

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Magdalena Peszyńska - Piorun

Dawki poza obszarem terapeutycznym (PTV)
podczas radioterapii techniką IMRT nowotworów
głowy i szyi

Rozprawa doktorska

Promotor: prof. drhab. Julian Malicki

Wydział Nauk o Zdrowiu

Katedra i Zakład Elektroradiologii

Poznań 2012

POZNAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES

Doses outside therapeutic volume (PTV) for IMRT for head
and neck cancers

Doctoral dissertation

Magdalena Peszyńska - Piorun

Supervisor: prof. drhab. Julian Malicki

Faculty of Health Sciences

Chair of Electroradiology

Poznan 2012

Podziękowania

Profesorowi dr. hab. Julianowi Malickiemu za możliwość współpracy i motywację do rozwoju naukowego, stałe zainteresowanie przebiegiem pracy, nieocenioną pomoc, wsparcie i życzliwość, a przede wszystkim za wyrozumiałość.

Pracę dedykuję

Najbliższym mi osobom

Mężowi Łukaszowi i córce Marysi,

a także mamie i siostrze.

Dziękuję Wam za wsparcie, zrozumienie i cierpliwość.

Badanie finansowane z grantu MNiSW projektu badawczego promotorskiego Nr NN 402 458637 pt. Dawki poza obszarem terapeutycznym (PTV) podczas radioterapii techniką IMRT nowotworów głowy i szyi.

Spis treści

1. Wprowadzenie.....	5
1.1. Choroby nowotworowe	5
1.2. Radioterapia.....	6
1.2.1. Radioterapia konformalna 3D-CRT.....	9
1.2.2. Radioterapia z modulowanym natężeniem IMRT	10
1.3. Dawki w ciele pacjenta.....	15
1.3.1. Dawki terapeutyczne i dawki w narządach krytycznych	15
1.3.2. Mechanizm radiobiologiczny uszkodzenia tkanek	17
1.3.3. Obliczenia rozkładu dawek.....	19
1.3.4. Histogram DVH. Metody porównywania i analizy planów leczenia	20
1.3.5. Weryfikacja dozymetryczna rozkładu dawek	21
1.4. Dozymetry Termoluminescencyjne.....	24
1.5. Dozymetryczne filmy radiochromatyczne.....	26
1.6. Kierunki rozwoju radioterapii w Polsce i na świecie	29
1.7. Uzasadnienie podjęcia badań.....	32
2. Cele.....	34
3. Materiał	35
3.2. Grupa pacjentów	37
4. Metoda.....	38
4.1. Badanie pilotażowe.....	38
4.2. Obliczenia rozkładów dawek w fantomie tkankopodobnym dla technik 3D-CRT i IMRT.....	43
4.3. Pomiary rozkładu dawek w fantomie tkankopodobnym	44
4.3.1. Detektory termoluminescencyjne TLD-100	44
4.3.2. Filmy typu gafchromick EBT-2.....	48
4.4. Analiza rozkładu dawek dla grupy 30 chorych – badanie prospektywne	51
4.4.1. Procedura przygotowania pacjenta i planu leczenia	53

4.4.2. Określenie dawek tolerancji i optymalizacja planów IMRT	55
4.5. Porównanie dawek dla techniki 3D-CRT i IMRT.....	57
4.5.1. Analiza statystyczna.....	57
4.5.2. Indeks konformalności.....	58
5. Wyniki.....	60
5.1. Dawki otrzymane z badania pilotażowego	60
5.2. Dawki w obszarze pozaterapeutycznym zmierzone detektorami termoluminescencyjnymi	62
5.2.1. Powtarzalność odpowiedzi detektorów TL.....	62
5.2.2. Kalibracja detektorów TL	65
5.2.4. Dawki zmierzone detektorami termoluminescencyjnymi w fantomie antropomorficznym	66
5.2.5. Dawki zmierzone filmami typu gafchromick	73
5.3. Porównanie dawek w narządach krytycznych dla planów IMRT oraz 3D-CRT	75
6. Dyskusja	82
6.1. Różnice w dawkach w fantomie tkankopodobnym pomiędzy technikami 3D-CRT i IMRT ...	82
6.2. Różnice w dawkach dla grupy 30 pacjentów pomiędzy 3D-CRT i IMRT.....	86
6.3. Porównanie wyników badań z wynikami publikowanymi w literaturze.....	88
7. Wnioski	93
Streszczenie.....	94
Abstract	97
Spis piśmiennictwa.....	100

1. Wprowadzenie

1.1. Choroby nowotworowe

Dwadzieścia procent zgonów w Europie jest wynikiem nowotworów. Rocznie odnotowuje się 3 miliony nowych zachorowań i 1,7 miliona zgonów. Nowotwory są główną przyczyną śmierci (zaraz po zawałach serca) w Europie. Na całym świecie w 2008 roku 13% wszystkich zgonów (7,6 mln zgonów) było spowodowane nowotworami. Ponad 70% zgonów, których przyczyną był nowotwór odnotowuje się w nisko i średnio rozwiniętych krajach, co spowodowane jest niepełną diagnostyką, słabą dostępnością leczenia i niską świadomością zdrowotną ludzi w tych krajach. Prognozuje się, że w 2030 roku liczba zgonów na świecie z powodu nowotworów sięgnie 13,1 milionów [14,18].

Okolo 6% wszystkich występujących przypadków zachorowań na nowotwory na świecie to nowotwory głowy i szyi. W samych Stanach Zjednoczonych Ameryki Północnej na nowotwory regionu głowy i szyi zapada rocznie 47560 osób, a na świecie liczba ta sięga 500000 [23].

W Polsce nowotwory nabłonkowe (raki) regionu głowy i szyi stanowią nieco ponad 5% wszystkich zarejestrowanych nowotworów złośliwych (około 7% wśród mężczyzn i ponad 1% wśród kobiet). Rocznie z ich powodu odnotowuje się około 6000 nowych zachorowań i 3800 zgonów. Są one najczęstsze u osób po 45. roku życia (wyjątek stanowi rak nosowej części gardła z większą zachorowalnością między 15. a 35. rokiem życia oraz powyżej 50. roku życia). Zachorowalność na te nowotwory jest prawie 5-krotnie wyższa wśród mężczyzn niż u kobiet [27]. Wybór metody leczenia wiąże się z czynnikami zależnymi od rodzaju nowotworu (lokalizacja, stopień zaawansowania klinicznego i zróżnicowanie histologiczne) oraz od stanu chorego (wiek, stopień sprawności, choroby towarzyszące, stan odżywiania). Rutynowo u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego (I-II – cT₁₋₂N₀) stosuje się leczenie chirurgiczne i radioterapię. U chorych w stopniu zaawansowania I-II odsetek trwałych wyleczeń – zależnie od lokalizacji – wynosi 60%-90%. W nowotworach w stadium bardziej zaawansowanym (stopnie III-IV – cT₃₋₄ i/lub N₁₋₃) - z wyjątkiem części przypadków raka głośni – wyniki leczenia z zastosowaniem radioterapii i/lub chirurgii są znacznie gorsze. Odsetek niepowodzeń miejscowych w tych przypadkach jest powyżej 60% i obserwuje się wyższe ryzyko przerzutów do narządów odległych. W zaawansowanych stadiach choroby stosowane jest na ogół leczenie skojarzone – chirurgia i radioterapia i/lub chemioterapia. Nawet, kiedy całkowite wyleczenie raka nie jest możliwe stosuje się

radioterapiępaliatywną, które celem jest wydłużenie i poprawa komfortu życia. Wielu pacjentów stwierdza, że jakość ich życia poprawiła się po zastosowaniu radioterapii stosowanej w celu zmniejszenia guza, zredukowania ucisku, krwawienia, bólu lub innych symptomów raka [27].

1.2. Radioterapia

Radioterapia jest metodą miejscowego leczenia nowotworów złośliwych, wykorzystującą energię promieniowania jonizującego [31]. Celem radioterapii jest zniszczenie komórek nowotworowych. Uszkodzenia komórek wywołane radioterapią nie są selektywne i nie ograniczają się jedynie do komórek nowotworowych, występuje podobna interakcja promieniowania jonizującego zarówno z guzem nowotworowym jak i z tkankami zdrowymi. W praktyce w polu napromieniania oprócz guza nowotworowego zawsze znajdują się także tkanki zdrowe, które należy szczególnie chronić. Tolerancja zdrowych tkanek na napromienianie w dużym stopniu zależy między innymi od ich objętości, która znajduje się w polu napromieniania, od sposobu frakcjonowania dawki oraz od ich właściwości. Ryzyko uszkodzenia zdrowych tkanek wzrasta w przypadku kojarzenia radioterapii z chemioterapią [31]. Stąd bardzo ważnym elementem radioterapii oprócz zniszczenia guza nowotworowego jest zabezpieczenie przed nadmiernym napromienieniem tkanek zdrowych, które są częścią ważnych dla życia pacjenta narządów lub organów.

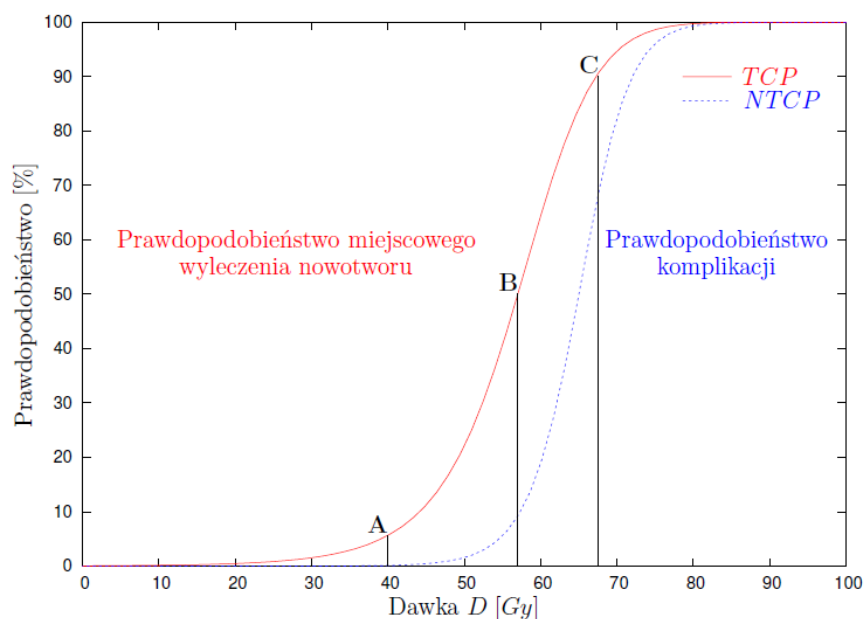
Postęp wiedzy powoduje, że liczba pacjentów wyleczonych przy pomocy lub z udziałem radioterapii rośnie z każdym rokiem. U połowy tych chorych radioterapia z założenia jest leczeniem radykalnym prowadzącym do trwałego wyleczenia.

Radioterapia, obok chirurgii, jest uznaną metodą w leczeniu nowotworów złośliwych głowy i szyi. W ciągu ostatnich kilkunastu lat techniki radykalnej radioterapii chorych na raka narządów głowy i szyi uległy znaczącym zmianom. Obecnie rutynowo stosuje się tzw. radioterapię konformalną opartą na trójwymiarowym planowaniu i realizacji leczenia (3D-CRT) oraz na modulacji natężenia wiązki promieniowania (IMRT). Metody te umożliwiają bezpieczne podanie wysokiej i jednorodnej dawki do guza nowotworowego przy zachowaniu dawek w otaczających guz nowotworowy narządach zdrowych poniżej poziomu, który może spowodować nieakceptowalne powikłania.

Zamierzonym efektem działania promieniowania jonizującego na komórkę nowotworową jest jej letalne uszkodzenie, natomiast efektem ubocznym może być uszkodzenie komórek prawidłowych. Końcowym efektem może być zarówno śmierć komórki w wyniku apoptozy lub nekrozy, jak i

uszkodzenia cytoogenetyczne prowadzące do śmierci komórek lub niestabilności genetycznej. Te destrukcyjne skutki promieniowania jonizującego są wynikiem m.in. nadutlenienia (peroksydacji) makrocząsteczek komórki, zwłaszcza bogatych w lipidy struktur błoniastych oraz lipidów chromatynowych, wywołanego przez bezpośrednią i pośrednią jonizację. Konsekwencją działania końcowych produktów peroksydacji są uszkodzenia DNA i białek a co za tym idzie zniszczenie nowotworu [57].

Prawdopodobieństwo wyleczenia z nowotworu (ang. *TCP Tumour Control Probability*) zależy od wielu czynników, m.in. od liczby i promieniowrażliwości komórek nowotworowych, liczby zawartych w guzie komórek klonogennych, tempa rozmnażania się tych komórek, rozkładu dawki w guzie nowotworowym i całkowitego czasu leczenia. Ze wzrostem dawki rośnie prawdopodobieństwo wyleczenia nowotworu. Krzywa ilustrująca prawdopodobieństwomiejscowego wyleczenia nowotworu jest krzywą sigmoidalną (ryc.1). Podobny kształtma krzywa prawdopodobieństwa wystąpienia uszkodzeń tkanki prawidłowej, tzw. powikłań czykomplikacji, (ang. *NTCP NormalTissueComplicationProbability*), która charakteryzuje się pewnym progiem dawki, poniżej którego nie obserwuje się uszkodzeń. Przykładami powikłań popromiennych mogą być w zależności od rodzaju uszkodzonego narządu oraz wielkości dawki: śmierć spowodowana uszkodzeniem szpiku, krwawienie z jelit, zapalenie płuc, suchość w jamie ustnej (xerostomia), czy uszkodzenie układu nerwowego przez uszkodzenie rdzenia kręgowego. Ponieważ tkanki prawidłowe, w swej odpowiedzi na promieniowanie, są bardziej jednorodne, to krzywa NTCPjest bardziej stroma od krzywej TCP [6,12,55].



Rycina 1. Krzywe opisujące prawdopodobieństwo wyleczenia nowotworu i prawdopodobieństwo komplikacji. Aby prawdopodobieństwo komplikacji było równe zero (pkt. A) można podać dawkę odpowiadającą około 5% prawdopodobieństwu wyleczenia nowotworu. Aprobując większe prawdopodobieństwo uszkodzeń tkanek prawidłowych (ok. 10%) zwiększa się odsetek wyleczeń do 50% (pkt. B). Zwiększając dalej prawdopodobieństwo wyleczeń do 90% zwiększa się też prawdopodobieństwo powikłań do 70% (pkt. C) [12].

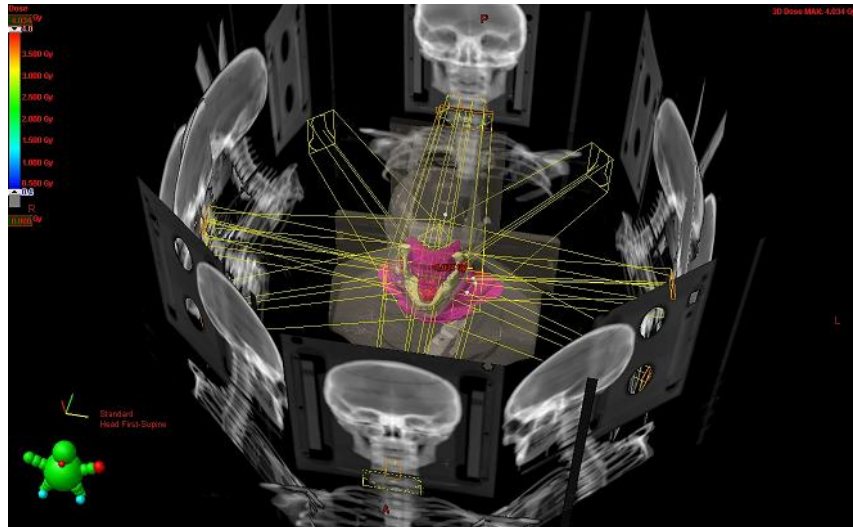
Uszkodzenie popromienne jest następstwem uszkodzenia komórek czynnościowych pełniących funkcję swoistą dla tkanki, a nie jest wyłącznie wynikiem sterylizacji komórek klonogennych. Nie stwierdzono czy wszystkie komórki zdolne do podziału są w jednakowym stopniu odpowiedzialne za tolerancję tkanki. Nie wiadomo również, które z nich są komórkami tarczowymi, czyli komórkami bezpośrednio odpowiedzialnymi za powstanie odczynu popromiennego. Patogeneza powstawania odczynów popromiennych jest efektem złożonym, na który ma wpływ wiele czynników. Należą do nich między innymi: organizacja komórek klonogennych w tkance i ich promieniowrażliwość, organizacja całej tkanki, szybkość obrotu komórek oraz rezerwa czynnościowa tkanki, procesy kompensacji i upośledzenia gojenia [23].

1.2.1. Radioterapia konformalna 3D-CRT

Podstawowym założeniem w radioterapii konformalnej jest to, że, w porównaniu ze standardowymi technikami dostarczania dawki, wynik leczenia mierzony tzw. kontrolą guza może być poprawiony poprzez dostarczenie wyższej dawki do guza z jednoczesnym obniżeniem dawek w sąsiadujących z guzem tkankach zdrowych. Uzyskuje się więc potencjalnie lepsze lub nie gorsze wyniki leczenia przy mniejszym nasileniu powikłań.

Radioterapia konformalna to taka technika radioterapii, które pozwala na dostosowanie rozkładu izodoz terapeutycznych w PTV z jednoczesnym utrzymaniem dawki w określonych narządach zdrowych poniżej ich dawki tolerancji. W procesie planowania leczenia używa się zamiast pojęcia guza nowotworowego pojęcia PTV (objętości planowania leczenia) albo inaczej targetu. Szerzej zostanie to opisane w rozdziale 1.3.1. W radioterapii konformalnej wyróżnia się kolejne etapy: trójwymiarową lokalizację PTV, trójwymiarowe planowanie leczenia oraz techniki dostarczania dawki. Położenie PTV (targetu) jest uzyskiwane poprzez metody obrazowania morfologicznego i funkcjonalnego: CT, MRI, SPECT (ang. *single photon emission computed tomography*), PET i ultrasonografię.

W radioterapii 3D-CRT stosuje się wiązki promieniowania o jednorodnym natężeniu ukształtowane w przekroju poprzecznym tak, aby precyzyjnie obejmowały target w danej projekcji geometrycznej (ryc. 2). Techniki dostarczania dawki obejmują zarówno proste wiązki o regularnych kształtach pola oraz wiązki niekoplanarne (nieleżące w tej samej płaszczyźnie) [56]. Stosuje się zarówno promieniowanie fotonowe jak i elektronowe. W celu dopasowania rozkładu dawki do kształtu targetu dokonuje się modyfikacji kształtu wiązki poprzez wykorzystanie: osłon indywidualnych (wykonanych ze stopu Wooda), lub tzw. kolimatora wielolistkowego natomiast rozkład natężenia w wiązce zmienia się wprowadzając na jej drodze tzw. kliny mechaniczne bądź dynamiczne lub filtry kompensujące.



Rycina 2. Układ wiązek terapeutycznych w planie wykonanym techniką 3D-CRT.

1.2.2. Radioterapia z modulowanym natężeniem IMRT

Radioterapia z modulowanym natężeniem wiązki (IMRT, ang. *intensitymodulatedradiationtherapy*) jest jedną z technik radioterapii konformalnej (dostosowawczej). Modulacja natężenia wiązki promieniowania oznacza zmiany (niejednorodność) mocy dawki w poprzecznym przekroju wiązki podczas ekspozycji. Planowanie leczenia w technice IMRT opiera się na tzw. planowaniu wstecznym (ang. *Inverse Planning*). Technika IMRT stwarza potencjalną możliwość uzyskania rozkładów dawki omijających wrażliwe tkanki prawidłowe bez użycia złożonej konfiguracji wiązek [40]. Modulację natężenia wiązki uzyskuje się poprzez odpowiednie - dynamiczne wykorzystanie kolimatora wielolistkowego podczas ekspozycji. Stosuje się trzy rodzaje IMRT z wykorzystaniem kolimatora wielolistkowego [23].

Technika SlidingWindow

Przy zaplanowanym ustawieniu głowicy akceleratora liniowego, szczelina przez którą wydostaje się promieniowanie, utworzona przez pary przeciwnych listków, przesuwa się wzdłuż pola wiązki, zmieniając przy tym swoją wielkość. Uzyskuje się w ten sposób zmiany natężenia wiązki mierzone tzw. profilem fluencji energii, który jest dla każdej pary listków inny, o rozdzielczości ograniczonej szerokością listka (zwykle 0,5 cm -1 cm). Fluencja energii odpowiada liczbie cząstek jakie przechodzą przez jednostkową powierzchnię pomnożonych przez ich energię. Wpływ na uzyskiwaną

fluencję aktualną ma również maksymalna prędkość ruchu listków. Technika ta nazywana jest też techniką dynamicznego MLC (ang. *DMLC- Dynamic MLC*).

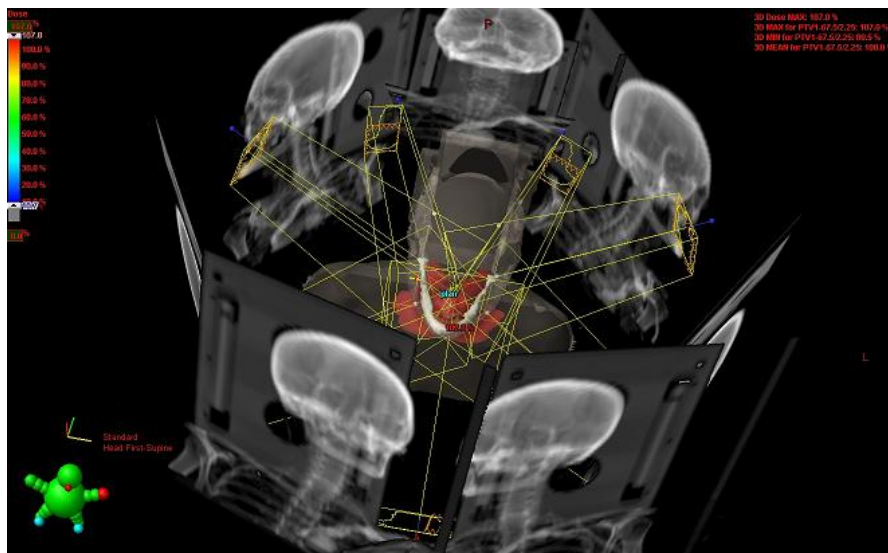
Technika „Step and shoot”

W tej technice dynamiczny ruch listków, został zastąpiony serią kolejnych sekwencji, z których w każdej listki MLC ustawiają się inaczej (inny kształt pola). Dawka jest dostarczana do pacjenta tylko przy wyłączonym ruchu listków. Technika ta nosi też nazwę segmentalnego MLC (ang. *SMLC- Segmental MLC*)

Terapia łukowa (ang. *Arctherapy*)

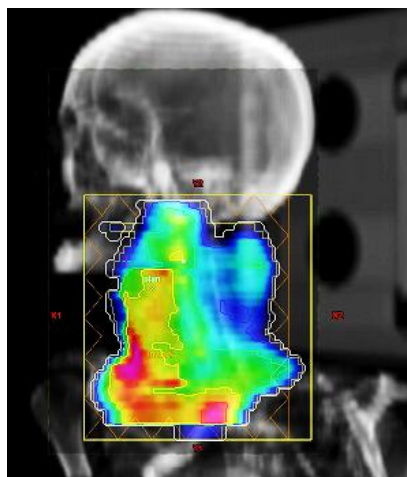
W terapii łukowej podczas obrotu głowicy zmienia się kształt pola poprzecznego wiązki (utworzony przy użyciu MLC). Planowanie IMRT w terapii łukowej polega na stworzeniu sekwencji pól statycznych (różniących się skretem głowicy o 5° - 10° , które są następnie wykorzystywane jako nakładające się na siebie pola. Dla każdego pola układ listków MLC zmienia się dynamicznie w zależności od kąta głowicy.

Na rycinie 3 przedstawiono układ wiązek zastosowanych w planie terapeutycznym wykonanym techniką modulacji natężenia wiązki IMRT.



Rycina 3. Rzut układu wiązek zastosowanych w planie wykonanym techniką IMRT.

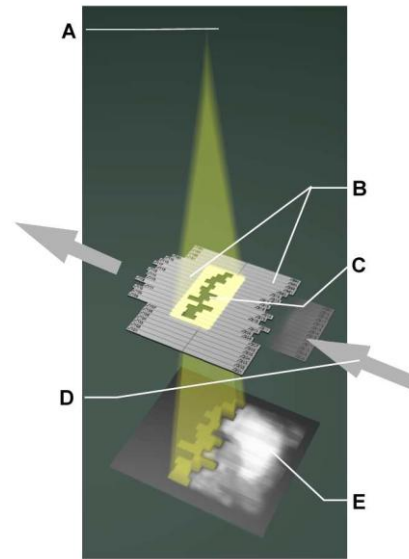
Ponieważ termin IMRT stosuje się w piśmiennictwie niemal wyłącznie do modyfikowania wiązki za pomocą kolimatora wielolistkowego (MLC, *ang. multileafcollimator*), to w praktyce istota tej techniki sprowadza się do zmieniającego się kształtu pola napromieniania na skutek ruchu MLC podczas każdego seansu (ekspozycji) napromieniania. Po wybraniu liczby pól, energii promieniowania, odpowiednich kątów kolimatora i stołu ustawia się odpowiednie wartości tzw. optymalizatora. Optymalizator wykorzystując algorytmy optymalizacji zmienia macierz fluencji energii dla każdego z pól, dopasowując tym samym rozkłady dawek w poszczególnych strukturach do zadanych wymagań. Uzyskane w efekcie optymalizacji fluencje energii nazywane są optymalnymi, gdyż nie uwzględniają większości ograniczeń aparatu medycznego. Następnie, biorąc pod uwagę ograniczenia aparatu terapeutycznego, fluencja optymalna zostaje przeliczona na fluencję aktualną (ryc.4), a także liczony jest rozkład dawki. Zarówno fluencja optymalna jak i aktualna jest liczona i zapisywana w tzw. macierzach fluencji - pole terapeutyczne jest dzielone na pixele (o wysokości równej szerokości pojedynczego listka kolimatora wielolistkowego), dla których jest liczona fluencja.



Rycina 4. Mapa fluencji energii dla jednego pola z planu terapeutycznego wykonanego techniką IMRT.

Problem kolimatora wielolistkowego w terapii konformalnej

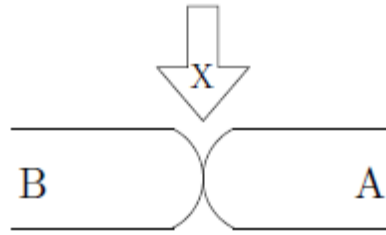
W terapii konformalnej do kształtowania pola stosuje się kolimatory wielolistkowe. Kolimator wielolistkowy MLC to układ przeciwległych cieniutkich „blaszek” zwanych listkami, służących do kształtowania pola tak by odpowiadało ono kształtowi guza nowotworowego, a precyzyjniej PTV w danej projekcji (ryc. 5). Kolimator wielolistkowy zainstalowany na aparacie terapeutycznym Clinac 2300 CD składa się z 60 par listków przeciwległych. Są one różnej szerokości. Centralne pole 20 cm x 20 cm tworzą listki o szerokości 0,5 cm a skrajne 20 cm: listki o szerokości 1 cm.



Rycina 5. Dynamiczny układ listków MLC odwzorowujący kształt zmiany nowotworowej. A - źródło promieniowania. B - poruszające się listki. C- zmieniający się kształt pola formowanego przez listki w danej chwili czasu. D - kierunek ruchu listków. E – rozkład fluencji utworzony przez DMMLC (Rysunek zaczerpnięty z instrukcji optymalizatora Helios).

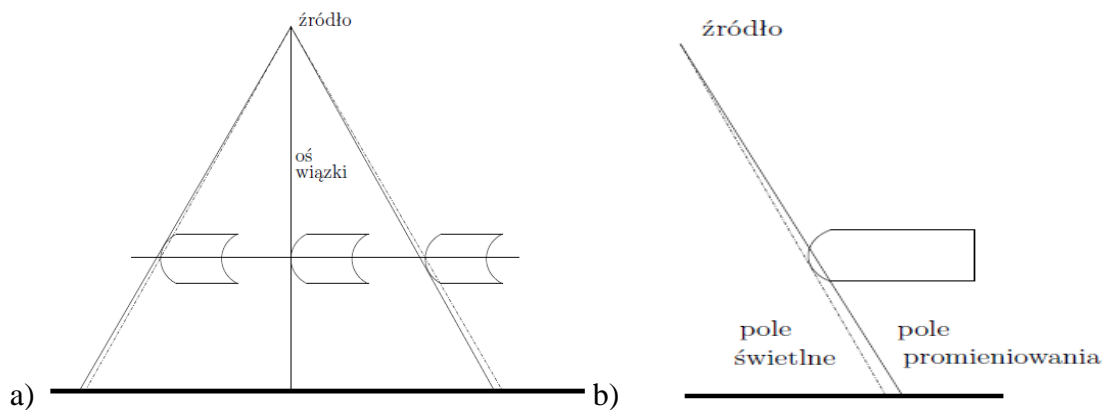
W zależności od budowy listka uzyskuje się różną transmisję promieniowania przez listek oraz wielkość półcienia wiązki (obszaru naświetlonego dawką pomiędzy 20% a 80%). Promieniowanie nie jest w pełni pochłaniane, gdy przechodzi przez pełną wysokość (grubość) listka. Występuje transmisja 1,7% dla wiązki fotonów 6 MeV i 1,8% dla wiązki fotonów 15 MeV. Konstrukcja kolimatora polegająca na stykaniu się sąsiadujących listków przez wypustkę poruszającą się w koleinie sąsiedniego listka zwiększa pochłanianie promieniowania na styku pomiędzy listkami. Współczynnik transmisji promieniowania pomiędzy listkami (ang. *tongue and groove effect*) wynosi dla stosowanych w badaniach opisanych w rozprawie doktorskiej akceleratorów firmy Varian od 1,5% do 3,5% [40].

Większa, natomiast jest transmisja promieniowania pomiędzy stykającymi się, zaokrąglonymi końcami przeciwległych listków: ok 12% - 28% (ryc.6). Parametr opisujący transmisję przez końce listków nosi nazwę tzw. szpary dozymetrycznej - długość boku pola promieniowania odpowiadającego polu napromienionemu przy zetkniętych przeciwległych listkach. Szpara dozymetryczna średnio wynosi 0,19 cm dla wiązki fotonów 6 MeV oraz 0,24 cm dla wiązki fotonów 15 MeV. Aby uniknąć kolizji poruszające się przeciwległe listki nie mogą się zbliżyć do siebie na odległość bliższą niż 0,05 cm [40].



Rycina 6. Problem transmisji promieniowania przez listki – szpara dozymetryczna. Zaokrąglone końce listków i przepuszczanie promieniowania na granicy pomiędzy końcami. (Rysunek zaczerpnięty z instrukcji optymalizatora Helios).

Charakterystyczna budowa listków sprawia, że w zależności od położenia listków, względem osi wiązki, nieznacznie zmienia się obszar półcienia (ryc.7a). Efekt ten nie występuje w MLC firmy Siemens, gdzie listki poruszają się po łuku. Zaokrąglone końce listków wpływają również na zwiększenie pola promieniowania w stosunku do pola świetlnego (ryc. 7b) od około 0,5 mm do 1,2 mm. Listki mogą poruszać się z maksymalną prędkością 2,5 m/s [13,47].



Rycina 7. Charakterystyka kolimatora wielolistkowego MLC powodująca: a) względnie stały obszar półcienia w funkcji ruchu listka. b) poszerzenie pola napromieniania w stosunku do pola świetlnego. (Rysunek zaczerpnięty z instrukcji optymalizatora Helios).

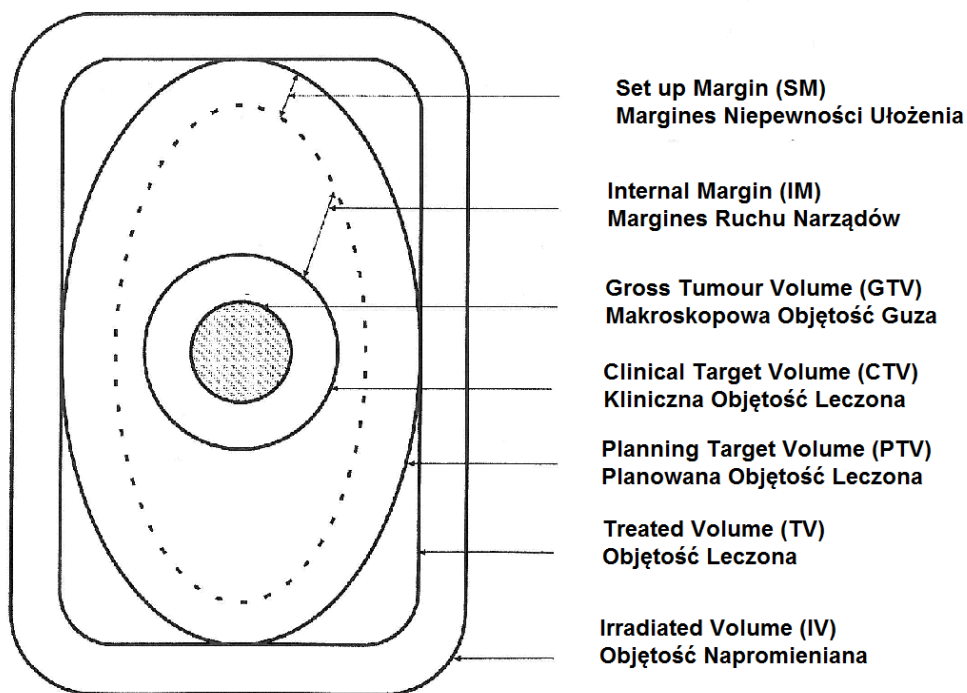
Wszystkie opisane parametry listków wpływają na wysokość dawki w narządach zdrowych pacjenta, które znajdują się w miejscach, gdzie wiązka promieniowania teoretycznie zasłonięta jest listkami.

1.3. Dawki w ciele pacjenta

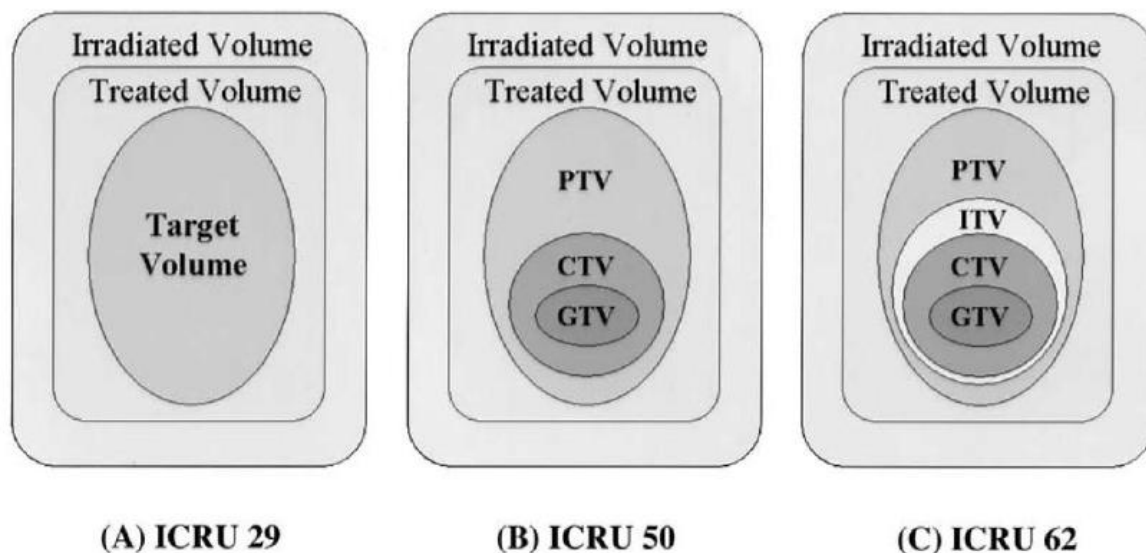
1.3.1. Dawki terapeutyczne i dawki w narządach krytycznych

Planowanie leczenia polega na doborze parametrów napromieniania pacjenta. W tym celu oblicza się rozkłady dawek w guzie nowotworowym i narządach krytycznych. Dla potrzeb radioterapii opracowano ujednolicony sposób określania guza nowotworowego i narządów krytycznych uwzględniając zjawiska, które zachodzą w organizmie.

Opierając się na raporcie ICRU 50 i 62 radioterapeuta powinien wziąć pod uwagę takie struktury jak: makroskopową objętość guza (GTV), kliniczną objętość leczoną (CTV), planowaną objętość leczoną (PTV), objętość leczoną (TV), objętość napromieniania (IV). Konturując te struktury należy rozpatrywać również margines ruchu narządów (IM) oraz margines niepewności ułożenia (SM) pacjenta [21,22]. Schemat struktur zalecanych do wrysowywania na skanach tomograficznych przedstawiono na rycinie 8. Na rzeczywistą wizualizację rozkładu dawki w ciele pacjenta bardzo duży wpływ ma sposób i precyzja wrysowywania na skanach z tomografu komputerowego objętości PTV i narządów/organów krytycznych. Wraz z rozwojem radioterapii rozwija się również ta dziedzina, a lekarze mając coraz to nowsze i bardziej doskonałe narzędzia do obrazowania struktur mogą coraz precyzyjniej wyznaczać GTV i narządy krytyczne. W raporcie 62 wprowadzono nową strukturę ITV (ang. *Internal Target Volume*). Jest to objętość tkanek zdefiniowana, jako kliniczna objętość leczona powiększona o margines ruchu narządów. Poprzez zastosowanie nowych metod weryfikacji ułożenia pacjenta w czasie rzeczywistym i użycie narzędzi do sterowania pracą aparatu radioterapeutycznego z uwzględnieniem ruchu oddechowego przepony i klatki piersiowej, marginesy te mogą być coraz mniejsze. Na rycinie 9 przedstawiono ewolucję zalecanych do wrysowywania objętości tkanek i struktur. W zależności od tego jak duże będą objętości do napromieniania i jak duże będą użyte marginesy taką proporcjonalnie dawkę otrzymają tkanki zdrowe. Dlatego obliczone dawki we wszystkich narządach krytycznych powinny być raportowane i analizowane podczas wyboru konkretnego planu leczenia.



Rycina 8. Schemat struktur zalecanych do wrysowywania na skanach tomograficznych pacjenta przygotowywanego do planowania radioterapii według raportu ICRU nr 50 [21, 38].



Rycina 9. A) schemat struktur, które były zalecane do konturowania w raporcie ICRU nr 29 B) schemat struktur, które były zalecane do konturowania w raporcie ICRU nr 50 C) schemat struktur, które były zalecane do konturowania w raporcie ICRU nr 62: ITV – (ang. *Internal Target Volume*), w raporcie tym również zaleca się uwzględnianie obszaru PRV (ang. *Planning Organ at Risk Volume*) – (jest to obrysowany narząd krytyczny, do którego dodaje się margines uwzględniający niepewność ułożenia i margines ruchu narządów) [21,22].

1.3.2. Mechanizm radiobiologiczny uszkodzenia tkanek

Od lat obowiązywał w radiobiologii pogląd, że uszkodzenia komórki wywołane działaniem promieniowania jonizującego, takie jak: śmierć komórki, zmiany cytogenetyczne, apoptoza, mutageneza i kancerogeneza są wynikiem bezpośredniej jonizacji ważnych dla życia komórki makrocząsteczek (głównie DNA) lub reakcji tych makrocząsteczek z produktami radiolizy wody. Zaobserwowano jednak trzeci mechanizm oddziaływania promieniowania zwany „efektem widza” lub „efektem sąsiedztwa” (ang. *bystandereffect*, lub ang. *radiationinducedbystandereffect* – *RIBE*). Zjawisko to wywołane przez czynniki i sygnały emitowane przez komórki bezpośrednio napromieniowane uwidacznia się w postaci obniżenia przeżycia, uszkodzeń cytogenetycznych, wzrostu odsetka apoptozy i zmian biochemicznych w sąsiadujących komórkach nieeksponowanych na promieniowanie [12]. Popromienny efekt widza obserwowany jest zwłaszcza w przypadku bardzo niskich dawek promieniowania alfa (rzędu mGy i cGy), ale także po napromieniowaniu komórek promieniowaniem X i gamma w wyższych, ogólnie stosowanych dawkach. Mechanizmy odpowiedzialne za ten efekt są złożone i nie do końca poznane. Uważa się, że molekularne czynniki sygnalizacyjne uwalniane przez komórki napromieniowane i wysyłane do medium lub poprzez międzykomórkowe połączenia szczelinowe indukują różne ścieżki sygnałowe w komórkach sąsiadujących, prowadząc do obserwowanych efektów. Natura tych czynników może być różna, jakkolwiek nie została ostatecznie zdefiniowana. Potencjalnie zjawisko sąsiedztwa może mieć istotne znaczenie w powstawaniu działań niepożądanych radioterapii, ogólnoustrojowych lub zlokalizowanych w tkankach nieobjętych polem napromieniania. Czynniki emitowane przez napromieniowane komórki stanowią element ryzyka indukcji niestabilności genetycznej, mutacji oraz nowotworzenia drugiego rzutu (ang. *secondprimarycancers*). Mogą one prawdopodobnie mieć swój udział w powstawaniu i nasileniu odczynów popromiennych w tkankach zdrowych. Efekt sąsiedztwa może mieć zarówno pozytywne, jak i negatywne skutki w przypadku radioterapii. Jeżeli komórki nowotworowe bezpośrednio pochłaniające energię promieniowania jonizującego będą – poprzez swoje sygnały (sekrecyjne lub przekazywane poprzez połączenia międzykomórkowe) – uszkadzały sąsiadujące komórki nowotworowe lub będą inicjowały różnicowanie tych komórek będzie to działanie pożądane. Jeżeli natomiast uszkodzeniu ulegną komórki prawidłowe (komórki nabłonkowe, śródbłonkowe, fibroblasty, leukocyty), wówczas może to być niekorzystne, zwiększające działania niepożądane radioterapii w postaci późnych powikłań popromiennych i nowotworów wtórnych [67].

Zaobserwowano, iż po napromieniowaniu komórek dawkami poniżej 0,3 Gy o dużej mocy (~1 Gy/min) następuje wzrost radiowrażliwości *in vitro*, co określone zostało mianem „radionadwrażliwości” na małe dawki promieniowania (ang. *lowdosehyper-radiosensitivity, HRS*). Komórki wykazujące radionadwrażliwość charakteryzują się mniejszą przeżywalnością po dawkach 0–0,5 Gy niż po dawce 1–2 Gy, co jest prawdopodobnie spowodowane mało wydajnie działającym radioochronnym mechanizmem naprawczym lub nie w pełni wykorzystaną zdolnością naprawy. Wzrost dawki promieniowania powoduje wzrost uszkodzeń DNA, co ułatwia mechanizmom naprawczym łatwiejsze rozpoznanie uszkodzenia, i w konsekwencji indukuje wzrost radiooporności (ang. *increasedradioresistance – IRR*) [41].

Dyskusja nad potencjalnym klinicznym znaczeniem zjawiska radionadwrażliwości na małe dawki promieniowania jonizującego (HRS) skupia się na ocenie stopnia nasilenia efektów ubocznych radioterapii z zastosowaniem nowoczesnych technik napromieniania. Potencjalnie, pojawienie się HRS może w pewnych sytuacjach indukować wzrost efektu cytotoksycznego małych dawek w tkankach prawidłowych. Sugeruje się, że HRS może być wynikiem efektu sąsiedztwa (ang. *bystandereffect*), a zwiększona indywidualna wrażliwość na promieniowanie, związana z genetycznymi predyspozycjami może prawdopodobnie usposabiać do wystąpienia efektów w tkankach nienapromieniowanych dzięki temu zjawisku [48,57].

Cechą charakterystyczną popromiennych reakcji peroksydacji jest zjawisko efektu odwrotnie zależnego od mocy dawki promieniowania. Jest ono określane, jako wzrost stopnia oksydacji, przy stałej dawce absorbowanej, towarzyszące obniżeniu mocy dawki. Jednak mała moc dawki może powodować akumulację komórek w radiowrażliwej fazie cyklu komórkowego, G2, ponieważ punkty kontrolne cyklu komórkowego nie są wrażliwe na dawki o małej mocy. Potencjalnie moc dawki promieniowania może mieć decydujący wpływ na skuteczność radioterapii jak i na intensywność działań niepożądanych zarówno w tkankach objętych polem napromieniania, jak i ogólnoustrojowych. Znajomość efektów biologicznych zależnych od mocy dawki promieniowania, z jednej strony może poszerzyć pole manewru terapeutycznego w radioterapii, a z drugiej przyczynić się do ograniczenia powikłań popromiennych [57].

1.3.3. Obliczenia rozkładu dawek

Jednym z ważnych elementów rozwoju radioterapii oprócz coraz lepszych metod napromieniania są coraz dokładniejsze algorytmy obliczeniowe, które można zastosować w coraz szybszych komputerach. Zadaniem algorytmu obliczeniowego jest uwzględnienie efektów oddziaływania promieniowania z tkankami w organizmie. W systemie planowania firmy Varian, do terapii fotonowej, stosuje się algorytm obliczeniowy AAA (ang. *analyticalanisotropicalgorithm*), który między innymi uwzględnia niehomogenność ciała pacjenta i wpływa na możliwość obserwowania obrazu „rzeczywistego rozkładu dawki” w pacjencie. Tak więc algorytm ten jest równocześnie i dokładny i szybki, aby można było zmieniając parametry leczenia prawie od razu uzyskać zmodyfikowany rozkład dawek. Jest to bardzo ważne, ponieważ obecność niejednorodności w ciele powoduje znaczne zmiany rozkładu dawki w porównaniu z rozkładami uzyskiwanymi w jednorodnym fantomie. Taki zestaw algorytmów zainstalowany w systemie komputerowym nazywany jest w radioterapii systemem planowania leczenia. Każdy z systemów planowania leczenia należy, przed przystąpieniem do pracy, skonfigurować uwzględniając indywidualne właściwości posiadanych przez ośrodek aparatów terapeutycznych. Minimalny zestaw danych, które należy wprowadzić do systemu to: moc dawki na głębokości referencyjnej, tabele wydajności względnych, zależności dawek od głębokości w osi wiązki (najczęściej w postaci procentowych dawek głębokościowych). Wielkości te mierzy się dla wiązek o przekroju poprzecznym (tzw. pole napromieniania) kwadratowym. Te podstawowe dane pozwalają na określenie w systemie planowania leczenia czasu napromieniania pacjenta wyrażonego w jednostkach czasu lub częściej w tzw. jednostkach monitorowych danego aparatu.

Wykorzystując dane z pomiarów, w tzw. geometrii referencyjnej, procentowej dawki głębokościowej i rozkładu dawek w poprzek wiązki (tzw. profil wiązki), można wyznaczyć rozkład dawki w dowolnym punkcie przestrzeni kartezjańskiego układu współrzędnych. Obliczenie rozkładu dawki w danym miejscu ciała pacjenta wymaga wprowadzenia dodatkowych danych i współczynników korekcyjnych. Należy uwzględnić niesymetryczność pól napromieniania, zastosowanie modyfikatorów dawki takich jak np. kliny, bolusy, niejednorodność ośrodka napromienianego itp.

Jak widać lista danych, jakie należy wprowadzić do systemu planowania leczenia jest długa, ale dzięki zastosowaniu nowoczesnych, bardzo dokładnych algorytmów obliczeniowych i precyzyjnych danych pomiarowych jesteśmy w stanie w systemie planowania obliczyć dokładnie rozkłady dawek dla skomplikowanych warunków anatomicznych oraz dla skomplikowanych technik napromieniania takich jak radioterapia z modulowanym natężeniem (IMRT).

1.3.4. Histogram DVH. Metody porównywania i analizy planów leczenia

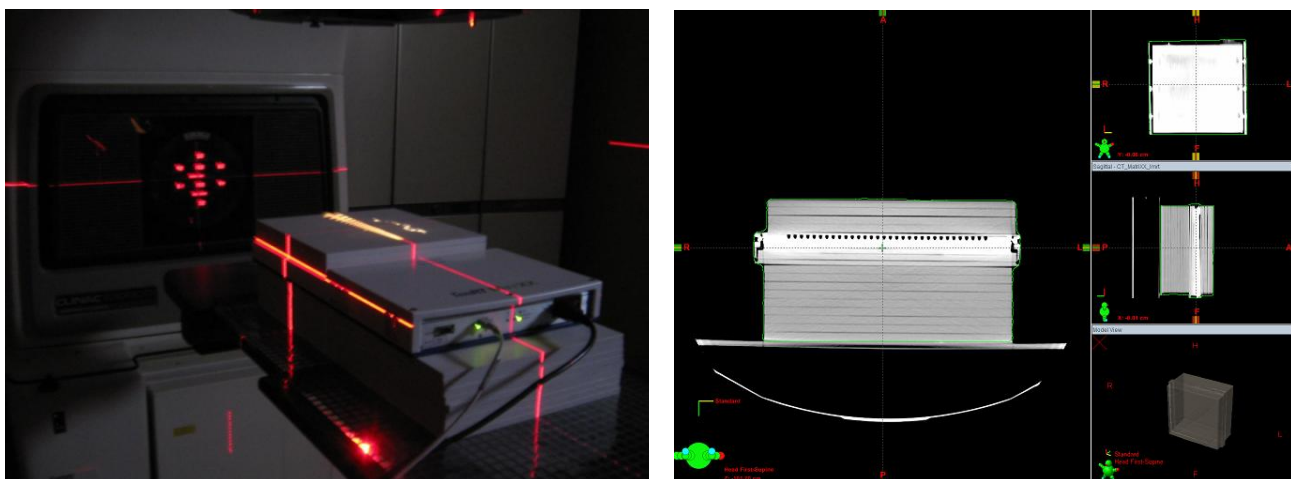
Histogram DVH (ang. *Dose-Volume Histogram*) opisuje zależność pomiędzy dawką otrzymaną przez daną strukturę a jej objętością. Jest on obliczany przez system planowania leczenia z uwzględnieniem targetu i struktur krytycznych, w celu oceny jakości konkretnego planu leczenia, a także w celu porównania planów leczenia. DVH może być przedstawiony, jako tzw. różniczkowy DVH, w którym rzędna reprezentuje objętość otrzymującą dawkę wyszczególnioną na odciętej lub jako kumulacyjny DVH, zgodnie z którym rzędna reprezentuje objętość, albo procent objętości otrzymujący dawkę równą lub większą, niż ta wskazana na odciętej. W sytuacji idealnej 100% objętości targetu otrzymuje dawkę równą 100% dawki przypisanej (dla histogramu różniczkowego jest to jeden pik dla dawki równej dawce terapeutycznej). Histogram dla tkanek prawidłowych bądź organów krytycznych powinien wskazywać na małe procenty objętości otrzymujące niskie dawki. Z histogramu DVH, nie jesteśmy w stanie odczytać, gdzie w ciele pacjenta są punkty dawki wysokiej lub niskiej. Wiadomo, z badań klinicznych, że inny jest skutek radiobiologiczny, w zależności od tego czy obszar niedopromieniony leży na brzegu targetu, czy w jego centrum[62,63]. Podobnie dużo bardziej niekorzystne jest występowanie jednej większej objętości tkanek, które otrzymały dużą dawkę, niż obecność wielu małych objętości o podwyższonej dawce. Porównywanie DVH jest pomocne w ocenianiu różnic pomiędzy planami leczenia, chociaż nie podają informacji odnośnie ulokowania dawki, tzn. w którym miejscu wystąpi przedawkowanie lub niedodawkowanie, co jest bardzo istotne w celu oszacowania skutków biologicznych [6,15]. Z tego powodu zaczęto zastanawiać się nad tak zwanymi współczynnikami konformalności. Definicja współczynnika konformalności została opisana w raporcie ICRU 62 [22]. Pierwszą propozycję oceny planów, z wykorzystaniem informacji dozymetrycznych, przedstawili Knoos i inni [30]. Opisany współczynnik konformalności, będący miarą dopasowania rozkładu dawki terapeutycznej do targetu, nie uwzględnia jednakże stopnia napromienienia organów krytycznych. Narzędzie uwzględniające zarówno objęcie dawką terapeutyczną targetu jak i ominięcie organów krytycznych przez izodozę terapeutyczną przedstawili Miften i inni [45]. Parametrem - TCI+ (ang. *uncomplicated Target Conformity Index*) - składa się z: współczynnika konformalności TCI (ang. *Target Conformity Index*) oraz współczynnika oszczędzenia tkanek prawidłowych NTSI (ang. *Normal Tissue Sparing Index*). Jednakże rozpatruje on tylko i wyłącznie tkanki prawidłowe, które są objęte izodozą terapeutyczną a nie bierze pod uwagę tkanek/narządów znajdujących się w znacznej odległości od PTV.

Feuvret ze współpracownikami w swojej publikacji z 2006 roku w *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* pod tytułem „Conformityindex: a review” zebrał wszystkie opublikowane do tamtej pory współczynniki konformalności [8]. Również w raporcie ICRU 83 z 2010 roku widnieje takie zestawienie, jednakże na potrzeby mojej pracy żaden z nich nie był użyteczny [20]. Z tego powodu opracowałam nowy współczynnik konformalności uwzględniający przede wszystkim dawkę w narządach odległych od PTV i nieobjętych izodozą terapeutyczną [55].

1.3.5. Weryfikacja dozymetryczna rozkładu dawek

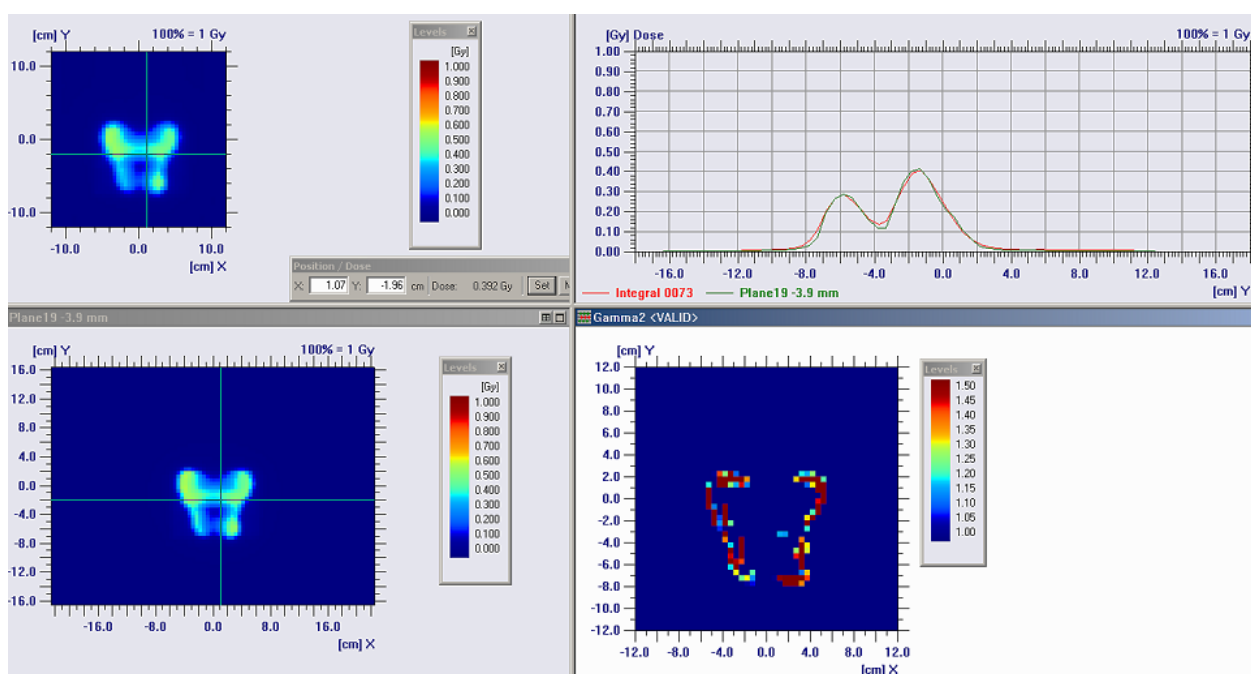
Aby zapewnić kontrolę dawek podczas radioterapii stosuje się weryfikację planów leczenia. Są różne narzędzia i metody prowadzenia weryfikacji dawki, począwszy od standardowych filmów rentgenowskich, poprzez matryce pomiarowe, skończywszy na panelach dozymetrycznych EPID. W pracy wykorzystano dwa sposoby weryfikacji: Matryca pomiarowa Matrixx firmy IBA – Dosimetry oraz EPID.

Matryca pomiarowa ImRTMatrix (ryc. 10), producent IBA, jest to system 1020 komór jonizacyjnych ułożonych w postaci panelu pomiarowego. Panel stanowi część pomiarową, za pomocą której odbywa się akwizycja i pomiar map fluencji dawki pochłoniętej promieniowania X generowanego przez urządzenie terapeutyczne. Każdy detektor ma średnicę 4,5 mm, wysokość 5 mm i objętość czynną $0,08 \text{ cm}^3$. Odległość pomiędzy dwoma detektorami (od ich środków) wynosi 7,62 mm. Powierzchnia czynna dla pomiaru komorami 2D równa jest $24,4 \times 24,4 \text{ cm}^2$ i pracuje pod napięciem 500 V.



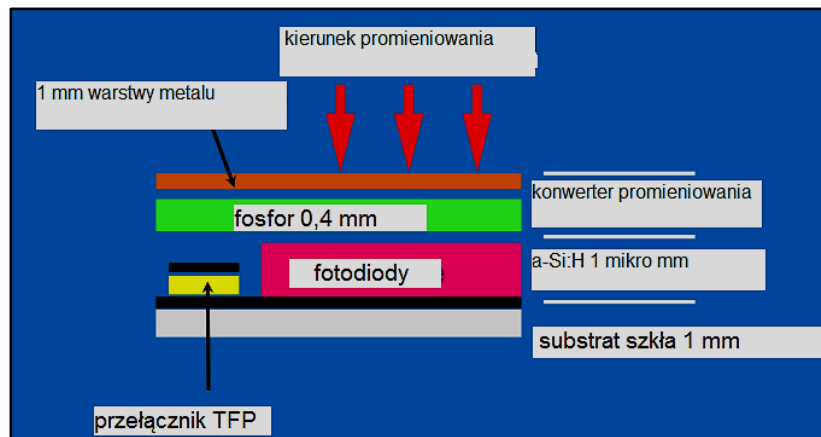
Rycina 10. Po prawej - rzut fantomu pomiarowego (płyty RW3 oraz matryca pomiarowa) zeskanowanego tomografem komputerowym i wprowadzonego do systemu planowania leczenia; Po lewej – fantom pomiarowy ustawiony na aparacie terapeutycznym.

Matryca połączona jest z komputerem, na którym, dzięki oprogramowaniu np. OmniPro-IMRT, jest możliwość analizowania i porównywania mapy rozkładu dawki wyeksportowanej z planu leczenia oraz zmierzonej (ryc.11).



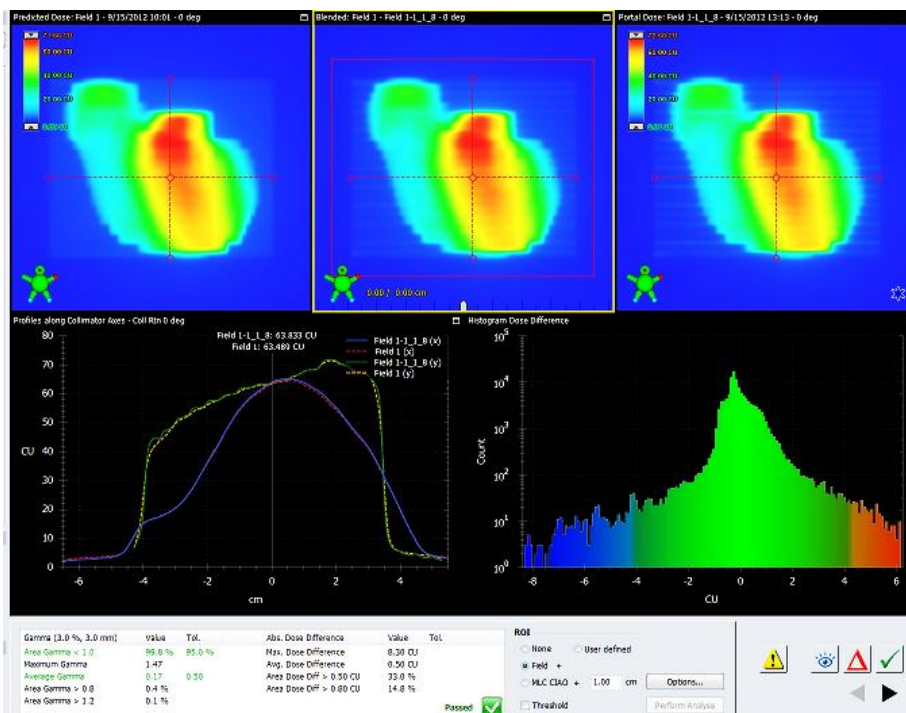
Rycina 11. Analiza i porównanie mapy rozkładu dawki wyeksportowanej z planu leczenia oraz zmierzonej w programie OmniPro IMRT.

Amorficzny silikonowy płaski panel dozymetryczny EPID (ang. *electronic portal imagingdevice*) firmy Varian aS1000 (PortalVision, Varian Medical Systems, PaloAlto, CA), przedstawiony na rycinie 12, posiada możliwość napromieniania pola 40 x 30 cm².



Rycina 12. EPID złożony jest z czterech głównych komponentów. W środku plastikowej obudowy znajduje się warstwa Copper build-up'u o grubości 1 mm. Jest to użyteczne w obrazowaniu za pomocą megawoltowego promieniowania gamma i emisji elektronów odbitych. Pod tym umieszczony jest fosforyzujący ekran. Ten komponent absorbuje elektrony pochodzące od panelu Copper'a i transformuje na światło widzialne. Poniżej znajduje się matryca składająca się z 1024 x 768 pikseli, złożona z 1 mm substratu szkła [44].

Rozdzielczość matrycy obrazowej to 1024 x 768 pikseli. Dla promieniowania fotonowego działa ona w zakresie od 4 MV do 25 MV i w zakresie mocy dawki od 50 MU/min do 600 MU/min. Czas potrzebny na weryfikację planu za pomocą portalu dozymetrycznego jest znacznie krótszy, ze względu na brak konieczności ustawiania i podłączania urządzenia na aparacie terapeutycznym [28]. Do analizowania obrazów używa się oprogramowania np. firmy Varian Portal Dosimetry (ryc.13).



Rycina 13. Analiza i porównanie mapy rozkładu dawki wyeksportowanej z planu leczenia oraz zmierzonej w programie Portal Dosimetry.

1.4. Dozymetry Termoluminescencyjne

Zjawisko termoluminescencji (TL) opiera się na absorpcji promieniowania jonizującego w detektorze i jego późniejszej reemisji w postaci światła. Pułapki elektronowe i centra rekombinacji, charakteryzują się określoną energią aktywacji (głębokość pułapki), która zależy od materiału kryształu i natury pułapki. Umieszczone są w paśmie wzbronionym pomiędzy pasmem walencyjnym a pasmem przewodzenia. Stany energetyczne tuż poniżej pasma przewodzenia reprezentują pułapki elektronowe, stany tuż ponad pasmem walencyjnym to pułapki dziurowe. Poziomy pułapkowania przed naświetleniem napromienianiem są puste (np. pułapki dziurowe zawierają elektrony w przeciwieństwie do pułapek elektronowych).

Podczas napromieniania, wtórne naładowane cząstki przenoszą elektrony z pasma walencyjnego (zostawiając puste dziury w paśmie walencyjnym) do pasma przewodzenia oraz do pustych pułapek dziurowych (wypełniając pułapkę dziurową).

Układ osiąga termiczną równowagę na kilka sposobów:

- Wolny naładowany nośnik rekombinuje – jego energia rekombinacji jest zamieniana na ciepło;
- Wolny naładowany nośnik rekombinuje z nośnikiem przeciwnego znaku wychwyconym w centrum luminescencji, energia rekombinacji jest emitowana jako optyczna fluorescencja;
- Wolny naładowany nośnik zostaje uwięziony w pułapce elektronowej, a to zdarzenie jest później odpowiedzialne za fosforescencję bądź termoluminescencję i zjawiska optycznej termoluminescencji.

Materiały TLD (ang. *thermoluminescentdosimeter*)zwykle używane w medycznych aplikacjach to: LiF:Mg,Ti, LiF:Mg,Cu,P oraz Li₂B₄O₇:Mn, z powodu ich ekwiwalentu tkankowego tzn. podobieństwa parametrów fizycznych do tkanek. Inne TLD używane ze względu na ich wysoką czułość to: CaSO₄:Dy, Al₂O₃:C i CaF:Mn. Dostępne są w wielu postaciach: proszek, kostka, pręt i wstążka.

Podstawowy system czytnika TLD zawiera płytkę do umieszczenia i wygrzewania detektorów, generator PWM (ang. *Pulse-width modulator*) do detekcji emisji światła termoluminescencyjnego i konwersji na sygnał elektryczny liniowo proporcjonalny do zmierzonej fluencji fotonów oraz elektrometr do zapisu sygnału PWM, jako ładunek bądź prąd. Intensywność emisji termoluminescencyjnej jest funkcją temperatury (T). Utrzymując stałe tempo nagrzewania uzyskujemy, że temperatura T jest proporcjonalna do czasu t , tak więc intensywność termoluminescencji może zostać wykreślona jako funkcja t jeśli urządzenie rejestrujące jest dostępne wraz z systemem pomiarowym TLD. Otrzymana krzywa jest zwana krzywą wyświecania TLD. Ogólnie, jeśli emitowane światło jest wykreślone w funkcji temperatury detektora to otrzymuje się termogram termoluminescencyjny. Piki w krzywej wyświecania mogą być skorelowane z głębokościami pułapek odpowiedzialnymi za emisję termoluminescencyjną. W dozymetrii jest używany główny pik dozymetryczny krzywej wyświecania LiF:Mg,Ti uzyskany dla temperatury 180⁰C – 260⁰ C. Taki pik jest wystarczająco wysoki, więc nie ma na niego wpływu temperatura otoczenia i na tyle niski, że nie nakłada się z emisją ciała czarnego od grzejącego. Do dokładnej dozymetrii ważna jest wysoka powtarzalność cykli wygrzewania podczas odczytu. Przed kolejnym zastosowaniem tego samego detektora TL należy go wyżarzyć, aby skasować pozostały sygnał.

Należy przy tym zachować dobre i powtarzalne cykle anilacji, włączając w to etapy podgrzewania i chłodzenia.

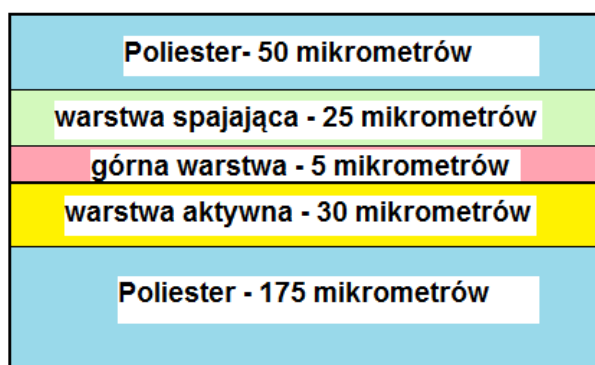
Sygnal termoluminescencyjny słabnie w czasie po napromienieniu z powodu spontanicznej emisji światła w temperaturze pokojowej. Ten proces nazywamy zanikiem. Typowo, dla LiF:Mg,Ti, zanik dozymetrycznego piku nie przekracza kilku procent po miesiącach od naświetlania. Całkowity emitowany sygnał termoluminescencyjny (np. pole pod odpowiednią częścią krzywej wyświecania) może być powiązany z dawką pochłoniętą dzięki odpowiedniej kalibracji. Należy zastosować kilka czynników korygujących (jak np. dla energii, zaniku i nieliniowości odpowiedzi dawki), aby z czytnika termoluminescencji uzyskać wartość zaabsorbowanej dawki. Termoluminescencyjna odpowiedź dawki jest liniowa w szerokim zakresie dawek używanych w radioterapii, chociaż wzrasta w zakresie wysokich dawek, wykazując nadliniowe zachowanie zanim ulegnie wysyceniu. Nieautomatyzowany proces obróbki TLD jest trudny i najmniejsza niepewność, jaką można uzyskać jest rzędu 3% [28].

1.5. Dozymetryczne filmy radiochromatyczne

Filmy radiochromatyczne zostały skonstruowane do zastosowań technicznych, przemysłowych, dlatego ich pierwotny pomiarowy zakres energetyczny był w przedziale od 50 Gy do 2500 Gy, jednakże okazało się, że mogą być bardzo użytecznym narzędziem w radioterapii i zaczęto je dostosowywać do zastosowań medycznych [6]. Nazwa Gafchromick pochodzi od nazwy firmy, która wyprodukowała filmy (GAF Materials Corporation), firma ta obecnie nazywa się International Speciality Product [11].

Obecnie filmy dozymetryczne stosowane są przez fizyków medycznych głównie do pomiarowej weryfikacji przestrzennych rozkładów dawki obliczanych przez komputerowe systemy planowania leczenia w radioterapii onkologicznej. Ze względu na opracowanie i szybki rozwój dynamicznych technik napromieniania, generujących skomplikowane rozkłady dawek, konieczne stało się opracowanie metodyki pozwalającej na weryfikację pomiarową, nie tylko stosowanego sprzętu lub nowych technik radioterapii, lecz również planów leczenia przygotowywanych dla poszczególnych pacjentów. Z biegiem czasu pojawiały się kolejne generacje detektorów dozymetrycznych

wykorzystują technologie fotopolimerowe. Budowę i skład chemiczny filmu EBT2 przedstawia rycina 14.



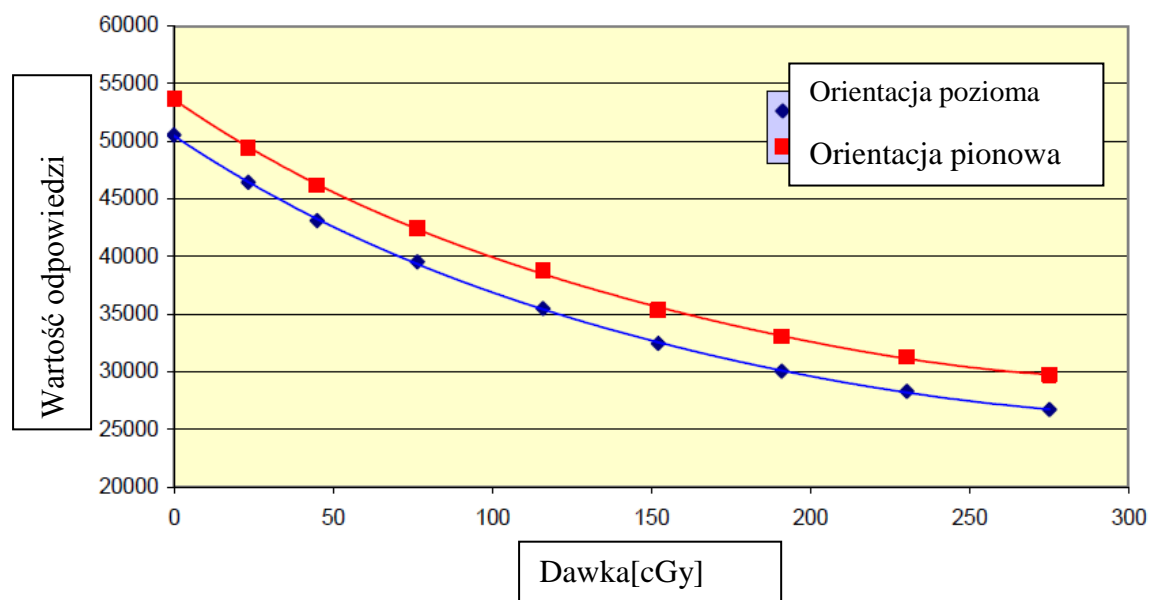
Rycina 14. Budowa filmu typu gafchromick EBT-2 [11].

Film zbudowany jest z 10 pierwiastków, których procentowy udział jest różny dla każdej warstwy (tab.1). Wartość efektywna liczby atomowej wynosi $Z_{\text{eff}}= 6,84$. Aby zwiększyć absorpcję fotonów w zakresie keV dodano do EBT-2 nieznaczne ilości siarki, chloru, potasu i bromu. W konsekwencji filmy te mają lepszą odpowiedź energetyczną w porównaniu z wcześniejszymi filmami radiochromowymi. Ten specyficzny skład atomowy warstw filmu ma również za zadanie zmniejszyć zależność odpowiedzi energetycznej dla fotonów o energii od 50 keV do energii rzędu MV.

Tabela 1. Pierwiastkowy skład poszczególnych warstw filmu radiochromatycznego EBT-2 [11].

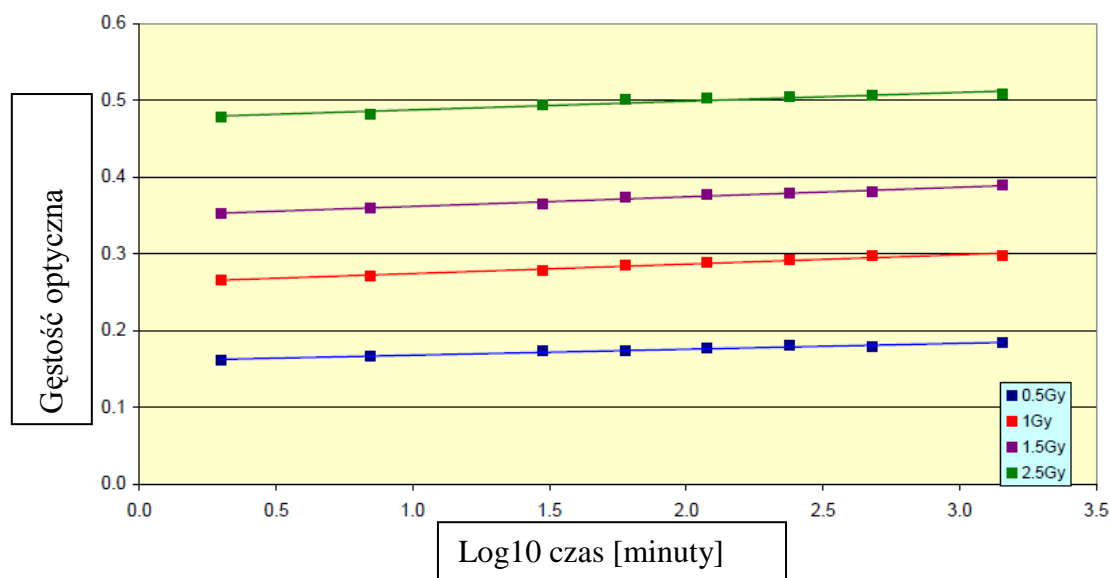
Warstwa	Grubość [μm]	Gęstość [g/cm ²]	Skład pierwiastkowy [%]									
			H	Li	C	N	O	Na	S	Cl	K	Br
Baza poliestrowa	50	1,35	36,4	0	45,5	0	18,2	0	0	0	0	0
Warstwa spajająca	25	1,20	57,1	0	33,3	0	9,5	0	0	0	0	0
Warstwa powierzchniowa	5	1,20	56,9	0,9	25,7	0	15,6	0	0	0,9	0	0
Warstwa aktywna	30	1,20	58,3	0,8	29,6	0,1	10,7	0	0	0,3	0,1	0,1
Baza poliestrowa	175	1,35	36,4	0	45,5	0	18,2	0	0	0	0	0
Całkowity kompozyt			40,85	0,1	42,37	0,01	16,59	0	0	0,04	0,01	0,01

Zaletą filmu EBT2, w porównaniu do dawniej używanych filmów, jest ich odporność na działanie światła widzialnego. Nie jest też wymagana żadna obróbka chemiczna związana z wywołaniem filmu [61]. Filmy te są transparentne i zmieniają swój kolor podczas działania na nie promieniowania jonizującego. Kolor zmienia się pod wpływem zachodzącego w warstwach filmu procesu polimeryzacji. Podczas napromieniania występują dwa piki absorpcji dla długości fali promieniowania około 636 nm i około 585 nm. W konsekwencji odpowiedź filmu po napromienieniu odczytuje się w świetle czerwonym. Dlatego do skanowania filmów zalecany jest skaner ze źródłem ledowego czerwonego światła. Filmy można ciąć na dowolne kawałki i różne kształty. Jednakże bardzo ważną rolę odgrywa ułożenie filmu podczas napromieniania i odczytu. Kierunek filmu powinien być w obu przypadkach taki sam. Rycina 15 przedstawia zależność wartości odpowiedzi filmu EBT-2 od orientacji filmu podczas skanowania.



Rycina 15. Różnica w wartości odpowiedzi filmu EBT2 w zależności od jego orientacji[11].

Ułożenie filmu w oknie skanera nie jest bez znaczenia i może generować dodatkowe błędy (dokładny opis znajduje się w instrukcji producenta). Producent zaleca, aby jeżeli jest to możliwe film został odczytany po minimum 24 godzinach od ekspozycji. Rycina 16 przedstawia zależność gęstości optycznej od czasu po napromienieniu.



Rycina 16. Zmiany poekspozycyjne w filmie EBT-2 [11].

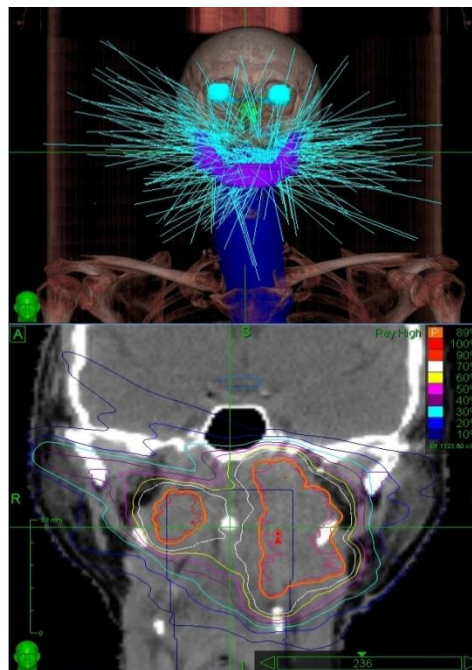
1.6. Kierunki rozwoju radioterapii w Polsce i na świecie

Tempo rozwój radioterapii na świecie jest znaczące. Bardzo duży wpływ na ten rozwój ma ogromny postęp technologiczny, jaki dokonuje się niemalże każdego dnia. Duży wpływ ma rozwój technik komputerowych, ponieważ ważna jest dokładność i prędkość obliczeń. Rozwój ten wiąże się przede wszystkim z dążeniem do tego, by napromieniając zmianę nowotworową rozkład dawki był maksymalnie jednorodny i dopasowany do kształtu tej zmiany, przy niskiej toksyczności promieniowania dla zdrowych narządów/tkanek. Zastosowanie nowoczesnych akcesoriów do modulacji natężenia i kształtu wiązki promieniowania, zastosowanie większej liczby wiązek promieniowania oraz określenie większej liczby kątów, z których podawane jest promieniowanie, służy uzyskaniu większej konformalności rozkładu dawki. Również zastosowanie układów detekcyjnych, monitorujących ułożenie pacjenta jednocześnie bądź po napromienieniu, możliwość przerywania wiązki terapeutycznej podczas odpowiedniej fazy oddechowej (radioterapia bramkowana 4D) znacząco wpływa na precyzję nowoczesnej radioterapii. [33,39]

Powszechnie już na świecie i coraz szerzej w Polsce stosuje się metodę dynamicznej radioterapii wykorzystującej łuki dynamiczne z modulacją natężenia wiązki terapeutycznej zamiast statycznych

wiązek (ang. *VMAT* – objętościowa modulowana terapia łukowa) lub tomoterapię. Tomoterapia polega na synchronizacji obrotu głowicy z przesuwem stołu do wnętrza głowicy aparatu, który odbywa się ruchem jednostajnym. W wyniku synchronizacji obydwu tych elementów źródło promieniowania wykonuje wokół pacjenta ruch w kształcie spirali. Metody te mają duże znaczenie w szybkości realizacji terapii (znacząco skrócony czas napromieniania) i dają lepszą konformalność rozkładu dawki w obszarze PTV.

Prężnie rozwijającą się gałęzią radioterapii jest również radioterapia stereotaktyczna. Metoda ta polega na zastosowaniu dużej liczby bardzo małych pól precyzyjnie obejmujących zmianę nowotworową PTV (ryc.17). Pomiary oceniające całość zabiegu radiochirurgii stereotaktycznej przeprowadzanego z wykorzystaniem akceleratora liniowego wykazały, że zmiana, zlokalizowana przy użyciu tomografii komputerowej, może być napromieniana z dokładnością geometryczną rzędu 0,8 mm (95% przedział ufności) [33,36,49].



Rycina 17. Układ 297 wiązek terapeutycznych zrealizowanych z udziałem CyberKnife; rozkład izodoz z planu terapeutycznego.

W modelu Gamma KnifePerfection największy błąd geometryczny występuje podczas wprowadzania danych obrazowych, przy czym całkowity błąd systemu Gamma Knife, w tym metodą

rezonansu magnetycznego, oblicza się na $0,48 \text{ mm} \pm 0,23 \text{ mm}$ [36]. Przy tak precyzyjnych metodach duże znaczenie ma prawidłowe unieruchomienie pacjenta podczas radioterapii. Dlatego coraz częściej stosowany w większych ośrodkach na świecie i w Polsce jest nadzór online nad radioterapią, tzw. radioterapia dostosowawcza (ang. *Adaptive Radiotherapy*), która polega na częstej kontroli ułożenia pacjenta, oraz na wykonywaniu dodatkowych tomografii komputerowych podczas napromieniania. Na podstawie nowych skanów jest wrysowywana nowa (często zmniejszona już) objętość PTV i wykonywane są nowe plany leczenia. W ten sposób zapobiega się niepotrzebnemu napromienianiu tkanek zdrowych [42].

W radioterapii, oprócz fotonów i elektronów, wykorzystuje się również ciężkie cząstki o energiach rzędu kilkuset MeV (hadrony). Cząstki te deponują największą ilość energii na końcu toru swojego ruchu. Tym samym dawka rośnie gwałtownie pod koniec drogi cząstek - występuje tzw. pik Bragga. Ta właściwość protonów jest bardzo istotna w radioterapii, gdyż w porównaniu z promieniowaniem X pozwala ona na dostarczenie dużo większej dawki do guza nowotworowego przy jednoczesnym oszczędzeniu tkanek zdrowych. Jednorodny rozkład dawki w guzie nowotworowym uzyskuje się poprzez superpozycję wiązek o różnych energiach. Ta właściwość uczyniła radioterapię hadronową interesującym wariantem w stosunku do współcześnie stosowanych radioterapii fotonowych i elektronowych. W wyniku rozwoju techniki akceleratorów cząstek i rosnącego zainteresowania terapią protonową powstał szereg tzw. dynamicznych technik napromieniania. Techniki te zamiast korzystać z indywidualnych kolimatorów i kompensatorów realizują napromienianie pacjenta pojedynczymi wąskimi wiązkami cząstek (technika skanowania aktywnego ang. *Active Scanning*, *Spot Scanning*). Jednakże, mimo że wykorzystanie radioterapii hadronowej jest bardzo obiecujące, jej dostępność na świecie jest ograniczona ze względu na fakt, iż wytwarzanie ciężkich cząstek wymaga użycia cyklotronu bądź synchrotronu, co bardzo komplikuje i znacząco podwyższa koszt terapii [64].

Udoskonalane są systemy trzy- i czterowymiarowego planowania leczenia, symulacji planów leczenia, dozymetrii promieniowania. Wdrażane są rygorystyczne procedury kontroli jakości radioterapii. Konieczny stał się szybki przepływ informacji obrazowej i parametrycznej oraz udoskonalanie systemu, który zarządza takim przepływem danych. Urządzenia do diagnostyki, wizualizacji łączy się z aparatami do terapii w zintegrowane linie terapeutyczne [39].

1.7. Uzasadnienie podjęcia badań

Ponieważ rozwój radioterapii odbywa się bardzo szybko konieczne jest zweryfikowanie, czy faktycznie nowe technologie i nowe metody niosą ze sobą same korzyści. Wprowadzanie nowych technik w radioterapii jest podyktowane dążeniem do podnoszenia dawki w objętości guza nowotworowego oraz do uzyskania bardziej jednorodnej dawki w objętości guza. Jednak właściwości promieniowania jonizującego są niezmiennie i należy pamiętać o tym, iż podniesienie dawki w jednym miejscu wiąże się z równoczesnym wzrostem dawki w innych miejscach. Stosując wiązki terapeutyczne musimy wziąć pod uwagę fakt, że promieniowanie przechodzi również przez tkanki/narządy zdrowe i również w nich jest deponowana dawka promieniowania. Dawki w zdrowych tkankach organizmu ludzkiego podczas radioterapii są przedmiotem ciągłych badań [16,58].

Problem badaczy polega na tym, że z ostrożności zakłada się, iż nawet bardzo niskie dawki wywołują negatywne skutki. Skutki te mogą mieć charakter efektów klinicznych (dawka rzędu kilku grejów) lub subklinicznych (dawka rzędu ułamków greja). Efekty biologiczne mogą się ujawniać w postaci upośledzenia funkcji niektórych narządów lub zwiększonego ryzyka indukcji wtórnych nowotworów i mogą mieć znaczenie populacyjne. Tym bardziej, że poprzez podniesienie świadomości zdrowych ludzi na całym świecie wykrywalność nowotworów jest większa, we wcześniejszym stadium ich rozwoju oraz stosuje się coraz bardziej nowoczesne techniki napromieniania. Efektem tego jest większa skuteczność radioterapii przez co wydłuża się czas życia pacjentów po zastosowaniu radioterapii

Kolejnym ważnym czynnikiem, który skłonił mnie do zajęcia się problemem dawek w regionach oddalonych od PTV jest fakt, że coraz powszechniej stosuje się radioterapię u stosunkowo młodych pacjentów a nawet u dzieci. Należy pamiętać, że prawdopodobieństwo wyindukowania wtórnego nowotworu znacząco wzrasta, wraz z długością życia pacjenta.

Dodatkowo w okresie ostatnich 10 lat nastąpił dynamiczny rozwój technologii i do praktyki klinicznej wprowadzono powszechnie technikę IMRT, którą obecnie w USA stosuje się u ponad 90% chorych.

Zagadnienie jest warte zbadania, ponieważ istniało tylko kilka publikacji, które świadczyły o tym, że podczas stosowania techniki IMRT w terapii nowotworów głowy i szyi udział niskich dawek promieniowania w narządach/tkankach odległych od obszaru terapeutycznego jest wyższy, niż podczas stosowania techniki konformalnej 3D-CRT.

Przeprowadzone badanie miało przyczynić się do lepszego poznania wpływu obecnie powszechnie już stosowanej techniki IMRT i odniesienia się do wycofywanej już stopniowo techniki 3D-CRT w leczeniu nowotworu głowy i szyi. Miało pokazać, że nowe techniki nie niosą ze sobą wyłącznie korzyści i należy nauczyć się świadomie je wykorzystywać, aby przyniosły nie tylko zamierzony efekt: napromienienie jednorodną dawką PTV (co poprawia efekty leczenia) ale aby również nie wywoływały zwiększenia prawdopodobieństwa odczynów na skutek napromienienia zdrowych tkanek/ narządów.

Badania autorki opisane w rozprawie doktorskiej były już częściowo przez autorkę opublikowane w czasopiśmie *Radiology and Oncology* i były publikowane na międzynarodowych konferencjach [53,54,55].

2. Cele

Celem pracy było zbadanie różnic w dawkach poza obszarem terapeutycznym pomiędzy dwoma alternatywnymi technikami: radioterapii z modulowanym natężeniem (IMRT) i radioterapii konformalnej (3D-CRT) u chorych na nowotwory rejonu głowy i szyi.

Cele szczegółowe:

- 1) Wykonanie badania pilotażowego; tj. porównanie dawek dla techniki IMRT i 3D-CRT dla 3 pacjentów.
- 2) Porównanie dawek zmierzonych w obszarze pozaterapeutycznym przy użyciu fantomu antropomorficznego, układ pól standardowych dla techniki IMRT oraz 3D-CRT.
 - a) Detektorami termoluminescencyjnymi TLD.
 - b) Filmami typu gafchromick EBT-2.
- 3) Wyznaczenie dawek w narządach znajdujących się poza obszarem terapeutycznym (PTV) dla grupy 30 chorych leczonych techniką IMRT oraz dla hipotetycznych planów leczenia tych chorych przy pomocy techniki 3D-CRT.

3. Material

Badania rozkładów dawki przeprowadzono najpierw dla grupy pilotażowej, później dla fantomu tkankopodobnego a następnie dla grupy 30 chorych. Fantom antropomorficzny (odpowiednio zmodyfikowany) napromieniono wiązkami terapeutycznymi zgodnymi z planem leczenia przygotowanym dla pacjenta w technice IMRT oraz 3D-CRT. Dawki zmierzono umieszczonymi w fantomie dozymetrami termoluminescencyjnymi TLD-100 oraz pociętymi na małe kawałki (wielkości danego narządu), filmami typu gafchromick EBT-2.

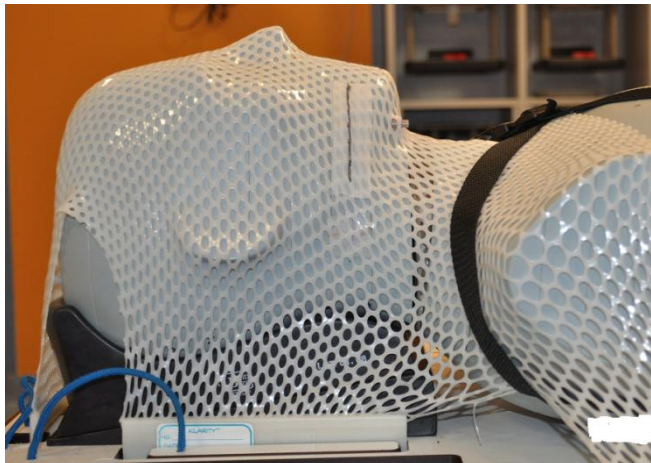
3.1. Fantom antropomorficzny

Do pomiaru dawek otrzymanych w danym narządzie wykorzystano fantom antropomorficzny firmy Cirs. Fantom ten symuluje dorosłego mężczyznę o wysokości 173 cm, wadze 73 kg, jego gęstość fizyczna jest równa $1,6 \text{ g/cm}^3$, a gęstość elektronowa: $5,030 \cdot 10^{23} \text{ 1/cm}^3$. Zbudowany jest z materiałów tkankopodobnych o zróżnicowanej gęstości, co pozwala, po zeskanowaniu tomografem komputerowym, rozróżnić narządy. Budowa taka umożliwia algorytmowi obliczeniowemu w systemie planowania radioterapii obliczyć rozkład dawki tak jak dla człowieka. Fantom podzielony jest na warstwy o grubości 2,5 cm, w których zaznaczone są narządy krytyczne. W fantomie wyróżnia się szkielet kostny, rdzeń kręgowy, mózg, pień mózgu i płuca, co przedstawiono na rycinie 18. Dodatkowo zaznaczono (wykonano również dodatkowe otwory, aby móc umieścić dozymetry TL) mózdzek i tarczycę.



Rycina 18. Skan fantomu antropomorficznego wykonany tomografem komputerowym, oraz wykonanie rekonstrukcji w płaszczyźnie AP i bocznej.

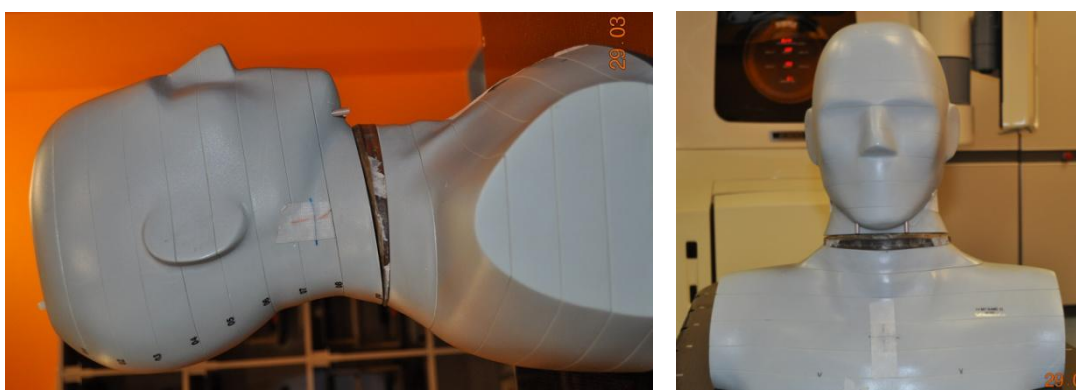
Fantom został odpowiednio unieruchomiony i zabezpieczony przed ewentualnym rozłożeniem się (na warstwy) podczas napromieniania (maska termoplastyczna, podkładka pod głowę, ściągnięcie fantomu pasami zabezpieczającymi), co pokazano na rycinie 19.



Rycina 19. Ułożenie i unieruchomienie fantomu antropomorficznego, przy pomocy maski termoplastycznej.

3.1.1. Wykonanie klina dla fantomu antropomorficznego

W celu bardziej rzeczywistej symulacji ułożenia pacjenta, dla fantomu przygotowano klin. Klin ten wykonano z odpowiednio dociętego kawałka pleksiglasu oraz z warstwy parafiny. Jego zadaniem było odchylenie głowy fantomu do tyłu o ok. 10 stopni, co zapewnia ułożenie fantomu porównywalne z ułożeniem pacjenta na aparacie (ryc. 20). Dokładne odwzorowanie ułożenia fantomu ma znaczenie, przy analizowaniu rozkładu dawki w narządach krytycznych, do których należy również mózg i mózdzek.



Rycina 20. Widok klina wykonanego z pleksiglasu i warstwy parafiny w fantomie antropomorficznym w rejonie szyi.

3.2. Grupa pacjentów

Dla grupy 30 kolejnych chorych napromienianych zgodnie z planem wykonanym dla techniki IMRT wykonano dodatkowo plan dla techniki 3D-CRT. Analizowano grupę chorych z rozpoznaniem raka krtani, którzy przebyli zabieg operacyjny usunięcia krtani i limfadenektomii w stopniu zaawansowania $pT_{3-4}pN_{0-1}$ i w okresie od września 2009 roku do stycznia 2012 roku odbyli leczenie radioterapeutyczne w Zakładzie Radioterapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi.

Wykonanie dodatkowego planu leczenia dla techniki 3D-CRT nie utrudniało leczenia chorych, ani nie wymagało wykonywania dodatkowych badań obrazowych. Wykorzystano skany tomograficzne wykonane dla planowania rutynowego leczenia techniką IMRT.

4. Metoda

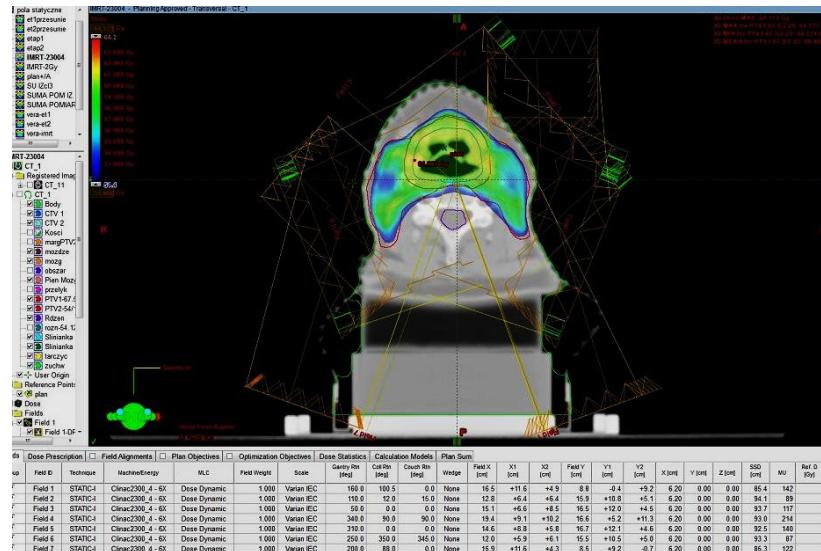
4.1. Badanie pilotażowe

Z analizowanej grupy pacjentów wybrano losowo trzech chorych. Przy planowaniu radioterapii tych pacjentów zastosowano technikę SIB-IMRT (ang. *simultaneousintegratedboost*). Pacjentom została przepisana dawka 54 Gy frakcjonowana po 1,8 Gy na obszar węzłów chłonnych obustronnych (PTV1), co odpowiada dawce biologicznej 50 Gy przy frakcjonowaniu po 2 Gy [63,64]. Natomiast na obszar boostu (PTV2), obszar łoży po krtani, dawka ta wynosiła 60 Gy przy frakcjonowaniu po 2 Gy dziennie. Pacjenci otrzymywali 30 frakcji, przez 5 dni w tygodniu.

W symulowanej technice 3D-CRT przepisana dawka obejmowała w pierwszym etapie PTV1 i wynosiła 50 Gy, frakcjonowanie po 2 Gy dziennie, natomiast obszar PTV2 w drugim etapie otrzymał dawkę 10 Gy, co sumarycznie dawało 60 Gy przy frakcjonowaniu po 2 Gy dziennie w obszarze boostu.

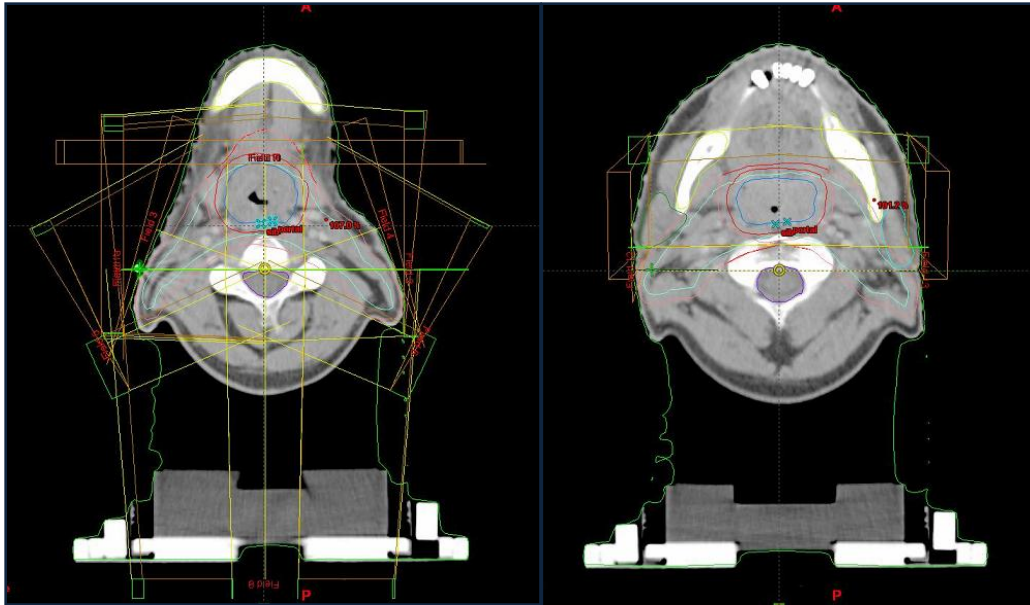
W obu technikach użyto wiązek fotonowych o energii 6 MV (ryc. 21).

Dla pacjenta 1 zaplanowano 7 pól w technice IMRT: pole_1: głowica 160°, kolimator 100,5°, stół 0°, pole_2: głowica 110°, kolimator 12°, stół 15°, pole_3: głowica 50°,kolimator 0°, stół 0°, pole_4:głowica 340°,kolimator 90°, stół 90°, pole_5: głowica 310°, kolimator 0°, stół 0°, pole_6: głowica 250°, kolimator 350°, stół 345°, pole_7: głowica 200°, kolimator 88°, stół 0°.



Rycina 21. Układ wiązek terapeutycznych w technice IMRT dla pacjenta 1.

Dla pacjenta 1 wykonano również plan techniką konformalną 3D-CRT. Pierwszy etap zawierał 11 pól terapeutycznych, drugi zaś 2 pola. Wszystkie pola były koplanarne, o kątach głowy równych: 90° i 270°, 0° i 180° ale również 70°, 220°, 140°, 290°, 110°. W celu uzyskania jednolitego rozkładu dawek zastosowano kliny mechaniczne, głównie o wartości 15° i 30° oraz odpowiednie wartości wag pól. Na rycinie 22 przedstawiono, jako przykład układ wiązek terapeutycznych dla techniki 3D-CRT podobnie jak na rycinie 21 dla techniki IMRT.



Rycina 22. Układ wiązek terapeutycznych w planie wykonanym techniką 3D-CRT. Po lewej – etap 1, po prawej – etap 2, dla pacjenta 1.

Dla pacjenta 2 zaplanowano 7 pól w technice IMRT: pole_1: głowica 200°, kolimator 350°, stół 0°, pole_2: głowica 255°, kolimator 344°, stół 345°, pole_3: głowica 320°, kolimator 0°, stół 0°, pole_4: głowica 0°, kolimator 0°, stół 0°, pole_5: głowica 40°, kolimator 0°, stół 0°, pole_6: głowica 105°, kolimator 14°, stół 15°, pole_7: głowica 160°, kolimator 5°, stół 0°.

Plan wykonany dla techniki 3D-CRT w etapie 1 zawierał 11 pól terapeutycznych: pole_1: głowica 270°, kolimator 0°, stół 0°, pole_2: głowica 90°, kolimator 0°, stół 0°, pole_3: głowica 290°, kolimator 0°, stół 0°, klin 15R, pole_4: głowica 70°, kolimator 0°, stół 0°, klin 15L, pole_5: głowica 225°, kolimator 0°, stół 0°, pole_6: głowica 135°, kolimator 0°, stół 0°, pole_7: głowica 0°, kolimator 90°, stół 0°, klin 45L, pole_8: głowica 180°, kolimator 0°, stół 0°, klin 15IN, pole_9: głowica 180°, kolimator 0°, stół 0°, klin 15IN, pole_10: głowica 0°, kolimator 90°, stół 0°, klin 15R, pole_11: głowica 180°, kolimator 90°, stół 0°. Etap 2, to dwa pola o kątach głowicy 90 i 270 stopni (kolimator 354° oraz 6° i kąty stołu 350° oraz 10°), obydwa pola z klinem 30 odpowiednio R i L. We wszystkich polach zastosowano odpowiednio dobrane wagi.

Dla pacjenta 3 plan wykonany dla techniki IMRT zawierał wiązki o następujących parametrach:

pole_1: głowica 160°, kolimator 6°, stół 0°, pole_2: głowica 110°, kolimator 19°, stół 15°, pole_3: głowica 50°, kolimator 0°, stół 0°, pole_4: głowica 0°, kolimator 90°, stół 0°, pole_5: głowica 310°, kolimator 340,5°, stół 0°, pole_6: głowica 350°, kolimator 338,5°, stół 345°, pole_7: głowica 200°, kolimator 88°, stół 0°.

W technice 3D-CRT etap 1 zawierał 11 pól terapeutycznych: pole_1: głowica 270°, kolimator 0°, stół 0° klin 15R, pole_2: głowica 90°, kolimator 0°, stół 0°, klin 15L, pole_3: głowica 290°, kolimator 0°, stół 0°, klin 30R, pole_4: głowica 70°, kolimator 0°, stół 0°, klin 15L, pole_5: głowica 235°, kolimator 346,8°, stół 0°, pole_6: głowica 125°, kolimator 10°, stół 0°, pole_7: głowica 0°, kolimator 90°, stół 0°, klin 45L, pole_8: głowica 180°, kolimator 0°, stół 0°, klin 30IN, pole_9: głowica 180°, kolimator 0°, stół 0°, klin 30IN, pole_10: głowica 0°, kolimator 0°, stół 0°, pole_11: głowica 180°, kolimator 90°, stół 0°. Etap 2, to dwa pola o kątach głowicy 90 i 270 stopni (kolimator 0° oraz kąty stołu 0°); obydwie pola z klinem 15 odpowiednio R i L.

Obliczenia i optymalizację planów leczenia wykonano w systemie planowania Eclipse, przy użyciu algorytmu obliczeniowego AAA (ang. *AnisotropicAnalyticAlgoritm*). Radioterapię IMRT realizowano przy zastosowaniu dynamicznej metody slidingwindow, dzięki której wiązka terapeutyczna jest dynamicznie modulowana poprzez ciągły ruch lisków kolimatora Millenium MLC. W celu oceny rozkładów dawek przeanalizowano histogramy kumulacyjne dla planów IMRT oraz 3D-CRT każdego z 3 pacjentów włączonych do badania pilotażowego. Obliczono różnicę histogramów IMRT oraz 3D-CRT, co przedstawiono na rycinie 23.

Wyniki badania pilotażowego pozwoliły na stwierdzenie, że występuje różnica w rozkładzie krzywych (histogramów) dla poszczególnych narządów i dlatego zdecydowano o przeprowadzeniu pełnego badania, tj. przeprowadzono pomiary dawek w narządach detektorami TLD oraz filmami typu gafchromick w fantomie antropomorficznym oraz przeprowadzono walidację wyników dla grupy 30 pacjentów. Badanie pilotażowe pozwoliło na dopracowanie metodologii obliczeń i porównywania dawek i pokazało, że zbadanie rozkładów dawek dla grupy 30 chorych pozwoli na wykrycie ewentualnych różnic w dawkach dla obu technik.

Pacjent_1

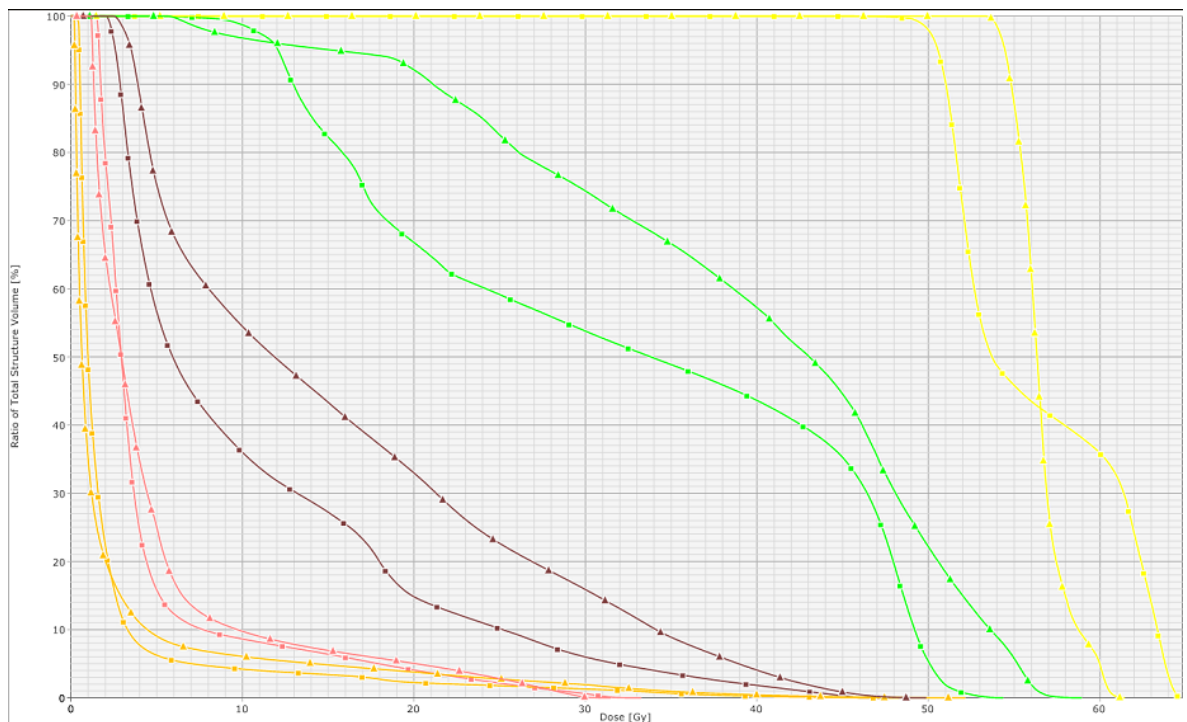


Pacjent_2



Rycina 23. Różnice histogramów kumulacyjnych dla trzech pacjentów: Δ - plan 3D-CRT, \blacksquare - plan IMRT, kolor żółty – tarczyca, kolor zielony – żuchwa, kolor brązowy – mózdzek, kolor różowy – pień mózgu, kolor pomarańczowy – mózg.

Pacjent_3

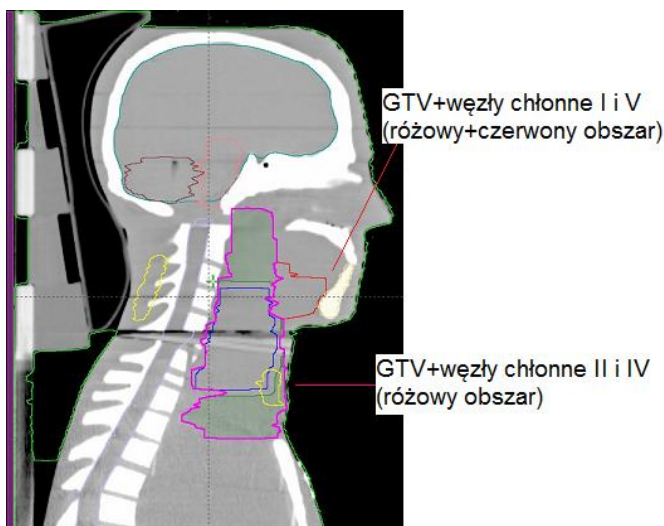


Rycina 23. Różnice histogramów kumulacyjnych dla trzech pacjentów: Δ - plan 3D-CRT, \blacksquare - plan IMRT, kolor żółty – tarczyca, kolor zielony – żuchwa, kolor brązowy – mózdzek, kolor różowy – pień mózgu, kolor pomarańczowy – mózg.

4.2. Obliczenia rozkładów dawek w fantomie tkankopodobnym dla technik 3D-CRT i IMRT

Wykonano skany tomograficzne fantomu tkankopodobnego – rejonu głowy i szyi. Wrysowano obszary PTV oraz narządy/organy krytyczne takie jak: mózg, mózdzek pień mózgu, tarczyca, żuchwa. W zasadzie PTV jak i narządy krytyczne są trójwymiarowe należałoby, zatem używać określenia objętości. Jednakże, gdy obrysowuje się te miejsca na skanach tomograficznych to stają się one na każdym skanie płaskie, a więc stają się obszarami. Zróznicowano na skanach trzy obszary PTV, w zależności od tego, która grupa regionalnych węzłów chłonnych powinna być objęta dawką terapeutyczną przy danym rozpoznaniu choroby u pacjenta. Dla pacjentów z rozpoznaniem $cT_{3-4}N_0$ uwzględniono węzły z grupy II i IV (PTV1), natomiast przy rozpoznaniu $cT_{3-4}N_{1-2}$ uwzględniono węzły z grupy I i V (PTV3). (ryc.24). Trzecim obszarem PTV2, był obszar boostu jednakowy dla dwóch wyżej wymienionych PTV.

Aby sprawdzić, jaki wpływ na dawkę absorbowaną, w rozpatrywanych przeze mnie organach krytycznych, ma różnica w wielkości i kształcie PTV wrysowano różnej wielkości PTV. Różnice w wielkości i kształcie PTV odpowiadały tym, które zaobserwowano w grupie pilotażowej.



Rycina 24. Rekonstrukcja skanów w płaszczyźnie bocznej fantomu tkankopodobnego, dla którego wrysowano odpowiednie obszary PTV do analizy. Kolor różowy - dla pacjentów z rozpoznaniem $cT_{3-4}N_0$ uwzględniono węzły z grupy II i IV (PTV1), kolor czerwony – pacjenci z rozpoznaniem $cT_{3-4}N_{1-2}$, uwzględniono węzły z grupy I i V (PTV3).

4.3. Pomiary rozkładu dawek w fantomie tkankopodobnym

4.3.1. Detektory termoluminescencyjne TLD-100

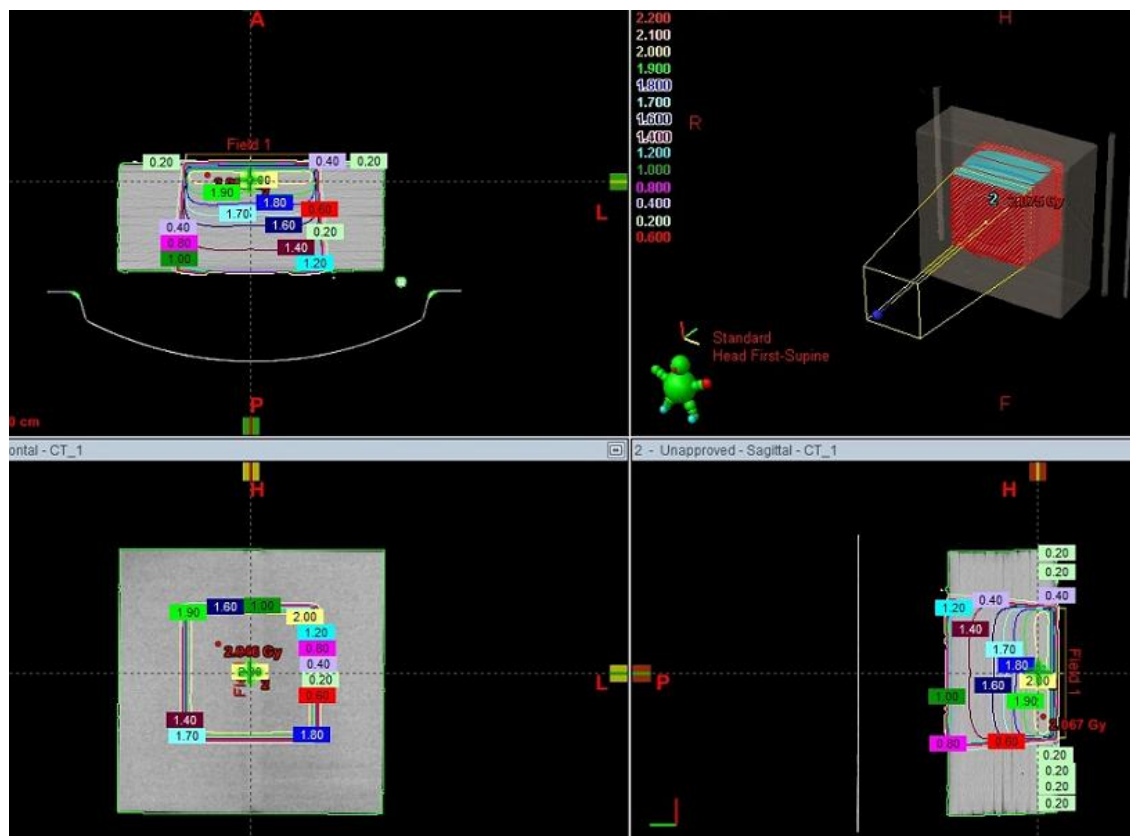
Do pomiaru wykorzystano detektory termoluminescencyjne TLD-100 firmy Harshaw, w postaci spieków z fluorku litu ($LiF:Mg, Ti$) o wymiarach 3,2 mm x 3,2 mm x 0,89mm. W tabeli nr 2 przedstawiono charakterystykę detektorów TLD-100.

Tabela 2. Charakterystyka detektorów termoluminescencyjnych TLD-100 firmy Harshaw.

Materiał	Fluorek Litu LiF:Mg.Ti
Widmo Emisji	3500-6000Å (4000 Å maksimum)
Dla ^{60}Co relatywna czułość LiF	1,0
Odpowiedź energetyczna (1.25keV/ $^{60}\text{Co}^{++}$)	1,25
Użyteczny zakres	10pGy-10Gy
Dokładność	$\pm 15\%$

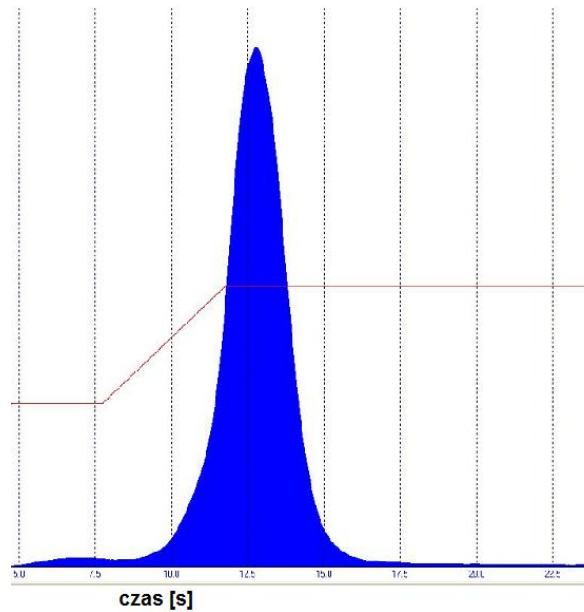
Ze względu na fakt, że czułość detektorów termoluminescencyjnych nie jest stała i różni się dla każdego detektora, niezbędne było wykonanie w odpowiednich warunkach ich kalibracji i wyznaczenie współczynnika kalibracji detektora (ang. *Element Correction Coefficient ECC*). Kalibracja detektora polega na wyznaczeniu odpowiedzi pojedynczego detektora na zadaną dawkę (2 Gy). Stosunek dawki zadanej do odczytu detektora nazywamy współczynnikiem kalibracji detektora.

Do kalibracji detektorów użyto fantom z płyt o materiale RW3 będącym ekwiwalentem wody firmy PTW-Freiburg o wymiarach 30 cm x 30 cm. Fantom ten został zeskanowany tomografem komputerowym firmy Siemens, a obrazy przesłane do systemu planowania Eclipse. W systemie planowania obliczono, jakie muszą być parametry aparatu terapeutycznego (liczba jednostek monitorowych (MU)), aby dawka na głębokości 20 mm wynosiła 2 Gy, dla pola napromieniania wielkości 25 cm x 25 cm i odległości źródło – powierzchnia (SSD ang. *source-skin distance*) równej 100 cm (ryc.25). Czas napromieniania wynosił 177 MU. Następnie, gdy znana już była odpowiedź detektorów dla dawki 2 Gy, po selekcji detektorów do pomiarów w fantomie RW3 wykonano kalibrację detektorów, aby otrzymać krzywą kalibracji.



Rycina 25. Rekonstrukcja skanów z tomografu komputerowego fantomu RW3, na którym w systemie planowania, obliczono liczbę jednostek monitorowych, jaka musi być podana na aparacie w celu napromienienia detektorów TL dawką 2 Gy.

Po 12 godzinach od napromienienia odczytano sygnał detektorów w czytniku TLD Reader, Fimel LTM. Czytnik ten umożliwia odczyt sygnału pojedynczego detektora, umieszczonego w specjalnym łożu ruchomej szuflady czytnika, grzanego oporowo z zadanym profilem i prędkością narastania temperatury. Odczyt wykonano dla zadanej krzywej wygrzewania z maksymalną temperaturą 240°C . Każdorazowo przed kolejnym napromienieniem detektory poddawano procesowi anilacji przedeksponicyjnej w piecu PTW-FREIBURG przez pierwszą godzinę w temperaturze 400°C a przez kolejne dwie godziny w 100°C . Analizując krzywą i odczytując jej pole pod krzywą uzyskano wartość sygnału (ryc.25). Procedurę kalibracji przeprowadzono trzykrotnie.



Rycina 26. Krzywa świecenia dozymetrów TL widoczna po odczycie dozymetru w czytniku.

Pomiar dawki w wybranych narządach krytycznych w fantomie przeprowadzono przy użyciu tak wykalibrowanych detektorów TL. Umieszczono je w odpowiednich miejscach (otworach znajdujących się w miejscach narządów krytycznych) (ryc. 27).



Rycina 27. Warstwy przekroju fantomu z odpowiednio przygotowanymi otworami w miejscach wybranych narządów. Z lewej- mózdek i pień mózgu, z prawej – tarczyca.

Plany leczenia wykonane dla techniki IMRT oraz 3D-CRT zostały zrealizowane za pomocą aparatu terapeutycznego firmy Varian, Clinac 2300C/D.

Zrealizowano po jednej frakcji dla każdej z technik, tzn. napromieniono fantom do dawki, jaką pacjent otrzymałby w jednej frakcji. Aby móc porównać dawki otrzymane po napromienieniu techniką SIB-IMRT z dawkami z dwuetapowego planu 3D-CRT wykonano przeliczenie polegające na ujednoczeniu „dawkowania”. Plan 3D-CRT w pierwszym etapie „dawkowany” był do 50 Gy w jednej frakcji po 2 Gy, a drugi etap był 10 Gy również po 2 Gy. W tej sytuacji po napromienieniu, dawka z jednej frakcji z planu wykonanego techniką SIB-IMRT nie równała się jednej frakcji z pierwszego etapu plus jednej frakcji z etapu drugiego z 3D-CRT. Dlatego w 3D-CRT tak obliczono wagi pól w etapie drugim, aby jego udział w dawkę otrzymaną przy podaniu jednej frakcji był proporcjonalny do udziału dawek z SIB-IMRT.

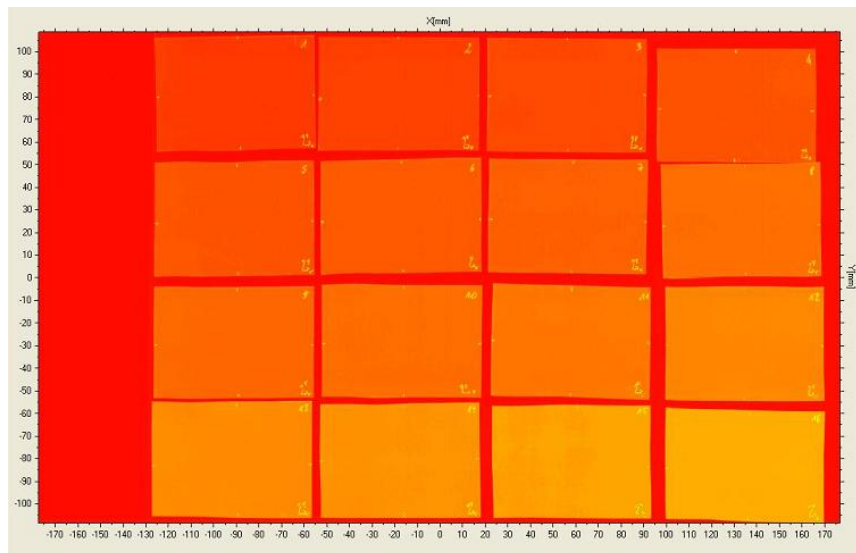
Po 16 godzinach od napromienienia detektory TL odczytane zostały w czytniku LTM. Sygnał odczytu dla danego detektora pomniejszono o sygnał tła. Aby określić poziom tła, odczytano sygnał pięciu detektorów TL (z tej samej partii detektorów) nie napromieniano i nie wnoszono do bunkra terapeutycznego.

4.3.2. Filmy typu gafchromick EBT-2

Pomiaru dawek dokonano filmami typu gafchromick EBT-2. Kalibrację filmu przeprowadzono z wykorzystaniem fantomu z materiału RW3 firmy PTW-Freiburg. Filmy pocięto na równe kawałki o wymiarach 7 cm x 5 cm. W systemie planowania Eclipse obliczono, jaką liczbę jednostek monitorowych należy podać na aparacie terapeutycznym w celu uzyskania zadanej dawki. Filmy napromieniono do dawek w 15 poziomach: 0,1 Gy; 0,2 Gy; 0,3 Gy; 0,4 Gy; 0,5 Gy; 0,6 Gy; 0,7 Gy; 0,8 Gy; 0,9 Gy; 1 Gy; 1,20 Gy; 1,5 Gy; 2 Gy; 2,5 Gy i 2,8 Gy. Po 24 godzinach po napromienieniu filmy zostały zeskanowane skanerem typu VIDAR Dosimetry PRO Advantage (Red). Ze względów technicznych, określonych przez producenta sknera, filmy musiały być umieszczane w odpowiednich „koszulkach” .

Każdy z kawałków został odpowiednio opisany, aby umożliwić jego identyfikację (numer filmu). Została zaznaczona również jego orientacja, co ma duży wpływ na prawidłową analizę filmu (oś

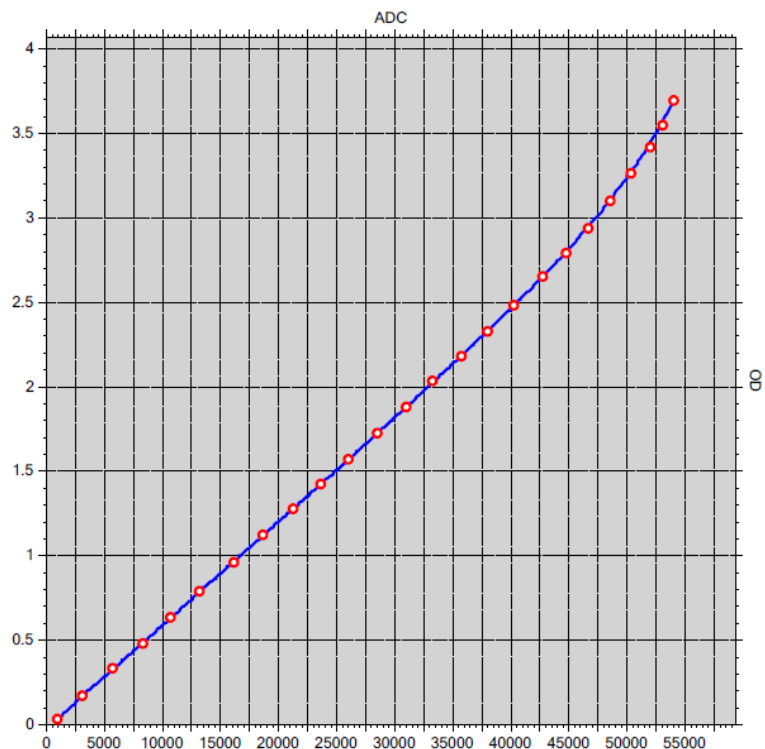
X,Y,Z). Układ filmów przedstawiono na rycinie 28. Pomiary dawek zostały przeprowadzone na filmach z tej samej serii (paczki) o numerze Lot #.A11031101.



Rycina 28. Widok ułożonych do skanowania filmów, po napromienieniu, pociętych na równe kawałki w celu kalibracji. Na filmie w prawym dolnym rogu oznaczono jego orientację. W prawym górnym rogu – numer filmu.

Skaner przed zeskanowaniem filmów został wykalibrowany. Krzywą kalibracji skanera przedstawia rycina 29.

Step	ADC	OD
1	950	0.04
2	3071	0.18
3	5726	0.34
4	8329	0.49
5	10726	0.64
6	13225	0.80
7	16097	0.97
8	18668	1.13
9	21258	1.29
10	23652	1.43
11	25996	1.58
12	28478	1.73
13	30986	1.89
14	33295	2.04
15	35710	2.19
16	38048	2.34
17	40215	2.49
18	42763	2.66
19	44721	2.80
20	46645	2.95
21	48598	3.11
22	50350	3.27
23	52007	3.43
24	53091	3.56
25	53967	3.70



Rycina 29. Wykres kalibracji skanera oraz tabela z wartościami do sporządzenia wykresu. OD- zaczernienie filmu.

Zainstalowana w skanerze funkcja ADC (ang. *Automatic Digitizer Calibration*) wymusza na skanerze automatyczną kalibrację przed przetworzeniem każdej kliszy eliminując potrzebę interwencji operatora. Funkcja ADC gwarantuje reprodukcję skali szarości (OD- zaczernienie filmu) na każdym obrazie gwarantując, że obrazy nie będą się różnić pod względem jakości.

Fantom kankopodobny, wypełniony filmami dozymetrycznymi napromieniono zgodnie z planem wykonanym dla techniki IMRT oraz 3D-CRT. Napromienianie odbyło się na aparacie terapeutycznym firmy Varian, Clinac 2300 C/D. Fantom antropomorficzny ułożono dokładnie w tej samej pozycji terapeutycznej, co przy napromienianiu dozymetrami TL. Między warstwami, w odpowiednie miejsca dla danego narządu, wsadzono wycięte wcześniej filmy gafchromick. Analiza zeskanowanych filmów odbyła się za pomocą programu OmniPro IMRT.

Dla każdego narządu krytycznego, w którym ułożony był film dozymetryczny, odczytano liczbę pikseli w obszarze narządu i dawkę średnią. Dane te pozwoliły na określenie dawki objętościowej dla danego narządu przy użyciu wzoru nr 1.

$$D_v = \frac{\sum(\bar{D} \times \text{liczbapikseli})}{\sum \text{liczbapikseli}} \quad (\text{wzór 1})$$

gdzie:

D_v – średnia dawka w objętości danego narządu

\bar{D} – średnia dawka danego narządu w 1 przekroju

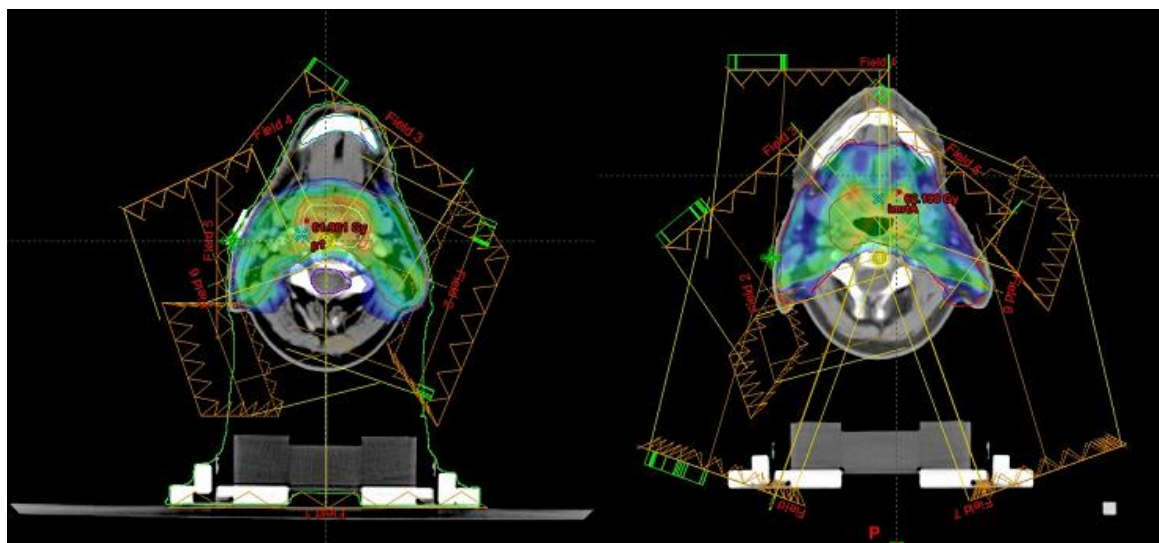
Liczba pikseli – liczba pikseli danego narządu w 1 przekroju.

4.4. Analiza rozkładu dawek dla grupy 30 chorych – badanie prospektywne

Do analizy włączono trzydziestu kolejnych chorych z nowotworami głowy i szyi, zakwalifikowanych do radykalnej radioterapii. Chorzy zostali poddani radioterapii techniką IMRT. Poniżej opisano parametry zastosowanego leczenia, które nie było w żaden sposób zmodyfikowane poprzez badania będące przedmiotem rozprawy doktorskiej. I tak: u 10 pierwszych pacjentów wykonano plan leczenia składający się z 6 niekoplanarnych pól terapeutycznych. Zastosowano wiązki fotonowe promieniowania 6 MV. Głowica akceleratora ustawiona była w pozycjach: 35° (kolimator 0°, stół 0°), 110° (kolimator 10°, stół 15°), 180° (kolimator 0°, stół 0°), 250° (kolimator 350°, stół 345°), 325° (kolimator 0°, stół 0°), 340° (kolimator 0°, stół 0°). Dla kolejnych 20 pacjentów wykorzystano 7-półowy układ wiązek terapeutycznych. Parametry planu: pole_1: głowica 0°, kolimator 0°, stół 0°, pole_2: głowica 40°, kolimator 0°, stół 0°, pole_3: głowica 110°, kolimator 109°, stół 10°, pole_4: głowica 150°, kolimator 5°, stół 0°, pole_5: głowica 210°, kolimator 352.7°, Stół 0°, pole_6: głowica 250°, kolimator 265°, stół 350°, pole_7: głowica 320°, kolimator 90°, stół 0°. Niewielkie różnice w kątach ustawienia głowicy, kolimatora bądź stołu wynikały z różnic anatomicznych pacjentów. Liczba planowanych pól uległa zmianie (z sześciu na siedem) ze względu na zmianę standardów w Zakładzie Fizyki Medycznej i Zakładzie Radioterapii. Na rycinie 30 przedstawiono porównanie

zastosowania układu sześciu i siedmiu pól. Zastosowanie siódmego pola miało na celu ominięcie okolicy rdzenia kręgowego i możliwości obniżenia w nim dawki.

Dla każdego pacjenta wykonano dodatkowo plan dla techniki konformalnej 3D-CRT. Przepisana dawka obejmowała w pierwszym etapie PTV1 i wynosiła 50 Gy, frakcjonowaniu po 2 Gy dziennie, natomiast obszar PTV2 w drugim etapie otrzymał dawkę 10 Gy, co sumarycznie dawało 60 Gy, frakcjonowanie po 2 Gy dziennie w obszarze boostu. W tych planach również użyto wiązek fotonowych 6 MV. W pierwszym etapie zastosowano od 10 do 12 pól terapeutycznych, w drugim zaś od 2 do 3 pól. Wszystkie pola były koplanarne, z opozycją: 90° i 270° , 0° i 180° ale również 60° , 300° , 100° , 260° . W 2–4 polach kąt kolimatora różnił się $\pm 18^\circ$ (w pierwszym etapie) i $\pm 5^\circ$ (w etapie drugim). W celu uzyskania jednolitego rozkładu zastosowano kliny mechaniczne, o wartości 45° .



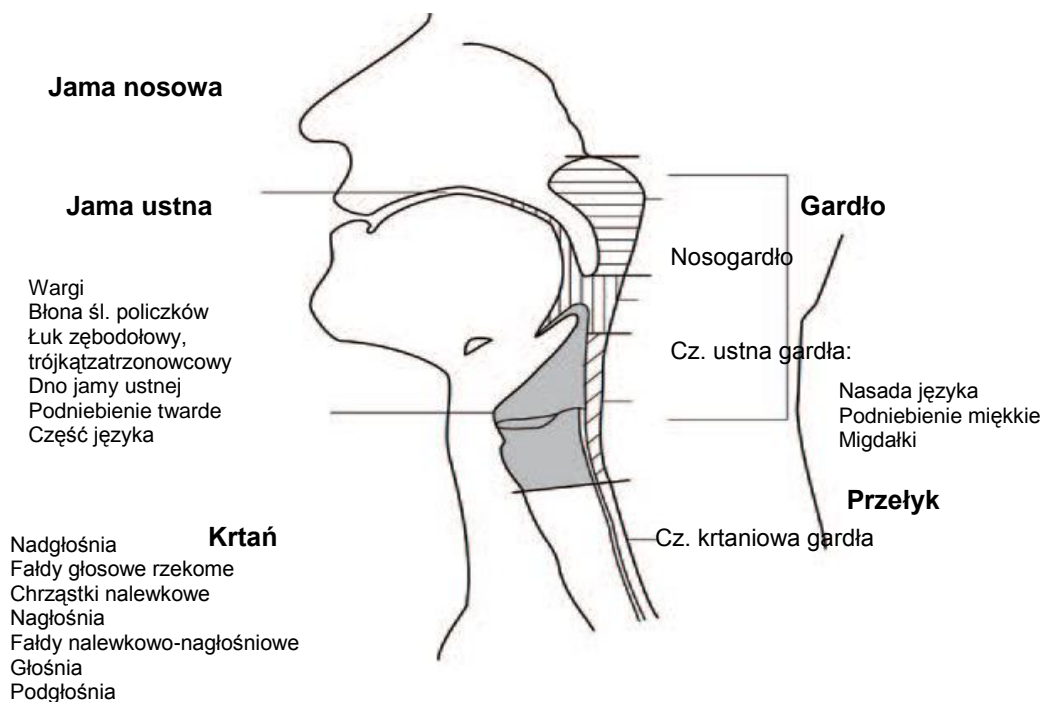
Rycina 30. Po lewej – układ sześciu pól w technice IMRT; Po prawej – układ siedmiu pól w technice IMRT, pola 1 i 7 omijające rdzeń kręgowy.

4.4.1. Procedura przygotowania pacjenta i planu leczenia

W Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Mikołaja Kopernika w Łodzi stosuje się procedurę określającą postępowanie z pacjentem zakwalifikowanym do radykalnej radioterapii. Dla każdego pacjenta zostaje przygotowany odpowiedni system pozycjonowania i unieruchomienia pacjenta. Przy pomocy symulatora wykonywane są zdjęcia lokalizacyjne. Na ciele pacjenta zaznacza się, poprzez wykonanie tatuży, środek geometryczny pola oraz rzutowanie bocznych centratorów laserowych. Tak przygotowany pacjent jest kierowany na tomografię komputerową wykonywaną w pozycji terapeutycznej (chory leży na plecach, pod głową umieszczona jest poliuretanowa podpórka BVR, unieruchomiony maską orfitową). Przekroje poprzeczne z badania tomografii komputerowej są przesyłane drogą elektroniczną do Zakładu Fizyki Medycznej gdzie tworzy się bryłę 3D w systemie planowania Eclipse firmy Varian (Varian Medical System, PaloAlto, CA, USA). Lekarz radioterapeuta (często po konsultacji z lekarzem radiologiem) obrysowuje objętości do napromieniania, organy krytyczne oraz definiuje dawki promieniowania. Struktury te definiuje się i wyznacza zgodnie z raportem 50, 62 i 83 ICRU. W lokalizacji nowotworów głowy i szyi do grupy organów krytycznych zalicza się: ślinianki, rdzeń kręgowy, żuchwę, pień mózgu. Każdy przypadek planowany jest indywidualnie, wykorzystując konformalną technikę radioterapii z modulowanym natężeniem wiązki terapeutycznej (IMRT, ang. *intensitymodulatedradiationtherapy*). Przeważnie w celu skrócenia czasu leczenia i podwyższenia jego skuteczności stosuje się SIB-IMRT (symultaniczne napromienianie obszaru tarczowego i boostu - podwyższenie dawki promieniowania w obszarze guza nowotworowego lub w łoży po nim).

Struktury anatomiczne w obszarze głowy i szyi

Na rycinie 31 przedstawiono struktury anatomiczne w obszarze głowy i szyi. Większa część tych narządów wchodzi w obszar PTV, bądź łoży po usunięciu guza.



Rycina 31. Struktury anatomiczne w rejonie głowy i szyi [34].

W niniejszej rozprawie doktorskiej analizie poddano tylko wybrane narządy, które wrysował ten sam lekarz u wszystkich pacjentów. Zapewnia to jednorodność w obrysowaniu narządów, gdyż znane są przypadki, że narządy krytyczne i PTV obrysowane przez różne osoby trochę się różnią. Były to: mózg, mózdzek, pień mózgu, tarczycyca i żuchwa (ryc. 32).



Rycina 32. Struktury anatomiczne brane pod uwagę podczas porównywania dawek z planu IMRT oraz 3D-CRT: mózg, mózdzek, pień mózgu, tarczycyca i żuchwa.

4.4.2. Określenie dawek tolerancji i optymalizacja planów IMRT

Optymalizację planów IMRT przeprowadzono za pomocą systemu planowania Eclipse z algorytmem Dose Volume Optimizer DVO. Optymalizację wykonano najpierw tylko i wyłącznie na targety (PTV) z jednakowymi „priorytetami”. Po otrzymaniu zadawalających efektów dodano priorytety optymalizacyjne na narządy krytyczne (rdzeń kręgowy, pień mózgu, ślinianki, obszar tylny czaszki - ze względu na prawdopodobieństwo wypadania włosów po terapii, obszar przedni czaszki - zawierający w sobie żuchwę). Następnie zwiększano priorytet przypisany obszarom PTV, przy jednoczesnym utrzymywaniu maksymalnej dawki znajdującej się w ciele pacjenta na wartości ok. 107% (bądź mniejszej). Używano opcji dodatkowej optymalizatora w systemie Eclipse tzw. „normaltissue”, która umożliwia automatyczne obniżenie dawki w tkankach zdrowych. Po osiągnięciu wymogów stawianych histogramom dla wszystkich PTV minimalizowano dawkę otrzymywaną przez narządy krytyczne. Przez cały czas zwracano uwagę, by histogram dla wszystkich PTV nie uległ pogorszeniu. Podczas optymalizacji przestrzegano zaleceń ICRU 83 i QUANTEC dawek na narządy krytyczne, brano pod uwagę prawdopodobieństwo wystąpienia określonych efektów popromiennych dla danych narządów [20, 62].

Zasady stosowano podczas procesu optymalizacji przedstawiono w tabeli 3.

Tabela 3. Część tabeli zawierającej organy krytyczne, które są analizowane podczas audytu planu[20,62].

V	Narząd krytyczny	Dawka tolerancji (rodzaj i wielkość)	
1	Rdzeń kręgowy	D(max)<lub= 45 Gy	Rdzeń kręgowy
		<lub= 1 cm3 <lub= 50 Gy	Kanał kręgowy
2	Pień mózgu	D(max)<lub= 54 Gy	Pień mózgu
		<lub= 1 cm3 <lub= 60 Gy	Pień m. z 1 cm marg.
3	Nerwy wzrokowe P i L ze skrzyżowaniem (3 struktury)	D(max)<lub= 54 Gy	w/ każdej strukturze
		<lub= 1 cm3 <lub= 60 Gy	W jednej strukturze
4	Płaty skroniowe mózgu P i L	D(max)<lub= 60 Gy	w/ każdym płacie
		<lub= 1 cm3 <lub= 65 Gy	W każdym płacie
5	Ucho środkowe i wewnętrzne P/L	D(max)<lub= 60 Gy	w/ każdym uchu osobno
6	Gałka oczna P/L	D(max)<lub= 50 Gy	w/ każdej gałce ocznej osobno
7	Soczewka P/L	D(max)<lub= 8 Gy	w/ każdej soczewce osobno
8	Gruzoł łzowy P/L	D(max)<lub= 30 Gy	w/ każdym gruczole łzowym osobno
9	Żuchwa P/L	D(max)<lub= 70 Gy	w/ całości struktury
		<lub= 1 cm3 <lub= 75 Gy D(średnia)<= 55 Gy	W jednej kości ż.
10	Staw skroniowo-żuchwowy P/L	D(średnia)<lub= 55 Gy	w/ każdym stawie osobno
	Ślinianka przyuszna P/L	D(średnia)<lub= 26 Gy lub	w/ każdej śliniance osobno
	Ślinianka podżuchwowa P/L	<lub=50% obj.>30Gy	
11	Błona śluzowa jamy ustnej i gardła	D(średnia)<lub= 26 Gy lub <lub=10% obj.>55Gy	w/ każdej strukturze
12	Krtani	D(średnia)<lub= 50 Gy	w/ całości struktury
13	Tarczycza	D(max)<lub= 50 Gy	w/ całości struktury
14	Górny zwieracz przełyku	D(średnia)<lub= 55 Gy	Pierścień mięśniówki

4.5. Porównanie dawek dla techniki 3D-CRT i IMRT

Plan leczenia wykonany dla techniki IMRT i alternatywny dla techniki 3D-CRT był analizowany zgodnie z zaleceniami ICRU [20,22], które zalecają, aby obszar tarczowy PTV objęty był homogeną dawką zawierającą się w zakresie 95% - 107% przepisanej dawki, natomiast w narządach krytycznych dawka powinna być jak najmniejsza. Analiza dawki w narządach krytycznych nie może opierać się tylko na dawce maksymalnej, dlatego aby ułatwić porównywanie dawki między technikami wyznaczone zostały części objętości narządów, dla których dawka ta była analizowana (90%, 60%, 30%, 0% objętości narządu analizowanego). Wartości te zaczerpnięte zostały z literatury, w której podawane są prawdopodobieństwa występowania komplikacji po wchłonięciu przez narząd w danej objętości danej dawki promieniowania [62].

Porównując technikę IMRT oraz 3D-CRT analizie zostały poddane: tarczyca, zuchwa, mózdzek, mózg oraz pień mózgu. Dwa narządy krytyczne, które poddane zostały bardziej szczegółowej analizie (mózg i mózdzek) rozpatrywane były w przedziale od 90% do 0% objętości co 10%.

4.5.1. Analiza statystyczna

Analizie poddano dawki w grupie 30 chorych dla wyznaczonych narządów krytycznych przy określonych objętościach, otrzymane w planie wykonanym technikami IMRT oraz 3D-CRT. Wykorzystano test Shapiro-Wilka, który potwierdził niegaussowski rozkład dawki dla 30 pacjentów. Z tego powodu zastosowano nieparametryczny test sumy rang U Mann-Whitney przy poziomie istotności 0,05. Test ten jest wykorzystywany przy porównywaniu dwóch próbek, których rozkład nie jest rozkładem normalnym i ma na celu sprawdzenie czy wartości próbek pobranych z dwóch niezależnych populacji są jednakowo duże. Hipoteza zerowa zakładała, że jest symetria względem prawdopodobieństwa większej wartości jednej ze zmiennych, a więc hipoteza zerowa zakładała jednakowe prawdopodobieństwo $X > Y$ i $Y > X$: $P(X > Y) = P(Y > X)$. Hipotezą alternatywną była asymetria względem prawdopodobieństwa większej wartości jednej ze zmiennych, a więc w wersji dwustronnej testu, że prawdopodobieństwo $X > Y$ było różne od prawdopodobieństwa $Y > X$ (w wersji jednostronnej, hipotezą alternatywną było $P(X > Y) > P(Y > X)$ lub $P(X > Y) < P(Y > X)$). Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica 8.0 oraz OriginPro 8.0.

Na rycinie 33 przedstawiono przykładowy arkusz obliczeniowy z wynikami dla statystycznej analizy mózdzku.

Mann-Whitney Test (2012-08-19 16:31:37)

Notes	
X-Function	Mann-Whitney Test
User Name	Magda
Time	2012-08-19 16:31:37

Input Data		
	Data	Range
Group Range	[Book1]mozdzek!A	[2:61]
Data Range	[Book1]mozdzek!C	[2:61]

Descriptive Statistics						
	N	Min	Q1	Median	Q3	Max
1	30	1,6	2,9	3,9	6,15	21,1
2	30	1,1	1,975	2,45	3,125	6,9

Ranks			
	N	Mean Rank	Sum Rank
1	30	38,76667	1163
2	30	22,23333	667

Test Statistics			
	U	Z	Prob>U
	698	3,66113	1,25553E-4

Null Hypothesis: $F(x) \leq G(y)$
 Alternative Hypothesis: $F(x) > G(y)$
 At the 0.05 level, the x's do significantly tends to be greater than the y's

Rycina 33. Przykładowe tabele wyników uzyskanych podczas statystycznej analizy mózdzku przy objętości 80% w programie OriginPro 8.0.

4.5.2. Indeks konformalności

Początkowo dawki dla narządów krytycznych miały być odczytana z histogramu kumulacyjnego DVH. Jednakże krzywe histogramowe, jak się okazało po wstępnej analizie, nie pozwoliły na porównanie dawek dla obu technik. Dlatego autorka opracowała nowy indeks pozwalający określić różnicę w dawkach w narządach krytycznych niesąsiadującym z PTV (wzór 2). Indeks (R_D) miał wartość różnicy średniej dawki dla danego narządu, odczytanej z histogramu kumulacyjnego, dla planu IMRT oraz 3D-CRT [55].

$$R_D = \frac{\sum_{i=1}^n \overline{D}_{IMRT}}{n} - \frac{\sum_{i=1}^n \overline{D}_{3D-CRT}}{n} \quad (\text{wzór 2})$$

gdzie:

R_D – indeks służący o porównywania planów wykonanych techniką 3D-CRT oraz IMRT,

\overline{D}_{IMRT} - wartość dawki średniej odczytanej z histogramu kumulacyjnego w kreślonych objętościach danego narządu w technice IMRT

\overline{D}_{3D-CRT} - wartość dawki średniej odczytanej z histogramu kumulacyjnego w kreślonych objętościach danego narządu w technice 3D-CRT,

n – określa liczbę objętości wziętych pod uwagę, np. $n = 4$, gdy wzięto pod uwagę 0 %, 30 %, 60 % i 90 %.

Tabela 4. Przykładowa tabela danych dla jednego pacjenta. Dawki zdeponowane w tarczycy. Dane obrazują sposób obliczenia indeksu R_D podczas analizy objętości danego narządu.

Objętość narządu [%]	Dawki [Gy]		\overline{D} [Gy]		R_D [Gy]
	IMRT	3D-CRT	IMRT	3D-CRT	
90	54,40	47,60	56,10	51,39	4,71
60	55,20	49,60			
30	56,20	50,70			
0	58,60	57,66			

Indeks utworzono dla każdego z analizowanych narządów.

5. Wyniki

5.1. Dawki otrzymane z badania pilotażowego

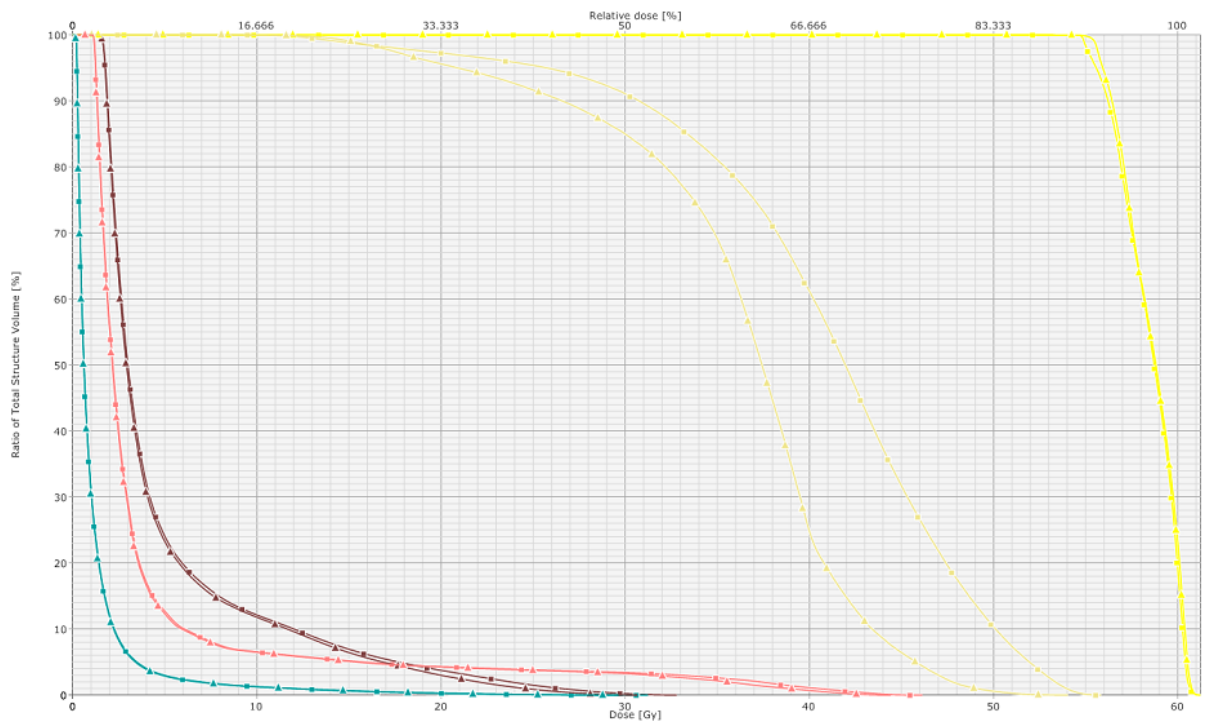
Badanie pilotażowe przeprowadzone dla trzech pacjentów pokazało tendencję absorpcji wyższej dawki w mózdzku oraz w całym mózgu w technice IMRT w porównaniu z 3D-CRT. Przeanalizowano otrzymane histogramy kumulacyjne dla każdego narządu oraz indeks R_D . Wyniki wartości indeksu R_D przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Wartości indeksu R_D otrzymane z analizy danych dla trzech pacjentów z badania pilotażowego świadczące o wyższej dawce w mózdzku dla wszystkich pacjentów dla techniki IMRT.

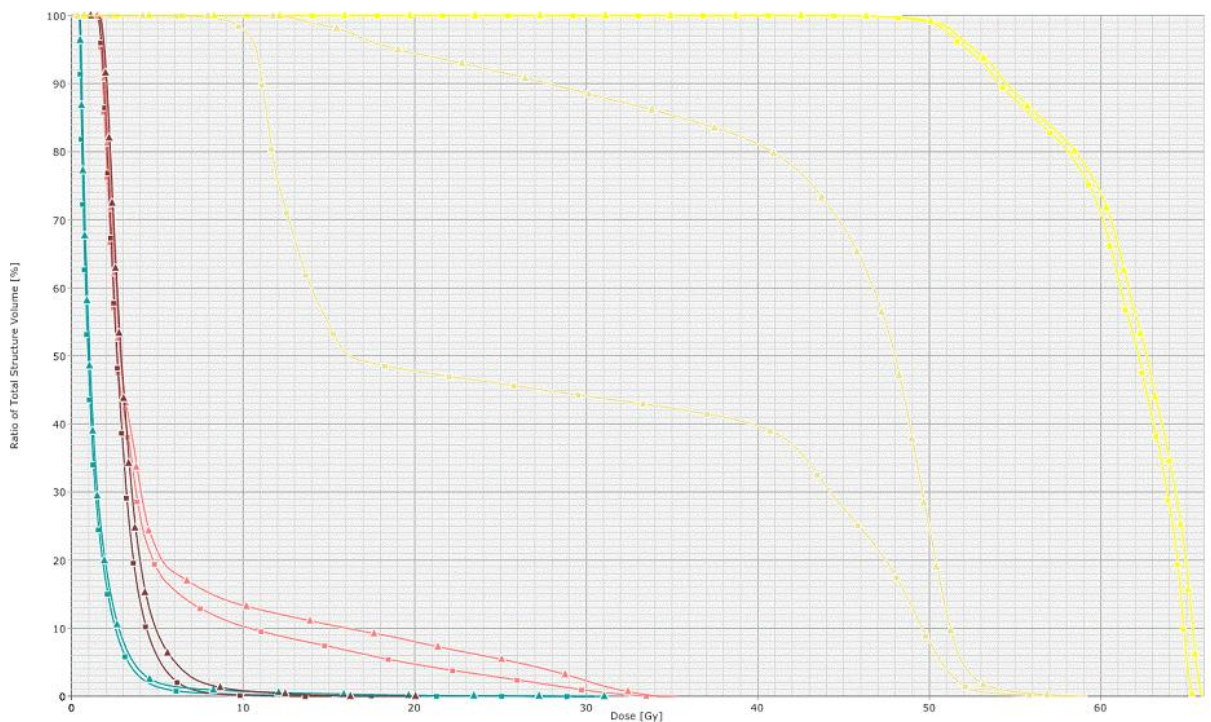
nr pacjenta	(R_D) [Gy]				
	mózdzek	tarczyca	Pień mózgu	żuchwa	mózg
1	12,01	-1,04	8,04	15,09	3,35
2	6,92	-2,39	-1,23	-1,97	-0,10
3	13,96	5,31	0,30	7,51	1,50

Zróznicowano dwie objętości PTV, w zależności od tego, która grupa regionalnych węzłów chłonnych powinna być objęta dawką terapeutyczną przy danym rozpoznaniu choroby u pacjenta. Następnie analizując histogramy kumulacyjne planów dla techniki IMRT dla mózgu, mózdzku, pnia mózgu i tarczycy nie odnotowano zauważalnej różnicy. Natomiast dla żuchwy, dawki były niższe przy objęciu obszaru z węzłami z grupy II i IV. Dla planów wykonanych techniką 3D-CRT zauważono, że dawki we wszystkich organach krytycznych były niższe przy uwzględnieniu, podczas wrysowania obszaru PTV, węzłów chłonnych z grupy II i IV (ryc.34).

1.



2.



Rycina 34. Różnica histogramów kumulacyjnych dla planu wykonanego techniką IMRT: 1 oraz techniką 3D-CRT: 2: Δ - plan wykonany na obszar tarczowy PTV1, \blacksquare - plan wykonany na obszar tarczowy PTV3, kolor żółty – tarczycza, kolor pomarańczowy – żuchwa, kolor brązowy – mózdzek, kolor różowy – pień mózgu, kolor niebieski – mózg.

5.2. Dawki w obszarze pozaterapeutycznym zmierzone detektorami termoluminescencyjnymi

5.2.1. Powtarzalność odpowiedzi detektorów TL

Selekcji zostało poddanych 100 detektorów termoluminescencyjnych. Wartości z trzech odczytów zostały poddane analizie statystycznej i na tej podstawie odrzucono wszystkie detektory, dla których wartość wariancji odczytu była wyższa niż 3%. Wybrano 76 detektorów, dla których wartości odczytów przedstawiono w tabeli 6. Wybrane w taki sposób detektory zachowywały się w powtarzalny sposób podczas każdej ekspozycji.

Tabela 6. Badanie powtarzalności detektorów TL. W tabeli przedstawiono detektory spełniające zadane kryterium-3% wariancji. M_1 , M_2 , M_3 - odczyt pomiaru 1,2,3. \bar{M} - średnia z odczytów pomiarów, SD- odchylenie standardowe, $\frac{SD}{\bar{M}} * 100\%$ - współczynnik zmienności.

l.p.	M_1	M_2	M_3	\bar{M}	SD	$\frac{SD}{\bar{M}} * 100\%$
1	13670000	13740000	13640000	13683333	51316,01	0,38
2	12890000	12770000	12730000	12796667	83266,64	0,65
3	14190000	13870000	13790000	13950000	211660,1	1,52
4	12740000	13030000	12850000	12873333	146401,3	1,14
5	14290000	13940000	13860000	14030000	228691,9	1,63
6	12930000	12560000	12520000	12670000	226053,1	1,78
7	14430000	14130000	14220000	14260000	153948	1,08
8	14250000	14050000	14180000	14160000	101488,9	0,72
9	14230000	13860000	13920000	14003333	198578,3	1,42
10	13850000	13820000	13580000	13750000	147986,5	1,08
11	13490000	13580000	13170000	13413333	215484	1,61
12	13690000	13390000	13280000	13453333	212210,6	1,58
13	14760000	14350000	14520000	14543333	205993,5	1,42
14	13620000	13550000	13470000	13546667	75055,53	0,55
15	13460000	13300000	13200000	13320000	131148,8	0,98
16	13760000	13570000	13560000	13630000	112694,3	0,83
17	14030000	13760000	13650000	13813333	195533,5	1,42
18	14730000	14630000	14290000	14550000	230651,3	1,59

l.p.	M₁	M₂	M₃	\bar{M}	SD	$\frac{SD}{\bar{M}} * 100\%$
19	14360000	14470000	14210000	14346667	130511,8	0,91
20	14140000	14110000	13780000	14010000	199749,8	1,43
21	14710000	14310000	14760000	14593333	246644,1	1,69
22	13970000	13840000	13770000	13860000	101488,9	0,73
23	14620000	14580000	14300000	14500000	174356	1,20
24	14110000	13730000	13670000	13836667	238607,1	1,72
25	13850000	13610000	13530000	13663333	166533,3	1,22
26	14410000	14100000	14230000	14246667	155670,6	1,09
27	14570000	14320000	14470000	14453333	125830,6	0,87
28	13650000	13490000	13660000	13600000	95393,92	0,70
29	14360000	14270000	14160000	14263333	100166,5	0,70
30	14960000	15060000	14830000	14950000	115325,6	0,77
31	14130000	13890000	13520000	13846667	307300,1	2,22
32	13550000	13490000	13230000	13423333	170098	1,27
33	13640000	13640000	13390000	13556667	144337,6	1,06
34	13570000	13430000	13420000	13473333	83864,97	0,62
35	13810000	13780000	13660000	13750000	79372,54	0,58
36	13440000	13070000	13140000	13216667	196553,6	1,49
37	13650000	13270000	13540000	13486667	195533,5	1,45
38	13540000	13330000	13510000	13460000	113578,2	0,84
39	13590000	13590000	13800000	13660000	121243,6	0,89
40	13820000	13770000	13760000	13783333	32145,5	0,23
41	14450000	14360000	14090000	14300000	187349,9	1,31
42	13280000	13300000	13170000	13250000	70000	0,53
43	13300000	13420000	13410000	13376667	66583,28	0,50
44	14140000	13780000	13760000	13893333	213853,5	1,54
45	13040000	13050000	12680000	12923333	210792,2	1,63
46	13770000	13470000	13660000	13633333	151767,4	1,11
47	13820000	13580000	13750000	13716667	123423,4	0,90

l.p.	M₁	M₂	M₃	\bar{M}	SD	$\frac{SD}{\bar{M}} * 100\%$
48	13600000	13410000	13740000	13583333	165630,1	1,22
49	13800000	13790000	13970000	13853333	101159,9	0,73
50	13140000	13040000	13090000	13090000	50000	0,38
51	13510000	13520000	13190000	13406667	187705,4	1,40
52	14110000	14100000	13980000	14063333	72341,78	0,51
53	14210000	14350000	14510000	14356667	150111,1	1,05
54	13250000	13340000	13200000	13263333	70945,99	0,53
55	13760000	13520000	13520000	13600000	138564,1	1,02
56	13380000	13290000	13310000	13326667	47258,16	0,35
57	13810000	13640000	13860000	13770000	115325,6	0,84
58	14230000	14200000	14480000	14303333	153731,4	1,07
59	14040000	14020000	14110000	14056667	47258,16	0,34
60	13960000	14060000	13990000	14003333	51316,01	0,37
61	13980000	13830000	13580000	13796667	202072,6	1,46
62	14410000	14550000	14560000	14506667	83864,97	0,58
63	14150000	14190000	14320000	14220000	88881,94	0,63
64	14170000	14170000	14130000	14156667	23094,01	0,16
65	14330000	14390000	14370000	14363333	30550,5	0,21
66	13340000	13570000	13490000	13466667	116761,9	0,87
67	14130000	14040000	14270000	14146667	115902,3	0,82
68	14010000	14230000	14390000	14210000	190787,8	1,34
69	13380000	13480000	13580000	13480000	100000	0,74
70	14080000	14250000	14180000	14170000	85440,04	0,60
71	13990000	14260000	13960000	14070000	165227,1	1,17
72	13640000	14120000	14040000	13933333	257164	1,85
73	13990000	14250000	14030000	14090000	140000	0,99
74	13700000	13860000	13830000	13796667	85049,01	0,62
75	14010000	14300000	14270000	14193333	159478,3	1,12
76	13500000	13530000	13600000	13543333	51316,01	0,38

5.2.2. Kalibracja detektorów TL

Wyselekcjonowane detektory TL przygotowano do kolejnego pomiaru poprzez poddanie ich procesowi anilacji przedekspozycyjnej w piecu PTW-FREIBURG przez pierwszą godzinę w temperaturze 400⁰C a przez kolejne dwie godziny w 100⁰C. Następnie w systemie planowania obliczono, jaką liczbę jednostek monitorowych należy podać na aparacie terapeutycznym, aby dawka w detektorach umieszczonych w fantomie RW3 na głębokości 20 mm wynosiła odpowiednio: 0,1 Gy; 0,2 Gy; 0,25 Gy; 0,5 Gy; 1,0 Gy; 1,25 Gy; 1,5 Gy; 2,0Gy; 2,5 Gy; Tak napromienione detektory odczytano w czytniku po ok. 16 godzinach od napromienienia. Odczyt pomniejszono o wartość tła (tab.7).

Tabela 7. Dane kalibracji detektorów TL. \bar{M} – średnia wartość odczytów przy danej dawce (odczyt 1 i 2), \bar{M} – średnia z odczytów 1 i 2.

Dawka[Gy]	0,1	0,2	0,25	0,5	1	1,25	1,5	2	2,5
\bar{M}_1	646289,4	1571362	1575030	3221473	6681698	8290465	11443612	13569607	21396981
\bar{M}_2	653738,2	1181416	1539218	3586468	6340384	8708471	10001324	14194922	16135297
\bar{M}	650013,8	1376389	1557124	3403970	6511041	8499468	10722468	13882265	18766139

Zależność odczytu sygnału detektora TL od dawki była liniowa w szerokim zakresie dawek używanych w radioterapii. Z tego powodu krzywą kalibracji odpowiedzi detektorów TL (\bar{M}) w funkcji dawki i liniowość wskazań dawkomierzy w zakresie od 0,1 do 2,5 Gy oceniono metodą regresji liniowej (ryc.35). Obliczenia przeprowadzono w programie Microsoft Excel. Otrzymano równanie prostej (wzór 3 i 4) przy współczynniku determinacji $R^2 = 0,9948$.

$$\bar{M} = 7 \cdot 10^6 \cdot D \Rightarrow \quad (\text{wzór 3})$$

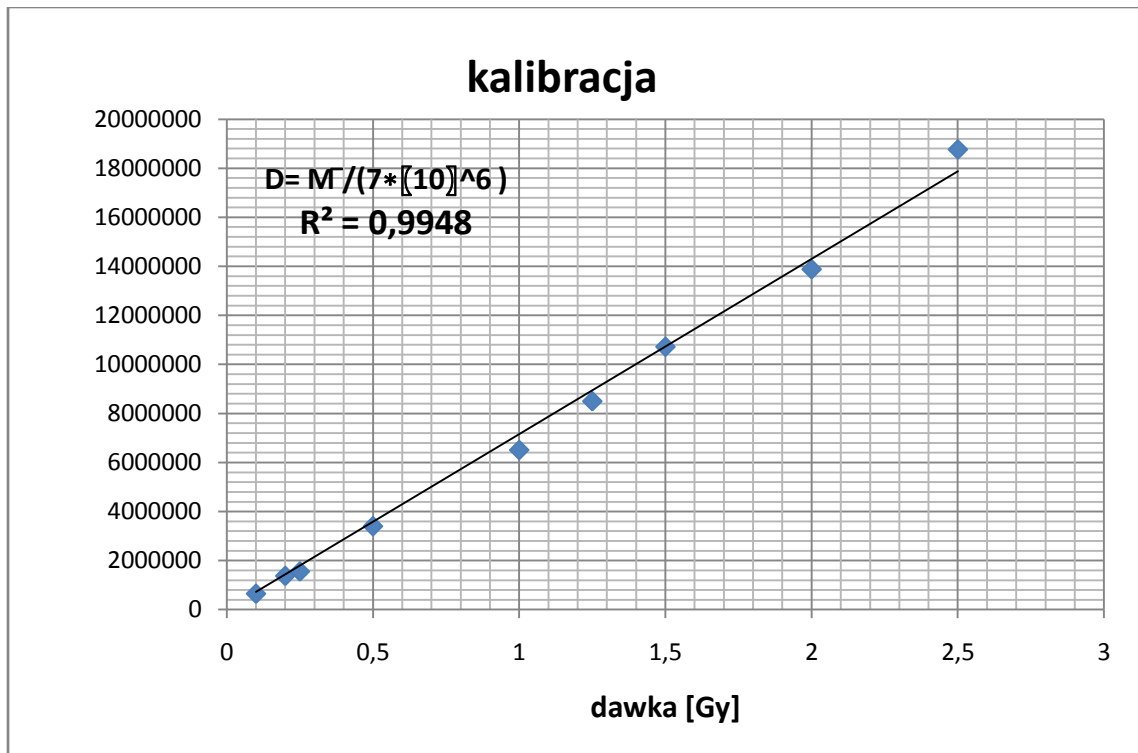
$$D = \frac{\bar{M}}{7 \cdot 10^6} \quad (\text{wzór 4})$$

gdzie:

\bar{M} - średnia wartość odczytów przy danej dawce

D –dawka [Gy]

Stąd upraszczając, aby wyznaczyć dawkę z odczytu danego detektora TL, należało wartość pomiaru \bar{M} podzielić przez $7 * 10^6$.



Rycina 35. Wykres przedstawia sposób wyznaczenia indeksu liniowości: zależność dawki od średniej wartości pomiarowej.

5.2.4. Dawki zmierzone detektorami termoluminescencyjnymi w fantomie antropomorficznym

Wykalibrowanymi detektorami zmierzono dawki w fantomie antropomorficznym. Losowo, z grupy 30 pacjentów, wybrano trzech i zrealizowano na aparacie terapeutycznym plan wykonany dla techniki IMRT oraz dla 3D-CRT. Pacjenci ci różnili się umiejscowieniem guza (PTV) oraz narządów krytycznych. Jednak w fantomie nie było możliwości zmiany ułożenia i kształtu narządów krytycznych. Stąd ograniczono się do wykonania planów leczenia dla fantomu zakładając różne położenie guza (PTV) jak dla 3 wylosowanych pacjentów.

W tabelach od 7 do 12 zebrano dawki zmierzone detektorami z umiejscowieniem guza jak dla 3 pacjentów oraz analizę dawek z planów wykonanych techniką IMRT oraz 3D-CRT.

Tabela 7. Wyliczona dawka w jednej frakcji dla danego detektora (znajdującego się w miejscu danego narządu) napromienionego techniką 3D-CRT oraz IMRT dla pacjenta 1. \bar{M}_{3D-CRT} - wartość średnia pomiaru dla danego detektora napromienionego planem 3D-CRT, \bar{M}_{IMRT} - wartość średnia pomiaru dla danego detektora napromienionego planem IMRT, $D_{M3D-CRT}$ 1fr – dawka z pomiaru 3DCRT w jednej frakcji wyrażona w Gy, D_{MIMRT} 1fr - dawka z pomiaru IMRT w jednej frakcji wyrażona w Gy, (R_{DM}) w 1 fr.- różnica dawek w planach IMRT oraz 3D-CRT w jednej frakcji wyrażona w Gy. Każdy narząd został kolejno ponumerowany, zgodnie z punktem pomiarowym w fantomie tkankopodobnym.

Pacjent 1, dawki w 1 frakcji					
Narząd	\bar{M}_{3D-CRT}	$D_{M3D-CRT}$ [Gy]	\bar{M}_{IMRT}	D_{MIMRT} [Gy]	(R_{DM}) [Gy]
Mózg_1	173418	0,025	206688	0,030	0,005
Mózg_2	156618	0,022	191188	0,027	0,005
Mózg_3	163518	0,023	194888	0,028	0,004
Mózg_4	179118	0,026	210788	0,030	0,005
Mózg_5	174318	0,025	215288	0,031	0,006
Mózdzek_1	291418	0,042	278288	0,040	-0,002
Mózdzek_2	258318	0,037	285688	0,041	0,004
Mózdzek_3	690618	0,099	439288	0,063	-0,036
Mózdzek_4	521118	0,074	427288	0,061	-0,013
Pień_1	527218	0,075	446388	0,064	-0,012
Pień_2	496518	0,071	436688	0,062	-0,009
Pień_3	7536318	1,077	1052688	0,150	-0,926
Żuchwa_1	4372318	0,625	6190688	0,884	0,260
Żuchwa_2	5660318	0,809	1,1E+07	1,554	0,746
Żuchwa_3	9702318	1,386	1,3E+07	1,869	0,482
Żuchwa_4	9391318	1,342	1,3E+07	1,863	0,521
Żuchwa_5	2647318	0,378	1,3E+07	1,820	1,442

Żuchwa_6	2639318	0,377	1,3E+07	1,794	1,417
Tarczyca_1	1E+07	1,484	1,3E+07	1,857	0,373
Tarczyca_2	1E+07	1,464	1,4E+07	1,944	0,480
Tarczyca_3	9076318	1,297	1,2E+07	1,729	0,432
Tarczyca_4	9360318	1,337	1,3E+07	1,833	0,496
Tarczyca_5	7340318	1,049	1,3E+07	1,791	0,743
Tarczyca_6	6988000	0,998	1,2E+07	1,746	0,747

Tabela 8. Dawka całkowita dla pacjenta 1 pochodząca z planu IMRT oraz 3D-CRT dla każdego detektora TL umieszczonego w miejscu danego narządu w fantomie antropomorficznym. $D_{M(CaI3D-CRT)}$ – całkowita dawka zmierzona z planu wykonanego techniką 3D-CRT, $D_{M(CaIIMRT)}$ - całkowita dawka zmierzona z planu IMRT, $D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}$ – różnica dawek z planu IMRT i 3D-CRT, $\frac{D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}}{D_{M(CaIIMRT)}} * 100\%$ – względna różnica procentowa. Każdy narząd został kolejno ponumerowany, zgodnie z punktem pomiarowym w fantomie tkankopodobnym.

Pacjent 1, dawka całkowita				
narząd	$D_{M(CaI3DCRT)}$	$D_{M(CaIIMRT)}$	$D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}$	$\frac{D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}}{D_{M(CaIIMRT)}} * 100\%$
Mózg_1	0,74	0,89	0,14	16,10
Mózg_2	0,67	0,82	0,15	18,08
Mózg_3	0,70	0,84	0,13	16,10
Mózg_4	0,77	0,90	0,14	15,02
Mózg_5	0,75	0,92	0,18	19,03
Móżdżek_1	1,11	1,22	0,12	9,58
Móżdżek_2	2,23	1,83	-0,40	-21,96
Móżdżek_3	2,26	1,91	-0,35	-18,11
Móżdżek_4	2,13	1,87	-0,26	-13,70
Pień_1	1,25	1,19	-0,06	-4,72
Pień_2	2,96	1,88	-1,08	-57,21
Pień_3	32,30	4,51	-27,79	-615,91
Żuchwa_1	18,74	26,53	7,79	29,37
Żuchwa_2	24,26	46,63	22,37	47,97

Żuchwa_3	41,58	56,06	14,47	25,82
Żuchwa_4	40,25	55,88	15,64	27,98
Żuchwa_5	11,35	54,60	43,25	79,22
Żuchwa_6	11,31	53,83	42,52	78,99
Tarczyca_1	44,53	55,71	11,19	20,08
Tarczyca_2	43,93	58,33	14,40	24,69
Tarczyca_3	38,90	51,86	12,96	24,99
Tarczyca_4	40,12	54,98	14,87	27,04
Tarczyca_5	31,46	53,74	22,28	41,46
Tarczyca_6	29,95	52,37	22,42	42,81

Tabela 9. Wyliczona dawka w jednej frakcji dla danego detektora (znajdującego się w miejscu danego narządu) napromienionego techniką 3D-CRT oraz IMRT dla pacjenta 1. \bar{M}_{3D-CRT} - wartość średnia pomiaru dla danego detektora napromienionego planem 3D-CRT, \bar{M}_{IMRT} - wartość średnia pomiaru dla danego detektora napromienionego planem IMRT, $D_{M3D-CRT}$ 1fr – dawka z pomiaru 3DCRT w jednej frakcji wyrażona w Gy, D_{MIMRT} 1fr - dawka z pomiaru IMRT w jednej frakcji wyrażona w Gy, (R_{DM}) w 1 fr.- różnica dawek w planach IMRT oraz 3D-CRT w jednej frakcji wyrażona w Gy. Każdy narząd został kolejno ponumerowany, zgodnie z punktem pomiarowym w fantomie tkankopodobnym.

Pacjent 2, dawki w 1 frakcji					
narząd	\bar{M}_{3DCRT}	D_{M3D-CR} [Gy]	\bar{M}_{IMRT}	D_{MIMRT} [Gy]	(R_{DM}) Gy
Mózg_1	74827,9	0,011	145284	0,021	0,010
Mózg_2	65867,9	0,009	137184	0,020	0,010
Mózg_3	72247,9	0,010	134684	0,019	0,009
Mózg_4	80767,9	0,012	144884	0,021	0,009
Mózg_5	77117,9	0,011	145084	0,021	0,010
Móździek_1	106118	0,015	220684	0,032	0,016
Móździek_2	154518	0,022	372284	0,053	0,031
Móździek_3	168018	0,024	383684	0,055	0,031
Móździek_4	157218	0,022	359784	0,051	0,029
Pień_1	117518	0,017	204184	0,029	0,012
Pień_2	165518	0,024	332384	0,047	0,024
Pień_3	306818	0,044	725184	0,104	0,060
Żuchwa_1	402118	0,057	1242484	0,177	0,120

Żuchwa_2	446718	0,064	3390484	0,484	0,421
Żuchwa_3	2416318	0,345	1,2E+07	1,714	1,369
Żuchwa_4	2417318	0,345	1,3E+07	1,816	1,470
Żuchwa_5	2034318	0,291	1E+07	1,458	1,168
Żuchwa_6	2021318	0,289	8348484	1,193	0,904
Tarczycyca_1	7977318	1,140	1E+07	1,460	0,320
Tarczycyca_2	7948318	1,135	1,4E+07	1,978	0,843
Tarczycyca_3	7712318	1,102	1,3E+07	1,890	0,788
Tarczycyca_4	7752318	1,107	1,4E+07	1,970	0,862
Tarczycyca_5	6371318	0,910	1,1E+07	1,566	0,655
Tarczycyca_6	6831318	0,976	1,1E+07	1,554	0,578

Tabela 10. Dawka całkowita dla pacjenta 1 pochodząca z planu IMRT oraz 3D-CRT dla każdego detektora TL umieszczonego w miejscu danego narządu w fantomie antropomorficznym. $D_{M(CaI3D-CRT)}$ – całkowita dawka zmierzona z planu wykonanego techniką 3D-CRT, $D_{M(CaIIMRT)}$ - całkowita dawka zmierzona z planu IMRT, $D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}$ – różnica dawek z planu IMRT i 3D-CRT, $\frac{D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}}{D_{M(CaIIMRT)}} * 100\%$ – względna różnica procentowa. Każdy narząd został kolejno ponumerowany, zgodnie z punktem pomiarowym w fantomie tkankopodobnym.

Pacjent 2, dawka całkowita				
narząd	$D_{M(CaI3D-CRT)}$	$D_{M(CaIIMRT)}$	$D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}$	$\frac{D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}}{D_{M(CaIIMRT)}} * 100\%$
Mózg_1	0,32	0,62	0,30	48,50
Mózg_2	0,28	0,59	0,31	51,99
Mózg_3	0,31	0,58	0,27	46,36
Mózg_4	0,35	0,62	0,27	44,25
Mózg_5	0,33	0,62	0,29	46,85
Mózdzek_1	0,45	0,95	0,49	51,91
Mózdzek_2	0,66	1,60	0,93	58,49
Mózdzek_3	0,72	1,64	0,92	56,21
Mózdzek_4	0,67	1,54	0,87	56,30
Pień_1	0,50	0,88	0,37	42,45
Pień_2	0,71	1,42	0,72	50,20
Pień_3	1,31	3,11	1,79	57,69
Żuchwa_1	1,72	5,32	3,60	67,64

Żuchwa_2	1,91	14,53	12,62	86,82
Żuchwa_3	10,36	51,43	41,07	79,86
Żuchwa_4	10,36	54,47	44,11	80,98
Żuchwa_5	8,72	43,75	35,04	80,07
Żuchwa_6	8,66	35,78	27,12	75,79
Tarczyca_1	34,19	43,80	9,61	21,94
Tarczyca_2	34,06	59,35	25,29	42,61
Tarczyca_3	33,05	56,70	23,64	41,70
Tarczyca_4	33,22	59,10	25,87	43,78
Tarczyca_5	27,31	46,97	19,66	41,86
Tarczyca_6	29,28	46,63	17,35	37,21

Tabela 11. Wyliczona dawka w jednej frakcji dla danego detektora (znajdującego się w miejscu danego narządu) napromienionego techniką 3D-CRT oraz IMRT dla pacjenta 1. \bar{M}_{3D-CRT} - wartość średnia pomiaru dla danego detektora napromienionego planem 3D-CRT, \bar{M}_{IMRT} - wartość średnia pomiaru dla danego detektora napromienionego planem IMRT, $D_{M3D-CRT}$ 1fr - dawka z pomiaru 3DCRT w jednej frakcji wyrażona w Gy, D_{MIMRT} 1fr - dawka z pomiaru IMRT w jednej frakcji wyrażona w Gy, (R_{DM}) w 1 fr.- różnica dawek w planach IMRT oraz 3D-CRT w jednej frakcji wyrażona w Gy. Każdy narząd został kolejno ponumerowany, zgodnie z punktem pomiarowym w fantomie tkankopodobnym.

Pacjent 3, dawki w 1 frakcji					
narząd	\bar{M}_{3D-CRT}	$D_{M3D-CRT}$ [Gy]	\bar{M}_{IMRT}	D_{MIMRT} [Gy]	(R_{DM}) [Gy]
Mózg_1	140118	0,020	195693	0,028	0,008
Mózg_2	123018	0,018	178393	0,025	0,008
Mózg_3	135018	0,019	174093	0,025	0,006
Mózg_4	140418	0,020	183093	0,026	0,006
Mózg_5	147718	0,021	189193	0,027	0,006
Mózdzek_1	203818	0,029	270193	0,039	0,009
Mózdzek_2	316318	0,045	416993	0,060	0,014
Mózdzek_3	325018	0,046	415793	0,059	0,013
Mózdzek_4	276718	0,040	404793	0,058	0,018
Pień_1	191918	0,027	284693	0,041	0,013
Pień_2	350318	0,050	428793	0,061	0,011
Pień_3	701218	0,100	1070693	0,153	0,053
Żuchwa_1	4943318	0,706	1,1E+07	1,624	0,918
Żuchwa_2	5377318	0,768	1,1E+07	1,514	0,746
Żuchwa_3	9323318	1,332	1,1E+07	1,529	0,197
Żuchwa_4	9752318	1,393	1,2E+07	1,666	0,272

Żuchwa_5	2893318	0,413	8415693	1,202	0,789
Żuchwa_6	3423318	0,489	9231693	1,319	0,830
Tarczyca_1	1,3E+07	1,830	1,3E+07	1,913	0,083
Tarczyca_2	1,3E+07	1,917	1,4E+07	1,957	0,040
Tarczyca_3	1,2E+07	1,726	9589693	1,370	-0,356
Tarczyca_4	1,2E+07	1,707	1,3E+07	1,827	0,120
Tarczyca_5	9589318	1,370	9519693	1,360	-0,010
Tarczyca_6	9881318	1,412	1,1E+07	1,584	0,173

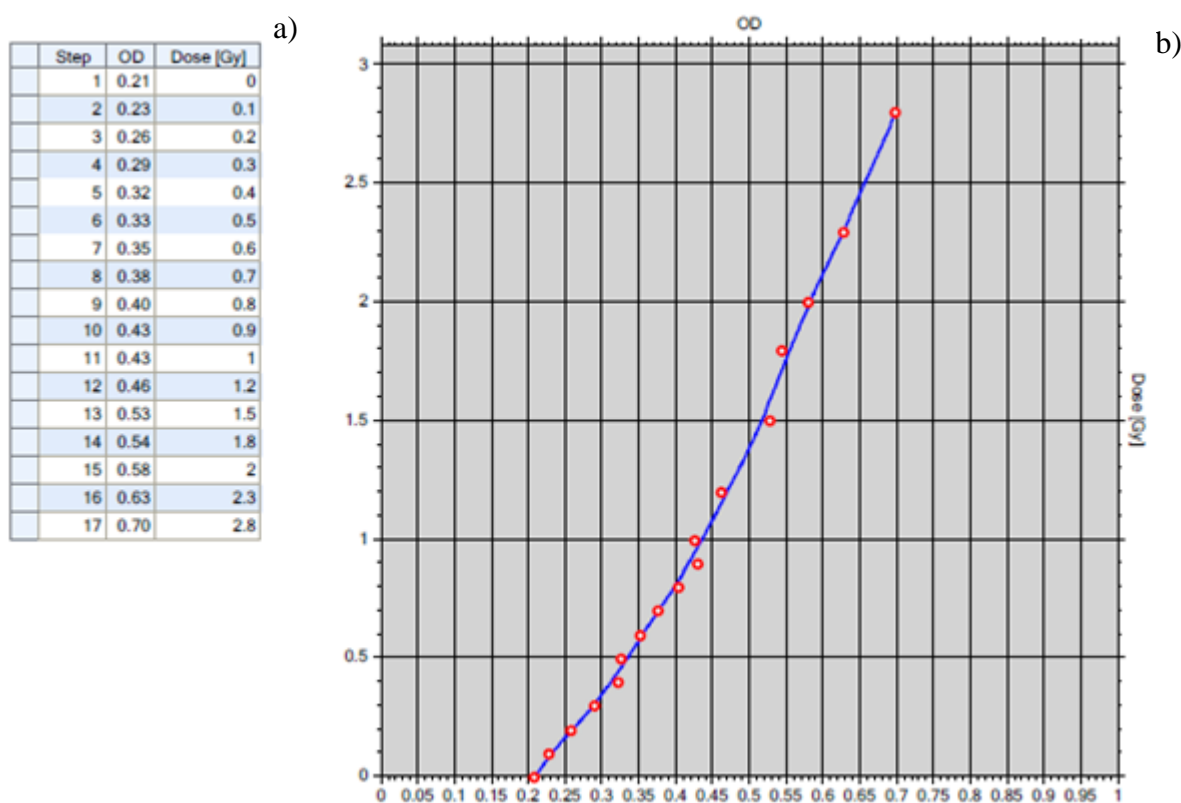
Tabela 12. Dawka całkowita dla pacjenta 1 pochodząca z planu IMRT oraz 3D-CRT dla każdego detektora TL umieszczonego w miejscu danego narządu w fantomie antropomorficznym. $D_{M(CaI3D-CRT)}$ – całkowita dawka zmierzona z planu wykonanego techniką 3D-CRT, $D_{M(CaIIMRT)}$ - całkowita dawka zmierzona z planu IMRT, $D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}$ – różnica dawek z planu IMRT i 3D-CRT, $\frac{D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}}{D_{M(CaIIMRT)}} * 100\%$ – względna różnica procentowa. Każdy narząd został kolejno ponumerowany, zgodnie z punktem pomiarowym w fantomie tkankopodobnym.

Pacjent 3, dawka całkowita				
narząd	$D_{M(CaI3D-CRT)}$	$D_{M(CaIIMRT)}$	$D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}$	$\frac{D_{M(CaIIMRT)} - D_{M(CaI3D-CRT)}}{D_{M(CaIIMRT)}} * 100\%$
Mózg_1	0,60	0,84	0,24	28,40
Mózg_2	0,53	0,76	0,24	31,04
Mózg_3	0,58	0,75	0,17	22,44
Mózg_4	0,60	0,78	0,18	23,31
Mózg_5	0,63	0,81	0,18	21,92
Mózdżek_1	0,87	1,16	0,28	24,57
Mózdżek_2	1,36	1,79	0,43	24,14
Mózdżek_3	1,39	1,78	0,39	21,83
Mózdżek_4	1,19	1,73	0,55	31,64
Pień_1	0,82	1,22	0,40	32,59
Pień_2	1,50	1,84	0,34	18,30
Pień_3	3,01	4,59	1,58	34,51
Żuchwa_1	21,19	48,73	27,54	56,52
Żuchwa_2	23,05	45,43	22,38	49,27
Żuchwa_3	39,96	45,86	5,90	12,86
Żuchwa_4	41,80	49,97	8,17	16,36
Żuchwa_5	12,40	36,07	23,67	65,62
Żuchwa_6	14,67	39,56	24,89	62,92

Tarczyca_1	54,90	57,38	2,49	4,33
Tarczyca_2	57,51	58,71	1,20	2,05
Tarczyca_3	51,77	41,10	-10,67	-25,96
Tarczyca_4	51,21	54,81	3,60	6,57
Tarczyca_5	41,10	40,80	-0,30	-0,73
Tarczyca_6	42,35	47,53	5,18	10,90

5.2.5. Dawki zmierzone filmami typu gafchromick

Każdy film przed napromienieniem został wykalibrowany. Rycina 35 przedstawia wartości z danymi kalibracyjnymi (dawka przy odpowiedniej wartości zaczernienia filmu) oraz krzywą kalibracji filmu.



Rycina 35 a) tabela przedstawiająca dane kalibracyjne filmu, tzn. dawkę [Gy] jaką napromieniony był film i OD-zaczernienie filmu przy danej dawce. b) Wykres przedstawia zależność zaczernienia filmu od dawki, krzywa kalibracji.

Dawkę w danym narzędziu wyznaczono na podstawie iloczynu liczby pikseli w obrysie danego narządu i średniej dawki w tym obrysie. Dane te zostały uzyskane z programu OmniPro po przeskanowaniu filmu. Wartości te zostały przedstawione w tabeli 13 dla techniki IMRT oraz w tabeli 14 dla techniki 3D-CRT.

Tabela 13. Dawki zmierzone filmem EBT-2 dla danych narządów napromienione techniką IMRT. D_{Σ} - dawka średnia w Grejach, SD – odchylenie standardowe.

Dawki dla IMRT				
nr filmu	narząd	liczba pikseli	D_{Σ} [Gy]	SD
1	mózg	50040	0,01	0,09
2	mózg	98335	0,01	0,12
3	mózg	115125	0,03	0,15
4	móżdżek	29928	0,09	0,26
4	pień	2640	0,14	0,50
5	móżdżek	25466	0,19	0,23
5	pień	1640	0,17	0,29
6	żuchwa	22352	0,69	0,38
7a	żuchwa	14560	1,34	0,55
7b		14664	1,40	0,54
7c		4368	0,65	0,50
	suma	33592	3,38	
8	żuchwa	17670	0,94	0,45
9	tarczyca	12802	1,44	0,63
10	tarczyca	10878	1,58	0,60

Tabela 14. Dawki zmierzone filmem EBT-2 dla danych narządów napromienione techniką 3D-CRT. D_{Σ} - dawka średnia w Grejach, SD – odchylenie standardowe.

Dawka dla 3D-CRT				
nr filmu	narząd	liczba pikseli	D_{Σ} [Gy]	SD
1	mózg	46240	0,01	0,06
2	mózg	104427	0,02	0,12
3	mózg	124440	0,01	0,14
4	móżdżek	32915	0,06	0,33

4	pień	1764	0,13	0,49
5	mózdzek	25164	0,12	0,31
5	pień	1224	0,17	0,27
6	żuchwa	22440	0,34	0,32
7a	żuchwa	13160	0,93	0,60
7a		15840	1,05	0,62
7b		4070	0,37	0,53
	suma	33070	2,35	
8	żuchwa	18430	0,60	0,44
9	tarczyca	15580	1,70	0,70
10	tarczyca	12300	1,66	0,66

W tabeli 15 przedstawiono średnie dawki dla danego narządu odczytane z planu wykonanego techniką 3D-CRT oraz IMRT dla 30 frakcji, jak również różnicę tych dawek.

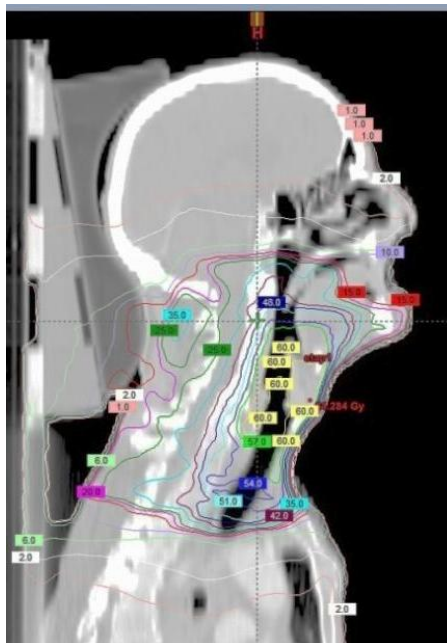
Tabela 15. Średnie dawki wyrażone w Gy, zmierzone filmem EDR-2 dla danego narządu i ich różnica.

narząd	DAWKA 3DCRT [Gy]	DAWKA IMRT [Gy]	DAWKA (IMRT-3DCRT) [Gy]
mózg	0,36	0,57	0,21
mózdzek	2,61	4,17	1,56
pień	4,35	4,47	0,12
żuchwa	39,15	59,31	20,16
tarczyca	50,49	45,06	-5,43

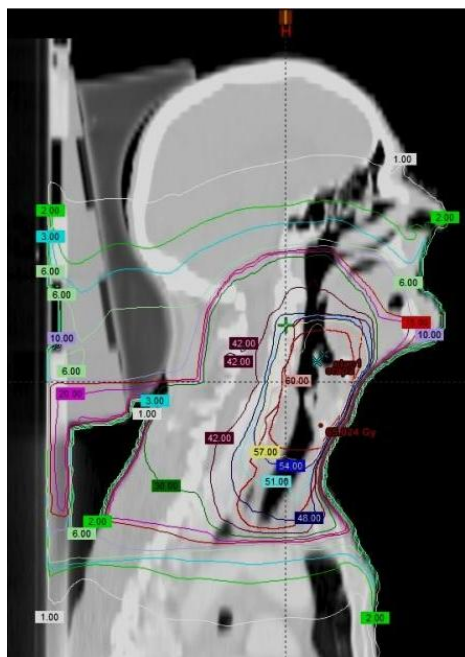
5.3. Porównanie dawek w narządach krytycznych dla planów IMRT oraz 3D-CRT

Dla wszystkich pacjentów z badanej grupy wygenerowano w systemie planowania histogram kumulacyjny dla techniki IMRT oraz 3D-CRT. Stwierdzono, że sama analiza krzywych histogramowych dla organów krytycznych jest niewystarczająca, aby móc porównać rozkład dawek dla obu technik. Na rycinie 37 i 38 przedstawiono widok rozkładu izodoz z planu leczenia

wykonanego techniką IMRT i 3D-CRT. Na tej podstawie również nie można porównać dawek w objętych badaniem narządach.



Rycina 37. Przykładowy rozkład izodoz w planie wykonanym techniką IMRT. Objęcie mózgu izodozami o niskich wartościach.



Rycina 38. Przykładowy rozkład izodoz w planie wykonanym techniką 3D-CRT.

Dlatego do oceny dawek zastosowano indeks R_D opracowany przez autorkę i opisany w rozdziale 4.5.2.

Obliczone wartości indeksu R_D wskazywały, że tylko dla mózdzku wartości indeksu (R_D) miały ten sam trend, tzn. były dodatnie, co wskazuje na fakt, że dawka dla techniki 3D-CRT była niższa w całej grupie. Wartość indeksu była w przedziale od 0,87 Gy do 21,19 Gy. Indeks dla mózgu był bliski 0, co świadczy o zbliżonej wartości dawki dla obydwu technik. Dla pozostałych narządów indeks ten przybierał zmienne wartości, w zależności od anatomii pacjenta.

Tabela 16. Indeks (R_D) - dla danego narządu w grupie 30 pacjentów.

nr pacjenta	(R_D) [Gy]				
	mózdzek	tarczyca	Pień mózgu	żuchwa	mózg
1	0,92	0,13	-0,28	2,26	-1,16
2	5,45	-0,13	-2,69	4,50	-0,47
3	21,19	0,11	19,32	-5,53	7,57
4	5,45	-0,73	1,87	4,06	1,55
5	8,27	9,14	1,37	-8,85	0,74
6	7,69	-2,09	1,30	10,88	1,37
7	13,96	5,31	0,30	7,51	1,50
8	7,94	0,89	1,24	5,31	1,41
9	5,61	-0,99	-1,32	5,93	0,45
10	7,50	2,63	-0,60	6,11	1,64
11	5,07	-1,48	-2,96	5,59	-0,25
12	12,01	-1,04	8,04	15,09	3,35
13	1,93	-0,71	-3,14	7,01	-0,90
14	4,62	-1,06	-0,57	6,07	0,55
15	9,02	-2,17	1,82	7,79	0,32
16	1,82	-0,13	-2,11	2,11	0,17
17	9,02	-0,01	-1,88	10,61	1,07
18	7,31	-0,26	0,44	1,58	1,37
19	5,48	1,43	0,48	-4,58	0,48
20	9,84	-2,10	4,27	-0,17	2,13
21	3,37	2,28	-5,09	-13,99	-2,62
22	11,49	-2,53	1,84	0,75	1,75
23	12,70	-0,37	1,69	3,94	1,55

24	0,87	-0,89	-1,73	3,54	-1,09
25	9,75	14,47	9,50	1,82	2,59
26	7,23	-2,84	1,54	8,80	1,47
27	6,92	-2,39	-1,23	-1,97	-0,10
28	4,29	-2,53	-0,10	0,75	0,55
29	5,24	-0,79	-0,92	3,61	0,60
30	10,21	4,71	-1,06	-1,26	2,03

Otrzymawszy wartości indeksu R_D poddano dokładniejszej analizie rozkład dawki w danym narządzie. Nie rozpatrywano już każdego pacjenta indywidualnie, tylko podzielono organ na poszczególne podobjętości (R_n) i dla nich odczytano maksymalne dawki z histogramu kumulacyjnego. Różnica dawek średnich dla danego narządu w planie wykonanym techniką IMRT i 3D-CRT stanowiła wartość indeksu R_D .

W tabelach od 17 do 21 przedstawiono wartość średniej dawki dla techniki IMRT oraz 3D-CRT w każdym z analizowanych narządów, wartość indeksu R_D oraz wartość p statystycznego, nieparametrycznego testu sumy rang U Mann – Whitney.

Mózdzek został podzielony na 10 podobjętości, od dawki maksymalnej do 90% objętości, co 10%. Statystyczna analiza mózdzku testem sumy rang U Mann-Whitney przy poziomie istotności 0,05 określiła, iż dla wszystkich rozpatrywanych objętości był widoczny istotny statystycznie trend, że wartości dawek w technice IMRT były wyższe niż w 3D-CRT.

Tabela 17. Wartości średniej dawki dla techniki IMRT i 3DCRT dla wszystkich pacjentów przy danej objętości mózdzku. p – wartość p wyznaczona dla nieparametrycznego testu sumy rang U Mann-Whitney.

Mózdzek				
Objętość [%]	$\overline{D_{IMRT}}$ [Gy]	$\overline{D_{3D-CRT}}$ [Gy]	(R_D) [Gy]	p
90	4,02	2,36	1,66	0,0011
80	5,50	2,82	2,68	$1,2 \cdot 10^{-4}$
70	7,27	3,37	3,90	$3,1 \cdot 10^{-4}$
60	9,26	3,82	5,45	$4,3 \cdot 10^{-6}$

50	11,70	4,52	7,18	$1,0 \cdot 10^{-6}$
40	14,74	5,35	9,39	$2,9 \cdot 10^{-7}$
30	18,61	7,20	11,41	$1,8 \cdot 10^{-7}$
20	23,33	9,75	13,58	$6,3 \cdot 10^{-8}$
10	29,70	14,97	14,72	$1,5 \cdot 10^{-7}$
0	45,40	35,58	9,83	$9,5 \cdot 10^{-5}$

Tarczycę podzieloną na 4 podobjętości, od 0% do 90%, w kroku co 30%. Test U Mann-Whitney dla tarczycy wykazał, że tylko dla objętości 90%, wartość dawki w planie IMRT była wyższa niż w 3D-CRT ($p=0,011$), natomiast dla pozostałych test przy istotności 0,05 nie wykazał tendencji wyższej dawki w technice IMRT.

Tabela 18. Wartości średniej dawki dla techniki IMRT i 3DCRT dla wszystkich pacjentów przy danej objętości tarczycy. p – wartość p wyznaczona dla nieparametrycznego testu sumy rang U Mann-Whitney.

Tarczyca				
Objętość [%]	\overline{D}_{IMRT} [Gy]	\overline{D}_{3D-CRT} [Gy]	(R_D) [Gy]	p
90	54,59	52,04	2,55	0,0105
60	56,13	55,23	0,90	0,0978
30	57,64	58,14	-0,50	0,9084
0	61,48	62,32	-0,83	0,9992

Pień mózgu, podobnie jak tarczycę, podzielono na 4 podobjętości, od dawki maksymalnej do 90% objętości tarczycy, w kroku co 30%. Statystyczna analiza wykazała, że dla żadnej z objętości nie odnotowano trendu wskazującego, iż wartości dawek w technice IMRT były wyższe od dawek z 3D-CRT.

Tabela 19. Wartości średniej dawki dla techniki IMRT i 3DCRT dla wszystkich pacjentów przy danej objętości pnia mózgu. p – wartość p wyznaczona dla nieparametrycznego testu sumy rang U Mann-Whitney.

Pień mózgu				
Objętość [%]	\overline{D}_{IMRT} [Gy]	\overline{D}_{3D-CRT} [Gy]	(R_D) [Gy]	p
90	2,51	1,78	0,72	0,5177
60	3,60	2,70	0,90	0,5442
30	6,49	5,10	1,39	0,3258
0	34,73	33,83	0,90	0,5500

Analiza statystyczna podobieństwa 4 obszarów żuchwy (0%, 30%, 60% i 90%), wykazała, że dla 90% i 60% wartości dawek w technice IMRT były wyższe niż w 3D-CRT, przy zachowaniu statystycznej istotności (p=0,009 i p=0,009).

Tabela 20. Wartości średniej dawki dla techniki IMRT i 3DCRT dla wszystkich pacjentów przy danej objętości żuchwy. p – wartość p wyznaczona dla nieparametrycznego testu sumy rang U Mann-Whitney.

Żuchwa				
Objętość [%]	\overline{D}_{IMRT} [Gy]	\overline{D}_{3D-CRT} [Gy]	(R_D) [Gy]	p
90	21,24	17,78	3,46	0,0095
60	38,55	28,60	9,96	0,0094
30	46,06	45,08	0,98	0,5265
0	57,88	60,38	-2,50	0,9987

Mózg, podobnie jak mózdzek, podzielono na 10 podobieństw, od objętości 0% do 90%, co 10%. Tylko dla objętości 0% i 10% wyznaczono istotny statystycznie trend większej dawki w technice IMRT niż w 3D-CRT (p= 0,0005 i p= 0,0001).

Tabela 21. Wartości średniej dawki dla techniki IMRT i 3DCRT dla wszystkich pacjentów przy danej objętości mózgu. p – wartość p wyznaczona dla nieparametrycznego testu sumy rang U Mann-Whitney.

Mózg				
Objętość [%]	\overline{D}_{IMRT} [Gy]	\overline{D}_{3D-CRT} [Gy]	(R_D) [Gy]	p
90	0,39	0,54	-0,15	0,9965
80	0,52	0,65	-0,14	0,9835
70	0,64	0,76	-0,12	0,9700
60	0,80	0,88	-0,08	0,9313
50	1,04	1,02	0,02	0,6676
40	1,48	1,24	0,23	0,4614
30	2,01	1,54	0,47	0,1744
20	2,87	2,09	0,78	0,0681
10	6,28	3,55	2,74	0,00013
0	47,39	41,27	6,11	0,00048

6. Dyskusja

6.1. Różnice w dawkach w fantomie tkankopodobnym pomiędzy technikami 3D-CRT i IMRT

Analizie poddano dawki odczytane z pomiarów detektorami termoluminescencyjnymi i filmami typu gafchromick EBT-2 w fantomie tkankopodobnym trzech położeniach guza nowotworowego, które odpowiadały lokalizacji guza u trzech losowo wybranych pacjentów. Różnice w położeniu guza u tych chorych nie były duże, ponadto występowały różnice w położeniu narządów krytycznych. Jednak w fantomie nie można było zmienić położenia narządów krytycznych a jedynie inaczej wrysować PTV (guz). Oczywiście ograniczyło to możliwość weryfikacji pomiarowej. Dla tak zdefiniowanych trzech przypadków w fantomie przygotowano plany leczenia w technice IMRT oraz 3D-CRT oraz zgodnie z tymi planami napromieniono fantom. Stwierdzono, że tylko dla mózdzku, wartości dawki dla techniki IMRT były wyższe niż dla 3D-CRT. Szczegółowo przedyskutowano poniżej wyniki pomiarów dla każdego z narządów krytycznych.

Mózdzek

Tylko dla sytuacji klinicznej w fantomie odpowiadającej pierwszemu pacjentowi dawki w technice IMRT były w mózdzku niższe niż w 3D-CRT. Różnice w dawkach opisywane są tzw. względną różnicą procentową, która oznacza różnicę pomiędzy dawką w IMRT i 3D-CRT podzieloną przez dawkę w 3D-CRT i wyrażoną w procentach. A więc jeżeli różnica jest ujemna to dawka w IMRT jest mniejsza niż w 3D-CRT. W mózdzku umieszczono cztery punkty pomiarowe, w których względna różnica procentowa wyniosła -22%, -18,1% oraz -13,7%, a w jednym punkcie względna różnica procentowa wyniosła +9,6% (wyższa dawka IMRT). Analizując kolejnych pacjentów to dawka w IMRT była wyższa, dla pacjenta 2 średnio dla wszystkich punktów względna różnica procentowa wyniosła 55,7%, natomiast dla pacjenta 3 średnia względna różnica procentowa wyniosła 25,5%. A więc dawki dla IMRT były znacząco wyższe niż dla 3D-CRT.

Zmierzona dawka filmami typu gafchromick EBT-2 wskazywała również na wyższą dawkę dla techniki IMRT. Różnica tych dawek wynosiła 1,56 Gy (przeliczając dawkę dla całego leczenia, a więc 30 frakcji). Całkowita wartość dawki dla techniki 3D-CRT stanowi 63% dawki dla IMRT. Ponieważ mózdzek jest stosunkowo niewielkim organem liczba punktów pomiarowych, biorąc pod uwagę grubość warstwy fantomu antropomorficznego, była ograniczona tylko do dwóch filmów.

Analizując dawki w mózdzku należy wziąć pod uwagę odchylenie głowy pacjenta podczas radioterapii. W Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym im. Mikołaja Kopernika standardowa procedura ułożenia pacjenta przy radioterapii regionu głowy i szyi polega na podłożeniu pod głowę pacjenta podkładki odchylającej ją do tyłu (odchylenie jest również zależne od możliwości ruchowych pacjenta) w celu umożliwienia planowania wiązek terapeutycznych z przodu (głowica pod kątem ok. 0°) tak, aby nie przechodziły przez żuchwę. Z tego powodu również dla fantomu został wykonany i odpowiednio wymodelowany klin odchylający głowę fantomu do tyłu. Kąt tego odchylenia był średnim kątem, pod którym pacjenci odchylają głowę do tyłu. Różnica w odczytach dawek detektorami TL i dawkami odczytanymi z obliczonego planu leczenia, na pewno jest mocno powiązana z faktem, iż im mocniej głowa pacjenta odchylona jest do tyłu, tym wyższa dawka deponowana jest w mózdzku. Odchylenie głowy przez pacjenta nie jest zależne tylko od jego możliwości ruchowych, związanych z zabiegiem i ogólną kondycją, ale również od budowy anatomicznej. Są pacjenci, którzy mają bardzo krótką szyję i wtedy również lokalizacja PTV w stosunku do mózdzku, mózgu i tarczycy jest różna od przyjętego jako przeciętne. Tym bardziej otrzymane wyniki są wartościowe, bo pokazują na możliwość zmniejszenia dawki w mózdzku poprzez odpowiednie odchylenie głowy pacjenta.

Tarczyca

Odczyty detektorów termoluminescencyjnych w fantomie wskazały na niższe dawki dla techniki 3D-CRT niż IMRT. Dla sytuacji jak dla pacjenta nr 1 zaobserwowano tendencję wzrostu różnicy dawek wraz z oddalaniem się punktów pomiarowych od boostu. Względna różnica procentowa wynosiła maksymalnie 42,8%, minimalnie 20,1%. Podobnie dużą różnicę odnotowano dla sytuacji jak u pacjenta nr 2. Tak duża różnica może wynikać z faktu, iż w technice IMRT objętość PTV jest napromieniona bardziej jednorodną dawką niż w 3D-CRT, co mogło wpłynąć na podwyższenie dawki w tarczycy, która często znajduje się (choćby częściowo) w PTV. Natomiast pomiary wykonane dla pacjenta nr 3 wskazały dwie wartości niższej dawki z planu wykonanego techniką IMRT. Względna różnica procentowa w tych dwóch punktach wyniosła -26,0% oraz 0,73%. Druga wartość jest na tyle mała, że może być potraktowana nawet jako niepewności pomiarowa, jednakże pierwsza ewidentnie wskazuje na niższą dawkę z IMRT (różnica dawki sumarycznej: 10,67 Gy). Wynik ten może być uzależniona od anatomii pacjenta i faktu, że pacjenci po zabiegu operacyjnym

mają często częściowo usuniętą tarczycę, albo znacząco obniżoną. Bywa również, że tarczycy jest powiększona, ze względu na zmiany chorobowe i wtedy jej anatomia jest zupełnie inna, niż standardowa.

Z pomiaru przeprowadzonego filmami EBT-2 uzyskano, że odczyt dawki w tarczycy z planu wykonanego techniką IMRT był niższy niż z planu wykonanego techniką 3D-CRT. W dwóch punktach pomiarowych różnica wartości (w 1 frakcji) wyniosła 0,26 Gy (przy czym wartość odchylenia standardowego wyniosła około 40%) i 0,08 Gy (przy odchyleniu standardowym punktów ok. 39%). Całkowita różnica dawki w planie całkowitym (30 frakcji) wynosiła 5,43Gy.

Pień mózgu

Pomiar TLD dla sytuacji jak u pacjenta nr 1 wykazał wyższą dawkę zdeponowaną z planu wykonanego techniką 3D-CRT. Wynik jednego z punktów pomiarowych znacząco różnił się od pozostałych, prawdopodobnie jest to spowodowane uzyskaniem w tym konkretnym planie maksimum bądź punktowego podwyższenia dawki w obszarze pnia. Dla sytuacji jak u pacjenta nr 2 i 3 dawki te były wyższe dla techniki IMRT. Względna różnica procentowa dla sytuacji jak u pacjenta 2 była w przedziale od 42,4% do 57,7%, natomiast dla sytuacji jak u pacjenta 3 wartości te były niższe, w granicach od 18,3 % do 34,5%.

Ze względu na grubość warstw fantomu antropomorficznego, również dla pnia mózgu oznaczono tylko dwie płaszczyzny pomiarowe.

Pomiar filmami wskazał, iż dawka w IMRT była wyższa niż w 3D-CRT, przy niewielkiej różnicy dawki całkowitej (0,12 Gy).

Żuchwa

Dla sytuacji jak u trzech pacjentów, dla których przygotowano plany i wykonano pomiar na fantomie antropomorficznym, dawka odczytana z dozymetrów termoluminescencyjnych dla IMRT była wyższa w każdym punkcie pomiarowym. Analizując odczyty w poszczególnych punktach pomiarowych można zauważyć stopniowy wzrost dawki, jej utrzymanie na średnim poziomie i następnie spadek. Ta charakterystyczna zmienność odczytanej dawki może być spowodowana

kształtem PTV i jego bliskością położenia w stosunku do żuchwy. Oczywiście sama anatomia żuchwy jest znacząca.

Różnica całkowitej dawki, odczytana z pomiaru filmami EBT-2, wynosiła 20,16 Gy. Dawki dla techniki IMRT były wyższe niż dla techniki 3D-CRT.

Zmierzona wyższa dawka dla techniki IMRT może mieć swoje podłoże (podobnie jak dla mózdzku) leżące w anatomii pacjenta i sposobie jego układania na aparacie terapeutycznym. Istnieje możliwość, że przygotowany przeze mnie klin niewystarczająco (dla tych przypadków) odchylił do tyłu głowę fantomu, jednak jest to typowa sytuacja w praktyce klinicznej. Analiza planów leczenia w systemie planowania nie potwierdziła przejścia jakiegokolwiek pola terapeutycznego przez obszar żuchwy.

Mózg

Pomiary detektorami termoluminescencyjnymi wskazywały dla sytuacji jak u wszystkich trzech pacjentów wyższe dawki dla mózgu w technice IMRT. Jednakże ich względna różnica procentowa znajdowała się w granicy od 16,1% do 19,0% dla pacjenta nr 1, od 44,3% do 48,5% dla pacjenta nr 2 oraz od 21,9% do 31,0% dla pacjenta nr 3. Wartości względnej różnicy były zmienne w zależności od realizowanego planu leczenia, wrysowanego obszaru PTV, bądź anatomii pacjenta, dla którego był przygotowywany plan leczenia.

Wartości dawek otrzymanych z pomiaru filmami gafchromick również wskazały na wyższą dawkę dla techniki IMRT. Jednakże dawki odczytane z danych płaszczyzn pomiarowych są zbliżone do siebie, a nawet porównywalne w najbardziej oddalanej od PTV płaszczyźnie. Ze względu na znaczną różnicę w objętości i zwiększającą się odległość punktów pomiarowych od PTV, różnica dawek nie jest już tak znacząca jak w przypadku mózdzku, który znajduje się w objętości mózgu.

6.2. Różnice w dawkach dla grupy 30 pacjentów pomiędzy 3D-CRT i IMRT

Analiza opracowanego indeksu R_D wykazała dla grupy 30 pacjentów następujące zależności:

Mózdzek

Indeks R_D wskazywał, że dla wszystkich pacjentów dawka w technice IMRT była wyższa niż w 3D-CRT. Maksymalna wartość indeksu R_D wynosiła 21,19 Gy natomiast minimalna 0,87 Gy. Dodatnia wartość indeksu oznacza, że dawka dla IMRT jest wyższa niż dla 3D-CRT. Analiza dawek w podobjętościach mózdzku również dała ten sam rezultat, dawki odczytane z planu dla techniki IMRT były wyższe niż dla 3D-CRT. Zauważono, iż różnica dawek z obydwu planów znacząco rośnie wraz ze zmniejszaniem się objętości mózdzku.

Mózdzek leży daleko od PTV. Powód wyższej dawki w IMRT może być taki, że w planach wykonanych dla techniki 3D-CRT nie ma pól skierowanych pod kątem, w stronę głowy. Dawka pochodząca od tych pól ewidentnie podwyższa udział niskich dawek w okolicy mózdzku. Jednakże taka konfiguracja wiązek ma duży wpływ na uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki w obszarze PTV.

Tarczyca

Indeks R_D wykazał większą dawkę w technice 3D-CRT dla 20 z 30 analizowanych pacjentów. Wartość indeksu była w zakresie od 0,01 Gy do 2,53 Gy. Jednakże indeks R_D dla pozostałych pacjentów (gdzie dawka z planu dla IMRT była wyższa) wykazywał większe wartości, bo od 0,11 Gy do 14,47 Gy. Interesujący jest fakt, że rozpatrując 90% objętości tarczycy dawka maksymalna była wyższa z planu wykonanego dla techniki IMRT, natomiast dla pozostałych podobjętości wyższa była w 3D-CRT.

Pień mózgu

Z histogramu kumulacyjnego odczytano, że dla połowy pacjentów indeks R_D był dodatni, tzn. dawka w technice IMRT była wyższa niż w 3D-CRT. Maksymalna wartość R_D wynosiła 19,32 Gy, minimalna natomiast -0,1 Gy. Rozrzut pomiędzy wartościami był znaczący. Dla 15 pacjentów (50%) dawka dla IMRT była niższa. Dawki odczytane dla danej objętości pnia mózgu były wyższe w

planach wykonanych techniką IMRT, jednakże analiza statystyczna objętości pnia nie wykazała istotnego statystycznie trendu, iż wartości dawek w IMRT były wyższe niż 3D-CRT.

Żuchwa

W 23% pacjentów indeks R_D był ujemny tzn., że dawka w technice IMRT była niższa niż w technice 3D-CRT. Maksymalna wartość indeksu wynosiła 15,09 Gy natomiast minimalna -0,17 Gy. Z objętościowej analizy wywnioskowano, że wartości dawek były wyższe z planu wykonanego dla techniki IMRT tylko dla 90% objętości i 60% objętości żuchwy ($p=0,009$ i $p=0,009$). Na ten wynik na pewno ma wpływ ułożenie obszary PTV w stosunku do żuchwy. Jeżeli objętość PTV obejmowała część żuchwy wtedy dawka w IMRT była wyższa i ma to związek z ograniczeniami, jaki stosuje się w optymalizacji planów wykonanych techniką IMRT. Nie dopuszcza się do tego, by dawka w PTV była niższa niż 95% przepisanej dawki, a średnia dawka musi być równa 100% przypisanej dawki. W technice 3D-CRT dawka w obszarze PTV nie jest tak jednorodna jak w IMRT. W technice IMRT za pomocą tzw. optymalizatora (możliwość stosowania odpowiednich ograniczeń w procesie optymalizacji planu leczenia) oblicza się dawkę tak, aby nie powstawały przedawkowania, czyli wysokie dawki w małych objętościach w żuchwie.

Mózg

Wartość indeksu R_D wskazała, że tylko dla 23% (7 pacjentów) dawka w technice IMRT była niższa niż w 3D-CRT. Maksymalna wartość indeksu wynosiła 7,57 Gy natomiast minimalna -0,01 Gy. Różnice nie są duże i średnia indeksu R_D wnosila 0,99 Gy. Jednakże dawka zdeponowana w całym mózgu zależała mocno od podobjętości, którą rozpatrujemy. Tylko dla podobjętości w zakresie od 90% do 60% mózgu dawka średnia w planie wykonanym dla techniki IMRT była niższa niż w 3D-CRT. Natomiast dla pozostałych dawka w technice 3D-CRT była niższa. Różnica dawek rosła wraz ze zwiększaniem się dawki i zmniejszaniem się objętości. Statystycznie potwierdzono dla objętości 0% i 10% istotny trend wyższej dawki w planach wykonanych techniką IMRT niż w 3D-CRT ($p=0,0005$ i $p=0,0001$).

6.3. Porównanie wyników badań z wynikami publikowanymi w literaturze

Wyniki otrzymane przez autorkę są interesujące ze względu na fakt, że dawki w narządach krytycznych otrzymane przez pacjenta leczonego dwoma technikami są porównywalne. Wyjątek stanowi cała objętość mózgu, mózdzek i tarczyca. Badania nie wykazały zdecydowanej przewagi powszechnie stosowanej metody IMRT nad techniką 3D-CRT, ale nie było to celem badań. Celem badań było zbadanie dawek w niektórych narządach krytycznych dla obu technik. Ogromną zaletą techniki IMRT jest możliwość uzyskania jednorodnej i wysokiej dawki w PTV i znaczącego obniżenia dawek w tych narządach krytycznych, które poddaje się automatycznej optymalizacji. Należy także wziąć pod uwagę, że dane dotyczące IMRT i jego toksyczności, ze względu na fakt, iż jest to stosunkowo młoda technika, a czas wystąpienia późnych efektów popromiennych jest dość długi, są jeszcze niepełne.

Przegląd

literatury wykazał, iż obserwuje się zdecydowanie lepszy rozkład dawki w obszarze PTV dla planów wykonanych dla techniki IMRT, nie tylko w lokalizacji głowy i szyi, ale również prostaty, raka jamy nosowo-gardłowej i każdej innej lokalizacji guza, gdzie albo kształt guza jest nierównomierny, albo anatomia pacjenta wykazuje duże różnice grubości i kształtu obszaru poddawanego radioterapii [23,25,34,51]. Uzyskanie jednolitego rozkładu dawki techniką konformalną 3D jest w tych lokalizacjach bardzo trudne i wymaga od osoby planującej dużego zaangażowania, wiedzy i doświadczenia. W trudnych przypadkach w technice 3D-CRT zazwyczaj używa się dużej liczby wiązek dopromieniających, co wydłuża czas napromieniania, zmniejsza prawdopodobieństwo stabilnego ułożenia pacjenta i nieprzemieszczania się guza podczas napromieniania.

Badania

przeprowadzone przez Chean i współpracowników nad nowotworem splotu barkowego w porównaniu technik 3D-CRT i IMRT wykazały, że jest znacząca różnica pokrycia targetu dawką terapeutyczną przy zastosowaniu techniki IMRT [59]. Longobardi z współpracownikami również wykazali, że rozkład dawki w PTV dla techniki IMRT jest bardziej jednorodny niż w 3D-CRT, przy równoczesnym zmniejszeniu dawki średniej i/lub dawki maksymalnej w narządach krytycznych. Odnotowano, że średnia dawka w śliniankach w IMRT była niższa o 13,5 Gy w porównaniu do 3D-CRT [34]. Jednakże wiele prac wskazuje na to, iż mimo korzyści jaką daje IMRT z powodu jednorodnej dawki w PTV i obniżenia dawek w narządach krytycznych położonych blisko PTV, to w organach oddalonych od PTV dawka w technice IMRT jest wyższa niż w 3D-CRT [2,3,51, 59, 32]. Nutting i współpracownicy w swojej pracy opisali problemy z napromienianiem tarczycy. Ze swoich badań otrzymali wyniki, które świadczą o tym, że w technice 3D-CRT redukuje się udział wysokiej

dawki w tkankach normalnych, ale bez uzyskania dobrego pokrycia dawką terapeutyczną obszaru PTV i nie udaje się ograniczyć napromieniowania rdzenia kręgowego [50]. Natomiast wyniki pracy zespołu MargieHunt, poświęconej zbadaniu 23 osób z nowotworem nosogardła, świadczą o mniejszych dawkach w tkankach normalnych oraz bardziej jednorodnej dawce w targecie dla techniki IMRT. Maksimum dawki w rdzeniu kręgowym wyniosło 44Gy w technice 3D-CRT i 34,5Gy w IMRT, w żuchwie dawka była o 10% niższa w technice IMRT niż w 3D-CRT [19]. Różnice w uzyskanych wynikach mogą być spowodowane różną anatomią pacjentów, różnicą w obrysowaniu narządów i w ustawianiu ograniczników, punktów dawki w danej objętości przy optymalizacji IMRT. Zespół Davida Rosenthala uzyskał ciekawe wyniki i jako pierwsi przeanalizowali toksyczność promieniowania w technice 3D-CRT oraz IMRT w tkankach zdrowych, bądź narządach krytycznych. Zaobserwowali takie efekty jak: zapalenie śluzówki jamy gębowej, wypadanie włosów z tylnej części głowy, ból głowy, nudności i wymioty tylko podczas zastosowania leczenia techniką IMRT [59]. Nie negują oni lepszego rozkładu dawki w IMRT dla targetu, jednakże kładą duży nacisk na odpowiedni dobór narządów/organów, na które optymalizuje się plan wykonany techniką IMRT i odpowiednie wartości ograniczników dawki podczas optymalizacji, ponieważ ma to kluczowe znaczenie w otrzymywanych dawkach przez pacjenta. Ling odnotował, że przy tangencjalnym ułożeniu pól w planach IMRT mogą występować powikłania skórne i duże znaczenie ma sposób wykonania planu [33]. W planach wykonanych w Wojewódzkim Szpitalu Specjalistycznym imienia M. Kopernika w Łodzi zawsze fizyk dodatkowo konturuje tylną część głowy, (aby zapobiec wypadaniu włosów) oraz przednią część głowy w okolicach żuchwy (by uniknąć problemów związanych z zapaleniem śluzówek, przedawkowaniami w kościach, prowadzących do złamań, bądź wypadania zębów). Inni autorzy publikują, iż poprzez zastosowanie techniki IMRT można obniżyć relatywną dawkę w śliniankach, dzięki czemu u pacjentów, (ale nie u wszystkich) nie występuje xerostomia (suchość w ustach) [4,7,25].

W

2010 roku ukazał się Raport ICRU 83, który zebrał dotychczasową wiedzę na temat przygotowywania pacjenta, wrysowywania obszarów i przeprowadzenia optymalizacji przy stosowaniu IMRT [20]. Jednakże, w mojej opinii, nie poświęca on wystarczająco dużo miejsca organom krytycznym, szczególnie oddalonym od PTV. Autorzy podpowiadają, jak przeprowadzić proces optymalizacji (dodawanie odpowiednich marginesów PRV (ang. *Planning organ-at-riskvolume*) dla takich narządów jak np. rdzeń kręgowy, płuca, ślinianki, aby odpowiednio obniżyć dawkę do dawek, przy których nie obserwuje się zmian w funkcjonowaniu lub narządowych. Nikt jednak nie podaje jak wykonać plan leczenia, aby obniżyć dawkę w zdrowych tkankach do takiego poziomu, aby obniżyć prawdopodobieństwo indukcji wtórnego nowotworu. Przy stosowaniu techniki

IMRT nie ma możliwości obniżenia dawki w całym ciele. Nie zmienimy natury promieniowania fotonowego i dlatego, aby uzyskać maksymalnie jednorodny rozkład dawki w PTV stosując technikę IMRT musi być udział niskich dawek w ciele pacjenta (nie tylko w tak zwanych organach krytycznych), co może prowadzić do powstawania oddalonych w czasie efektów, które obecnie nie są badane.

Maria Wideł i współpracownicy stwierdzili, że wraz z rozwojem nowoczesnych technik, których celem jest obniżenie dawki w tkankach zdrowych, rośnie zagrożenie niepożądanymi efektami (m.in. ryzyko wtórnych nowotworów), wynikającymi ze stanu radionadwrażliwości i prawdopodobnego efektu sąsiedztwa, zwłaszcza, że przy tych technikach napromieniania większe objętości prawidłowych tkanek są ekspozowane na mniejsze dawki. Efekt radionadwrażliwości HRS zmniejszałby korzyści terapeutyczne wynikające z leczenia nowotworów intensywnie modulowaną dawką w porównaniu z terapią 3D-CRT [17,29,57]. Jednakże brak jest pełnych opracowań klinicznych dotyczących zjawiska radionadwrażliwości (HRS).

Natomiast Brenner z zespołem zauważyli, w swojej pracy nad indukcją nowotworów wtórnych w raku prostaty, pojawienie się raka płuca. Płuca są narządem relatywnie odległym od miejsca napromieniowania guza pierwotnego, a dawka promieniowania w płucach oszacowana była na ~0,6 Gy [1]. Autorzy fakt ten tłumaczą występowaniem efektu sąsiedztwa indukowanym przez cząsteczki sygnalizacyjne, potencjalnie mutagenne i kancerogenne generowane przez napromieniowane komórki, aczkolwiek uważają, iż podłoże genetyczne, czynniki środowiskowe i styl życia u tych chorych może też mieć znaczący udział. Możliwe jest jednak, iż prozyciowe sygnały wysyłane przez letalnie uszkodzone komórki, jak te obserwowane przez Mackonisa i wsp. [37] mogą zwiększać szanse przeżycia innych, mniej uszkodzonych komórek guza w obrębie pola napromienienia i mogą stanowić ryzyko powstania wznowy miejscowej.

Również grupa Jerzy'ego Ruben'a, zwróciła uwagę na udział niskich dawek. Zespół ten zmierzył wyższą wartość całkowitej dawki dla techniki IMRT, pochodzącą od promieniowania rozproszonego. Promieniowanie rozproszone podwyższało udział niskich dawek w odległych tkankach poprzez podwyższenie transmisji dawki przez listki (ang. *headleakage*) oraz na skutek rozproszenia promieniowania pochodzącego od kolimatora (ang. *collimators scatter*) i pacjenta (ang. *patientscatter*). W IMRT pacjent otrzymał większy procent dawki pochodzącej z rozproszenia wygenerowanego przez osłony akceleratora (ang. *machinescatter*), rozproszenie pochodzące od pacjenta było dominujące tylko w odległości 10 cm od brzegu pola, natomiast dla 3D-CRT w odległości 30 cm. Udział promieniowania rozproszonego pochodzącego od układu kolimującego akceleratora w IMRT

wyniósł 65% natomiast dla 3D-CRT tylko 30%. Relatywny udział różnych komponentów rozproszenia w dużym stopniu zależał od wielkości pola terapeutycznego, energii wiązki, liczby jednostek monitorowych i głębokości pomiaru. Autorzy zwracali również uwagę, że rozproszenie od kolimatora i transmisja przez listki w dużym stopniu zależy od rodzaju użytkowanego aparatu terapeutycznego [60]. Opracowania Followilla i wsp. [9] w oparciu o wyliczenia równoważnej dawki na całe ciało podanej techniką IMRT wysokoenergetycznego promieniowania generowanego przez obecne akceleratory terapeutyczne, wskazują, że w porównaniu z konwencjonalną radioterapią, ryzyko wtórnych nowotworów litych znacznie wzrasta. Wzrost ten jest zależny od energii promieniowania X i wynosi 1% dla fotonów 6 MV, 4,5% dla fotonów 18 MV i 8,4% dla 25 MV w porównaniu z 0,4%, 1,6% i 3% odpowiednio dla tychże samych energii promieniowania X podanego w sposób konwencjonalny. Z opracowania tego wynika, że np. ryzyko powstawania białaczek przy IMRT jest większe niż dla 3D-CRT.

Jack Fowler, jeden z czołowych autorytetów w dziedzinie radiobiologii doświadczalnej i klinicznej, porównał mechanizmy postępu w radioterapii do gry w zamkniętym kręgu (*la ronde*), w którym fascynujące partnerstwo nauki z medycyną niezmiennie od lat prowadzi do znaczących odkryć, ale również i rozczarowań [10,35]. Rozczarowania powodują powrót do punktu wyjścia, zaniechanie niektórych kierunków badań, aby po latach wznówić je, dysponując szerszą wiedzą o mechanizmach i efektach klinicznych odpowiedzi guza nowotworowego i zdrowych tkanek na napromienianie. Ponieważ obecnie mamy otwarty dostęp do wyrafinowanych technologii leczenia musimy ostrożnie podchodzić do nowinek i spokojnie ocenić, zweryfikować ich wady i zalety. Niestety niekiedy wywołują one w nas niczym nieuzasadniony optymizm i bezgraniczne zaufanie. Kolejna pułapka polega na tym, że nawet najbardziej precyzyjny fizyczny rozkład dawek promieniowania uzyskany w systemie planowania leczenia, przy zastosowaniu najnowszych algorytmów obliczeniowych, nie w pełni pokrywa się z rozkładem dawek biologicznych (tzw. ang. *double-trouble*). Zlekceważenie tego faktu może prowadzić do bardzo poważnych konsekwencji, pod postacią ciężkich powikłań w wyniku podania zbyt wysokiej dawki na tkanki zdrowe i/lub niewyleczenia w wyniku podania zbyt niskiej dawki w obszarze nowotworu. Aby technika IMRT przyniosła nam same korzyści musimy stosować ją świadomie i wiedzieć, jakie zabiegi wykonać, aby mankamenty tej techniki wykorzystać dla dobra pacjenta.

Na podstawie przeprowadzonych badań nie jesteśmy w stanie jednoznacznie powiedzieć, która z metod jest lepsza, ale nie to było celem badań opisanych w rozprawie doktorskiej.

Natomiast możemy zauważyć, że stosując metodę modulacji natężenia (IMRT) w radioterapii raka rejonu głowy i szyi musimy zwracać bardzo dużą uwagę na układ wiązek i na parametry optymalizacji. Mimo, że uzyskujemy bez porównania lepszy rozkład dawki w PTV, narządy krytyczne oddalone od niego, które często nie są brane pod uwagę podczas optymalizacji, otrzymują wyższe dawki niż w planach wykonanych dla techniki 3D-CRT.

7. Wnioski

Wniosek ogólny

Zastosowanie techniki IMRT może w niektórych przypadkach prowadzić do absorpcji wyższej dawki w mózdzku w porównaniu z 3D-CRT. Przy czym należy dodać, że w pracy nie analizowano znaczenia klinicznego tej różnicy.

Wnioski szczegółowe

1. Badanie pilotażowe wykazało, iż jest zauważalna tendencja wyższej dawki w mózdzku oraz w mózgu w technice IMRT. W badaniu pilotażowym wzięto również pod uwagę różne objętości przez PTV regionalnych węzłów chłonnych. Dla techniki 3D-CRT zauważono, że dawki we wszystkich organach krytycznych są niższe przy uwzględnieniu, podczas rysowania PTV, węzłów chłonnych z grupy II i IV. W IMRT dla mózgu, mózdzku, pnia mózgu czy tarczycy nie odnotowano zauważalnej różnicy dawek, w zależności od tego które grupy węzłów chłonnych objęte były obszarem PTV. Natomiast dla żuchwy, dawki były niższe przy objęciu obszaru z węzłami z grupy II i IV.
- 2a. Pomiar wykonany detektorami termoluminescencyjnymi w fantomie tkankopodobnym wykazały, że dawka w mózgu i mózdzku (dla dwóch z trzech analizowanych przypadków) jest wyższa przy napromienianiu techniką IMRT. Podobny efekt zaobserwowano dla tarczycy i żuchwy. Tylko pień mózgu otrzymał niższą dawkę podczas napromieniania techniką IMRT niż 3D-CRT.
- 2b. Dawka zmierzona filmami typu gafchromick EBT-2 była wyższa w technice IMRT niż 3D-CRT dla: mózdzku, mózgu i żuchwy. Pomiar wskazał wyższą dawkę w IMRT dla pnia mózgu (niewielka różnica dawki) i wyższą zmierzoną dawkę w technice 3D-CRT dla tarczycy.
3. W grupie 30 pacjentów wykazano, że dla mózdzku dawka w technice IMRT była wyższa niż w 3D-CRT. Wyższe dawki otrzymane w technice IMRT również odnotowano dla mózgu i żuchwy, lecz przewaga liczby pacjentów z wyższą dawką w technice IMRT nie była tak jednoznaczna jak przy mózdzku. Niższe dawki w technice IMRT odnotowano jedynie dla tarczycy. Pień mózgu z obydwu rodzajów technik otrzymywał zbliżone dawki promieniowania.

Streszczenie

Okolo 6% wszystkich występujących przypadków zachorowań na nowotwory na świecie to nowotwory głowy i szyi. Rutynowo u chorych na raka narządów głowy i szyi we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego stosuje się leczenie chirurgiczne i radioterapię. W radioterapii regionu głowy i szyi musimy wziąć pod uwagę wiele narządów krytycznych ulokowanych blisko guza nowotworowego, które też otrzymają pewną dawkę. Analizując plan leczenia powinno się zbadać również dawki w narządach krytycznych znajdujących się w dalszej odległości od guza nowotworowego. Obecnie najczęściej stosowaną techniką jest radioterapia z modulowanym natężeniem (IMRT), ale w niektórych przypadkach stosuje się starszą technikę radioterapii konformalnej 3D-CRT. Zastosowanie techniki IMRT pozwala uzyskać bardziej konformalną dawkę w obszarze PTV, ale uważa się, iż w porównaniu z techniką 3D-CRT może prowadzić do akumulacji większych niż w 3D-CRT dawek w narządach krytycznych odległych od guza.

CEL. Celem pracy było zbadanie różnic w dawkach poza obszarem terapeutycznym pomiędzy dwoma alternatywnymi technikami: radioterapii z modulowanym natężeniem (IMRT) i radioterapii konformalnej (3D-CRT) u chorych na nowotwory rejonu głowy i szyi. Zdefiniowano cele szczegółowe: 1) Wykonanie badania pilotażowego; tj. porównanie dawek dla techniki IMRT i 3D-CRT dla 3 pacjentów. 2) Porównanie dawek zmierzonych w obszarze pozaterapeutycznym przy użyciu fantomu antropomorficznego, układ pól standardowych dla techniki IMRT oraz 3D-CRT detektorami termoluminescencyjnymi TLD i filmami typu gafchromick EBT-2. 3) Wyznaczenie dawek w narządach znajdujących się poza obszarem terapeutycznym (PTV) dla grupy 30 chorych leczonych techniką IMRT oraz dla hipotetycznych planów leczenia tych chorych przy pomocy techniki 3D-CRT.

MATERIAŁ I METODA. Z analizowanej grupy pacjentów wybrano losowo trzech chorych, dla których przeprowadzono badanie pilotażowe obliczając rozkłady dawek dla techniki IMRT i 3D-CRT. Następnie zmierzono w fantomie antropomorficznym dawki w tarczycy, pniu mózgu, mózdzku, mózgu i żuchwie za pomocą dozymetrów termoluminescencyjnych TLD100 oraz filmów radiochromatycznych EBT-2. Fantom antropomorficzny został odpowiednio zmodyfikowany poprzez wykonanie klina symulującego ułożenie pacjenta w trakcie radioterapii. W następnym etapie zwalidowano wyniki uzyskane dla fantomu przeprowadzając badanie prospektywne badanie na grupie 30 pacjentów z rozpoznaniem raka krtani, którzy przebyli zabieg operacyjny usunięcia krtani i limfadenektomii w stopniu zaawansowania $pT_{3-4}pN_{0-1}$. Dla tej grupy chorych napromienianych techniką IMRT wykonano dodatkowo plan leczenia dla techniki 3D-CRT. Pacjentom została przepisana dawka 54 Gy frakcjonowana po 1,8 Gy na obszar węzłów chłonnych obustronnych

(PTV1), co odpowiada dawce biologicznej 50 Gy przy frakcjonowaniu po 2 Gy. Natomiast na obszar boostu (PTV2), obszar łoży po krtani, dawka ta wynosiła 60 Gy przy frakcjonowaniu po 2 Gy dziennie. Pacjenci otrzymywali 30 frakcji, przez 5 dni w tygodniu. W symulowanej technice 3D-CRT przepisana dawka obejmowała w pierwszym etapie PTV1 i wynosiła 50 Gy, frakcjonowanie po 2 Gy dziennie, natomiast obszar PTV2 w drugim etapie otrzymał dawkę 10 Gy, co sumarycznie dawało 60 Gy przy frakcjonowaniu po 2 Gy dziennie w obszarze boostu. Leczenie odbywało się w okresie od września 2009 roku do stycznia 2012 roku w Zakładzie Radioterapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika w Łodzi.

WYNIKI. Dla większości pacjentów obliczone dawki w organach krytycznych dla IMRT były niższe bądź porównywalne z 3D-CRT. Tylko dla mózdzku i mózgu dawki w 3D-CRT były niższe niż w IMRT. Dla mózdzku maksymalna wartość indeksu R_D wynosiła 21,19 Gy natomiast minimalna 0,87 Gy. Analiza dawek w podobjętościach mózdzku również dała ten sam rezultat, dawki odczytane z planu dla techniki IMRT były wyższe niż dla 3D-CRT. Dla mózgu wartość indeksu R_D wskazała, że tylko dla 23% (7 pacjentów) dawka w technice IMRT była niższa niż w 3D-CRT. Maksymalna wartość indeksu wynosiła 7,57 Gy natomiast minimalna -0,01 Gy. Różnice nie są duże i średnia indeksu R_D wynosiła 0,99 Gy. Dla podobjętości w zakresie od 90% do 60% mózgu dawka średnia w planie wykonanym dla techniki IMRT była niższa niż w 3D-CRT. Natomiast dla pozostałych dawka w technice 3D-CRT była niższa. Różnica dawek rosła wraz ze zwiększaniem się dawki i zmniejszaniem się objętości. Statystycznie potwierdzono dla objętości 0% i 10% istotny trend wyższej dawki w planach wykonanych techniką IMRT niż w 3D-CRT ($p=0,0005$ i $p=0,0001$). Dawki zmierzone dozymetrami termoluminescencyjnymi w mózdzku u 2 pacjentów były wyższe w IMRT niż w 3D-CRT (średnia względna różnica procentowa wyniosła 55,7% i 25,5%). Dawka zmierzona filmami typu gafchromick EBT-2 była również wyższa IMRT (różnica wynosiła 1,56 Gy, przeliczając dawkę w 30 frakcjach). Odczyty detektorów termoluminescencyjnych dla tarczycy wskazały na niższe dawki dla techniki 3D-CRT niż IMRT (względna różnica procentowa wynosiła maksymalnie 42,81%, minimalnie 20,08%); podobnie w pomiarach filmami EBT-2 uzyskano, dawki w tarczycy dla IMRT niższe niż dla 3D-CRT (całkowita różnica dawki dla 30 frakcji wynosiła 5,43 Gy). Dla pnia mózgu pomiary TLD wykazały wyższą dawkę dla IMRT niż dla 3D-CRT o od 18,3% do 57,7%. Pomiar filmami wskazał, iż dawka w IMRT była wyższa niż w 3D-CRT, przy niewielkiej różnicy dawki (0,12 Gy). W obszarze żuchwy wszystkich pacjentów dawka odczytana dozymetrami

termoluminescencyjnymi w IMRT była wyższa niż w 3D-CRT w każdym punkcie pomiarowym o średnio 20,16 Gy.

WNIOSKI. Wniosek ogólny. Zastosowanie techniki IMRT może w niektórych przypadkach prowadzić do absorpcji wyższej dawki w mózdzku w porównaniu z techniką 3D-CRT. Przy czym, należy dodać, że w pracy nie analizowano znaczenia klinicznego tej różnicy. Wnioski szczegółowe:

1) Badanie pilotażowe wykazało, iż jest zauważalna tendencja wyższej dawki w mózdzku oraz w mózgu w technice IMRT. W badaniu pilotażowym wzięto również pod uwagę różne objętości przez PTV regionalnych węzłów chłonnych. Dla techniki 3D-CRT zauważono, że dawki we wszystkich organach krytycznych są niższe przy uwzględnieniu, podczas wrysowania PTV, węzłów chłonnych z grupy II i IV niż z grupy I i III. W IMRT dla mózgu, mózdzku, pnia mózgu czy tarczycy nie odnotowano zauważalnej różnicy dawek, bez względu na to, które grupy węzłów chłonnych objęte były obszarem PTV. Natomiast dla żuchwy, dawki były niższe przy objęciu obszaru z węzłami z grupy II i IV.

2) Pomiary wykonane detektorami termoluminescencyjnymi w fantomie tkankopodobnym wykazały, że dawka w mózgu i mózdzku (dla dwóch z trzech analizowanych przypadków) jest wyższa przy napromienianiu techniką IMRT. Podobne wyniki otrzymano dla tarczycy i żuchwy. Tylko pień mózgu otrzymał niższą dawkę podczas napromieniania techniką IMRT niż 3D-CRT. Dawka zmierzona filmami typu gafchromick EBT-2 była wyższa w technice IMRT niż 3D-CRT dla: mózdzku, mózgu i żuchwy. Pomiar wskazał wyższą dawkę w IMRT dla pnia mózgu (niewielka różnica dawki) i wyższą zmierzoną dawkę w technice 3D-CRT dla tarczycy.

3) W grupie 30 pacjentów wykazano, że dla mózdzku dawka w technice IMRT była wyższa niż w 3D-CRT. Wyższe dawki otrzymane w technice IMRT również odnotowano dla mózgu i żuchwy, lecz przewaga liczby pacjentów z wyższą dawką w technice IMRT nie była tak jednoznaczna jak przy mózdzku. Niższe dawki w technice IMRT odnotowano jedynie dla tarczycy. Pień mózgu z obydwu rodzajów technik otrzymywał zbliżone dawki promieniowania.

Słowa kluczowe: IMRT, 3D-CRT, nowotwór głowy i szyi, TLD-100, EBT-2.

Abstract

INTRODUCTION: The case of H&N cancer constitutes 6% of all cancer types over the world. As a matter of course the patients with a low stage HNO cancer undergo surgery or radiotherapy. The main objective of the radiotherapy is to eliminate tumour cells by delivering high doses of ionizing radiation with homogenous distribution. In the radiotherapy treatment the major problem are organs at risk (OARs) located very close to the tumour and at the same time exposed to the radiation receiving a dose. There are also other organs that may be labelled “at risk” as well, located outside the field of a beam and are significant by the evaluation of the radiotherapy plan. Mainly two conformal techniques are utilized for HNO treatment: 3D conformal radiotherapy treatment (3D-CRT) and Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). The latter technique allows for more conformal dose distribution in the PTV but, in contrast to the 3D-CRT technique, is supposed to contribute higher level of lower doses to organs at risk located at a longer distance from the tumour itself.

AIM: In this work the dose distribution, for IMRT and 3D-CRT plans, are compared and evaluated, with a special consideration of doses in organs at risk located in a distance from the tumour.

This work was divided into a few stages:

1. Comparison of doses for 3 patients for both techniques,
2. Comparison of dose distribution in volumes outside the tumour in the anthropomorphic phantom by means of thermoluminescent dosimeters (TLD 100) and gafchromic EBT-2 films, for both techniques,
3. Evaluation of dose distribution in organs outside the tumour for a group of 30 patients for both techniques. The patients were treated with the IMRT plan and the 3DCRT plan was used for a comparison.

MATERIALS AND METHODS: From the group of 30 patients for the evaluation of dose distributions 3 of them were chosen by lot and the initial study was performed. Then, in the anthropomorphic phantom, by means of TLDs and gafchromic EBT-2 films, dose distributions were measured in 5 organs at risk: salivary gland, brain stem, cerebellum, brain and mandible. The anthropomorphic phantom was a bit modified in the neck region a wedge made of paraffin was placed between two slices for a better representation of a patient's positioning on the couch. In the next stage the findings from the phantom were evaluated and validated by the prospective survey in the group of 30 patients with a HNO. Every patient underwent a surgery: extraction of the larynx and

lymphadenectomy (stage pT3-4pN0-1). All patients were treated with the IMRT plan, the 3D-CRT plans were performed only for a comparison purposes.

The IMRT plan included Simultaneous Integrated Boost (SIB). The prescription doses were as follows: 54Gy at 1.8Gy to the double lymph nodes (PTV1, planning target volume 1), which corresponds to the dose of 50Gy at 2.0Gy; 60Gy at 2.0Gy to the boost (PTV2) as the tumor bed. The whole course of treatment included 30 fractions with 5 fractions in a week.

In a case of 3DCRT plan the PTV1 received in a first course 50Gy at 2.0Gy and in the second course the volume of tumour bed (PTV2) received 10Gy at 2.0Gy which summed up to the total dose of 60Gy. The treatment was conducted in a time period from September 2009 to January 2012 in a Radiotherapy Department of M.Kopernik Specialized Hospital.

RESULTS: The analysis of the dose distributions from treatment planning system (TPS) revealed that for majority of patients the doses in organs at risk to be equal or lower for the IMRT, in comparison to 3D-CRT plan. In the case of the cerebellum and the whole brain there was a significant difference to 3D-CRT plan advantage. These results were confirmed by the measurements using Alderson phantom with EBT-2 films and TLDs.

The TLDs measured higher doses for IMRT in the cerebellum for 2 patients. The average relative percentage difference was 55.7% and 25.5%. Only for 1 patient for IMRT technique the dose was lower. The same findings revealed the EBT-2 film dosimetry. The absolute dose difference was 1.56Gy (for 30 fractions). The total dose in 3DCRT plan was at a level of 63% of the dose in the IMRT plan. The doses in the salivary gland, measured by means of TLDs, were lower in the 3DCRT plan, with relative percentage difference of 42.81% (maximum) and 20.08% (minimum). Another results, in contrast to TLD measurement shown film dosimetry. In his case the IMRT would be an advantage to the salivary gland as the doses were lower for this technique. The absolute dose difference in the course of 30 fractions was 5.43Gy. The doses in the brain stem measured by means of TLDs were higher in the IMRT technique, the relative percentage difference was from 42.4% to 57.7% (patient no.1) and 18.3% to 34.5% (patient no.3). Only for 1 patient the doses in the 3DCRT plan were higher than in the IMRT plan. The film dosimetry was in agreement with TLD dosimetry, showing only small absolute difference, 0.12Gy. The TLD dosimetry revealed in the case of mandible higher dose in the IMRT, in every dosimetric point. The absolute dose difference measured by means of EBT-2 films was 20.16Gy, what pointed the advantage of the 3DCRT technique.

The doses in the brain were higher for IMRT for all patients, shown the TLD dosimetry. However, the relative percentage difference was 16.10% to 19.03% (patient no.1), 44.25% to 48.50% (patient no.2), 21.92% to 31.04% (patient no.3). The same finding shows film dosimetry, pointing out the advantage of 3DCRT technique for this organ.

CONCLUSIONS: The application of the IMRT technique, in comparison to 3DCRT technique, may lead to higher dose deposition in cerebellum. For this study the clinical significance of the difference was not the point of interest and therefore not evaluated.Detailed statement:1. On the basis of our pilot survey we can state that two organs at risk, cerebellum and brain, receive higher dose for the IMRT technique, in contrast to 3DCRT technique. In this survey the inclusion of the lymph nodes into the PTV was taken into consideration as well. When using 3DCRT technique for planning the PTV with lymph nodes from group II and IV the dose coverage for all organs at risk was lower. In contrast, for IMRT technique no such a distinction in the case of cerebellum, brain, brain stem and thyroid gland could have been made, regardless of group of lymph nodes included in PTV. Only in the mandible the doses were lower when lymph nodes from group II and IV were included in PTV.2. Measurements performed by means of TLD detectors placed into tissue-equivalent phantom revealed higher dose distribution in the brain and the cerebellum for 2 of 3 patients in the IMRT technique. Similar results were for the thyroid gland and mandible. Only brain stem benefited fully and absorbed lower doses when using IMRT technique. The doses measured by means of Gafchromic EBT-2 films were higher in IMRT technique for the following organs: cerebellum, brain and mandible. In the case of brain stem a small advantage of 3DCRT was observed, slightly lower doses in this technique. The thyroid gland was better spared in the IMRT where lower doses were deposited in it. 3. The measurements in the group of 30 patients have shown possible advantages and disadvantages of the IMRT and 3DCRT techniques. The results are pointing the 3DCRT as a more beneficial technique for the cerebellum. The same statement relates to brain and mandible but the superiority of the 3DCRT over IMRT technique is for these cases not so significant as for the cerebellum (the number of beneficial patients was not much more higher). The IMRT technique could have better spared the thyroid gland in that the doses were lower. No significant differences were observed for the brain stem and it could not have been stated whether IMRT or 3DCRT technique carries better about this organ.

Key words: IMRT, 3D-CRT, H&N cancer, TLD-100, EBT-2

Spis piśmiennictwa

1. Brenner DJ, Curtis RE, Hall EJ, et al. Second malignancies in prostate carcinoma patients after radiotherapy compared with surgery. *Cancer*; 88: 398–406, 2000
2. Buettner F, Miah AB, Gulliford SL, et al. Novel approaches to improve the therapeutic index of head and neck radiotherapy: An analysis of data from the PARSPORT randomised phase III trial. *Radiother Oncol*;103(1):82-7, 2012
3. Chen AM, Hall WH, Li B-Q, et al. Intensity-modulated radiotherapy increases dose to the brachial plexus compared with conventional radiotherapy for head and neck cancer. *Br J Radiol*; 84:58-63, 2011
4. deArruda FF, Puri DR, Zhung J, et al. Intensity- modulated radiation therapy for the treatment of oropharyngeal carcinoma: The Memorial Sloan-Kattering Cancer Center experience. *Int J RadiatOncolBiol Phys.*, 64:363-373, 2006.
5. Devic S. et.al. Absorbtion Spectra Time Evolution of EBT-2 Model GAFCHROMICK film. *Med. Phys.*, 37(5):2208-2214, 2010
6. Educational Reports Series. Review on Radiation Oncology Physics: The Handbook for Teachers and Students. International AtomicEnergyAgency, Vienna, Austria, 2003.
7. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, et al. Dose, volume, and function realtionships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J RadiatOncolBiol Phys.*,45: 577-587, 1999.
8. Feuvret L, Noel G, Mazon J J.Conformity index: a review *Int. J.ofRadiat. Oncol. Biol. Phys.*,64 (2):333–342, 2006
9. Followill D, Geis P, Boyer A. Estimates of whole-body dose equiwalent produced by beam intensity modulated conformal therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*; 8: 667–672, 1997
10. Fowler J. La Ronde – radiation sciences and medical radiology. *Radiother. Oncol*, 1:22, 1983
11. Gafchromick EBT-2. Self-Developing film for radiotherapy dosimetry. 2009
12. Gasińska A. Biologiczne podstawy radioterapii. Akademia Górniczo-Hutnicza. Kraków 2001.
13. Giżyńska M. Analiza rozkładów dawekw radioterapii z zastosowaniem modulacji intensywności dawki w porównaniu z radioterapią konformalną. Praca magisterska, Uniwersytet Warszawski, Warszawa, 2006
14. Globocan 2008, IARC, 2010,<http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
15. Hare M, Riley B, Debunking DVH. A glance at the meaning of dose-volume histograms. *RT-image (www.rt-image.com)*, 18(40),2005

16. Hermanto U, Frija EK, Lii MJ, et al. Intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and conventional three-dimensional conformal radiotherapy for high-grade gliomas: does IMRT increase the integral dose to normal tissue? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;67:1135-1144,2007
17. Honore HB, Bentzen SM. A modeling study of the potential influence of low dose hypersensitivity on radiation treatment planning. *Radiother. Oncol.*; 79: 115–121, 2006
18. <http://www.qub.ac.uk/research-centres/nicr/CancerData/OnlineStatistics/>
19. Hunt M, Zelefsky M, Wolden S, et al. Treatment planning and delivery of intensity-modulated radiation therapy for primary nasopharynx cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*,49(3):623-632, 2001.
20. ICRU Report No. 83. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). International Commission on Radiation Units. Bethesda *Journal of the ICRU*; 10(1), 2010
21. ICRU Report No. 50. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission on Radiation Units. Bethesda 1993.
22. ICRU Report No. 62. Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy. International Commission on Radiation Units. 1999.
23. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-Modulated Radiotherapy: current status and issues of interest. *Int. J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 51:880-914, 2001
24. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008, *CA Cancer J Clin* 58: 71-96,2008
25. Kam M, Chau R, Suen J. Intensity-modulated radiotherapy in nasopharyngeal carcinoma: dosimetric advantage over conventional plans and feasibility of dose escalation *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 56, No. 1, pp. 145-157, 2003
26. Kam MM, Leung SF, Zee B, et al. Prospective randomized study of intensity-modulation radiotherapy on salivary gland function in early-stage nasopharyngeal carcinoma patients. *J Clin Oncol*, 25:4873-4879, 2007
27. Kawecki A, Nawrocki S. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, T. I, rozdział Nowotwory nabłonkowe narządów głowy i szyi. *Onkologia w praktyce klinicznej*, 2011
28. Khan FM. *The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams and Wilkins, 2003
29. Kim WC, Kim GE, Suh CO, Loh JK. High versus low dose rate intracavitary irradiation for adenocarcinoma of the uterine cervix. *Jpn. J. Clin. Oncol.*; 31: 432–437, 2001

30. Knoos T, Kristensen I, Nilsson P. Volumetric and dosimetric evaluation of radiation treatment plans: Radiation conformity index. *International J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 42:1169-1176, 1998
31. Kordek R, Dyczka J, Jassem J. *Onkologia. Podręcznik dla studentów. Radioterapia nowotworów. Wydanie II*, 2004
32. Kry SF, Salehpour M, Followill DS, et al. The calculated risk of fatal secondary malignancies from intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 62(4):1195-1203, 2005
33. Ling CC, Yorke E, Fuks Z. From IMRT to IGRT: Frontierland or neverland? *Radiother Oncol*. 78:119-122, 2006
34. Longobardi B, De Martin E, Fiorino C, et al. Comparing 3DCRT and inversely optimized IMRT planning for head and neck cancer: Equivalence between step-and-shoot and sliding window techniques. *Radiother Oncol*; 77(2):148-156, 2005
35. Maciejewski B. Postępy radioterapii 2001 – perspektywy i pułapki, *Borgis - Nowa Medycyna* 10, 2000
36. Mack A, Czempiel H, Kreiner HJ, et al. Quality assurance in stereotactic space, a system test for verifying the accuracy of aim in radiosurgery. *Med. Phys.* 29:561-568, 2002
37. Mackonis EC, Suchowerska N, Zhang M, et al. Cellular response to modulated radiation fields. *Phys. Med. Biol.*; 52: 5469–5482, 2007
38. Malicki J, Kornafel J. *Podstawy fizyczne i radiobiologiczne radioterapii. w. Zarys Ginekologii Onkologicznej. T.1. Red. Markowska J, Mądry J. Termedia. Poznań. 2012*
39. Malicki J. The importance of accurate treatment planning, delivery, and dose verification. *Rep Pract Oncol Radiother*. 17(2):63-65, 2012
40. *Manuals. External Beam Planning. Varian Medical Systems Inc., Oncology Systems, 2003.*
41. Marples B, Collis SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present, and future. *Int. J. of Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 70: 1310–1318, 2008
42. Matsumoto, Okumura, Asai, et al. Dosimetric Properties of an Amorphous Silicon Electric Portal Imaging Device for Verification of Dynamic IMRT. *ASTRO Powerpoint Presentation. 2008*, http://astro2008.abstractsnet.com/handouts/501011_2008_ASTRO.ppt
43. Matthiesen C, Ramgopal R, Seavey J, Ahmad S, Herman T. Intensity modulated radiation therapy (IMRT) for the treatment of unicentric Castleman's disease: a case report and review of the use of radiotherapy in the literature. *Radiol Oncol*. 46(3):265-70, 2012
44. Menon, Sloboda. Quality Assurance Measurements of a-Si EPID Performance. *Medical Dosimetry* 2004, 29: 11-17.

45. Miften MM, Das SK, Su M, Marks LB. A dose-volume-based tool for evaluating and ranking IMRT treatment plans. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 5(4), 2004
46. Milano MT, Jani AB, Farrey KJ, et al. Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 2, pp. 354-361, 2005
47. Mohan R, Jayesh K, Joshi RC, et al. Dosimetric evaluation of 120-leaf multileaf collimator in a Varian linear accelerator with 6-MV and 18-MV photon beams *J Med Phys*. 33(3): 114–118, 2008
48. Mothersill C, Moriarty MJ, Seymour CB. Radiotherapy and the potential exploitation of bystander effects. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 58: 575–579, 2004
49. Murphy MJ. Intrafraction Geometric Uncertainties in Frameless Image guided Radiosurgery, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 73(5):1364–1368, 2009
50. Nutting Ch, Convery D, Cosgrove V, et al. Improvements in target coverage and reduce spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiotherapy and Oncology*, 60:173-180, 2001
51. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. PARSPORT trial management group. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol*; 12(2):127-36, 2011
52. Pazdur R, Coia L, Hoskins W, et al. (eds). *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*, 9th ed., rozdział 4. 2005
53. Peszynska M, Malicki J. Doses Outside Therapeutic Volume for IMRT and Static Fields – Study for Head and Neck Cancers. *ESTRO 29*, 2010
54. Peszynska M, Malicki J. Verification of doses in organs distanced from target for static fields and IMRT during Head and Neck and prostate radiotherapy. *Radioth. and Oncol.*:99(1): S584, 2011
55. Peszynska-Piorun M, Malicki J, Golusiński W. Doses in organs at risk during head and neck radiotherapy. *Radiol Oncol*; 46(4): 328-336, 2012
56. Podgorsak EB. *Radiation Oncology Physics: A handbook for teachers and students*. Australia: IAEA, 2005
57. Przybyszewski W. Wpływ mocy dawki na komórkowe, biochemiczne i molekularne efekty promieniowania jonizującego *Postępy HigMedDosw.* (online); 62: 468-477, 2008
58. Purdy JA. Dose to normal tissues outside the radiation therapy patient's treated volume: a review of different radiation therapy techniques. *Health Phys*; 95:666-676. 2008

59. Rosenthal DI, Chambers MS, Fuller CD, et al. Beam path toxicities to non-target structures during intensity-modulated radiation therapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*;72(3):747-755, 2008
60. Ruben JD, Lancaster CM, Jones P, Smith RL. A comparison of out-of-field dose and its constituent components for intensity-modulated radiation therapy versus conformal radiation therapy: implications for carcinogenesis. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 81(5):1458–1464, 2011
61. Shani G. *Radiation Dosimetry: Instrumentation and Methods (Vol.2)*. CRC Press, 2001
62. Søren M, Bentzen, Louis S, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): An Introduction to the Scientific Issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*,76(3), Supplement:S3-S9,2010
63. van der Kogel A, Joiner M. *Basic Clinical Radiobiology*. (Vol.11), 2009
64. van der Kogel A, Joiner M. *Basic Clinical Radiobiology*. (Vol.19), 2009
65. van der Kogel A, Joiner M. *Basic Clinical Radiobiology*. (Vol.6), 2009
66. Verellen D, Linthout N, Bel A, et al. Assessment of the uncertainties in dose delivery of a commercial system for linac-based stereotactic radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.44(2):421-33, 1999
67. Wideł M, Przybyszewski W, Rzeszowska J. Popromienny efekt sąsiedztwa, ważny element odpowiedzi na promieniowanie jonizujące – potencjalne implikacje kliniczne *Postepy HigMedDosw.* (online), 63: 377-388, 2009

