimo metu pagal paskirtąją dozę navikui bei atitinkamai nurodytas galimas apšvitos ribas kritiniams organams, planavimo sistema sukuriama apšvitos laukai, kurie pasukami atitinkamais kampais. Atlikus apšvitos plano optimizavimą, planavimo sistema pati „sugeneruoja“ tiksliai kokio dydžio ir kiek bus naudojama apšvitos laukų, moduluojant jų intensyvumą. Suplanuotas planas turi atitikti jam keliamus reikalavimus, tokius kaip: naviko apšvitos dozė turi kisti tarp 95 % ir 107 % procentinės dozės nuo paskirtosios 2 Gy per frakciją dozės. Planai sudaryti pagal gydytojo onkologo-radioterapeuto, spindulinio gydymo planavimui apibrėžtas struktūras bei paskirtąją apšvitos dozę navikui.

Planavimo sistema „Eclipse“ (20 pav.) buvo suplanuotas pacientų IMRT spindulinis gydymas.

sveikiems audiniams bei kritiniams organams buvo atliktas, remiantis QUANTEC rekomendacijomis [20, 46, 65, 59, 60, 61]. Dozė bei dozės pasiskirstymas skaičiuojamas AAA (angl. *Triple A algorithm (Analytical Anisotropic Algorithm)*) algoritmu, kurio dėka užtikrinamas suplanuoto plano tikslumas, simuliuojant dozės pasiskirstymą apšvitos tūryje.



22 pav. Daugialapio kolimatoriaus judėjimas 3D IMRT procedūros metu „step & shoot“ metodu, moduluojant apšvitos laukų intensyvumą.

Kaip jau minėta dozės kritiniams organams yra įvertintos remiantis QUANTEC rekomendacijomis, kuriomis naudojasi ir Lietuvos sveikatos mokslų universiteto ligoninės (LSMUL) Kauno Klinikų Spindulinės terapijos skyriaus darbuotojai savo kasdieninėje praktikoje planuodami ir vertindami galimas kritinių organų reakcijas, suplanuotiems 3D IMRT technologija, pacientams bei Ontario H&N IMRT protokolu.

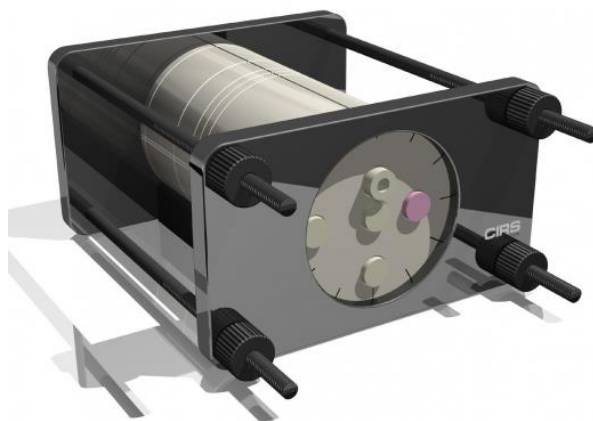
Remiantis šia informacija, buvo sudaryta lentelė, kurioje nurodyti leistini dozių lygiai įvairiems kritiniams organams, o taip pat ir tolerancijos ribos PTV.

5 lentelė. Tolerancijos dozių ribos pagal lokalizaciją remiantis QUANTEC ir Ontario H&N IMRT protokolu.

Lokalizacija	Dozės riba, Gy	
	QUANTEC rekomendacijos	Ontario H&N IMRT protokolas
Stuburo smegenys, Dmax	50	48
Smegenų kamienas, Dmax	54	54
Seilių liaukos, Dvid	25	26
Gerklos, Dmax	66	45
Stemplė, Dvid	34	45
PTV	95 – 107 %	95 – 115 %

3D moduluoto intensyvumo spindulinio gydymo plano tikrinimas. Suplanavus paciento gydymą, apšvitos planas turi būti tikrinamas, t. y. atliekama plano simuliacija, kai onkologas radioterapeutas pagal plano duomenis ir gautas paciento rentgeno arba kompiuterinės tomografijos vaizdus tikrina naviko padėties sutapimą. Jeigu planas gydymui tinkamas, jis patvirtinamas, priešingu atveju atliekamos korekcijos bei pakartojama simuliacijos procedūra.

Tačiau, kad būtų galima pradėti spindulinį gydymą pacientui, kuriam suplanuotas IMRT gydymas prieš tai dar turi būti atlikta IMRT plano dozimetrija: naudojant fantomą (23 pav.) patikrinama suplanuoto gydymo plano „kokybė“. Fantomas suteikia galimybę patikrinti ar suplanuotas dozių pasiskirstymas sutampa su realiu dozių pasiskirstymu. Suplanuota dozė nuo realaus pasiskirstymo išmatuoto fantome gali skirtis dėl įvairių priežasčių: MLC lapelių pralaidumo dėl ko gali keistis dozės pasiskirstymas apšvitos tūryje ir pan. [65].



23 pav. Fantomas naudojamas IMRT plano dozimetrijai atlikti bei yra skirtas galvos ir kaklo navikų planų verifikacijai atlikti [66].

Po suplanuoto IMRT gydymo plano simuliacijos bei dozimetrijos patvirtinus planą, toks planas yra pilnai paruoštas gydymui linijiniu greitintuvu. LSMUL Kauno klinikų Radioterapijos skyriuje spindulinis gydymas, IMRT technologija suplanuotiems pacientams, atliekamas linijiniu greitintuvu Varian TrueBeam (24 pav.). Šis linijinis greitintuvas yra patogus naudoti dėl kelių turimų galimybių. Viena jų – vaizdų gavimas gydymo metu. Ši funkcija yra naudinga norint pamatyti ar organai nėra pasislinkę iš įprastinių pozicijų. Taip pat yra galimybė sekti kvėpavimo ciklus, o tai itin svarbi funkcija plaučių vėžiu sergantiems pacientams, kadangi kvėpuojant navikas juda. Varian TrueBeam kolimatoriaus tikslumas – $0,1^\circ$, o tai suteikia galimybę procedūrą atlikti labai tiksliai [15].



24 pav. Linijinio greitintuvo komplektas

Kokybinė 3D moduliuoto intensyvumo spindulinio gydymo planų analizė. Kaip minėta šiame darbe buvo suplanuoti 5-ki 3D IMRT spindulinio gydymo planai bei papildomai analizei atsitiktinai atrinkta 16-ka planų. Iš viso kokybinei analizei atlikti, LSMUL Kauno klinikų Spindulinės terapijos skyriuje, išanalizuotas 21-nas 3D IMRT spindulinio gydymo planas remiantis, tiek jau minėtomis QUANTEC rekomendacijomis [20, 46, 64, 59, 60, 61], tiek Ontario H&N IMRT protokolu [47].

Papildomai analizei, remiantis Ontario H&N IMRT protokolu, atlikti naudoti duomenys (6 lentelė):

- paciento amžius ir lytis;
- gydymo etapų ir laukų skaičius;
- ligos stadija;
- 95% PTV dozės;
- paskirtoji dozė (Dp) ir planuojamo taikinio tūris (PTV);

- apšvitos dozės, tenkančios apibrėžtiems vertinimui kritiniams organams.

6 lentelė. Kritinių organų ir PTV gautos dozės.

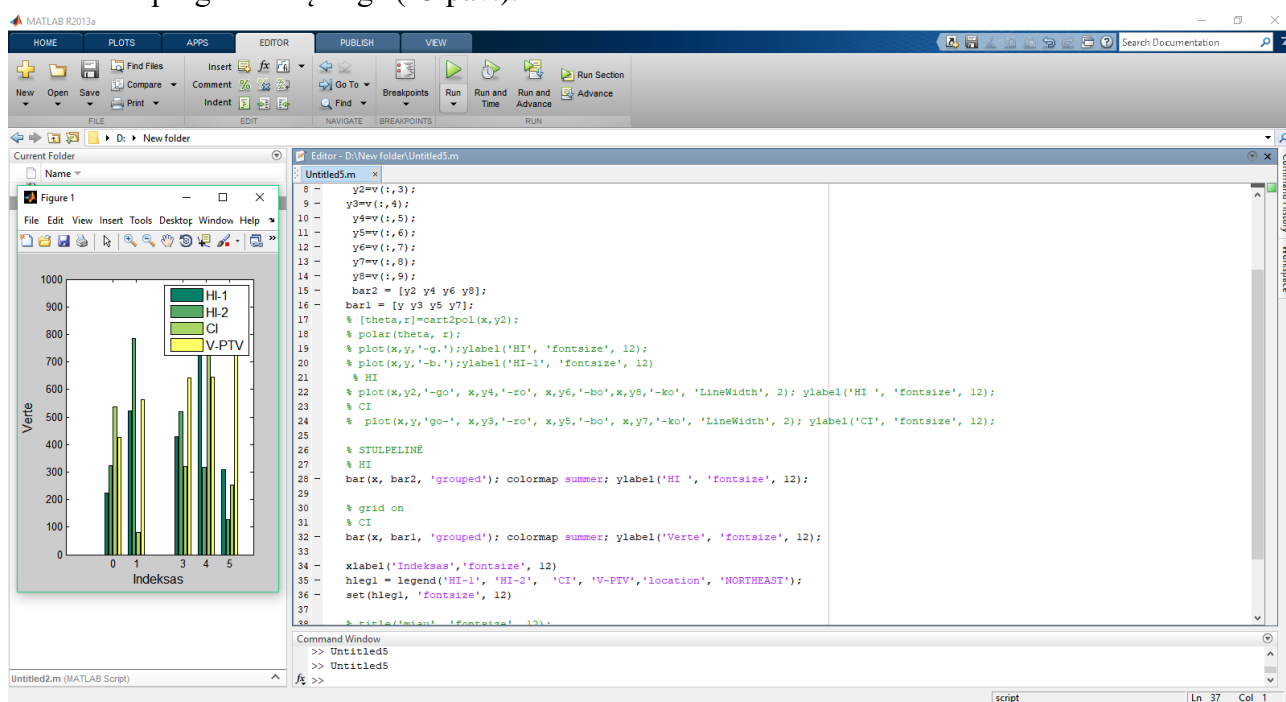
Plano Nr.	Dp, Gy	PTV dozė, Gy	Kritiniai organai, Gy						V	L	AM	SD	LK	Gydymo data
			SK*	ST*	GK*	SS*	KL*	DL*						
2 gydymo etapai														
5	70	65,9	-	35,7	-	38,9	16	17,9	V	61	2	9	2019 03	
10	70	64,4	-	26	46,9	43,8	30,1	30,1	V	56	2	10	2018 02	
11	60	57,2	12,5	12,6	47,5	37,1	21,4	18,5	M	70	2	10	2018 03	
12	66	62,5	-	20,4	48,4	41,5	27,7	24,4	V	55	4	11	2017 10	
13	66	64,3	-	30,1	-	45,4	10,6	32,7	M	70	4	10	2017 11	
14	60	55,9	-	-	-	43	13,6	11,2	V	69	4	14	2018 01	
16	66	62,6	-	30	-	41	14,1	14,3	V	60	4	14	2017 11	
20	60	56,3	-	25,1	58	39,2	20,2	15,7	V	68	4	11	2018 01	
3 gydymo etapai														
1	70	65,81	-	40,67	46,87	42,8	34,72	23,04	V	43	3	13	2019 04	
2	70	65,83	-	38,76	-	42,83	20,58	19,27	V	61	4	13	2019 04	
3	70	66,21	-	44,58	-	39,48	21,17	22,22	V	62	4	16	2019 03	
4	66	62,14	-	37,11	-	41,15	19,12	21,59	V	81	4	16	2019 03	
6	70	65,54	-	43,85	-	44,93	34,14	19,83	V	63	4	14	2018 06	
7	70	67,26	-	-	56	41,06	26,19	25,88	M	52	2	14	2015 01	
8	70	66,29	41,02	27,62	55,32	42,93	29,03	31,87	M	70	3	21	2018 03	
9	70	65,98	-	21,73	-	45,19	15,08	21	V	61	4	18	2018 02	
15	70	65,71	33,91	5,24	-	45,87	38,07	43,35	V	74	4	25	2018 07	
17	70	66,95	-	35,68	-	41,39	19,67	21,82	V	44	4	19	2018 02	
18	70	65,95	-	18,75	50,09	45,92	34,03	21,62	V	66	3	13	2018 01	
19	70	66,77	-	29,88	58,62	41,07	14,72	26,12	V	50	4	14	2018 03	
21	70	65,45	-	40,92	59,02	41,75	22,04	40,07	M	58	4	14	2017 12	

*SK – smegenų kamienas, D_{max}, ST – stemplė, D_{vid}, GK – gerklos, D_{max}, SS – stuburo smegenys, D_{max}, KL – kairė seilių liauka, D_{vid}, DL – dešinė seilių liauka, D_{vid}, V – PTV tūris, cm³, LK – laukų skaičius, SD – stadija, AM – paciento amžius, L – lytis.

7 lentelė. Taškai, kurie yra skiriami priklausomai nuo dozės.

	Dozės riba, Gy	Taškų skaičius	Dozės riba, Gy	Taškų skaičius
Stuburo smegenys, Dmax	≤ 46	3	≥ 48	0
Smegenų kamienas, Dmax	≤ 50	4	≥ 54	0
Seilių liaukos, Dvid	≤ 20	2	≥ 26	0
Gerklos, Dmax	≤ 40	3	≥ 45	0
Stemplė, Dvid	≤ 40	3	≥ 45	0
PTV70	≤ 64	0	≥ 66,5	5
PTV66	≤ 60	0	≥ 62,6	5
PTV60	≤ 55	0	≥ 57	5
Viso taškų				22

Išanalizavus suplanuotus 3D IMRT planus bei atrinkus svarbiausią informaciją reikalingą spindulinio gydymo kokybei įvertinti, papildoma kokybinė planų analizė atlikta naudojantis MATLAB programine įranga (25 pav.).

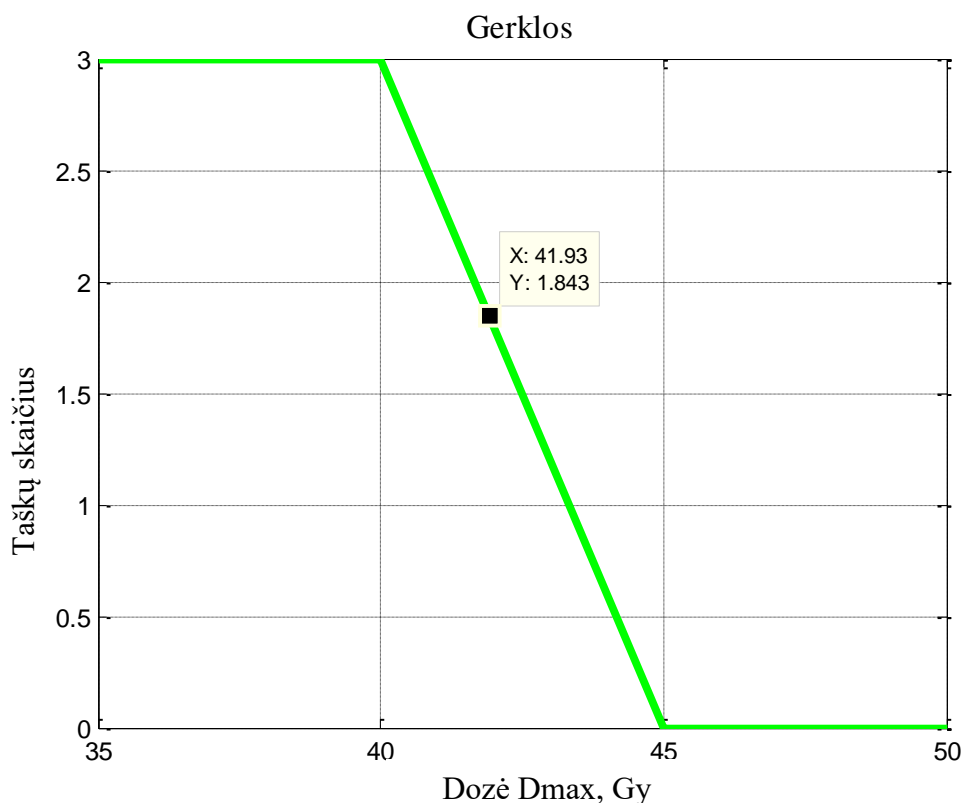


25 pav. MATLAB programinės įrangos darbinis langas, kuriame pateiktas programos fragmentas reikalingas dozimetriniam plano įvertinimui atlikti (pilnas programos kodas pateiktas šio darbo priede Nr. 1).

Taigi naudojantis MATLAB programine įranga ir spindulinio gydymo eksperimentiniais duomenimis gautos grafinės priklausomybės kokybiniam („dozimetriniam“) planų vertinimui. Kokybinis plano vertinimas atliktas, remiantis taip vadinamais dozimetriniais kriterijais, pagal Ontario H&N IMRT protokolą [47]. Remiantis šiuo protokolu buvo įvertinti 6 kritiniai organai: smegenų kamienas, stemplė, gerklos, stuburo smegenys, seilių liaukos, plaučiai ir PTV. Maksimalus plano įvertinimo taškų skaičius – 22, tačiau kiekvienas planas galėjo surinkti skirtingą taškų skaičių, kadangi neapibrėžti kritiniai organai nebuvo vertinami. Todėl norint palyginti gautus rezultatus, jie buvo išreikšti procentine išraiška.

Atvaizdavus nagrinėjamų 3D IMRT planų „dozimetrinio“ vertinimo grafikus ir naudojantis MATLAB programinės įrangos funkcija „Data cursor“ buvo pradėtos vertinti kritinių organų bei planuojamo taikinio tūrio (PTV) gautos dozės taškais, t. y. pateikiant informaciją kaip X ir Y reikšmę dešimtujų tikslumu. 26 paveiksle pateiktas gerklų apšvitos dozės ir gautų taškų įvertinimo

pavyzdys: jei gerklų gauta apšvitos dozė būtų lygi 41,93 Gy, tuomet remiantis Ontario H&N IMRT protokolu surinktas tokio kritinio organo taškų skaičius būtų lygus 1,8 taško iš galimų 3,0 taškų.



26 pav. Funkcija „data cursor“. Kritinis organas – gerklos.

Tačiau šis metodas buvo imlus laikui, todėl buvo parašyta MATLAB programa, kuria naudojantis tapo lengviau ir greičiau įvertinti gautas dozes taškais. Šios programos kodas yra pateiktas 1-ame priede.

Be kritinių organų apšvitos vertinimo, plano kokybinei analizei taip pat yra naudojamas ir planuojamo taikinio tūrio (PTV) vertinimas, kuris atliekamas remiantis apskaičiuotomis homogeniškumo (HI) ir tolygumo (CI) indeksų vertėmis (9 lentelė). Taigi homogeniškumo indekso skaičiavimui buvo naudotos dvi formulės:

$$HI = \frac{D_{max}}{D_p} [36, 37] \quad (9)$$

bei

$$HI = \frac{D_5}{D_{95}} [33] \quad (6)$$

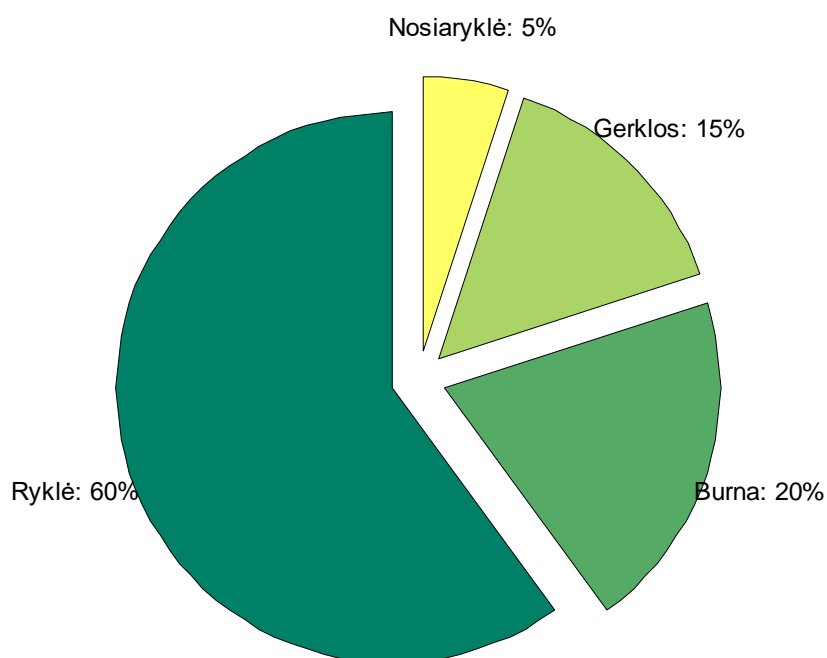
Tolygumo indeksui skaičiuoti naudota ši formulė:

$$CI = \frac{V_{95}}{V_{PTV}} [32] \quad (4)$$

Šios formulės buvo pasirinktos, nes jose yra dažniausiai naudojami planavimo parametrai, tokie kaip paskirtoji dozė, PTV tūris ir kt.

3. Rezultatai

Tyrimui buvo išanalizuoti 21-no galvos ir kaklo paciento IMRT planai, atliekant kokybinę analizę. Tyrimui dalis planų buvo suplanuoti darbo autorės (5-ki IMRT planai), dalis planų buvo pasirinkti atsitiktinai (gydymo laikotarpis nuo 2015 m. iki 2018 m.). Iš 21-no paciento 5 (25%) pacientai buvo moterys, likę pacientai (75%) – vyrai. Pacientų amžius kito nuo 43 iki 81 metų. Dažniausia iš pasirinktų galvos ir kaklo pacientų onkologinio susirgimo vieta buvo ryklė 60 % (27 pav.).

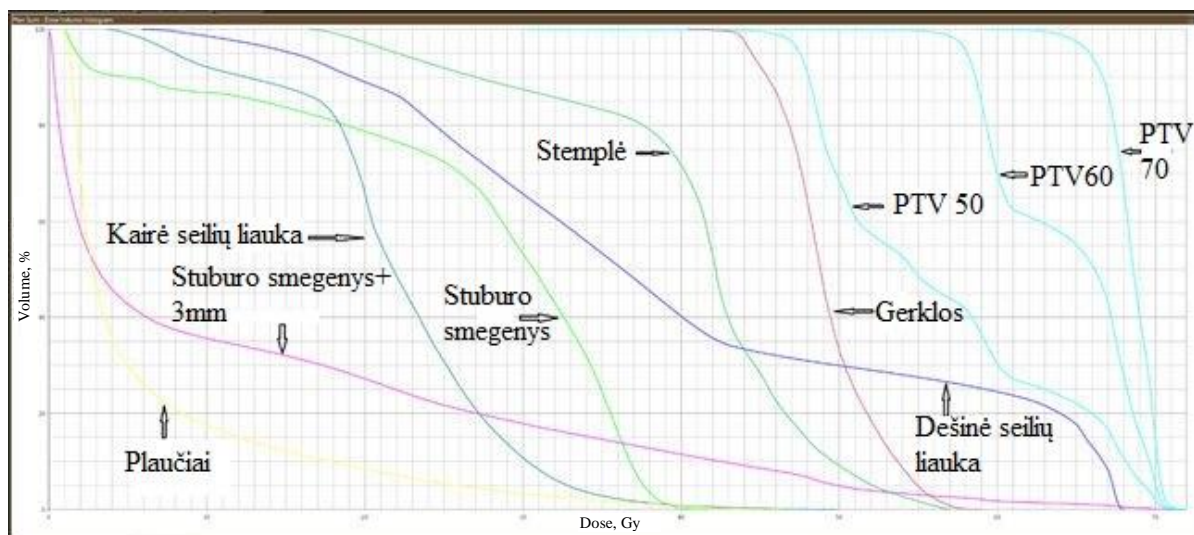


27 pav. Suplanuotų ir atsitiktinai pasirinktų galvos ir kaklo pasiskirstymai pagal lokalizacijas.

Be to, didžioji dalis susirgimų 65 % sudarė 4 stadijos vėžys; antros ir trečios stadijos – 20 % ir 15 % atitinkamai. Iš visų pacientų, 8 (40 %) buvo gydomi *dviem etapais*, t. y. pagrindinis planas (limfmazgiai ir GTV), kurio paskirtoji dozė lygi 50 Gy bei GTV sritis, kurios apšvitos dozė kito nuo 10 Gy iki 20 Gy (angl. *boost*), maksimali paskirtoji dozė navikui viso gydymo metu kito nuo 60 Gy iki 70 Gy; likę 60 % visų pacientų buvo gydomi trimis etapais (maksimali dozė navikui 70 Gy, pagrindinis planas (limfmazgiai ir GTV: 50 Gy) + boost1 (GTV ir sritiniai limfmazgiai: nuo 10 Gy) + boost2 (GTV: nuo 6 Gy iki 10 Gy).

3.1. Planų kokybinė analizė

3D IMRT gydymo planavimas, kaip ir kiti išorinio spindulinio gydymo planavimo metodai, naudojant fotoninę spinduliuotę, yra apribotas sveikų audinių bei kritinių organų apsauga apšvitos srityje. Todėl vienas pagrindinių uždavinių yra tinkama naviko apšvita, nesumažinant jam paskirtosios dozės, bet tuo pačiu metu apsaugant apšvitos srityje esančius kritinius organus. Analizuojant suplanuotų ir atsitiktinai pasirinktų 3D IMRT spindulinio gydymo planų tūrines dozių histogramas (28 pav.) buvo įvertintos kritinių organų bei naviko gautos dozės, remiantis QUANTEC rekomendacijomis (8 lentelė).



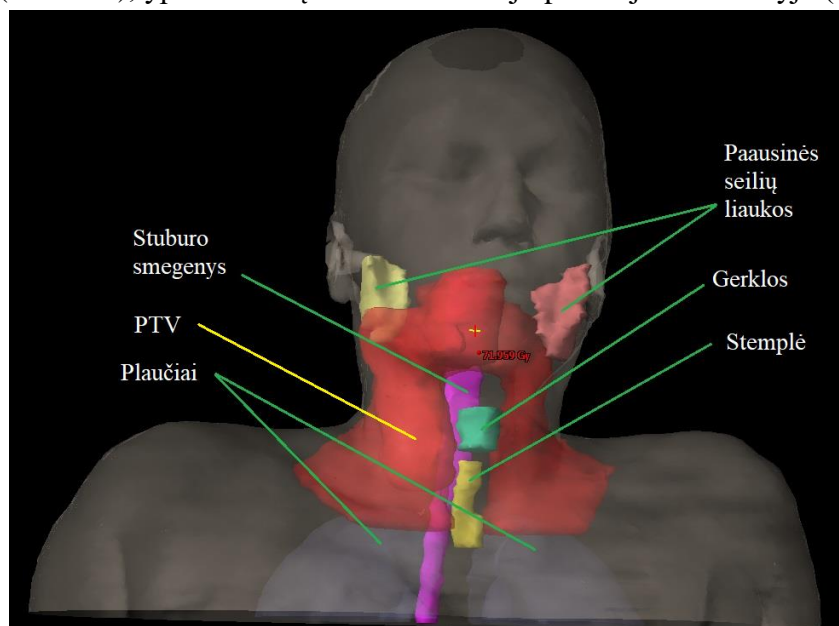
28 pav. Kritinių organų ir naviko gautų dozių DVH.

8 lentelė. Tolerancijos dozių ribos pagal lokalizaciją remiantis QUANTEC rekomendacijomis.

Lokalizacija	Dozės riba, Gy	
	QUANTEC rekomendacijos	
Stuburo smegenys, Dmax	50	
Smegenų kamienas, Dmax	54	
Seilių liaukos, Dvid	25	
Gerklos, Dmax	66	
Stemplė, Dvid	34	
PTV	95 – 107 %	

Siekiant užtikrinti maksimalią naviko apšvitą IMRT planų atveju, vertinamas PTV apsiėmimas tiek PTV 95 % izodoze, tiek ir PTV 99 % [47], kai tuo tarpu 3D konformaliojo spindulinio gydymo atveju vertinama tik PTV 95 % izodozė. Išimtis naviko paskirtajai dozei gali būti taikoma tik tuo atveju, jei bus didesnė žala nei nauda [47].

Užtikrinant tinkamą planuojamo tūrio apšvitą (PTV), kaip jau minėta turime nepamiršti ir kritinių organų apšvitos (8 lentelė), ypač esančių šalia naviko ar jo planuojamame tūryje (29 pav.).



29 pav. Navikas, kurio dalis yra ir kritiniai organai.

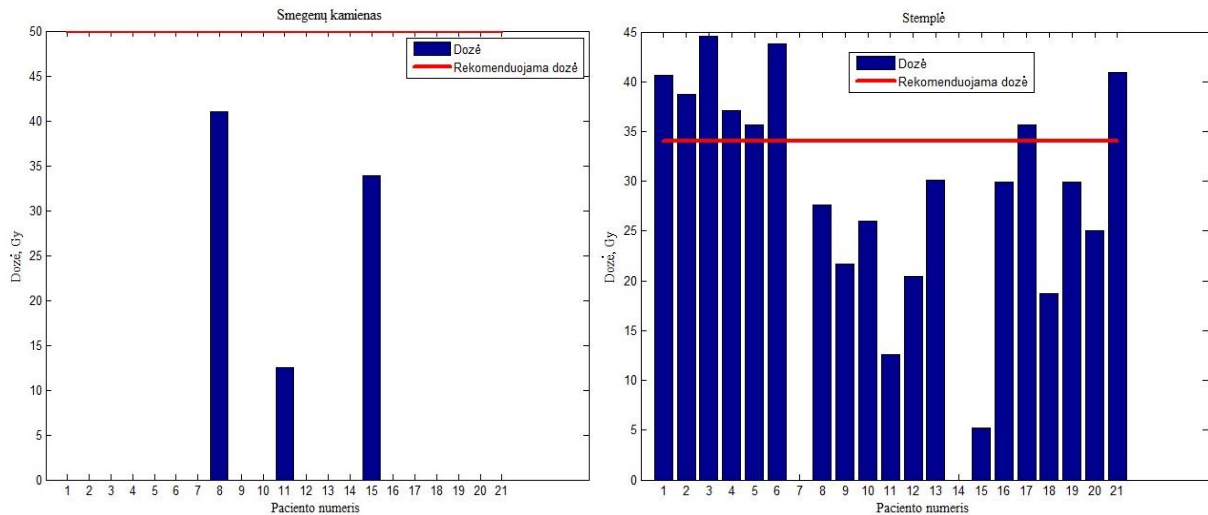
9 lentelė. Kritinių organų ir PTV gautos dozės bei QUANTEC leistinos rekomendacijos.

Kritiniai organai ir jų rekomendacinės dozės, Gy						PTV D95, Gy	Dp, Gy	Plano Nr.
DL*	KL*	SS*	GK*	ST*	SK*			
25	25	50	66	34	54			
2 gydymo etapai								
17,9	16	38,9	-	35,7	-	65,9	70	5
30,1	30,1	43,8	46,9	26	-	64,4	70	10
18,5	21,4	37,1	47,5	12,6	12,5	57,2	60	11
24,4	27,7	41,5	48,4	20,4	-	62,5	66	12
32,7	10,6	45,4	-	30,1	-	64,3	66	13
11,2	13,6	43	-	-	-	55,9	60	14
14,3	14,1	41	-	30	-	62,6	66	16
15,7	20,2	39,2	58	25,1	-	56,3	60	20
3 gydymo etapai								
23,04	34,72	42,8	46,87	40,67	-	65,81	70	1
19,27	20,58	42,83	-	38,76	-	65,83	70	2
22,22	21,17	39,48	-	44,58	-	66,21	70	3
21,59	19,12	41,15	-	37,11	-	62,14	66	4
19,83	34,14	44,93	-	43,85	-	65,54	70	6
25,88	26,19	41,06	56	-	-	67,26	70	7
31,87	29,03	42,93	55,32	27,62	41,02	66,29	70	8
21	15,08	45,19	-	21,73	-	65,98	70	9
43,35	38,07	45,87	-	5,24	33,91	65,71	70	15
21,82	19,67	41,39	-	35,68	-	66,95	70	17
21,62	34,03	45,92	50,09	18,75	-	65,95	70	18
26,12	14,72	41,07	58,62	29,88	-	66,77	70	19
40,07	22,04	41,75	59,02	40,92	-	65,45	70	21

*SK – smegenų kamienas, D_{max}, ST – stemplė, D_{vid}, GK – gerklos, D_{max}, SS – stuburo smegenys, D_{max}, KL – kairė seilių liauka, D_{vid}, DL – dešinė seilių liauka, D_{vid}, D_{vid}, V – PTV tūris, cm³, LK – laukų skaičius, SD – stadija, AM – paciento amžius, L – lytis.

Taigi remiantis QUANTEC rekomendacijomis [20, 46, 64, 59, 60, 61] buvo įvertinta suplanuotų bei atsitiktinai pasirinktų planų kritinių organų apšvita, lyginant kritinių organų leistinus tolerancijos lygius. Pagal lentelėje (9 lentelė) pateiktus duomenis matyti, kad kai kurių kritinių organų vertinama maksimali apšvitos dozė, kai kurių vidutinė, taip yra todėl, kad kiekvienas organas turi skirtingą jautrumą jonizuojančiai spinduliuotei bei jų anatominių savybių klinikinės pažaidos jonizuojančiąja spinduliuote atveju [20, 46].

Vertinant kritinių organų apšvitą, suplanuotų galvos ir kaklo pacientams 3D IMRT planų, iš gautų rezultatų pastebėta, kad smegenų kamienas kaip kritinis organas buvo gydytojo onkologo radioterapeuto vertinamas ir apibrėžtas tik 3-juose iš 21-no tiriamo plano ir visais trimis atvejais smegenų kamienui nebuvo viršytas maksimalus leistinas dozės lygis 50 Gy (30 pav. ir 6 lentelė). Be to, yra žinoma, kad jeigu dozė lygi 65 Gy, tai procentinė rizika yra < 50 %, o jeigu 60 Gy dozė padidėja papildomais 5 Gy, tuomet rizika padidėja 25 – 30 % [47, 49, 50]. Taigi smegenų kamieno vertinimas galėtų būti aktualus tik tiems pacientams, kuriems yra įvertinta smegenų kamieno klinikinė pažaida, dėl ko būtų galima tam tikra rizika paciento sveikatai atitinkamai ir gydymo procedūros metu.



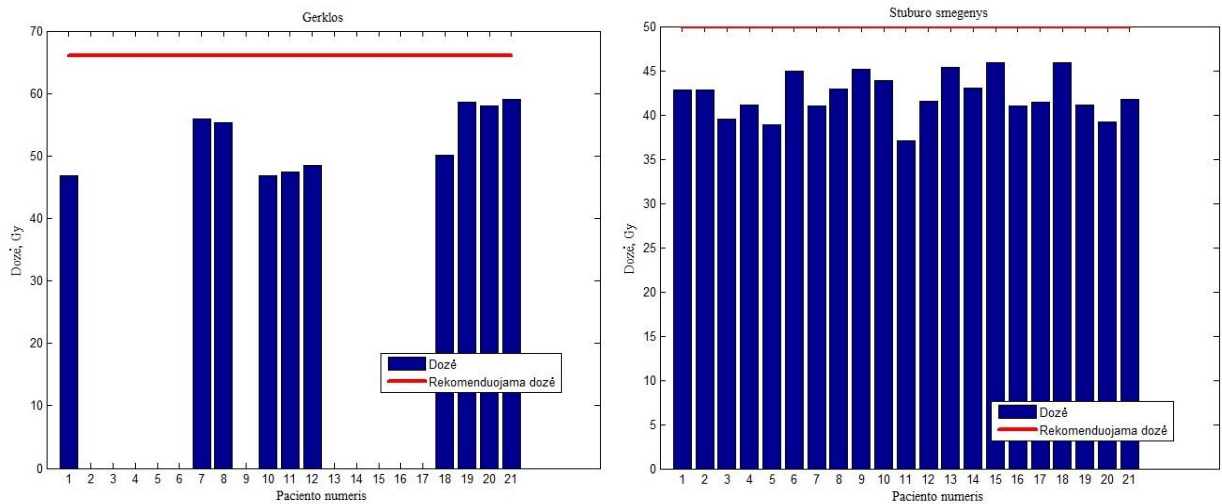
30 pav. Smegenų kamienas, Dmax (kairėje), ir stemplė, Dvid (dešinėje).

Iš 21-no paciento 8-ni gavo didesnę dozę nei yra rekomenduojama 34 Gy dozė stemplei. Dar 2-iems pacientams šis kritinis organas nebuvo apibrėžtas, todėl nebuvo vertintas (30 pav.). Likusieji 52 % pacientų gavo mažesnę dozę nei yra nurodyta. Taigi 38 % tirtų pacientų buvo patvirtinta ir stebima po spindulinio gydymo išsivysčiusi disfagijos arba ezofagito rizikos [60].

Panaši tendencija buvo stebima gerklų bei stuburo smegenų atveju (31 pav.). Kalbant apie stuburo smegenis yra žinoma, kad jeigu apšvitos dozė stuburo smegenims neviršija arba yra lygi 50 Gy, tai laikoma, kad procentinė nekrozės rizika yra mažesnė negu 1 %, kai tuo tarpu, jeigu apšvitos dozė lygi 60 Gy, tuomet – 5 % [67]. Taigi vėlyvųjų reakcijų (pavyzdžiui, nekrozės rizika) tuo mažesnė, kuo mažesnė gaunama apšvitos dozė stuburo smegenims, tiriamųjų atveju aptartos reakcijos pacientams nebuvo būdingos.

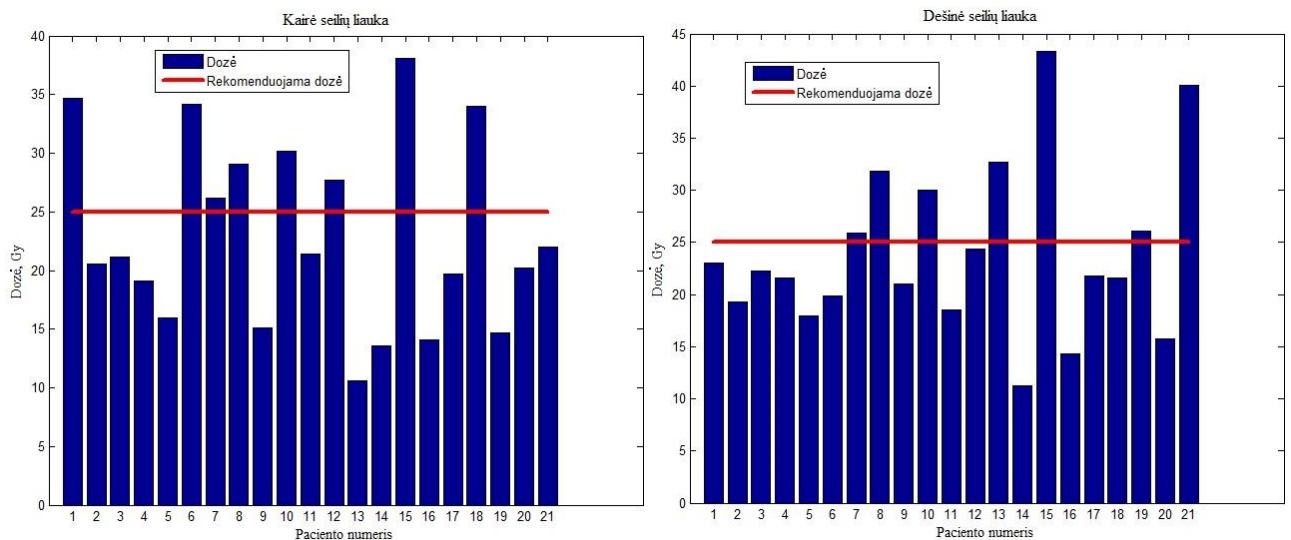
Stuburo smegenys yra pažeidžiami, jei didžiausia tenkanti dozė yra didesnė nei 60 Gy. Iš 31 paveikslėly matyti, kad nė vienas iš pacientų negavo tokios dozės ir dozė buvo mažesnė nei rekomenduojama vidutiniškai ~15 Gy. Todėl nė vienam iš pacientų nėra būdingos negrįžtamos vėlyvosios reakcijos.

Gerklų dozės buvo įvertintos 10-iai pacientų. Tačiau nė vienas iš jų negavo didesnės nei 66 Gy rekomenduojama dozės. Gerklos (31 pav.) buvo apibrėžtos ne visiems pacientams, todėl tik apibrėžtiems 10-čiai pacientų buvo įmanoma įvertinti gautą apšvitą ir radiotoksiškumą. Viršijus 66 Gy rekomenduojamą dozę pacientui didėja balso disfunkcijos rizika. Kai kurie autoriai [55] teigia, kad vidutinė saugi dozė gerkloms yra 50 Gy. Remiantis šia studija 5 pacientai viršytų gerkloms rekomenduojamą tolerancijos lygį, kas jiems padidino vokalinės disfunkcijos riziką.



31 pav. Gerklos, Dmax (kairėje) ir stuburo smegenys, Dmax (dešinėje).

Kiek kitoks rezultatų pasiskirstymas buvo stebimas seilių liaukų (kairės ir dešinės) atveju. Rekomenduojama dozė (25 Gy) buvo viršyta 8 atvejais iš 21-no kairės ir 7 atvejais iš 21-no dešinės seilių liaukai. Tai atitinkamai sudaro 38 % (kairė seilių liauka) ir 33 % (dešinė seilių liauka).



32 pav. Kairė (kairėje) ir dešinė (dešinėje) seilių liaukos, Dvid.

Iš grafiko (32 pav.) matyti, kad didžioji tirtų pacientų planų dalis gavo mažesnę nei rekomenduojama dozė dešinei seilių liaukai. Kai tuo tarpu likusieji pacientai, kurių, kaip minėta, buvo 7, šiai liaukai gavo didesnę negu rekomenduojama 25 Gy dozę, nes dalis seilių liaukos patenka į planuojamą taikinio sritį, todėl jos apsauga iki rekomenduojamo lygio yra neįmanoma. Kairėi seilių liaukai rekomenduojama vidutinė dozė taip pat yra 25 Gy ir nors didžioji dalis pacientų jos neviršijo, tačiau per didelės dozės galėjo būti dėl tos pačios priežasties, kaip ir dešinei seilių liaukai – dalis jos pateko į PTV. Pacientams, kuriems (nepriklausomai ar tai dešinė, ar kairė seilių liauka) buvo viršytas dozės tolerancijos lygis, padidėjo rizika bei buvo stebimi po spindulinio gydymo tokie nepageidaujami šalutiniai efektai, kaip burnos sausumas (kserostomija), skausmas ryjant ir kramtant [52].

Išnagrinėjus gautus kritinių organų apšvitos rezultatus (9 lentelė) pastebėta, kad labai svarbus faktorius, lemiantis jau aptartas galimas vėlyvas ar tai ankstyvas reakcijas spindulinio gydymo metu

ar tai po jo, yra jau minėtas spindulinis gydymas *dviem* (pagrindinis planas (limfmazgiai ir GTV), kurio paskirtoji dozė lygi 50 Gy bei GTV sritis, kurios apšvitos dozė kito nuo 10 Gy iki 20 Gy (angl. boost)) *arba trimis etapais* (maksimali dozė navikui 70 Gy, pagrindinis planas (limfmazgiai ir GTV: 50 Gy) + boost1 (GTV ir sritiniai limfmazgiai: nuo 10 Gy) + boost2 (GTV: nuo 6 Gy iki 10 Gy)). Analizuojant kritinių organų gautą apšvitą dviem ir trimis etapais švitintų pacientų pastebėta kad, pavyzdžiui, stemplei trimis etapais švitintų pacientų (maksimali paskirtoji dozė navikui 70 Gy) tolerancijos dozės lygis buvo viršytas ~54 % suplanuotų planų (7-ni planai iš 13-kos analizuotų planų), kai tuo tarpu dviem etapais švitintų pacientų (maksimali paskirtoji dozė navikui ≤70 Gy) sudarė vos 12,5 % (1-nas planas iš 8-nių analizuotų planų). Ta pati tendencija buvo stebima ir seilių liaukų atveju, t.y. trimis etapais švitintų pacientų tolerancijos dozės lygis buvo viršytas ~54 % suplanuotų planų (7-ni planai iš 13-kos analizuotų planų), kai tuo tarpu dviem etapais švitintų pacientų sudarė vos 25 % (2 planai iš 8-nių analizuotų planų). Taigi reziumuojant gautus rezultatus iš QUANTEC kokybinės planų analizės pastebėta, kad nors ir sumažėja ankstyvųjų reakcijų rizika, lyginant su 3D konforminiu spinduliniu gydymu, tačiau išvengti kai kurių kritinių organų didesnės apšvitos negu rekomenduojamas lygis yra neįmanoma, todėl kai kuriems iš pacientų buvo stebimos jau minėtos vėlyvosios reakcijos, tokios kaip kserostomija, disfagija ar net seilių liaukos funkcijos sumažėjimas iki 25 %.

Papildoma kokybinė analizė, remiantis Ontario H&N IMRT protokolu.

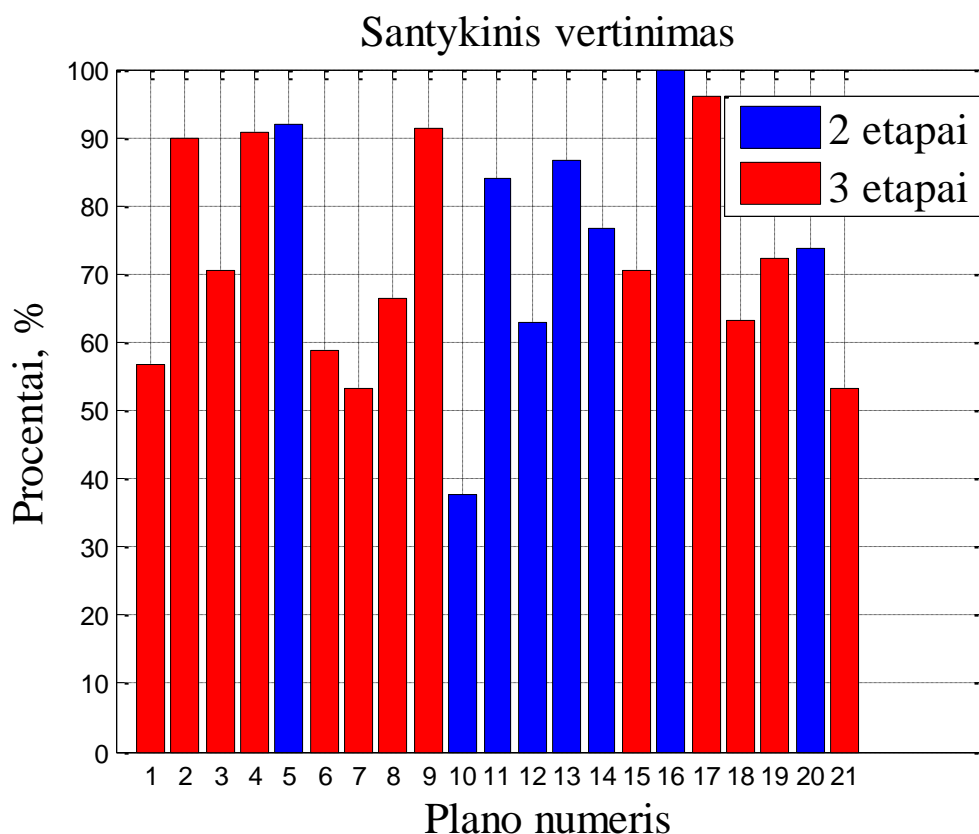
Papildant gautų rezultatų analizę, pagal QUANTEC rekomendacijas, buvo atlikta ir jau minėtų planų kokybinė analizė, remiantis Ontario H&N IMRT protokolu. Kiekvienas planas buvo vertinamas nuo 14-os iki 24-ių maksimaliai galimų gauti taškų skaičiaus. Skirtingas taškų skaičius yra todėl, kad planuose nebuvo apibrėžti tie patys kritiniai organai, t.y. jei plane nebuvo apibrėžtos gerklos, jos ir nebuvo įtrauktos į vertinimą. Taškai yra nustatomi ir skaičiuojami pagal grafikus, esančius 2 priede (plačiau ši metodika aprašyta 2 skyriuje). Atliekant papildomą kokybinę analizę, remiantis Ontario H&N IMRT protokolu taip pat buvo atsižvelgta kiek etapų sudarė visas paciento gydymas, t.y. ar pacientas buvo gydytas dviem etapais ar trimis etapais.

Reikia paminėti, kad QUANTEC ir Ontario H&N IMRT protokolas negali būti tarpusavyje lyginami, nes tolerancijos dozės lygiai nėra vienodi, tačiau jie vienas kitą papildo ir naudojantis abiem kokybinės analizės metodais yra galima atlikti išsamų kokybinį IMRT planų vertinimą. Ontario H&N IMRT protokolo atveju taip pat papildomai vertinamas labai svarbus kriterijus, t.y. naviko gautoji dozė.

10 lentelė. Pacientų planų vertinimas Ontario H&N IMRT protokolą.

Plano Nr.	Kritiniai organai ir rekomendacinė dozė (Gy)						PTV	Dp*	Taškų sk.	MST*	Santykinė išraiška, %
	DL*	KL*	SS*	GK*	ST*	SK*					
	26	26	48	45	45	54					
2 gydymo etapai											
5	2	2	3	-	3	-	3,8	70	13,8	15	92,00
10	0	0	3	0	3	-	0,8	70	6,8	18	37,78
11	2	1,5	3	0	3	4	5	60	18,5	22	84,09
12	0,5	0	3	0	3	-	4,8	66	11,3	18	62,78
13	0	2	3	-	3	-	5	66	13	15	86,67
14	2	2	3	-	-	-	2,2	60	9,2	12	76,67
16	2	2	3	-	3	-	5	66	15	15	100,00
20	2	1,9	3	0	3	-	3,4	60	13,3	18	73,89
3 gydymo etapai											
1	1	0	3	0	2,6	-	3,6	70	10,2	18	56,67
2	2	1,8	3	-	3	-	3,7	70	13,5	15	90,00
3	1,3	1,6	3	-	0,3	-	4,4	70	10,6	15	70,67
4	1,5	2	3	-	3	-	4,1	66	13,6	15	90,67
6	2	0	3	-	0,7	-	3,1	70	8,8	15	58,67
7	0	0	3	0	-	-	5	70	8	15	53,33
8	0	0	3	0	3	4	4,6	70	14,6	22	66,36
9	1,7	2	3	-	3	-	4	70	13,7	15	91,33
15	0	0	3	-	3	4	3,4	70	13,4	19	70,53
17	1,4	2	3	-	3	-	5	70	14,4	15	96,00
18	1,5	0	3	0	3	-	3,9	70	11,4	18	63,33
19	0	2	3	0	3	-	5	70	13	18	72,22
21	0	1,3	3	0	2,4	-	2,9	70	9,6	18	43,33

*SK – smegenų kamienas, ST – stemplė, GK – gerklos, SS – stuburo smegenys, KL – kairė seilių liauka, DL – dešinė seilių liauka, Dp – paskirtoji dozė, Gy, MST – maksimalus taškų skaičius.



33 pav. Santykinis planų vertinimas

Pagal 10 lentelėje esančius rezultatus galima matyti, kad Ontario H&N protokolas papildoma QUANTEC rekomendacijas, nors šie du kokybinės analizės metodai negali būti tarpusavyje prilyginami, tačiau šiuo protokolu galima naudotis kaip papildomu informacijos šaltiniu. Išnagrinėjus gautus kritinių organų apšvitos rezultatus (10 lentelė) pagal Ontario H&N IMRT protokolą pastebėta, kad jeigu surinktas plano vertinimo taškų skaičius viršija 65 %, tikimybė stebėti ankstyvasias ar tai vėlyvasias reakcijas ženkliai sumažėja. Priklausomai ar pacientas buvo gydomas *dviem arba trimis etapais* pastebėta, kad dviem etapais gydytų pacientų (maksimali paskirtoji dozė navikui ≤ 70 Gy) surinktų taškų skaičius ≤ 65 % sudarė 25 % suplanuotų planų (2 planai iš 8-nių analizuotų planų), kai tuo tarpu trimis etapais (maksimali paskirtoji dozė navikui 70 Gy) švitintų pacientų sudarė 54 % (7-ni planai iš 13-kos analizuotų planų). Taigi reziumuojant gautus rezultatus iš Ontario H&N protokolo kokybinės planų analizės pastebėta panaši tendencija, kaip ir QUANTEC kokybinės analizės atveju, t.y. didėjant naviko paskirtajai dozei (trys etapai), nors ankstyvųjų ir vėlyvųjų reakcijų rizika sumažėja, tačiau ji yra neišvengiama.

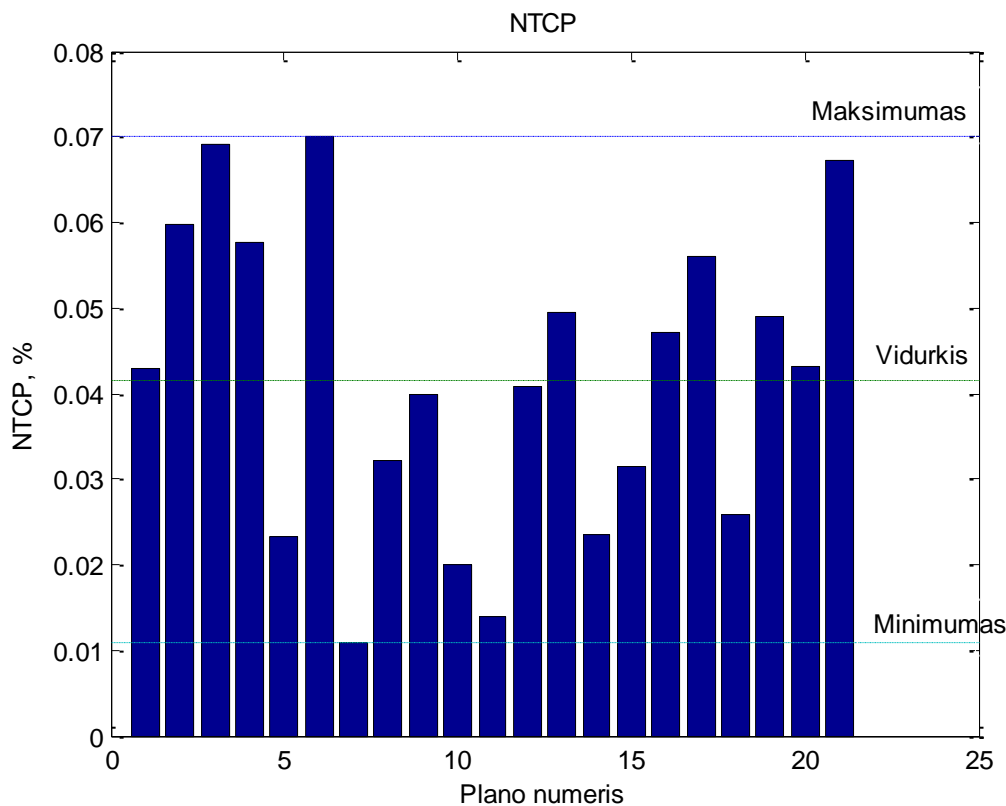
Plačiau panagrinėsime ir aptarsime šiame darbe galimą disfagijos (rijimo sutrikimas) riziką, nes tai vienas dažniausiai pasitaikančių ankstyvosios bei vėlyvosios reakcijų pavyzdžių, gydant ryklės ir gerklų navikus. Disfagijos ir jos nulemta valgymo sutrikimo per šiaudelį tikimybė gali būti apskaičiuota [62]:

$$NTCP = (1 + e^{-S})^{-1} \quad (10)$$

Čia NTCP – sveikųjų audinių komplikacijų tikimybė (angl. *Normal Tissue Complication Probability*), $S = -11,70 + (\text{vėžio stadija} \cdot 0,43) + (\text{vidutinis prarastas svoris} \cdot 0,95) + (\text{didžiausias prarastas svoris} \cdot 1,63) + (\text{radioterapijos koeficientas} \cdot 1,2) + (\text{chemoradioterapijos koeficientas} \cdot 1,91) + (\text{vidutinė dozė, tenkanti paausinėms seilių liaukoms} \cdot 0,006) + (\text{vidutinė dozė, tenkanti$

stemplės sfinkteriui · 0,023). Koeficientai: Radioterapija – 1, pagreitinta radioterapija – 1,29, chemoradioterapija – 10,71 [62].

Apskaičiuota rizika pavaizduota grafiškai (35 pav.).



34 pav. Disfagijos tikimybė kiekvienam pacientui.

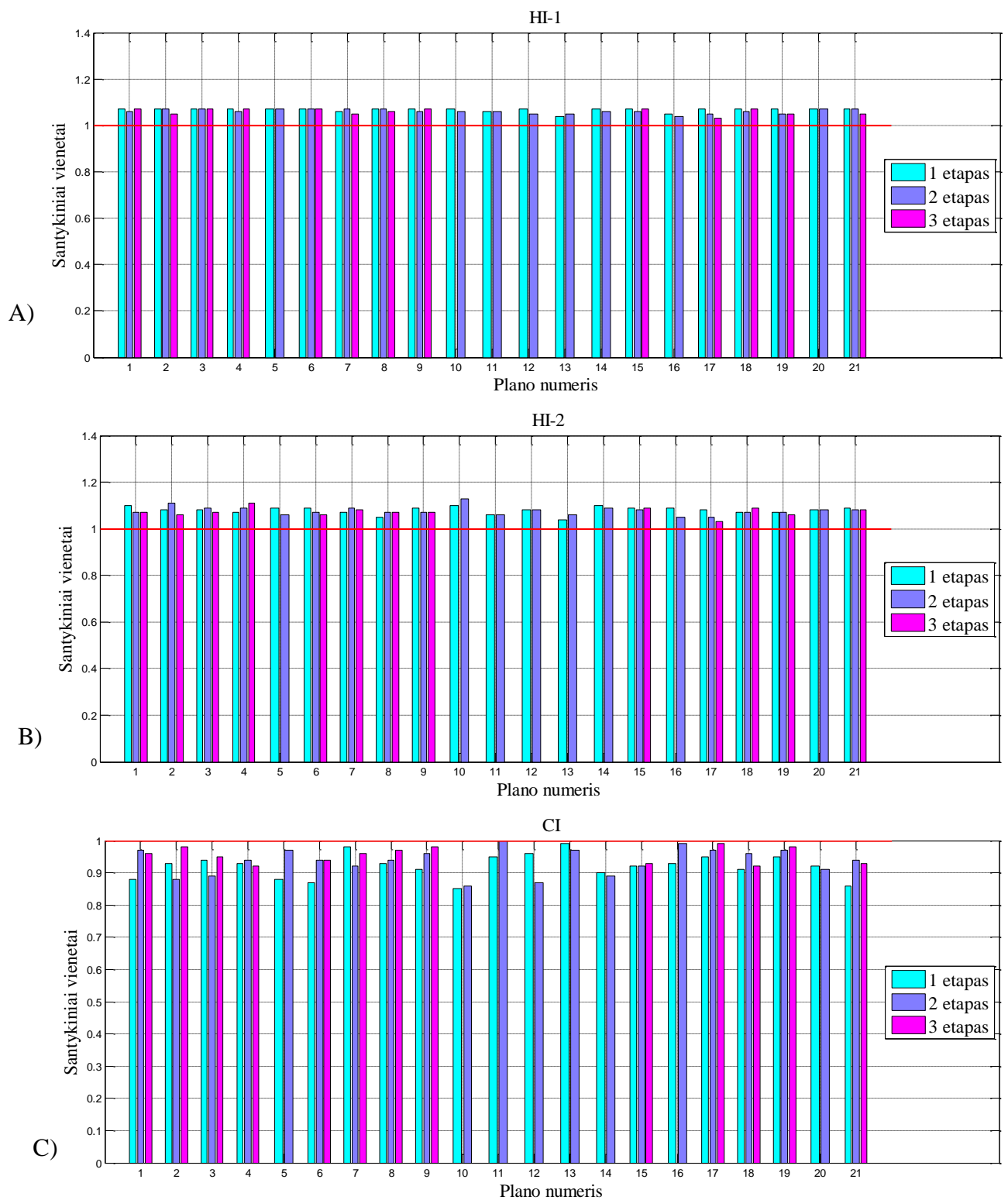
Įvertinus gautus rezultatus nustatyta disfagijos rizikos tikimybė, lygi 0,04 %, o tai reiškia, jog iš šio darbo metu suplanuotų bei atsitiktinai pasirinktų galvos ir kaklo pacientų 3D IMRT spindulinio gydymo pasekmė, kurios metu per 6 mėnesius po spindulinio gydymo pacientas greičiausiai bus pradėtas maitinti per vamzdelį yra minimali ir mažai tikėtina.

3.2. Naviko apšvitos vertinimas. Homogeniškumo ir tolygumo indeksai

Kiekvienam iš pacientų suplanuotų planų taip pat buvo apskaičiuoti homogeniškumo ir tolygumo indeksai, išskiriant gydymus pagal etapų skaičių, t.y. ar dviem ar trimis gydymo etapais buvo švitinami pacientai. 11 lentelėje yra pateikiami gauti skaičiavimų rezultatai. Homogeniškumo ir tolygumo indeksai yra naudojami naviko apsiėmimo įvertinimui bei apšvitos plano efektyvumo vertinimui. Homogeniškumo indeksai buvo apskaičiuoti remiantis dviem skirtingomis metodikomis (11 lentelė ir 36 pav.) [32, 33, 36, 37].

11 lentelė. Homogeniškumo ir tolygumo indeksai.

Paciento Nr.	HI – 1			HI – 2			CI		
	HI = D_{\max}/D_p			HI = D_5/D_{95}			CI = V_{95}/V_{ptv}		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2 gydymo etapai									
5	1,07	1,07	-	1,09	1,06	-	0,88	0,97	-
10	1,07	1,06	-	1,10	1,13	-	0,85	0,86	-
11	1,06	1,06	-	1,06	1,06	-	0,95	1,00	-
12	1,07	1,05	-	1,08	1,08	-	0,96	0,87	-
13	1,04	1,05	-	1,04	1,06	-	0,99	0,97	-
14	1,07	1,06	-	1,10	1,09	-	0,90	0,89	-
16	1,05	1,04	-	1,09	1,05	-	0,93	0,99	-
20	1,07	1,07	-	1,08	1,08	-	0,92	0,91	-
3 gydymo etapai									
1	1,07	1,06	1,07	1,10	1,07	1,07	0,88	0,97	0,96
2	1,07	1,07	1,05	1,08	1,11	1,06	0,93	0,88	0,98
3	1,07	1,07	1,07	1,08	1,09	1,07	0,94	0,89	0,95
4	1,07	1,06	1,07	1,07	1,09	1,11	0,93	0,94	0,92
6	1,07	1,07	1,07	1,09	1,07	1,06	0,87	0,94	0,94
7	1,06	1,07	1,05	1,07	1,09	1,08	0,98	0,92	0,96
8	1,07	1,07	1,06	1,05	1,07	1,07	0,93	0,94	0,97
9	1,07	1,06	1,07	1,09	1,07	1,07	0,91	0,96	0,98
15	1,07	1,06	1,07	1,09	1,08	1,09	0,92	0,92	0,93
17	1,07	1,05	1,03	1,08	1,05	1,03	0,95	0,97	0,99
18	1,07	1,06	1,07	1,07	1,07	1,09	0,91	0,96	0,92
19	1,07	1,05	1,05	1,07	1,07	1,06	0,95	0,97	0,98
21	1,07	1,07	1,05	1,09	1,08	1,08	0,86	0,94	0,93



35 pav. A) Homogeniškumo indeksų HI – 1 pasiskirstymas; B). homogeniškumo indeksų HI – 2 pasiskirstymas; C) tolygumo indeksų CI pasiskirstymas.

Analizuojant gautus tyrimo rezultatus (11 lentelė ir 36 paveikslas) pastebėta kad, tiek homogeniškumo, tiek tolygumo indeksai yra artimi 1-etui, kas leidžia teigti, kad visų analizuotų 3D IMRT planų atveju lokali naviko kontrolė yra pakankama ir užtikrinta.

Išvados

1. Išanalizuoti 3D moduliuoto intensyvumo spindulinio gydymo (IMRT) privalumai ir trūkumai galvos ir kaklo navikų gydyme. Šios technologijos pagrindinis privalumas: tai kritinių organų apšvitos sumažinimas, nesumažinant paskirtosios dozės navikui. Kokybinės analizės metu nustatyta, jog pagrindinė problema, išskylanti 3D IMRT spindulinio gydymo metu, tai kritinių organų, esančių švitinamoje srityje, apsauga.
2. Atlikus kokybinę 3D IMRT planų analizę, remiantis QUANTEC rekomendacijomis bei Ontario H&N IMRT protokolu, pastebėta, kad nors ir sumažėja kai kurių kritinių organų ankstyvųjų bei vėlyvųjų reakcijų rizika (lyginant su 3D konforminiu spinduliniu gydymu), tačiau išvengti kai kurių kritinių organų (seilių liaukos, stemplė) didesnės apšvitos negu rekomenduojamas tolerancijos lygis buvo neįmanoma, todėl kai kuriems iš pacientų buvo stebimos ankstyvosios ir vėlyvosios reakcijos, tokios kaip kserostomija, disfagija ir net seilių liaukos funkcijos sumažėjimas iki 25 %.
3. Išnagrinėjus gautus kritinių organų apšvitos rezultatus pastebėta, kad labai svarbus faktorius, lemiantis galimas vėlyvasias ar tai ankstyvasias reakcijas spindulinio gydymo metu ar tai jam pasibaigus, yra spindulinio gydymo realizavimas *dviem* (maksimali paskirtoji dozė navikui ≤ 70 Gy) *arba trimis* (maksimali paskirtoji dozė navikui 70 Gy) *etapais*. Analizuojant kritinių organų gautą apšvitą dviem ir trimis etapais švitintų pacientų pastebėta kad, pavyzdžiui, stemplei trimis etapais švitintų pacientų tolerancijos dozės lygis buvo viršytas ~54 % suplanuotų planų, kai tuo tarpu dviem etapais švitintų pacientų sudarė vos 12,5 %. Ta pati tendencija buvo stebima ir seilių liaukų atveju, t.y. trimis etapais švitintų pacientų tolerancijos dozės lygis buvo viršytas ~54 % suplanuotų planų, kai tuo tarpu dviem etapais švitintų pacientų sudarė vos 25 %.
4. Ontario H&N protokolas papildė QUANTEC rekomendacijas, nors šie du kokybinės analizės metodai negali būti tarpusavyje prilyginami, tačiau šiuo protokolu galima naudotis kaip papildomu informacijos šaltiniu. Išnagrinėjus gautus kritinių organų apšvitos rezultatus pagal Ontario H&N IMRT protokolą pastebėta, kad jeigu surinktas plano vertinimo taškų skaičius viršija 65 %, tikimybė stebėti ankstyvasias ar tai vėlyvasias reakcijas ženkliai sumažėja. Priklausomai ar pacientas buvo gydomas *dviem arba trimis etapais* gauta, kad dviem etapais gydytų pacientų surinktų taškų skaičius ≤ 65 % sudarė 25 % suplanuotų planų, kai tuo tarpu trimis etapais švitintų pacientų sudarė 54 %. Remiantis Ontario H&N protokolo kokybinės planų analizės pastebėta panaši tendencija, kaip ir QUANTEC kokybinės analizės atveju, t.y. didėjant naviko paskirtajai dozei (trys etapai), nors ankstyvųjų ir vėlyvųjų reakcijų rizika sumažėja, tačiau ji yra neišvengiama.
5. Įvertinus 3D IMRT planų tolygumo ir homogeniškumo indeksų vertes nustatyta, kad tiek homogeniškumo, tiek tolygumo indeksai yra artimi 1-etu (± 10 %), kas leidžia teigti, kad visų analizuotų 3D IMRT planų atveju lokali naviko kontrolė yra pakankama ir užtikrinta.

Padėka

Norėčiau padėkoti savo vadovei lekt. Jurgitai Laurikaitienei už kantrybę, palaikymą bei daugybę puikių patarimų. Labai džiaugiuosi, kad turėjau tokią nuoširdžią vadovę, kuri visuomet atsakydavo į kiekvieną iškilusį klausimą.

Taip pat dėkoju Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Kauno klinikų ligoninės spindulinio gydymo skyriaus medicinos fizikai Miglei Šniurevičiūtei bei šio skyriaus personalui už praktines konsultacijas bei pagalbą planuojant trimate spindulinio gydymo planavimo sistema.

Šis darbas nebūtų parašytas be Eriko, mano vyro, palaikymo, kuris stengėsi visokeriopai padėti ir kuriam teko klausytis nesuprantamų terminų kiekvieną dieną.

Literatūros sąrašas

1. www.nvi.lt/uploads/pdf/Vezio%20registras/Vezys_lietuvoje_2012.pdf (atidaryta 2019 05 20)
2. www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types (atidaryta 2019 05 20)
3. CHEUNG K. Intensity modulated radiotherapy: advantages, limitations and future developments. *Biomed Imaging Interv J.* 2(1): e19. Epub 2006 Jan 1. PubMed PMID: 21614217; PubMed Central PMCID: PMC3097603.
4. MCDONALD MW, LIU Y, MOORE MG, JOHNSTONE PA. Acute toxicity in comprehensive head and neck radiation for nasopharynx and paranasal sinus cancers: cohort comparison of 3D conformal proton therapy and intensity modulated radiation therapy. *Radiat Oncol.* 2016.
5. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2005 m. spalio 10 d. įsakymas Nr. V-759 „Dėl Lietuvos higienos normos HN 95:2015 „Radiacinė sauga ir kokybės laidavimas taikant spindulinę terapiją“ patvirtinimo“.
6. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students.* Vienna: 2005.
7. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Identification of radioactive sources and devices.* Vienna: 2007
8. RADŽIŪNAS, A. KUDREVIČIUS L., Technical overview of gamma knife radiosurgery. Proceedings of international conference „Medical Physics 2017“. Kaunas: 2017.
9. JONES E. D., BANKS W. W., FISCHER L. E. *Quality Assurance for Gamma Knives.* Washington: 1995.
10. www.elekta.com (atidaryta 2019 05 20)
11. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Radiotherapy in cancer care: facing the global challenge.* Vienna: 2017.
12. STEVEN D. CHANG, WILLIAM MAIN, DAVID P. MARTIN, IRIS C. GIBBS, M. PETER HEILBRUN. An Analysis of the Accuracy of the CyberKnife: A Robotic Frameless Stereotactic Radiosurgical System, *Neurosurgery*, Volume 52, Issue 1. 2003.
13. www.cyberknife.com (atidaryta 2019 05 20)
14. www.accuray.com (atidaryta 2019 05 20)
15. www.varian.com (atidaryta 2019 05 20)
16. BHARTESH A. SHAH, MUHAMMAD M. QURESHI, JENNIFER M. LOGUE, TIMOTHY P. COOLEY, KEN S. ZANER, SCHARUKH JALISI, MINH TAM TRUONG. Assessing cumulative acute toxicity of chemoradiotherapy in head and neck cancer with or without induction chemotherapy. *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery* 38, Elsevier, 2017, p. 456–461.
17. www.nvi.lt/ (atidaryta 2019 05 20)
18. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Maryland: 1994.
19. BARRET ANN, DOBBS JANE, MORRIS STEPHEN, ROQUES TOM. Practical radiotherapy planning. London: Macmillan Publishing Solutions, 2009. ISBN 978 034 0927731.
20. LAWRENCE B. MARKS, ELLEN D. YORKE, ANDREW JACKSON, RANDALL K. TEN HAKEN, LOUIS S. CONSTINE, AVRAHAM EISBRUCH, SØREN M. BENTZEN, JIHO NAM, AND JOSEPH O. DEASY. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. Elsevier*, 2010. Vol. 76, No. 3.
21. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIATION UNITS AND MEASUREMENTS (ICRU). Report 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Bethesda: 2001. ISBN 0-913394-61-0.

22. K.H. AUA, ROGER K.C. NGANA, ALICE W.Y. Treatment outcomes of nasopharyngeal carcinoma in modern era after intensity modulated radiotherapy (IMRT) in Hong Kong: A report of 3328 patients. *Elsevier, Oral Oncology* 77 (2018) 16–21.
23. MICHAEL K. M. KAM, RICKY M.C. CHAU, JOYCE SUEN, PETER H.K. CHOI, et al. Intensity-modulated Radiotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma: Dosimetric Advantage Over Conventional Plans and Feasibility of Dose Escalation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* – T. 56, nr. 1 (2003), p. 145-157.
24. INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY. *Commissioning and quality assurance of computerized planning systems for radiation treatment of cancer*. Vienna: 2004. ISBN 92–0–105304–5.
25. BOYER, A., DIPETRILLO, T., ENGLER, M., FRAASS, B., AL, E., Intensity modulated radiotherapy: Current status and issues of interest, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 51 (2001) 880–914.
26. WEBB S. *Intensity – modulated radiation therapy*. Bristol and Philadelphia: Institute of Physics Publishing, 2001. ISBN 0 7503 0699 8.
27. VINCENT GRÉGOIRE, WAI TONG NG. Special section on intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer (IMRT). *Elsevier, Oral Oncology* 88 (2019) 49–50.
28. NUTTING CM, MORDEN JP, HARRINGTON KJ, URBANO TG, Bhide SA, CLARK C, et al. Parotid sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12(2):127–36.
29. PETROVA DEVA, SMICKOVSKA SNEZANA, LAZAREVSKA EMILIJJA. Conformity index and homogeneity index of the postoperative whole breast radiotherapy. *Maced J Med Sci*. 2017 Oct.; 5 (6): 736 – 739.
30. SHICHAO WANG, LIN ZHOU, JIANXIN XUE, JIE LANB, LEI DENG, TINGWU YI, YOU LUB. Comparison of biologically effective dose for treatment planning in the fixed-beam intensity-modulated radiotherapy and the volumetric-modulated arc therapy for the typical types of cancer. *Elsevier, Radiation Physics and Chemistry* 157 (2018) 102–108.
31. PIOTROWSKI T. *Examination of the two component conformity index formula in IMRT and 3DCRT of the prostate cancer*. Poznan: 2016.
32. GOVARDHAN HB, KHALEEL IA AND SENTHIL KUMAR. Comparison of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) and Three Dimensional Conformal Radiotherapy (3DCRT) In Supratentorial Astrocytic Series WHO Grade III-IV Primary Malignant Brain Tumors. *J Nucl Med Radiat Ther* 2018, Vol 9(4): 368.
33. GONG Y, WANG J, BAI S, JIANG X, XU F. Conventionally fractionated image-guided intensity modulated radiotherapy (IG-IMRT): A safe and effective treatment for cancer spinal metastasis. *Radiat oncol*. 2008; 3:11.
34. WU Q, MOHAN R, MORRIS M, LAVUE A, SCHMIDT-ULLRICH R. Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: Dosimetric results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2003; 26:573–85.
35. KATARIA T., SHARMA K., SUBRAMANI V., KARRTHICK KP., BISHT S. S. Homogeneity index: an objective tool for assessment of conformal radiation treatments. *J Med Phys*, 2012 Oct-Dec; 37(4): 207–213
36. VAN’T RIET A, MAK AC, MOERLAND MA, ELDERS LH. A conformation number to quantify the degree of conformality in brachytherapy and external beam irradiation: Application to the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997; 37:731–6.
37. COLLINS SP, COPPA ND, ZHANG Y, COLLINS BT, MCRAE DA, JEAN WC. Cyberknife radiosurgery in the treatment of complex skull base tumors: Analysis of treatment planning parameters. *Radiat Oncol*. 2006; p. 1:46.

38. SOLA AB, KIROVA YM, PIGNOL JP et al. ESTRO consensus guideline on target volume delineation for elective radiation therapy of early stage breast cancer. *Radiotherapy and oncology*. 2015. 114:3-10.
39. CHOUDHARY S. Deterministic and Stochastic Effects of Radiation. *Canc Therapy & Oncol Int J*. 2018; 12(2): 555834.
40. INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION (ICRP). Publication 26. Pergamon press, 1987.
41. Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministro 2001 m. gruodžio 21 d. įsakymas Nr. 663 „Dėl Lietuvos higienos normos HN 73:2018 „Pagrindinės radiacinės saugos normos“ patvirtinimo“.
42. LESSELL S. Friendly fire: Neurogenic visual loss from radiation therapy. *J Neuroophthalmol* 2004; 24:243–250.
43. DANESH-MEYER HV. Radiation-induced optic neuropathy. *J Clin Neurosci* 2008; 15:95–100.
44. PARSONS JT, BOVA FJ, FITZGERALD CR, et al. Radiation optic neuropathy after megavoltage external-beam irradiation: Analysis of time–dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30: 755–763.
45. KLINE LB, KIM JY, CEBALLOS R. Radiation optic neuropathy. *Ophthalmology* 1985; 92:1118–1126.
46. CHARLES MAYO, MARY K. MARTEL, LAWRENCE B. MARKS, JOHN FLICKINGER, JIHO NAM, AND JOHN KIRKPATRICK. Radiation dose – volume effects of optic nerves and chiasm. *Elsevier, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, 2010.
47. STEPHEN BREEN, JOHN KIM, LYNN MONTGOMERY, DANI SCOTT, KHALED ZAZA, et al. *Dose Objectives for Head and Neck IMRT Treatment Planning*. Ontario: 2014.
48. YAACOV RICHARD LAWRENCE, X. ALLEN LI, ISSAM EL NAQA, CAROL A. HAHN, LAWRENCE B. MARKS, THOMAS E. MERCHANT, D.O. AND ADAM P. DICKER. Radiation dose – volume effects in the brain. *Elsevier, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S20–S27, 2010
49. CHARLES MAYO, ELLEN YORKE AND THOMAS E. MERCHANT. Radiation associated brainstem injury. *Elsevier, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement. S36–S41, 2010.
50. MERCHANT TE, CHITTI RM, LI C, et al. Factors associated with neurological recovery of brainstem function following postoperative conformal radiation therapy in infratentorial ependymoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76: p. 496–503.
51. LI BING ZHOU, ZHENG DONG, SHEN JUNSHU, DAI WEI. *A simple program to calculate normal tissue complication probability in external beam radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma*. IEEE, 2010.
52. JOSEPH O. DEASY, VITALI MOISEENKO, LAWRENCE MARKS, K. S. CLIFFORD CHAO, JIHO NAM AND AVRAHAM EISBRUCH. Radiotherapy dose – volume effects on salivary gland function. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S58–S63, 2010.
53. BLANCO AI, CHAO KSC, EL NAQA I, et al. Dose-volume modeling of salivary function in patients with head-and-neck cancer receiving radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: p. 1055–1069.
54. EISBRUCH A, SCHWARTZ M, RASCH C, et al. Dysphagia and aspiration after chemoradiotherapy for head and neck cancer: Which anatomic structures are affected and can they be spared by IMRT? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1425–1439.
55. TIZIANA RANCATI, MARCO SCHWARZ, AARON M. ALLEN, FELIX FENG, ARON POPOVTZER, BHARAT MITTAL AND AVRAHAM EISBRUCH. Radiation dose – volume

- effects in the larynx and pharynx. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement. S64–S69, 2010.
56. FENG FY, KIM HM, LYDEN TH, et al. Intensity-modulated radiotherapy of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68(5): 1289–98.
57. EISBRUCH A, KIM HM, FENG FY, et al. Chemo-IMRT of oropharyngeal cancer aiming to reduce dysphagia: swallowing organs late complication probabilities and dosimetric correlates. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81(3): e93–9.
58. DOMINIC H. MOON, BHISHAMJIT S. CHERA, ALLISON M. DEAL, YUE WANG, HYMAN B. MUSS, NOAM A. VANDERWALDE. Clinician-observed and patient-reported toxicities and their association with poor tolerance to therapy in older patients with head and neck or lung cancer treated with curative radiotherapy. *Elsevier, Journal of Geriatric Oncology* 10 (2019), p. 42–47.
59. NIRANJAN BHANDARE, ANDREW JACKSON, AVRAHAM EISBRUCH, CHARLIE C. PAN, JOHN C. FLICKINGER, PATRICK ANTONELLI AND WILLIAM M. MENDENHALL. Radiation therapy and hearing loss. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement, pp. S50–S57, 2010.
60. MARIA WERNER-WASIK, ELLEN YORKE, JOSEPH DEASY, JIHO NAM AND LAWRENCE B. MARKS. Radiation dose – volume effects in the esophagus. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No. 3, Supplement, p. S86–S93, 2010
61. LAWRENCE B. MARKS, SOREN M. BENTZEN, JOSEPH O. DEASY, et al. Radiation dose – volume effects in the lung. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 76, No.3, Supplement, p. S70–S76, 2010.
62. KIM WOPKEN, HENDRIK P. BIJL, ARJEN VAN DER SCHAAF, HANS PAUL VAN DER LAAN, OLGA CHOUVALOVA, ROEL, STEENBAKKERS, PATRICIA DOORNAERT, BEN J. SLOTMAN, SJOUKJE F. OOSTING, MIRANDA, CHRISTIANEN, BERNARD, VAN DER LAAN, JAN L.N. ROODENBURG, C. RENÉ LEEMANS, IRMA M. VERDONCK-DE LEEUW, JOHANNES A. LANGENDIJK. Development of a multivariable normal tissue complication probability (NTCP) model for tube feeding dependence after curative radiotherapy/chemo-radiotherapy in head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology* 113 (2014) 95–101
63. Radiacinės saugos centro direktoriaus 2012 m. sausio 23 d. įsakymas Nr. V-3 „Dėl Nepageidaujamų įvykių, sukėlusių ar galėjusių sukelti nepagrįstą ir/ar neplanuotą pacientų apšvitą, asmens sveikatos priežiūros įstaigose, teikiančiose spindulinės terapijos paslaugas, registravimo tvarkos aprašo patvirtinimo“.
64. JINGJING MIAOA, LIN WANGA, MANYI ZHUA, WEIWEI XIAO, HAIJUN WU, MUPING DI, YUQING HUANG, SHAOMIN HUANG, FEI HAN, XIAOWU DENG, XIANG GUO, CHONG ZHAOA. Long-term survival and late toxicities of elderly nasopharyngeal carcinoma (NPC) patients treated by high-total- and fractionated-dose simultaneous modulated accelerated radiotherapy with or without chemotherapy. *Elsevier, Oral Oncology* 89 (2019) pg. 40–47.
65. C-M CHARLIE, JIANG, PAWLICKI, TODD, CHEN, LI, JINSHENG, DENG, JUDY, BOYER, ARTHUR. (2003). A quality assurance phantom for IMRT dose verification. *Physics in medicine and biology*. 48. p. 561-72. 10.1109/IEMBS.2000.897938.
66. www.cirsinc.com/products/all/11/imrt-head-and-neck-phantom/ (atidaryta 2019 05 20)
67. STEEL G.G. BASIC *Clinical Radiobiology*. London: Arnold, 2002. – 257 p. ISBN 0 340 80783 0.

Priedai

1 priedas. MATLAB programos kodas

```
%% indeksai
[v]=xlsread ('calc', 'sheet2', 'a4:u26');
x1=v(:, 1); % plano nr
y1=v(:, 2); % HI-1 pirmas etapas du etapai
y2=v(:,3); % HI-1 antras etpas du etapai
y3=v(:,5); % HI-2 pirmas etapas du etapai
y4=v(:,6); % HI-2 antras etapas du etapai
y5=v(:,8); % CI pirmas etapas du etapai
y6=v(:,9); % CI antras etapas du etapai
x2=v(:, 11); % plano nr
y7=v(:, 12); % HI-1 pirmas etapas 3 etapai
y8=v(:,13); % HI-1 antras etpas 3 etapai
y9=v(:,14); % HI-1 trecias etpas 3 etapai
y10=v(:,15); % HI-2 pirmas etapas 3 etapai
y11=v(:,16); % HI-2 antras etapas 3 etapai
y12=v(:,17); % HI-2 trecias etapas 3 etapai
y13=v(:,18); % CI pirmas etapas 3 etapai
y14=v(:,19); % CI antras etapas 3 etapai
y15=v(:,20); % CI trecias etapas 3 etapai
y16=v(:,21); % reiksme
x=0:22;

bar1=[y1 y2]; % HI 1 2 etapai
bar2=[y7 y8 y9]; % HI 1 3 etapai
bar3=[y3 y4]; % HI 2 2 etapai
bar4=[y10 y11 y12]; % HI 2 3 etapai
bar5=[y5 y6]; % CI 2 etapai
bar6=[y13 y14 y15]; % CI 3 etapai

% HI 1
bar (x2, bar2)
xlabel ('Plano numeris', 'fontsize', 16, 'fontname', 'times new roman');
ylabel ('Santykiniai vienetai', 'fontsize', 16, 'fontname', 'times new roman');
title ('HI-1', 'fontsize', 16, 'fontname', 'times new roman');
hold on
bar (x1, bar1)
plot (x,y16, '-r', 'linewidth', 2)
colormap cool
hold off
set (gca, 'xtick', 1:1:21)
grid on
hleg1 = legend('1 etapas', '2 etapas', '3 etapas','location', 'NORTHEAST');
set (hleg1, 'fontsize', 16, 'Fontname', 'Times New Roman')
figure ();

% HI 2
bar (x2, bar4)
xlabel ('Plano numeris', 'fontsize', 16, 'fontname', 'times new roman');
ylabel ('Santykiniai vienetai', 'fontsize', 16, 'fontname', 'times new roman');
title ('HI-2', 'fontsize', 16, 'fontname', 'times new roman');
hold on
bar (x1, bar3)
plot (x,y16, '-r', 'linewidth', 2)
colormap cool
hold off
set (gca, 'xtick', 1:1:21)
grid on
hleg2 = legend('1 etapas', '2 etapas', '3 etapas','location', 'NORTHEAST');
set (hleg2, 'fontsize', 16, 'Fontname', 'Times New Roman')
figure ();

% CI
bar (x2, bar6)
xlabel ('Plano numeris', 'fontsize', 16, 'fontname', 'times new roman');
ylabel ('Santykiniai vienetai', 'fontsize', 16, 'fontname', 'times new roman');
```



```

title ('CI', 'fontsize', 16, 'fontname', 'times new roman');
hold on
bar (x1, bar5)
plot (x,y16, '-r', 'linewidth', 2)
colormap cool
hold off
set (gca, 'xtick', 1:1:21)
grid on
hleg3 = legend('1 etapas', '2 etapas', '3 etapas','location', 'NORTHEAST');
set (hleg3, 'fontsize', 16, 'Fontname', 'Times New Roman')
figure ();

%% vertinimas taskais- galutinis grafikas
[l]=xlsread ('calc', 'sheet5', 'a3:d15');
a1=l(:, 1); % plano nr
b1=l(:, 2); % procentale
c2=l(:, 3); % plano nr
d2=l(:, 4); % procentale
bar (a1, b1, 'b');
hold on
bar (c2, d2, 'r')
hold off
set (gca, 'xtick', 1:1:21)
grid on
xlabel ('Plano numeris','fontsize', 16, 'Fontname', 'Times New Roman');
ylabel ('Procentai, %', 'fontsize', 16, 'Fontname', 'Times New Roman');
title ('Santykinis vertinimas','fontsize', 16, 'Fontname', 'Times New Roman');
hleg4 = legend('2 etapai', '3 etapai','location', 'best');
set (hleg4, 'fontsize', 16, 'Fontname', 'Times New Roman')
figure ();

%% NTCP
[m]=xlsread ('calc', 'ntcp', 'a:b');
m1=m(:,1);
m2=m(:,2);
bar(m1,m2);
xlabel ('Plano numeris');
ylabel ('NTCP, %');
title ('NTCP');

prompt = 'doze gerkloms? ';
result = input (prompt);
tskGK = result * -0.6 + 27;
if isempty(result)
    t1= 3;
    GT1=0+0;
    disp ('-')
else
if tskGK<0
    t1=0;
    GT1=0+0;
    disp ('0')
elseif tskGK>3
    t1=0;
    GT1=0+3;
    disp ('3')
else
    t1=0;
    GT1=0+tskGK;
    disp (tskGK)
end
end;

prompt1 = 'dozė smegenų kamienui? ';
result1 = input (prompt1);
tskSK = result1 * -1 + 54;
if isempty(result1)
    t2= 4;
    GT2=GT1+0;
    disp ('-')

```

```

else
if tskSK<0
    t2= 0;
    GT2=GT1+0;
    disp ('0')
elseif tskSK>4
    t2= 0;
    GT2=GT1+4;
    disp ('4')
else
    t2= 0;
    GT2=GT1+tskSK;
    disp (tskSK)
end
end;

prompt2 = 'dozė stuburo smegenims? ';
result2 = input (prompt2);
tskSS = result2 * -1.5 + 72;
if isempty(result2)
    t3= 3;
    GT3=GT2+0;
    disp ('-')
else
if tskSS<0
    t3=0;
    GT3=GT2+0;
    disp ('0')
elseif tskSS>3
    t3=0;
    GT3=GT2+3;
    disp ('3')
else
    t3=0;
    GT3=GT2+tskSS;
    disp (tskSS)
end
end;

prompt3 = 'dozė dešinei seilių liaukai? ';
result3 = input (prompt3);
tskDSL = result3 * -0.33 + 8.7;
if isempty(result3)
    t4= 2;
    GT4=GT3+0;
    disp ('-')
else
if tskDSL<0
    t4=0;
    GT4=GT3+0;
    disp ('0')
elseif tskDSL>2
    t4=0;
    GT4=GT3+2;
    disp ('2')
else
    t4=0;
    GT4=GT3+tskDSL;
    disp (tskDSL)
end
end;

prompt4 = 'dozė kairei seilių liaukai? ';
result4 = input (prompt4);
tskKSL = result4 * -0.33 + 8.7;
if isempty(result4)
    t5= 2;
    GT5=GT4+0;
    disp ('-')
else

```

```

if tskKSL<0
    t5=0;
    GT5=GT4+0;
    disp ('0')
elseif tskKSL>2
    t5=0;
    GT5=GT4+2;
    disp ('2')
else
    t5=0;
    GT5=GT4+tskKSL;
    disp (tskKSL)
end
end;

prompt5 = 'dozē stemplei? ';
result5 = input (prompt5);
tskST = result5 * -0.6 + 27;
if isempty(result5)
    t6 = 3;
    GT6=GT5+0;
    disp ('-')
else
if tskST<0
    t6=0;
    GT6=GT5+0;
    disp ('0')
elseif tskST>3
    t6=0;
    GT6=GT5+3;
    disp ('3')
else
    t6=0;
    GT6=GT5+tskST;
    disp (tskST)
end
end;

prompt6 = 'dozē plaučiams? ';
result6 = input (prompt6);
tskPL = result6 * -1 + 8;
if isempty(result6)
    t7 = 2;
    GT7=GT6+0;
    disp ('-')
else
if tskPL<0
    t7=0;
    GT7=GT6+0;
    disp ('0')
elseif tskPL>2
    t7=0;
    GT7=GT6+2;
    disp (2')
else
    t7=0;
    GT7=GT6+tskPL;
    disp (tskPL)
end
end;

prompt7 = 'PTV 70 dozē? ';
result7 = input (prompt7);
tskP70 = result7 * 2 - 128;
if isempty(result7)
    t8 = 5;
    GT8=0;
    disp ('-')
else
if tskP70<0

```

```

        t8=0;
        GT8=0;
        disp ('0')
elseif tskP70>5
        t8=0;
        GT8=5;
        disp ('5')
else
        t8=0;
        GT8=tskP70;
        disp (tskP70)
end
end;

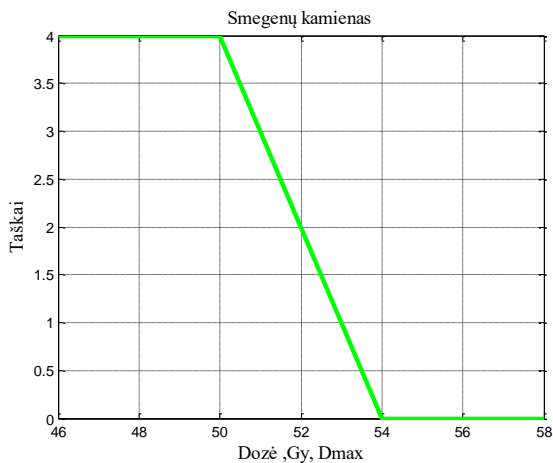
prompt8 = 'PTV 66 dozė? ';
result8 = input (prompt8);
tskP66 = result8 * 1.9 - 113.94;
if isempty(result8)
        t9 = 5;
        GT9=0;
        disp ('-')
else
if tskP66<0
        t9=0;
        GT9=0;
        disp ('0')
elseif tskP66>5
        t9=0;
        GT9=5;
        disp ('5')
else
        t9=0;
        GT9=tskP66;
        disp (tskP66)
end
end;

prompt9 = 'PTV 60 dozė? ';
result9 = input (prompt9);
tskP60 = result9 * 2.5 - 137.5;
if isempty(result9)
        t10= 5;
        GT10=0;
        disp ('-')
else
if tskP60<0
        t10=0;
        GT10=0;
        disp ('0')
elseif tskP60>5
        t10=0;
        GT10=5;
        disp ('5')
else
        t10=0;
        GT10=tskP60;
        disp (tskP60)
end
end;

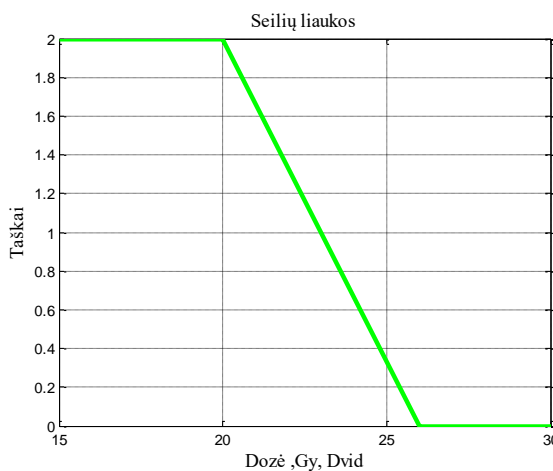
% GALUTINIS gautas taškų skaičius
GT12=GT7+GT8+GT9+GT10;
mt=34-t1-t2-t3-t4-t5-t6-t7-t8-t9-t10;
MST=mt^-1;
santykis= GT12*100*MST;
disp (santykis)

```

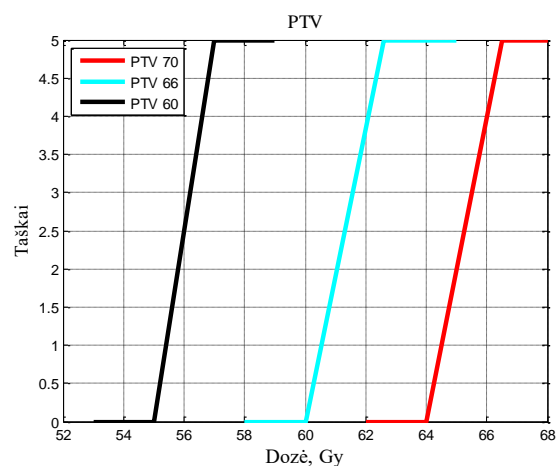
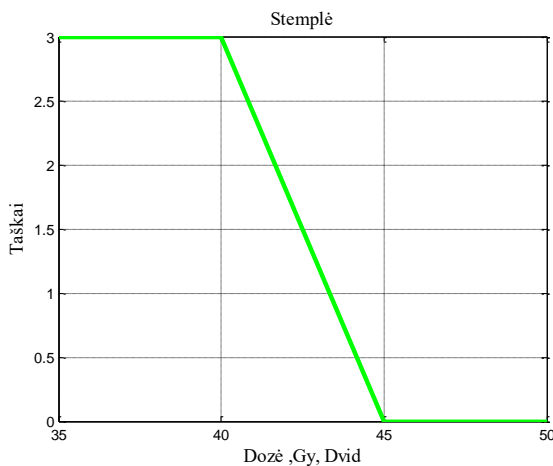
2 priedas. Kritinių organų vertinimo lentelės



36 pav. Smegenų kamienas (kairėje) ir stuburo smegenys (dešinėje), Dmax



37 pav. Paausinės seilių liaukos, Dvid (kairėje) ir gerklos, Dmax (dešinėje).



38 pav. Stemplė, Dvid (kairėje) ir PTV, D95 (dešinėje).