

ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ
УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Докторска дисертација

**КОМПАРАТИВНА ДОЗИМЕТРИСКА ЕВАЛУАЦИЈА НА РЕФЕРЕНТНИТЕ
ВРЕДНОСТИ ПРИ ДВОДИМЕНЗИОНАЛНО И ТРИДИМЕНЗИОНАЛНО
ПЛАНИРАЊЕ НА ИНТРАКАВИТАРНА БРАХИТЕРАПИЈА СО ВИСОКА БРЗИНА
НА ДОЗА КАЈ ЛОКАЛНО НАПРЕДНАТ КАРЦИНОМ НА ЦЕРВИКС**



Виолета Клисаровска

Скопје 2018

ШКОЛА ЗА ДОКТОРСКИ СТУДИИ
УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Докторска дисертација

**КОМПАРАТИВНА ДОЗИМЕТРИСКА ЕВАЛУАЦИЈА НА РЕФЕРЕНТНИТЕ
ВРЕДНОСТИ ПРИ ДВОДИМЕНЗИОНАЛНО И ТРИДИМЕНЗИОНАЛНО
ПЛАНИРАЊЕ НА ИНТРАКАВИТАРНА БРАХИТЕРАПИЈА СО ВИСОКА БРЗИНА
НА ДОЗА КАЈ ЛОКАЛНО НАПРЕДНАТ КАРЦИНОМ НА ЦЕРВИКС**

Докторанд:

Асс. д-р Виолета Клисаровска

спец. радиотерапевт- онколог

Институција

ЈЗУ "Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија"

Ментор:

Проф. д-р Климе Ѓорески

Скопје 2018

Ментор:

Проф. д-р Климе Ѓорески
Редовен професор на Медицински факултет – Скопје,
Катедра за радиологија
Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје, Република Македонија

Рецензентска комисија

и

Комисија за одбрана:

Проф. д-р Снежана Смичкоска, претседател
Редовен професор на Медицински факултет – Скопје,
Катедра за радиотерапија и онкологија
Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје, Република Македонија

Проф. д-р Климе Ѓорески, ментор
Редовен професор на Медицински факултет – Скопје,
Катедра за радиологија
Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје, Република Македонија

Проф. д-р Валентина Крстевска, член
Редовен професор на Медицински факултет – Скопје,
Катедра за радиотерапија и онкологија
Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје, Република Македонија

Проф. д-р Светлана Антевска Грујовска, член
Редовен професор на Медицински факултет – Скопје,
Катедра за радиологија
Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје, Република Македонија

Проф. д-р Ѓорѓи Бабушку, член
Редовен професор на Факултет за медицински науки - Штип,
Катедра за гинекологија и акушерство
Универзитет "Гоце Делчев" - Штип, Република Македонија

БЛАГОДАРНОСТ

Благодарност до Стручниот колегиум на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија – Скопје, за дадената согласност за изведување на оваа студија, како и за безрезервната поддршка на колегите од одделот и на нивниот несебичен ангажман и поддршка при изработката на истата.

Голема Благодарност до мојот ментор Проф. д-р Климе Ѓорески за успешната соработка во текот на докторските студии.

Голема Благодарност до сите членови од рецензионата комисија за стручните совети и корисните сугестии во изработката на овој труд.

Посебна Благодарност до Проф. д-р Снежана Смичкоска, мојот учител и пример за посветен лекар и професор, за севкупниот ангажман во целата моја стручна и научна работа, за несебичниот интерес, разбирање и безрезервна поддршка. Благодарам за активното учество во целиот тек на изработка и пишување на дисертацијата, за сите конструктивни забелешки и критики во текот на работата. Соработката со Проф. д-р Снежана Смичкоска, за мене претставува голема чест и непроценливо искуство.

За секоја успешна работа, основен услов е да се има успешен лидер и посветен тим, но потребно е и фамилијарно разбирање и соработка. Јас го имав и едното и другото, за што бескрајно им Благодарам и на членовите на моето семејство: моите родители и мојата сестра, мојот сопруг и моите деца, за поддршката и разбирањето, со што секоја моја цел и идеја станува реалност.

В.Клисаровска

Посветено на

*моите родители и мојата сестра,
за сета љубов и разбирање
што безрезервно ми ги подарија*

и на моите деца,

Сања и Филип
за сите насмевки и прегратки.

Задоволството во работата, дава совршеност во делото!

Аристотел

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	13
1.1. Дефинитивен третман на локално напреднат цервикален карцином	13
1.1.1. Вкупно време на дефинитивниот радиотераписки третман	14
1.1.2. Тераписки пристап	15
1.2. Анатомски соодноси	17
1.2.1. Анатомски сооднос на цервикс	19
1.2.2. Анатомски сооднос на мочен меур	20
1.2.3. Анатомски сооднос на ректум	20
1.3. Радијационо индуцирани компликации	21
1.3.1. Радијационо индуцирани компликации на мочен меур	22
1.3.2. Радијационо индуцирани компликации на ректум	22
1.4. Радиобиолошки аспект	22
1.5. Препишување на брахитераписката доза	25
2. МОТИВ	27
3. ЦЕЛИ	28
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ	30
4.1. Дескриптивни податоци и статистика кај пациентките од испитуваната група (ИГ)....	31
4.2. Дескриптивни податоци и статистика кај пациентките од контролната група (КГ)	35
4.3. Компаративна анализа на дескриптивни податоци помеѓу ИГ и КГ	40
4.4. Претходен третман	45
4.5. Третмански протокол	47
4.5.1. Техника на утеровагиналната апликација	47
4.5.2. Дводимензионално планирање на третманот.....	49
4.5.3. Тридимензионално третманско планирање	53
5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	59

6. РЕЗУЛТАТИ	60
6.1. Целна (таргет) покриеност	60
6.2. Оптеретување на органи од ризик	64
6.2.1. Мочен меур	64
6.2.2. Ректум	71
6.3. Акутна токсичност кај испитуваната група	77
6.4. Акутна токсичност кај контролната група	79
6.5. Компаративна анализа помеѓу испитуваната и контролната група	81
6.5.2.Компарација на акутната токсичност	80
7. ДИСКУСИЈА	84
8. ЗАКЛУЧОЦИ	91
9. ЛИТЕРАТУРА	93
10.ПРИЛОЗИ	99

ЛИСТА НА КОРИСТЕНИ КРАТЕНКИ

- FIGO - International Federation of Gynecology and Obstetrics
- HDR - High dose rate brachytherapy
- EBRT - External beam radiation therapy
- 2D - дводимензионално планирање
- ICRU - International Commission on Radiation Units and Measurements
- ICRU A - референтна точка „А“
- ICRU_b - референтна точка за мочен меур
- ICRU_r - референтна точка за ректум
- 3D- тридимензионално планирање
- bD_{max} - максимална доза во мочен меур
- bV_{2ccm} - доза реализирана во 2ccm волумен од мочен меур
- bwV_{2ccm} - доза реализирана во 2ccm волумен од сидот на мочен меур
- rD_{max} - максимална доза во ректум
- rV_{2ccm} - доза реализирана во 2ccm волумен од ректумот
- rwV_{2ccm} - доза реализирана во 2ccm волумен од сидот на ректумот
- Gy -Греј
- V₁₀₀ - туморски волумен (%) кој прима 100% од зададената доза
- V₉₀ - туморски волумен (%) кој прима 90% од зададената доза
- D₁₀₀ - доза (Gy) што ја прима 100% од туморскиот волумен
- D₉₅ - доза (Gy) што ја прима 95% од туморскиот волумен
- D₉₀ - доза (Gy) што ја прима 90% од туморскиот волумен
- DVH - дозно-волуменски хистограм
- NCI - National Cancer Institute (NCI)
- NIH - National Institutes of Health
- RTOG - Radiation Therapy Oncology Group
- CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events

АПСТРАКТ

Вовед: Интракавитарната брахитерапија е една од најефикасните радиотераписки техники во третманот на цервикалниот карцином, со која се надополнува радиотераписката доза реализирана со перкутаната радиотерапија. При конвенционалното дводимензионално (2Д) планирање на третманот дозата се препишува во референтни точки. Тридимензионалното планирање (3Д) е во волуменски структури, што овозможува зрачење со прецизна и контролирана висока доза во туморот, а максимална заштита на органите од ризик.

Материјал и методи: Во истражувањето беа анализирани податоците од вкупно 200 пациентки, сите со локално напреднат иноперабилен карцином на цервикс, третирани во Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија. Од нив 100 ја сочинуваа испитуваната група (ИГ), кај кои проспективно дозиметриски се анализираа 300 брахитераписки апликации спроведени според 3Д - планирање и споредени со виртуелно 2Д - планирање. Ретроспективно се анализираше честотата на појавување на радијационо индуцирани акутни несакани ефекти на органите од ризик (мочен меур и ректум) во контролна група (КГ) сочинета од 100 пациентки (300 брахитераписки апликации), третирани во Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија. Во КГ брахитерапијата беше спроведена според 2Д начин на планирање.

Кај сите пациентки беше реализирана конкурентна хемотерапија со екстерна радиотерапија, со последователна интракавитарна брахитерапија со висока брзина на доза. 2Д - планирањето се спроведуваше на постеро-антериорна граfiја и латеро-латерална граfiја добиени со C-arm или класичен симулатор SIMULIX, во референтни точки според Меѓународната комисија за радијациони единици и мерења [International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU)], а 3Д - планирањето на прецизно КТ обликуван волумен од интерес. Во 2Д - плановите дозата се пресметуваше и реферираше според препораките на ICRU 38, а во 3Д - плановите адаптирано според „минималните стандарди“ на ICRU 89. Интракавитарната брахитерапија се спроведуваше со Gamma Med апарат со радиоактивен извор Иридиум 192.

Резултати: По однос на целниот волумен споредбата во ИГ покажа значајно повисоки просечни вредности по однос на ICRU референтната точка „А“ (лево 7,15 Gy, десно 7,17 Gy) одговорна за целниот волумен во 2Д планирање, споредено со нејзината

реконструкција во 3Д - планирање (лево 6,94 Gy, десно 7,02 Gy). 3Д - планирањето преку дозно-волуменскиот хистограм ја покажа изодозната покриеност на целниот волумен во целост, а не само во точка. Се утврди дека просечна вредност од 53,74% од целниот волумен прима 100% и просечна вредност од 58,75% прима 90% од зададената доза. Односно, во 100% од целниот волумен е реализирана просечна доза од 1,76 Gy, во 95% 2,79 Gy и во 90% 3,24 Gy.

Во однос на органите од ризик, во ИГ, со 2Д - планирањето се верифицираа значајно пониски дозни вредности во споредба со 3Д - планирањето. Анализата на 2Д - планирањето кај мочниот меур покажа просечна доза од само 3,45 Gy во ICRU референтната точка, но 3Д - планирањето покажа значајно повисоки просечни дози, и тоа: максимална доза од 7,97 Gy, доза од 4,68 Gy во 2 ссм од вкупен волумен и доза од 4,14 Gy во 2 ссм волумен од сидот на мочниот меур. Кај ректумот, 2Д - планирањето покажа просечна доза од 2,91 Gy во ICRU референтните точки, а значајно повисоки просечни дозни вредности се добија при 3Д - планирањето и тоа: 5,77 Gy како максимална доза и 3,79 Gy во 2 ссм од вкупен волумен и доза од 3,59 Gy во 2 ссм волумен од сидот на ректум. Пациентките од ИГ и КГ сигнификантно се разликуваа во однос на степенот на акутна токсичност на несаканите ефекти кои се манифестираа во вид на радијационен циститис ($p < 0.001$) и радијационен проктитис ($p = 0.0038$). Во ИГ несаканите ефекти на мочниот меур и ректумот беа со значајно понизок степен на токсичност во однос на КГ.

Заклучок: КТ базираното 3Д - планирање го индивидуализира третманот преку волуменското претставување, што резултира со реална и прецизна идентификација на дозата во целниот волумен, но најголемиот бенефит е во дозната контрола кај органите од ризик.

Клучни зборови: брахитерапија со висока брзина на доза, цервикален карцином, интракавитарна брахитерапија, органи од ризик.

ABSTRACT

Introduction: Intracavitary brachytherapy (ICBT) is one of the most effective radiotherapy techniques in the treatment of cervical cancer, which complements the radiotherapy dose performed with percutaneous radiotherapy. In conventional two-dimensional (2D) treatment planning, the dose is prescribed at reference points. Three-dimensional planning (3D) is in volume structures, which allows radiation with precise and controlled high dose in the tumor, with maximum protection of organs at risk.

Material and methods: The study analyzed data from a total of 200 patients all with locally advanced inoperable cervical cancer, treated in the University clinic for radiotherapy and oncology. 100 of these were the examined group (EG), in which prospectively dosimetrically we analyzed 300 brachytherapy applications conducted according to 3D - planning and compared with virtual 2D - planning. Retrospectively we analyzed the frequency of appearance of radiation-induced acute side effects of organs at risk (bladder and rectum) in the control group (CG) consisting of 100 patients (300 brachytherapy applications), treated in the University clinic for radiotherapy and oncology. In CG brachytherapy was conducted according to the 2D method of planning.

Concurrent chemotherapy with external radiotherapy was performed in all patients, with subsequent ICBT with high dose rate. 2D - planning was carried out on radiography obtained with C-arm or a classic SIMULIX simulator, at ICRU reference points, and 3D - planning of a precise CT - shaped volume of interest. In 2D - plans, the dosage was calculated and reported according to the recommendations of the International Commission for Radiation Units and Measurements ICRU 38, and in 3D - plans adapted according to the „ICRU 89 Minimum Standards“. ICBT was conducted with Gamma Med apparatus, with radioactive source Iridium 192.

Results: Regarding the target volume, the comparison in the EG showed significantly higher average values in relation to the ICRU reference point „A“ (left 7,15 Gy, right 7,17 Gy) responsible for the target volume in 2D - planning, compared with its reconstruction in 3D - planning (left 6,94 Gy, right 7,02 Gy). 3D - planning through the dose-volume histogram demonstrated the isoxic coverage of the target volume in its entirety, and not just in the dot. It was found that an average value of 53,74% of the target volume received 100% and an average value of 58,75% receiving 90% of the given dose. That is, in 100% of the target volume an

average dose of 1,76 Gy was achieved, in 95% 2,79 Gy and in 90% 3,24 Gy.

Regarding the risk organs, in the EG, with 2D - planning, significantly lower dose values were verified compared to 3D - planning. In the bladder 2D analysis showed an average dose of only 3,45 Gy at the ICRU reference point, but 3D planning showed significantly higher average doses, as follows: a maximum dose of 7,97 Gy, a dose of 4,68 Gy in 2 ccm of total volume and a dose of 4,14 Gy in 2 ccm volume from the wall of the bladder. In rectal 2D - planning, an average dose of 2,91 Gy at the ICRU reference points, and significantly higher average dose values were obtained in 3D - planning, as follows: 5,77 Gy as the maximum dose and 3,79 Gy in 2 ccm of total volume and a dose of 3,59 Gy in 2 ccm volume from the wall of the rectum.

Patients with EG and CG differed significantly in relation to the extent of acute toxicity of adverse effects that were manifested in the form of radiation bladder cystitis ($p < 0.001$) and radiative proctitis on the rectum ($p = 0.0038$). In IG, the side effects of the bladder and rectum were significantly lower in degree of toxicity compared to KG.

Conclusion: CT based 3D - planning customizes the treatment through volume presentation, resulting in a real and accurate identification of the dose in the target volume, but the greatest benefit is in the dosage control of the organs of risk.

Key words: high-dose-rate brachytherapy, cervical carcinoma, intracavitary brachytherapy, organs at risk.

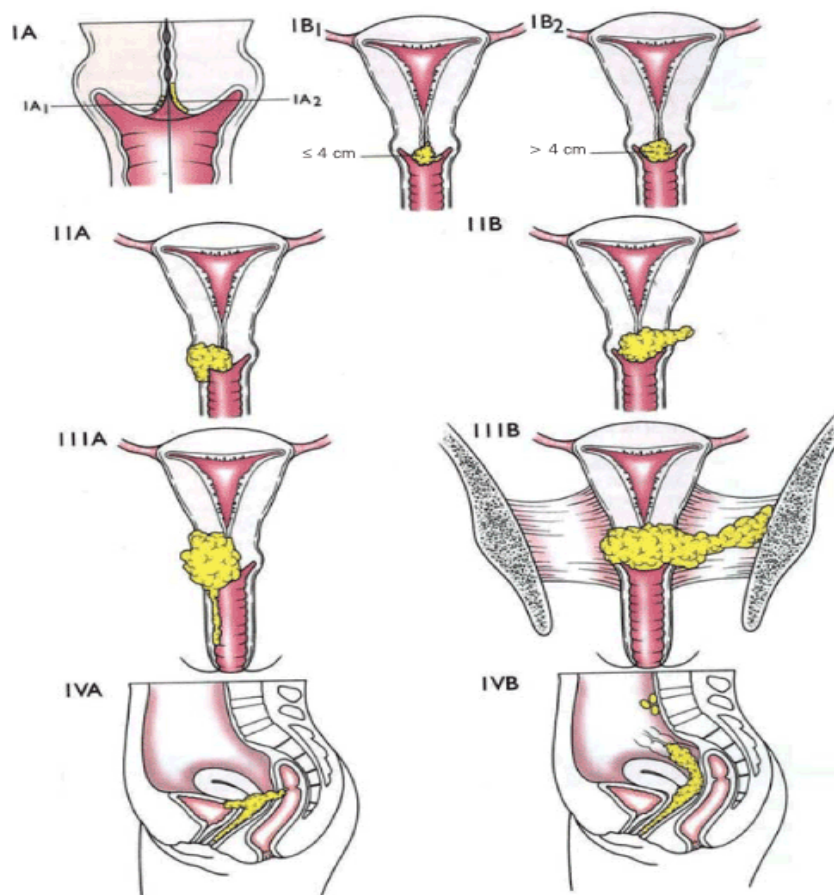
1. ВОВЕД:

Цервикалниот карцином е четврто најчесто малигно заболување кај жените, со околу 528.000 нови случаи и 266.000 смртни случаи на глобално ниво во 2014 година (1). И покрај добро разработената скрининг програма за рано откривање на цервикалниот карцином, локално напреднатата болест сеуште ја има и истата бара специфичен тераписки пристап. Поради големите разлики во достапноста на програмите за цитолошки скрининг и преваленцијата на ризичните фактори, постојат значајни разлики во релативната фреквенција на цервикалниот карцином во развиените земји и земјите во развој (2). Повеќе од 85% од овие карциноми се откриваат во земјите во развој, додека во развиените земји воведувањето и спроведувањето на скрининг програмите, резултира со значаен пад на инциденцијата и морталитетот во последните 40-50 години. Ова најдобро го илустрираат податоците од Нордиските земји, САД, Канада и делови на Шкотска (2). Нешто помал и поспор пад на инциденцијата на цервикалниот карцином е забележан и во Велика Британија и Норвешка, во втората половина на осумдесеттите години (3).

Според класификацијата за цервикален карцином од Меѓународната федерација на гинеколози и обстетричари [International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)], локално напредната болест подразбира иноперабилна болест со инфилтрација во параметриумите (стадиум IIb), инфилтрација на долната третина на вагината (стадиум IIIa), зафаќање на сидот на карлицата и/или опструктивна хидронефроза (стадиум IIIb), или инфилтрација на соседните органи (стадиум IVA) (4,5) (Слика 1).

1.1. Дефинитивен третман на локално напреднат цервикален карцином

Дефинитивниот третман на локално напреднатиот цервикален карцином е сложен комбиниран третман од повеќе специфични модалитети: надворешна радиотерапија (External Beam Radiation Therapy - EBRT), хемотерапија и последователна интракавитарна брахитерапија со висока брзина на доза (High Dose Rate - HDR $>12 \text{ Gy h}^{-1}$). Дефинитивниот третман подразбира реализација на висока кумулативна радиотераписка доза (80-85 Gy) во целната цервикална регија, која треба да биде администрирана во краток временски период (56 дена или 8 недели) (6,7).



Слика 1: Сликoвит приказ на класификацијата за цервикален карцином според FIGO

1.1.1. Вкупно време на дефинитивниот радиотераписки третман

Целокупниот временски интервал во кој ќе се спроведе дефинитивниот третман кај локално напреднатиот карцином на цервикс е критичен фактор за локална контрола на болеста и нејзината курабилност. Овој интервал го подразбира периодот од започнувањето на првата фракција на перкутаното зрачење (EBRT) и денот на последната HDR брахитераписка апликација. Вкупното време на третман не би требало да биде подолго од осум недели и било какви прекини или одложувања треба да се избегнуваат (8,9). Забележана е помала контрола и стапка на преживување кога целокупното време на третман е продолжено. Секое пролонгирање на вкупното време на третман оди со зголемена стапка на неуспех од приближно 1% дневно (10-12). Ова главно се должи на

повторното забрзано населување на туморските клетки за време на паузите, односно на манифестирањето на биолошкиот феномен на репулација.

Вкупното време на радиотерапискиот третман кај локално напредниот цервикален карцином се покажува како еден од најмоќните предвесници на исходот и треба да биде клучен двигател во дизајнот на планот за лекување. За жал, податоците од клиничката пракса покажуваат дека ова често се занемарува (7,11,12). Не постои оправдување за планиран прекин помеѓу перкутаната радиотерапија и брахитерапијата. Нивната интеграција е важен фактор во подобрување на локалната контрола и преживувањето. Одложувања и/или прекини во третманот треба да се спречат, а радиотерапевтот треба да превземе сè, за да се избегне непотребно развлекување на третманот (13-15).

1.1.2. Тераписки пристап

Конкурентна хеморадиотерапија

Надворешната перкутана радиотерапија се спроведува конкурентно со хемотерапијата и тоа со апликација на платина препарат (Cisplatin 40 mg/m²), еднаш неделно, вкупно пет пати (5,16-18). Според Datta и сор. (19) таквиот третман од 1999 година до денес е потврден како ефективен третман со значајни резултати во лекувањето на напредниот цервикален карцином. И најновите клинички препораки на National Comprehensive Cancer Network (NCCN) од 2018 година повторно го потврдуваат овој комбиниран третман - конкурентната хеморадиотерапија и брахитерапијата, како куративен третман (20).

Интракавитарна брахитерапија со висока брзина на доза

Брахитерапијата е последниот дел со кој се заокружува комбинираниот стандарден дефинитивен третман на локално напредниот цервикален карцином. Таа е една од најефикасните радиотераписки техники во овој третман. Историски датира уште од 1903

година, кога Margaret Cleaves ја направила првата интракавитарна апликација кај пациентка со цервикален карцином (21). Повеќе од еден век, интракавитарната брахитерапија се смета за основа на брахитерапијата воопшто, но и како најголем успех на радиотерапијата (22) кој постојано се надоградува и усовршува. Во 1985 година се публикувани препораки за конвенционално планирање на брахитерапијата International Commission on Radiation Units and Measurements - ICRU 38 (23), во 2004 година се публикувани препораки за сликовно-базирана брахитерапија кај цервикалниот карцином (24), а бројни студии потоа ја потврдиле нејзината волуменска дозна анализа (25-27).

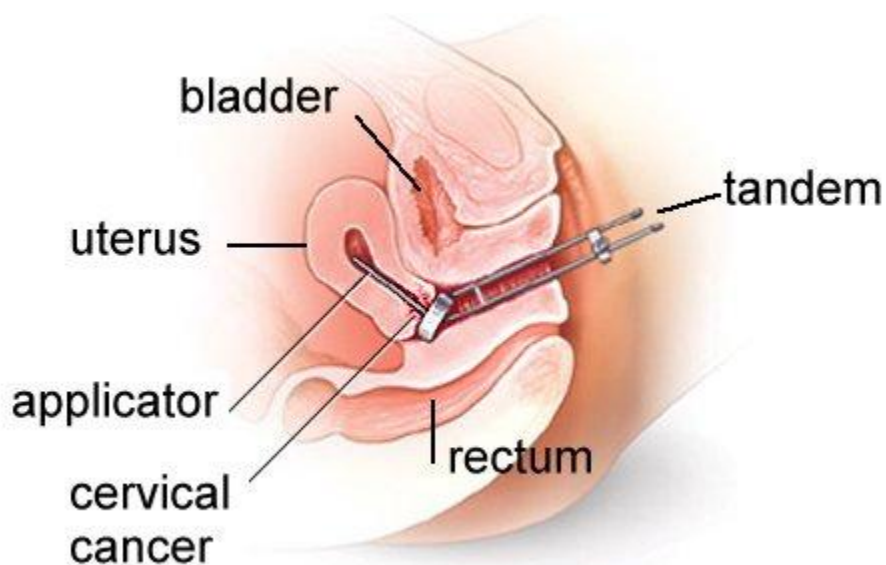
Основната цел на брахитерапијата е да се постигне надополнување на радиотераписката доза остварена со надворешната перкутана радиотерапија (28,29). Брахитерапијата е од есенцијално значење во третманот на цервикалниот карцином, поради високата терапевтска можност за испорачување на дополнителна висока доза во целниот волумен, со минимално дозно оптоварување на органите од ризик. Ова главно се должи на два фактора.

- Првиот фактор се анатомските услови кои овозможуваат вметнување на интраутерини и интравагинални апликатори, односно внесување на радиоактивниот извор во непосредна близина или во директен контакт со туморот. Успешноста на интракавитарната брахитерапија е условена од правилното аплицирање и фиксирање на апликаторите, а тоа е директно зависно од анатомските услови кај пациентката. Од друга страна пак, анатомските соодноси кои цервиксот ги прави со околните анатомски структури се поврзуваат со појавата на радијационо индуцираните компликации кај органите од ризик.

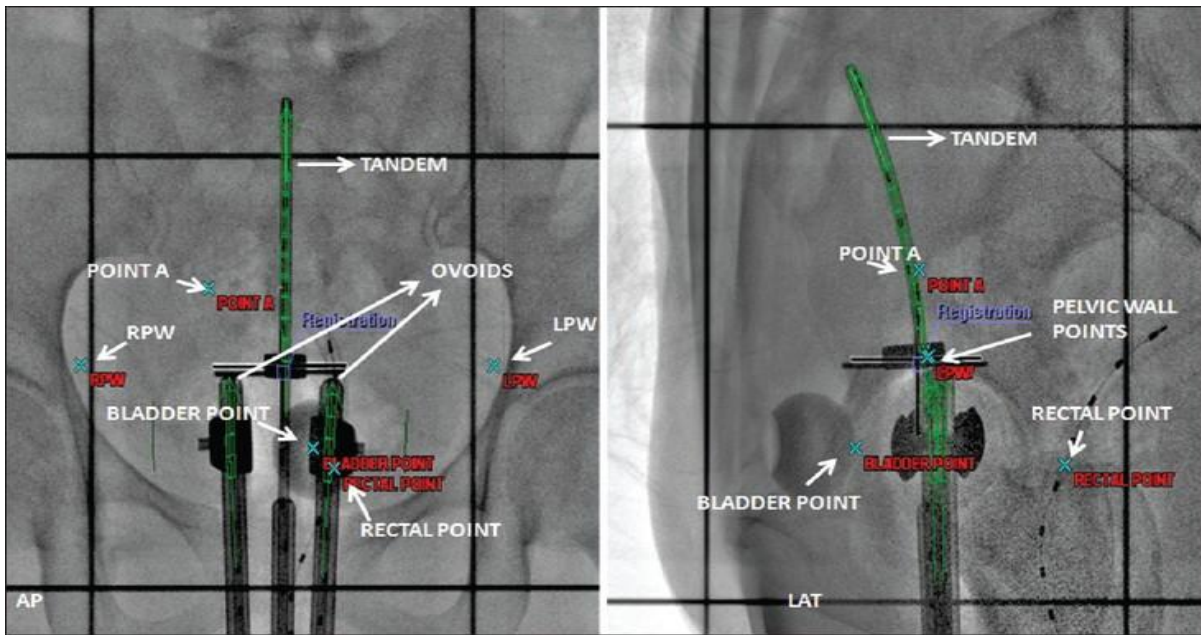
- Вториот фактор се базира на принципот за опаѓање на дозата со квадратот на растојанието, што значи дека зададената висока доза може прецизно да се фокусира во самиот тумор, со нејзин брз пад во однос на околните нормални структури (радиобиолошки аспект).

1.2. Анатомски соодноси

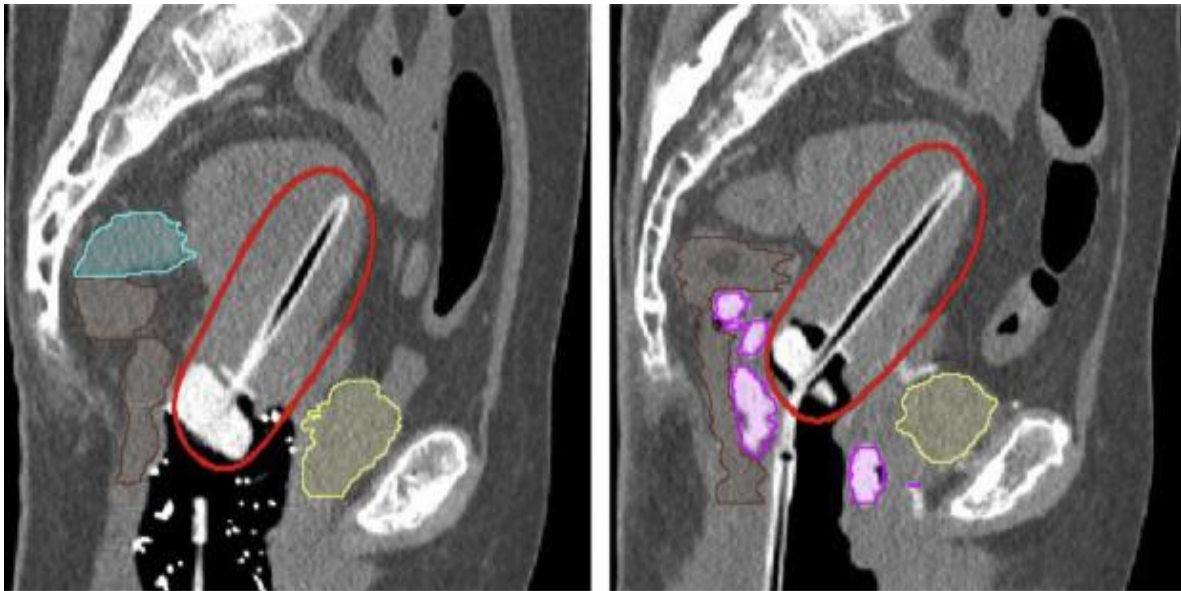
Познавањето на анатомијата на женските генитални органи е првиот значаен фактор за правилна дистрибуција на планираната доза во целниот волумен и во органите од ризик. Добрата анатомска препознатливост овозможува препознавање и дефинирање на сите структури од интерес (целниот орган и органите од ризик) што овозможува правилно поставување на апликаторите (Слика 2), правилно препишување и контрола на дозата. Имено, адекватната анатомска препознатливост овозможува правилно поставување на референтните точки при 2Д планирањето (Слика 3), односно правилно волуменско претставување при 3Д планирањето (Слика 4).



Слика 2: Поставени тандем-ринг апликатори



Слика 3: Референтни точки на органи од ризик при 2Д планирање



Слика 4: Волуменско претставување при 3Д планирање

Анатомскиот сооднос на цервиксот со околните здрави органи, во случајов органи од ризик (мочен меур и ректум) е исто така значаен за подобро разбирање на радијационите несакани ефекти, кои можат да се појават како последица од зрачниот третман. Методите

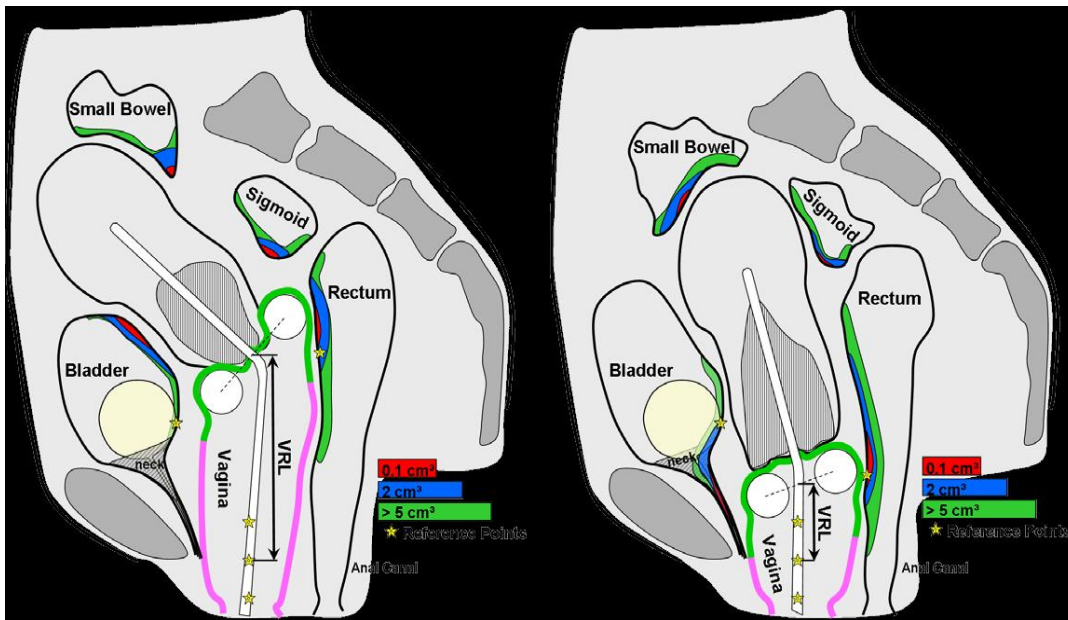
на третман кај цервикалниот карцином мора да ги почитуваат дозните толерабилни лимити на органите од ризик со што се намалува можноста за рани и доцни несакани ефекти од радиотерапијата.

1.2.1. Анатомски соодноси на цервиксот

Вратот на матката (*servix uteri*) е цилиндричен, релативно тесен дел од долната третина на матката, со должина од околу 2 см. Со надворешната страна тој се припојува кон горниот крај на вагината, со горен или надвагинален дел (*portio supravaginalis*) и долен или вагинален дел (*portio vaginalis*). Предната страна од надвагиналниот дел налегнува на дното од мочниот меур (*fundus vesicae urinae*). На долниот дел од *portio vaginalis* се наоѓа утерусниот отвор (*ostium uteri*), кој лежи во висина на долниот раб од симфизата. Двете усни предна (*labium anterior*) и задна (*labium posterior*) го формираат надворешниот отвор на матката (*ostium externum uteri*). Од овој отвор нагоре низ цервиксот поминува цервикалниот канал (*canalis cervicis*), со вретенаст облик и должина од околу 25-30 мм. Од горниот завршен дел на каналот, кој одговара на внатрешниот отвор на матката (*ostium uteri internum*) започнува нагоре внатрешноста на матката (*cavum uteri*) (30).

Внатрешниот крај на тандем - апликаторот преку цервикалниот канал се внесува во кавумот на матката. Прстен - апликаторот налегнува на егзоцервикалниот дел, т.е. на дното од вагината. Различностите во анатомската конституција кај пациентките може да условат употреба на тандем - прстен апликатори со различна должина и различен агол на закривеност, што може да услови поголема или помала дозна оптовареност на органите од ризик (29,31) (Слика 5).

Вратот на утерусот (*servix uteri*) со вагиналниот дел е во сооднос со горниот крај на вагината (*fornix vaginae*). Надвагиналниот дел со задната страна е во сооднос со предната страна од ректумот од кој е одделена со *excavatio rectouterina - Douglasi*. Надвагиналниот дел со предната страна е во сооднос со дното на мочниот меур (*fundus vesicae*) во висина на *trigonum vesicae - Lieutaudi* (29,30).



Слика 5: Приказ на различна волуменска оптовареност на органите од ризик при различна анатомска поставеност на утерус (во првиот случај постои поголемо дозно оптоварување)

1.2.2. Анатомски соодноси на мочниот меур

Мочниот меур како мускулно-лигавичен резервоар на урина, ја менува формата и зафатнината, а со тоа и соодносите со околните органи. При празен мочен меур врвот се наоѓа под рамнината од горниот раб на симфизата, а дното со својот задно-горен сегмент кај жените е во сооднос со цервиксот и сврзното ткиво (paracervix) кое ги поврзува овие два органа. При полн мочен меур, врвот се заоблува и се издига 3-5 см над горниот раб од симфизата. Предната страна стекнува блиски соодноси со задната страна од симфизата и препонските коски, како и со задната страна од предниот stomachen сид (29,30).

1.2.3. Анатомски соодноси на ректум

Карличниот дел од ректумот кај жените доаѓа во сооднос со витките и тенките црева и сигмоидниот колон кои навлегле во Douglas-овиот џеб и со задната страна на вагината од

која е одделен со septum rectovaginale. Ваквиот сооднос на ректумот кај жените овозможува палпаторен преглед преку ректумот на вагината, утерусот, како и на содржината на Douglas-овиот џеб (29,30).

1.3. Радијационо индуцирани компликации

Националниот институт за канцер [National Cancer Institute (NCI)] при Националниот институт за здравје [National Institutes of Health (NIH)] има објавено стандардизирани дефиниции за несакани ефекти, познати како „Заедничка терминологија за несакани ефекти“ [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)], или „критериуми за заедничка токсичност“, со цел универзално опишување на сериозноста од појава на токсичност кај пациентите со специфичен онколошко-радиотераписки третман (32). Токсичноста се оценува преку тежинска скала како блага (степен 1), умерена (степен 2), тешка (степен 3), животно-загрижувачка (степен 4) и смрт (степен 5). Овие релевантни критериуми за проценка на сериозноста од радиотераписката токсичност, преку проценка на акутни и доцни токсични ефекти се потврдени и од Радиотераписко онколошката група [(Radiation Therapy Oncology Group (RTOG))] (33).

Имајќи го предвид долгото преживување на пациентките со цервикален карцином, со можност за појава на акутни, но и можност да се доживеат доцните несакани ефекти, мора внимателно да се спроведува целиот радиотераписки третман и да се има предвид кумулативната доза во целниот волумен (во ова истражување $79,3 \text{ Gy}_{\alpha/\beta^{10}}$, а според препораките $80-85 \text{ Gy}_{\alpha/\beta^{10}}$) како збир од перкутаната радиотерапија и брахитерапијата (28,29). Реализацијата на кумулативната доза мора да го почитува дозниот лимит на органите од ризик, кај мочниот меур до $95 (\pm 22) \text{ Gy}_{\alpha/\beta 3}$ и кај ректумот до $65 (\pm 12) \text{ Gy}_{\alpha/\beta 3}$ (28,29,34-36). Раните (акутни) радијационо индуцираните несакани ефекти најчесто настануваат уште во тек на перкутаната радиотерапија и може да се интензивираат за време на брахитерапискиот третман.

1.3.1. Радијационо индуцирани компликации на мочниот меур

Раниот и доцниот ирадијационен циститис или уретритис, најчесто локализиран на тригонумот, клинички се манифестира со тenezми, полиурија, дизурија, микро или макрохематурија. Потешките хронични компликации подразбираат некроза, инконтиненција, формирање на фистула (везико-вагинална), или интерстициелна фиброза. Градусот на несаканиот ефект е директно пропорционален со обемот и областа на мочниот меур погодени од зрачење, брзината на дозата на зрачење, дозата по фракција и вкупната доза на зрачење (37-41).

1.3.2. Радијационо индуцирани компликации на ректумот

Радиотерапијата во пелвичната регија го засега и ректумот, со појава на несакани ефекти од полесен или потежок степен (38-45). Речиси сите пациентки во период од 15-20 дена од почетокот на радиотерапијата развиваат симптоматологија на ран (акутен) радијационен проктитис. Клинички постои цревен дискомфорт, констипација или дијареа со болни цревни движења со појава на слуз или крв во фекалната маса. Доцниот (хроничен) радијационен проктитис се јавува после 6 месеци од завршување на радиотерапијата и се должи на склеротични промени во слузницата. Можни се улцерации, активирање на постоечки хемороидални промени, или поретко, ректо-вагинални фистули со сериозно крварење.

1.4. Радиобиолошки аспект на ефикасноста на интракавитарната брахитерапија

Вториот значаен фактор на кој се должи големата ефикасност на интракавитарната брахитерапија е радиобиолошкиот аспект. Биолошките ефекти на радиотерапијата зависат од дозната дистрибуција, третираниот волумен, висината на дозата, фракционирањето и должината на третманот. Овие различни фактори, се со различна важност за детерминирање на одговорот кај перкутаната радиотерапија и кај брахитерапијата (28,29,46).

Кај конвенционалната перкутана радиотерапија [External beam radiation therapy (EBRT)], третируваниот волумен е најчесто голем. Дозните варијации треба да се минимални во целниот волумен, со прифатливи девијации во рамки од -5% до +7% од препишаната доза (28,29,46,47). Кај брахитерапијата со висока брзина на доза, препишаната доза се распределува на мал целен волумен. Постои минимална дистанца помеѓу радиоактивниот извор и целниот волумен, со испорака на висока доза во непосредна близина, а брз пад на дозата во околните структури. Посебна радиобиолошка карактеристика на брахитерапијата со висока брзина на дозата е дека препишаната висока доза (повисока од дозата во EBRT), добро се поднесува поради односот волумен-ефект (мали волумени можат да толерираат многу високи дози). Ова е суштинската разлика помеѓу EBRT и брахитерапијата со висока брзина на доза.

Должината на третманот е исто така различна помеѓу EBRT и брахитерапијата. При EBRT вкупната доза е распределена во подолг временски период (неколку недели) со примена на ниски дневни дози. Спротивно на тоа, при брахитерапијата се аплицира висока дневна доза во краток временски интервал (неколку дена) (28,29,46,48,49). Биолошките ефекти на радиотерапијата се силно зависни и од висината на дозната испорака. Редистрибуцијата настанува во периодот на пауза помеѓу брахитераписките апликации. Можноста за репарација и репопулација кај малигните клетки опаѓа со зголемување на дозата. Тоа може да се претстави преку математичкиот модел кој претставува сума од летални и сублетални лезии, што води кон класичниот линеарно-квадратен модел (LQ или α/β модел) (28,29). Секој тумор има свој специфичен α/β однос (тој е низок кај клетките со бавен одговор, а висок кај клетките со брз одговор). За најголем дел од туморите α/β односот е приближно 10 Gy (7-10 Gy за повеќето тумори, 9-10 Gy за цервикалниот карцином). Следствено на тоа, свој специфичен α/β однос имаат и органите од ризик кој кај нив има просечна референтна вредност од приближно 3 Gy (0,5-6 Gy за повеќето органи, 3-4 Gy за мочниот меур и ректумот).

Кај локално напредниот карцином на цервикс, целта на дефинитивниот третман е постигнување на висока кумулативна доза (EBRT + HDR). Кумулативното изразување на оваа збирна доза секогаш се претставува како EQD (equivalent dose) нормализирана на 2 Gy по фракција (EQD2). Во ова истражување препишаната физичка доза на целниот

волумен при EBRT е 50,4 Gy (1,8 Gy/фракција, 28 фракции) која радиобиолошки е еквивалентна со 49,6 Gy, претставена преку α/β од 10 Gy (α/β 10). Препишаната физичка доза при брахитерапијата е 21 Gy (7 Gy во фракција, 3 фракции) која е еквивалентна со 29,8 Gy (α/β 10). Интегрираната туморска доза од двата радиотераписки модалитета (EBRT + HDR) збирно изнесува 79,4 Gy $_{\alpha/\beta}$ ¹⁰. Тоа значи дека во ова истражување се постигнува многу блиска кумулативна доза до препорачаната доза од 80-85 Gy во целниот волумен (28,29), а разликата што постои се должи на различното фракционирање на двата типа на радиотераписки третман.

Имено, во европските земји од каде потекнуваат препораките, препишаната физичка доза на целниот волумен при EBRT е 45 Gy (1,8 Gy во фракција, 25 фракции) која радиобиолошки е еквивалентна со 44,3 Gy, претставена преку α/β 10, а препишаната физичка доза при брахитерапијата е 28 Gy (7 Gy во фракција, 4 фракции) која е еквивалентна со 39,7 Gy (α/β 10). Интегрираната туморска доза од двата радиотераписки модалитета (EBRT + HDR) збирно изнесува 83.9 Gy $_{\alpha/\beta}$ ¹⁰ (28,29).

Согласно со истите разлики во препишувањето на дозата и фракционирањето, постојат различности и по однос на органите од ризик. Во ова истражување дозното оптоварување на мочниот меур претставено преку α/β 3 е со еквивалентен допринос од EBRT 48,4 Gy, а од HDR 28,9 Gy, или збирно 77,3 Gy. Кај ректумот еквивалентниот допринос (α/β 3) од EBRT е 48,4 Gy, а од HDR 23,2 Gy, или збирно 71,6 Gy (Табела 1).

Според препораките, дозното оптоварување на мочниот меур претставено преку α/β 3 е со еквивалентен допринос од EBRT 43,2 Gy, а од HDR 38,5 Gy, или збирно 81,7 Gy. Кај ректумот еквивалентниот допринос (α/β 3) од EBRT е 43,2 Gy, а од HDR 31,0 Gy, или збирно 74,2 Gy (28,29,50). При тоа дозниот лимит кај мочниот меур во волумен од 2 ccm е до 95(\pm 22)Gy $_{\alpha/\beta}$ ³ и кај ректумот во волумен од 2 ccm до 65(\pm 12)Gy $_{\alpha/\beta}$ ³. Дозволените \pm ранг на вредностите е поради пресметувањето со просечна вредност на волуменската доза во 2 ccm во органот од ризик.

Табела 1: Изведено со α/β калкулатор за претворање на физичката доза во еквивалентна (EQD2) доза (преземено од Медицински Универзитет Виена)

	Мочен меур	Ректум
EBRT (28 /1.8/ 50.4) (Gy)	50 (≤ 60)	$V_{50\%} = 50$ $D_{30\text{ccm}} = 50$
EBRT (28 /1.8/ 50.4) (Gy) EQD $2_{\alpha/\beta=3}$	48.4	48.4
HDR-BT (3x7) (Gy) (ICRU) (% D point A) *	16.8 (max 5.6 /fr.) (80% D point A) *	14.7 (max 4.9 /fr.) (70% D point A) *
HDR-BT (3x7) (Gy) (ICRU) EQD $2_{\alpha/\beta=3}$	28.9 (9.64 /fr.)	23.2 (7.73 /fr.)
HDR-BT (3x7) (Gy) (2ccm) **	22.32** (max 7.44 /fr.)	11.91** (max 3.97 /fr.)
HDR-BT (3x7) (Gy) (2ccm) EQD $2_{\alpha/\beta=3}$	46.6 (max 15.53 /fr.)	16.6 (max 5.53 /fr.)
EBRT+HDR-BT (50.4+3x7) (Gy) (ICRU)	66.8 (≤ 76.8)	64.7
EBRT+HDR-BT (50.4+3x7) (Gy) (ICRU) EQD $2_{\alpha/\beta=3}$	77.3	71.6
EBRT+HDR-BT (50.4+3x7) (Gy) (2ccm)*	72.32** (≤ 82.32)	61.91**
EBRT+HDR-BT (50.4+3x7) (Gy) (2ccm) EQD $2_{\alpha/\beta=3}$	95	65

* % од зададената доза во ICRU точка „A“

** волуменски дози во 2ccm добиени од дозно-волуменскиот хистограм (3Д план)

Целта на ова истражување е анализа исклучиво на брахитераписките вредности, а не на кумулативната доза од целокупниот третман, па затоа дозата нема да биде претставувана преку нејзините еквивалентни биолошки вредности, туку преку препишаната физичка доза (номинална доза).

1.5. Препишување на брахитераписката доза

Согласно тековната клиничка практика, во повеќето центри при третманот на цервикалниот канцер со интракавитарна брахитерапија, дозата се препишува во референтни точки во рамките на конвенционалното 2Д - планирање на третманот. Тоа се емпириски точки и не секогаш соодветствуваат на специфицираната доза. Во ICRU 38 се укажува на можноста специфицираната висока доза да не се реализира во туморот

(23,51,52), како и да не се добијат точни податоци за вистинската доза на одредено растојание од туморот, што ги вклучува околните нормални ткива и органи. За да се избегне оваа неконзистентност, сè почесто конвенционалното 2Д - планирање на третманот се заменува со 3Д - планирањето на третманот.

Конформалното 3Д - планирање овозможува зрачење со прецизна дозна дистрибуција во просторот, со што се овозможува доставување на контролирана висока доза во туморот, коешто пак резултира со подобра локална контрола на болеста, а и со подобра контрола и дистрибуција на дозата во органите од ризик со што се намалуваат несаканите токсични ефекти од радиотерапијата. Компјутеризираното 3Д - планирање на третманот со користење на КТ наместо со 2Д - радиографија ја покажува точната локализација на апликаторите, а преку 3Д анатомскиот модел се гледа соодносот на апликаторите со соседните структури. Притоа мора да се овозможи одржувањето на позицијата на апликаторите, бидејќи секое изместување може да произведе отстапување од пропишаната доза (51,52).

3Д - планирањето базирано на КТ, споредено со 2Д - планирањето, овозможува и попрецизно реферирање на препишаната доза. Во целниот волумен тоа е претставено преку дозата реализирана во 90% и 100% од волуменот. Кај органите од ризик тоа е дозата која тие ја добиваат во 0,1 ссм, 2 ссм, 5 ссм или 10 ссм од својот вкупен волумен или од својот зид, кој е најблиску до активната должина на апликаторите. Затоа, основна во ова истражување е евалуацијата на дозно-волуменскиот хистограм (DVH) како можност на 3Д - планирањето, кој го прикажува и анализира дозното оптоварување за секој орган од ризик посебно во било кој негов волумен (53,54) и негова споредба со референтните вредности од 2Д - планирањето.

2. МОТИВ

Мотивот за ова истражување се должи на фактот дека 2Д - планирањето на интракавитарната брахитерапија е веќе потврдена и во многу центри стандардна техника на лекување со голем куративен придонес. Сепак, унапредувањето на техничките можности овозможува надградување на третманот и можност за уште попрецизно и поефикасно дефинирање на дозата со вклучување на 3Д - планирање. Со тоа, локалните центри би имале можност да ги следат глобалните светски трендови.

Како резултат на ова истражување, 3Д - планирањето на интракавитарната брахитерапија се имплементира по прв пат во Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија - Скопје, како нова техника и премина во стандарден третман кај пациентките со локално напреднат цервикален карцином.

Досега во нашата држава не е направено ниту едно систематизирано истражување на брахитерапијата како специфичен радиотераписки модалитет. Затоа, сметам дека оваа прва системска анализа ќе даде важен придонес за брахитерапијата во клиничката практика со обезбедување на подобар куративен третман на многубројните пациентки со иноперабилен карцином на цервикс. Секако, ќе поттикне и други понатамошни истражувања за уште посоефицициран третман.

3. ЦЕЛИ

Примарна цел на студијата беше да се направи дозиметриска споредба на референтните вредности од конвенционалното 2Д и компјутеризираното 3Д - планирање на брахитерапијата кај локално напреднат цервикален карцином. Споредбата е направена преку дозиметриска евалуација на дозите реферирани во дефинираните ICRU - референтни точки на 2Д - планот со оние од 3Д - планот, кои поради реална споредба беа дополнително реконструирани. 3Д - планот овозможи анализа на податоците за волуменски реализираните дози.

Кај целниот волумен беа евалуирани и споредени следните параметри:

1. дозата во целниот волумен преку ICRU референтната точка „А“, соодветно лево и десно;
2. процентуалната покриеност на целниот волумен со 100% и 90% изодозна крива во 3Д - планот (V100 и V90);
3. дозата изразена во Gy што ја прима 100%, 95% и 90% од туморскиот волумен (D100, D95, D90) во 3Д - планот.

Кај органите од ризик беа евалуирани и споредувани следните параметри:

1. дозата во мочниот меур преку референтната ICRU точка од 2Д - планот, со максималната доза, дозата во волумен од 2 ссм од вкупен волумен на мочниот меур и дозата во волумен од 2 ссм од сидот на мочниот меур од 3Д - планот;
2. дозата во ректум преку референтната ICRU точка од 2Д - планот, со максималната доза, дозата во волумен од 2 ссм од вкупен волумен на ректумот и дозата во волумен од 2 ссм од сидот на ректумот од 3Д - планот;
3. максималната реализирана доза во мочниот меур со дозите во волумен од 2 ссм од вкупен волумен на органот и од сидот на органот (добиени од 3Д - планот) и
4. максималната реализирана доза во ректумот со дозите во волумен од 2 ссм од вкупен волумен на органот и од сидот на органот (добиени од 3Д - планот).

Како секундарна цел беа споредувани акутните несакани ефекти од испитуваната група пациентки каде брахитерапијата се спроведе со 3Д - планирање, со контролната група на пациентки каде брахитерапијата беше спроведена со 2Д - планирање.

За таа цел беа евалуирани следниве параметри:

1. акутната токсичност на мочниот меур преку проценка на најчестиот градус на радијационен циститис кај испитуваните пациентки;
2. акутната токсичност на ректумот преку проценка на најчестиот градус на радијационен проктитис кај испитуваните пациентки;
3. акутната токсичност на мочниот меур преку проценка на најчестиот градус на радијационен циститис кај пациентките од контролната група;
4. акутната токсичност на ректумот преку проценка на најчестиот градус на радијационен проктитис кај пациентките од контролната група и
5. споредба на акутната токсичност помеѓу испитуваната и контролната група, за мочниот меур и ректумот соодветно.

Дополнително, поради понатамошни истражувања, долгорочно ќе се следат:

1. доцните несакани ефекти кај органите од ризик (мочен меур и ректум), со одредување на најчестиот степен на токсичност според тежинската скала;
2. анализа на евентуална појава на локален рецидив кај пациентките со пролонгирано третманско време.

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Студијата е дизајнирана како отворена, проспективна, нерандомизирана студија, која се спроведуваше во ЈЗУ Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија кај пациентки со локално напреднат иноперабилен цервикален карцином. Во неа беа вклучени 100 пациентки во периодот од ноември 2014 до јануари 2018, со анализа на вкупно 300 брахитераписки апликации спроведени според 3Д - планирање. Тие пациентки ја сочинуваа ИГ. Студијата е одобрена од страна на Етичката Комисија за истражување на луѓе при Медицински Факултет - Скопје (број на одобрение 0905-5138/35 од 14.11.2016).

Во студијата беше вклучена и контролна група (КГ) од 100 пациентки со иноперабилен локално напреднат карцином на цервикс, третирани во ЈЗУ Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија во периодот од јануари 2012 до април 2014. Ретроспективно се анализираа дозиметриските вредности добиени во органите од ризик (мочен меур и ректум) во нивните реализирани 300 брахитераписки апликации, спроведени според 2Д - планирање на третманот. Контролната група беше хомогена со испитуваната група според сите вклучувачки и исклучувачки критериуми. Единствената забележана разлика меѓу испитуваните групи на пациентки беше во начинот на спроведувањето на брахитерапија, која кај контролната група беше спроведувана според 2Д - планирање.

Критериуми за вклучување во студијата :

- пациентки со хистопатолошки верифициран цервикален карцином;
- возраст над 18 години;
- било која етничка припадност;
- локално напредната болест, односно клинички стадиум IIА, IIВ, IIIА, IIIВ и IVА според FIGO класификација;
- предходно реализирана конкурентна хеморадиотерапија (EBRT 50,4 Gy и 5 циклуси хемотерапија со cisplatin);
- планирана зададена тотална туморска доза со брахитерапијата од 21 Gy во 3 фракции со доза во фракција од 7 Gy;

- добра општа состојба оценета со 0 или 1 преку работниот статус [Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)] (35) и
- крвна слика со вредности во референтни граници.

Критериуми за исклучување од студијата:

- реализирано перкутано радиотераписко бустирање на целниот волумен (до 60,4 Gy);
- присуство на метастатска болест и
- присутна фистула или друг локален наод кој не дозволува брахитераписка апликација.

4.1. Дескриптивни податоци и статистика кај пациентките од испитуваната група

Пациентките беа на возраст од 25 до 75 години, со просечна возраст од $51,83 \pm 11.5$ години (Табела 2).

Табела 2. Дистрибуција на пациентките според возраст

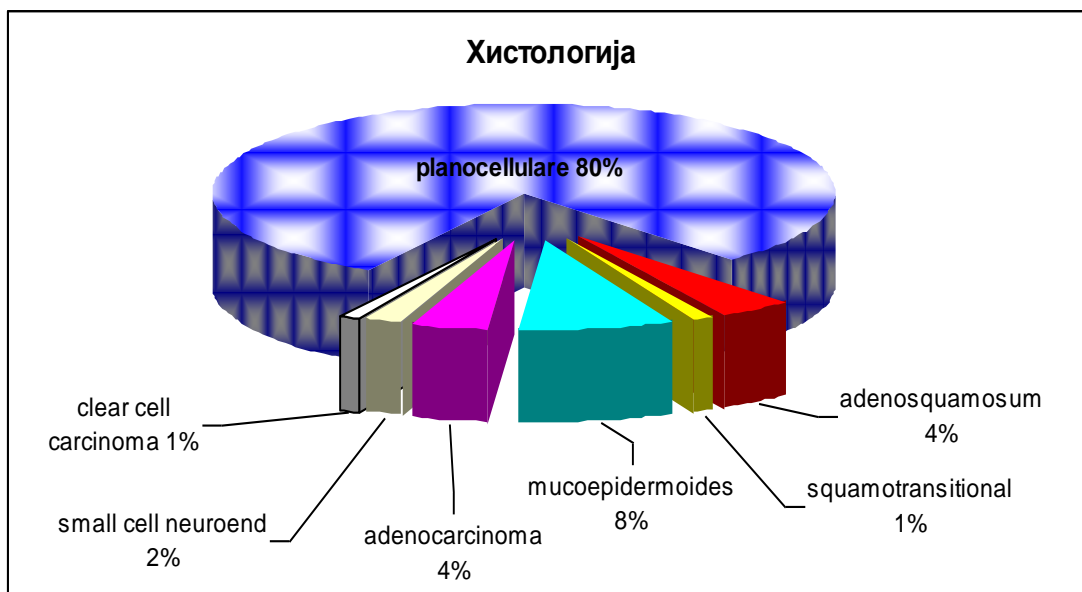
Возраст (години)	Број на пациенти (n=100)
Mean \pm SD	51.83 ± 11.5
Min-max	25 – 75

Дистрибуцијата на пациентките по однос на хистопатолошката дијагноза е презентирана во Табела 3 и Слика 6. Според хистопатологијата на малигните клетки доминантен беше планоцелуларниот тип со високи 80% следено од мукоепидермоидниот карцином со застапеност од 8%, потоа аденосквамозниот тип и аденокарциномот со застапеност од по

4%, неуроендокриниот ситно-клеточен карцином со 2%, комбинација од планоцелуларниот карцином со карцином од преодниот епител беше дијагностициран само кај една пациентка (1%) и светло-клеточен тип на карцином кај една пациентка (1%).

Табела 3: Дистрибуција на пациентките според хистопатолошка дијагноза

Хистологија	Број на пациентки (%)
Carcinoma planocellulare	80 (80)
Carcinoma adenosquamosum	4 (4)
Carcinoma squamotransitional	1 (1)
Carcinoma mucoepidermoides	8 (8)
Adenocarcinoma	4 (4)
Small cell neuroendocrine carcinoma	2 (2)
Clear cell carcinoma	1 (1)

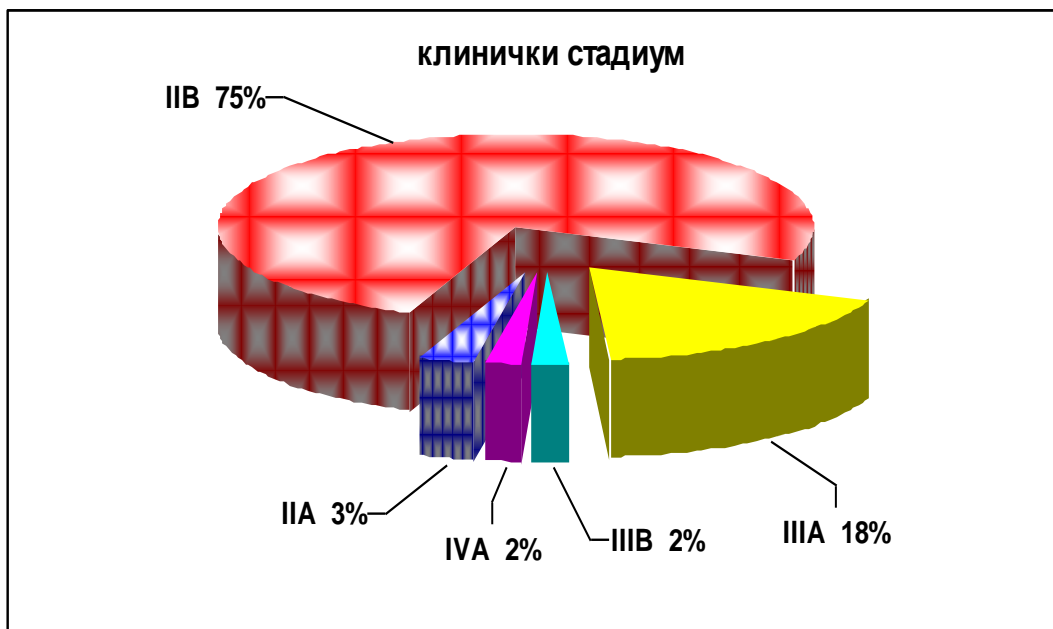


Слика 6. Дистрибуција на пациентките според хистопатолошка дијагноза

Во однос на клиничкиот стадиум на болеста, најголем број од пациентките (75%) беа во IIВ стадиум, 18% беа во IIIА стадиум, 3% беа во IIА стадиум, по 2% беа во IIIВ и IVА стадиум на болеста (Табела 4 и Слика 7).

Табела 4: Дистрибуција на пациентките според клиничкиот стадиум на болеста

Клинички стадиум	Број на пациентки (%)
IIА	3 (3)
IIВ	75 (75)
IIIА	18 (18)
IIIВ	2 (2)
IVА	2 (2)

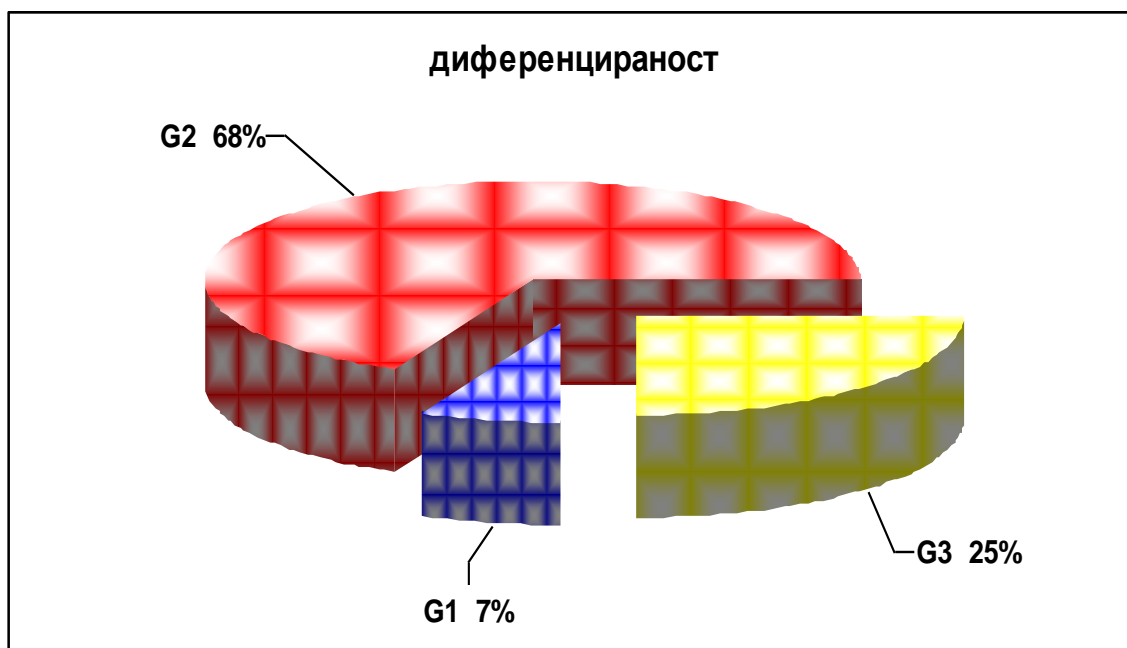


Слика 7. Дистрибуција на пациентките според клиничкиот стадиум на болеста

Анализиран беше и степенот на диференцираност на малигните клетки. Умерена диференцираност (G2) беше забележана кај 68% од пациентките, кај 7% беше присутна добра диференцираност (G1) и кај 25% беше забележаната лоша (G3) диференцираност (Табела 5 и Слика 8).

Табела 5. Дистрибуција на пациентките според диференцираност на малигните клетки

Степен на диференцираност	Број на пациентки (%)
G1	7 (7)
G2	68 (68)
G3	25 (25)



Слика 8. Дистрибуција на пациентките според диференцираност на малигните клетки

Соодветно на податоците од пациентките од испитуваната група го добивме и просечното време на радиотерапискиот третман кое изнесуваше $68,96 \pm 9,96$ дена, што покажува 23,2% отстапување (пролонгирање) од предвидениот оптимум од 56 дена. Минималното третманско време изнесуваше 50 дена, а максималното 97 дена. Третманското време го анализиравме и во три категории, од 50 до 56 дена, од 57 до 80 дена и од 81 до 97 дена, со просечно траење од $54,33 \pm 2,2$, $67,04 \pm 6,9$ и $86,21 \pm 4,4$ консеквентно во трите групи (Табела 6).

Табела 6. Третманско време кај испитуваната група

Третманско време	n	Mean \pm SD	Min - max
50 – 56	6	$54,33 \pm 2,2$	50 – 56
57 – 80	80	$67,04 \pm 6,9$	57 – 80
81 – 97	14	$86,21 \pm 4,4$	81 – 97
Вкупно:	100	$68,96 \pm 9,96$	50 – 97

4.2. Дескриптивни податоци и статистика кај пациентките од контролната група

Возраста на пациентките од контролната група се движеше во интервал од 31 до 86 години, просечната возраст беше 55.51 ± 11.2 години (Табела 7).

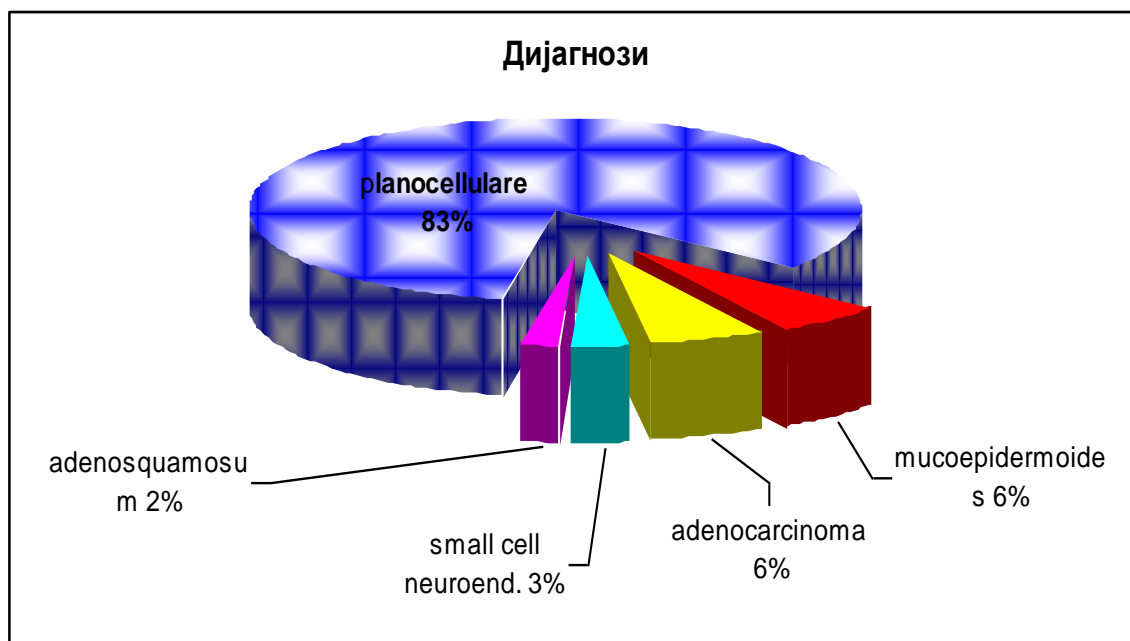
Табела 7. Дистрибуција на пациентките според возраст

Возраст (години)	Број на пациенти (n=100)
Mean \pm SD	$55,51 \pm 11,2$
Min-max	31 – 86

Во контролната група на пациентки, планоцелуларните тумори беа најчестиот хистолошки тип на карцином на цервикс со застапеност од 83%. Мукоепидермоидниот карцином беше застапен со 6%, а иста застапеност во КГ имаше и аденокарциномот. Ситно-клеточен неуроендокрин карцином беше дијагностициран кај 3% пациентки од оваа група, а кај 2 пациентки беше присутен аденосквამозниот хистолошки тип (Табела 8 и Слика 9).

Табела 8. Дистрибуција на пациентките според хистопатолошка дијагноза

Хистопатолошка дијагноза	Број на пациентки (%)
Carcinoma planocellulare	83 (83)
Carcinoma mucoepidermoides	6 (6)
Adenocarcinoma	6 (6)
Small cell neuroendocrine carcinoma	3 (3)
Carcinoma adenosquamosum	2 (2)

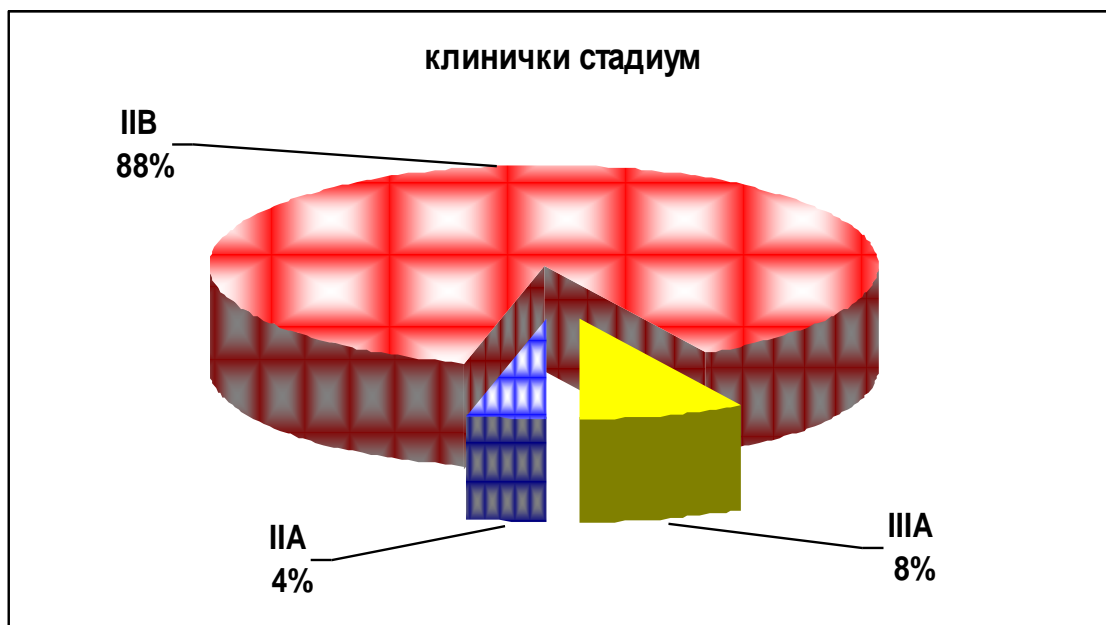


Слика 9. Дистрибуција на пациентките според хистопатолошка дијагноза

Во однос на клиничкиот стадиум на болеста, кај најголем дел од пациентките - 88% од контролната група, болеста беше во IIВ стадиум, кај 8% од пациентките болеста се наоѓаше во IIIА стадиум и 4% од пациентките имаа болест во IIА стадиум (Табела 9 и Слика 10).

Табела 9. Дистрибуција на пациентките според клиничкиот стадиум на болеста

Клинички стадиум	Број на пациентки (%)
IIА	4 (4)
IIВ	88 (88)
IIIА	8 (8)

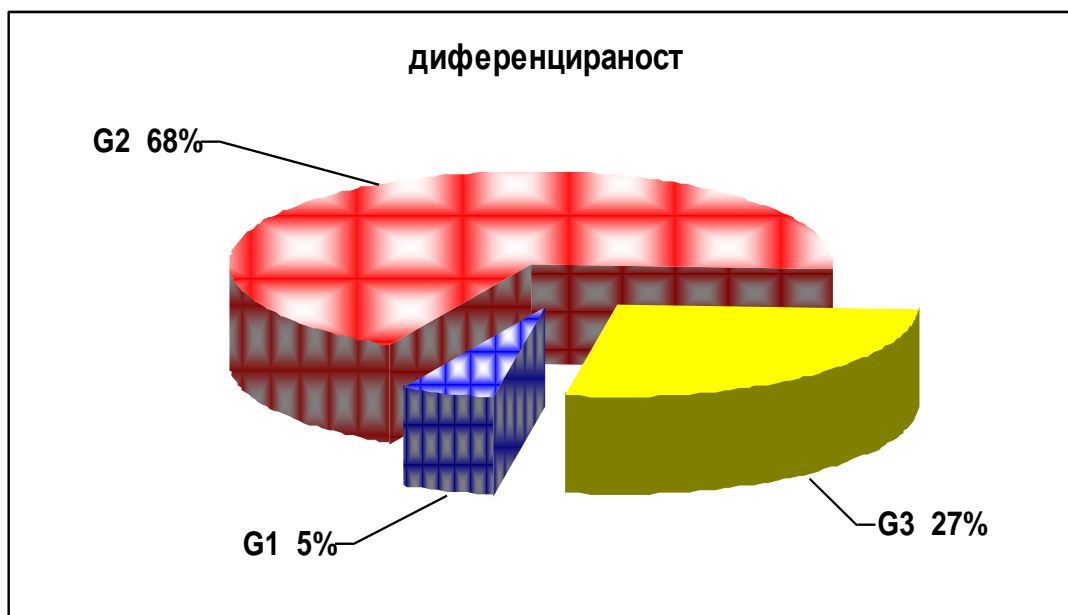


Слика 10. Дистрибуција на пациентките според клиничкиот стадиум на болеста

Во контролната група пациентки, според диференцираноста на малигните клетки, добра диференцираност беше присутна кај 5% од туморите, умерена диференцираност кај 68% и слаба (лоша) диференцираност кај 27% од туморите (Табела 10 и Слика 11).

Табела 10. Дистрибуција на пациентките според диференцираност на малигните клетки

Степен на диференцираност	Број на пациентки (%)
G1	5 (5)
G2	68 (68)
G3	27 (27)



Слика 11. Дистрибуција на пациентките според диференцираност на малигните клетки

Минималното третманско време кај пациентките од контролната група беше 53 дена, максималното 84 дена. Просечното време на радиотерапискиот третман изнесуваше $64,19 \pm 6,7$ дена, што покажува 14,3% отстапување (пролонгирање) од предвидениот оптимум од 56 дена.

Третманското време го анализиравме и во три категории, од 53 до 56 денови, од 57 до 80 денови и од 81 до 84 денови, со просечно траење од $55,62 \pm 1,1$, $64,51 \pm 5,8$ и $84,0 \pm 0$ консеквентно во трите групи (Табела 11).

Табела 11. Третманско време кај контролната група

Третманско време	n	Mean \pm SD	Min - max
53 – 56	8	$55,62 \pm 1,1$	53 – 56
57 – 80	90	$64,51 \pm 5,8$	57 – 80
81 – 84	2	$84,0 \pm 0$	81 – 84
Вкупно:	100	$64,19 \pm 6,7$	53 – 84

Поради утврдување на хомогеноста на ИГ и КГ се направи компаративна анализа на дескриптивните податоци помеѓу нив. Кај двете групи беше анализирана возраста на пациентките, хистопатолошкиот тип на болеста, клиничкиот стадиум на болеста, степенот на диференцираност на малигните клетки, како и вкупното третманско време.

4.3. Компаративна анализа на дескриптивните податоци помеѓу ИГ и КГ

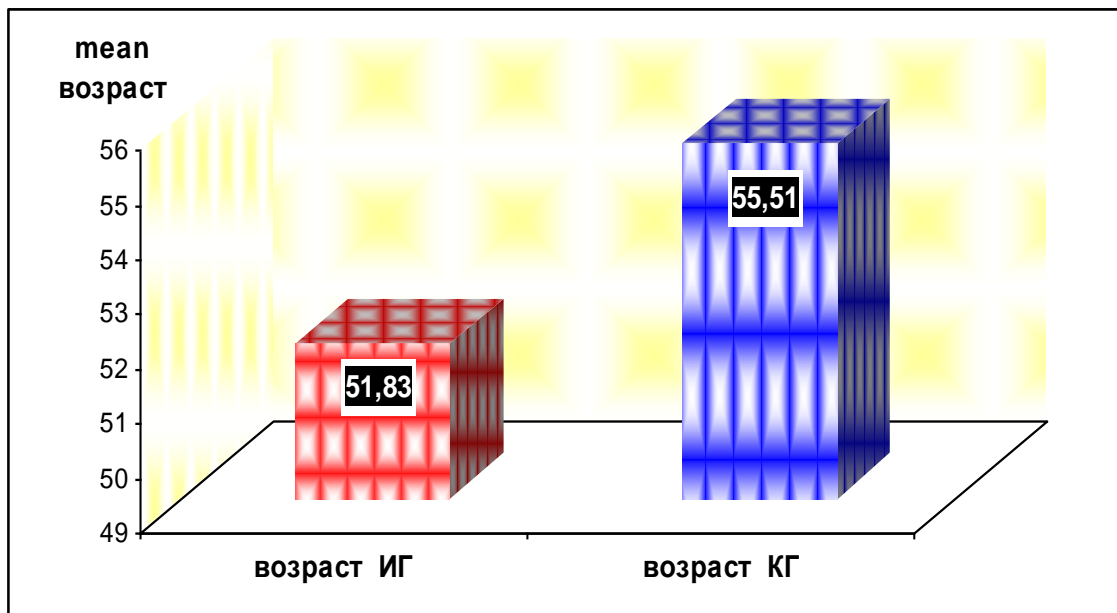
Возраста на пациентките од испитуваната група просечно беше $51,83 \pm 11,5$ години, додека пациентките од контролната група беа со просечна возраст од $55,51 \pm 11,2$ години. Разликата во возраста на пациентките од двете групи во просек за 3,68 години статистички се потврди како сигнификантна ($p=0,015$) (Табела 12 и Слика 12).

Табела 12. Компарација на групите според возраст

Возраст (години)	ИГ	КГ	p-вредност
Mean \pm SD	$51,83 \pm 11,5$	$55,51 \pm 11,2$	$p=0,015$
Min-max	25 – 75	31 – 86	

Student t-test

ИГ: испитувана група, КГ: контролна група



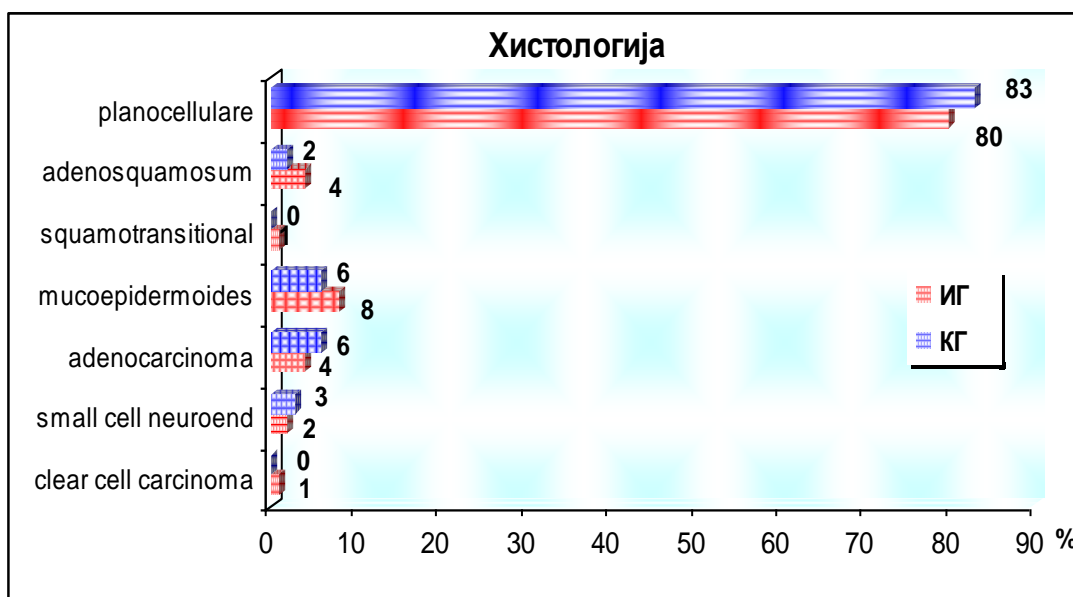
Слика 12. Компарација на групите според возраст

Во однос на застапеноста на хистолошките типови на туморот, не беше утврдено постоење на сигнификантна разлика меѓу пациентките од испитуваната и контролната група ($p=0,86$). Планоцелуларниот карцином беше најчест во двете групи, со застапеност од 80% во ИГ и 83% во КГ (Табела 13 и Слика 13).

Табела 13. Компарација на групите според хистопатолошка дијагноза

Хистологија	ИГ	КГ	p-вредност
	Број на пациенти (%)	Број на пациенти (%)	
Carcinoma planocellulare	80 (80)	83 (83)	p=0,86
Carcinoma adenosquamosum	4 (4)	2 (2)	
Squamotransitional carcinoma	1 (1)		
Carcinoma mucopidermoides	8 (8)	6 (6)	
Adenocarcinoma	4 (4)	6 (6)	
Small cell neuroendocrine carcinoma	2 (2)	3 (3)	
Clear cell carcinoma	1 (1)		

Fisher exact test



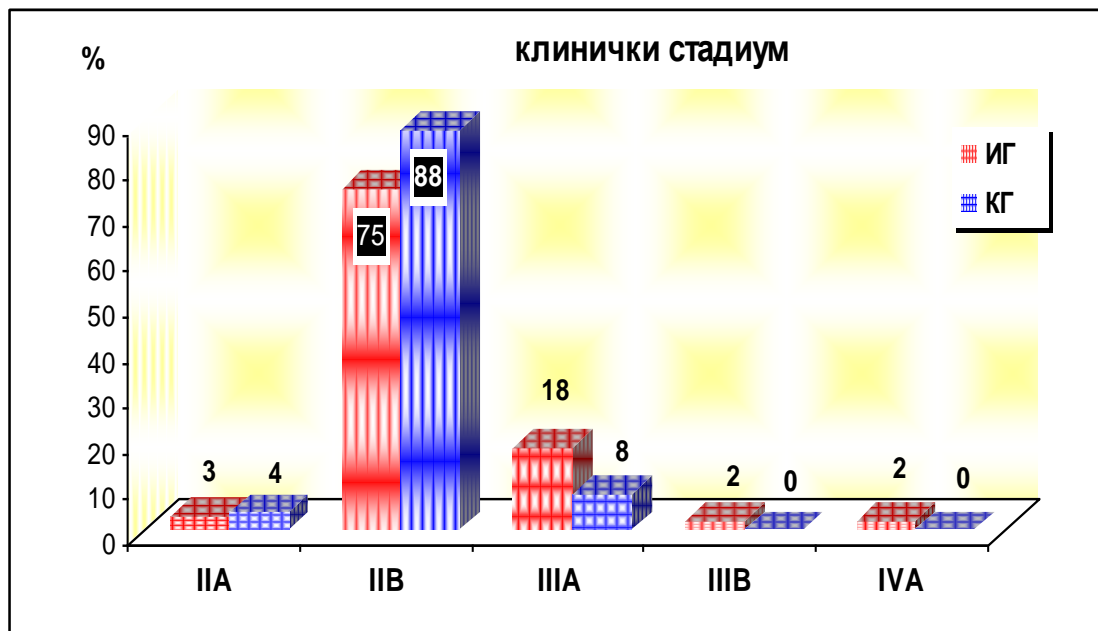
Слика 13. Компарација на групите според хистопатолошка дијагноза

Клиничкиот стадиум во кој е откриена болеста беше сигнификантно различен кај испитуваната и контролна група ($p=0,042$). Во ИГ болеста значајно почесто беше откриена во понапреднат стадиум. Во IIIA стадиум беа дијагностицирани 18% тумори од ИГ, 8% од КГ, во IIIB стадиум беа дијагностицирани 2% тумори од ИГ, ниту еден од КГ, и во IVA стадиум исто така беа дијагностицирани 2% тумори од ИГ, а ниту еден од КГ (Табела 14 и Слика 14).

Табела 14. Компарација на групите според клинички стадиум на болест

Клинички стадиум	ИГ Број на пациенти (%)	КГ Број на пациенти (%)	р-вредност
IIA	3 (3)	4 (4)	p=0,042
IIIB	75 (75)	88 (88)	
IIIA	18 (18)	8 (8)	
IIIB	2 (2)	0	
IVA	2 (2)	0	

Fisher exact test

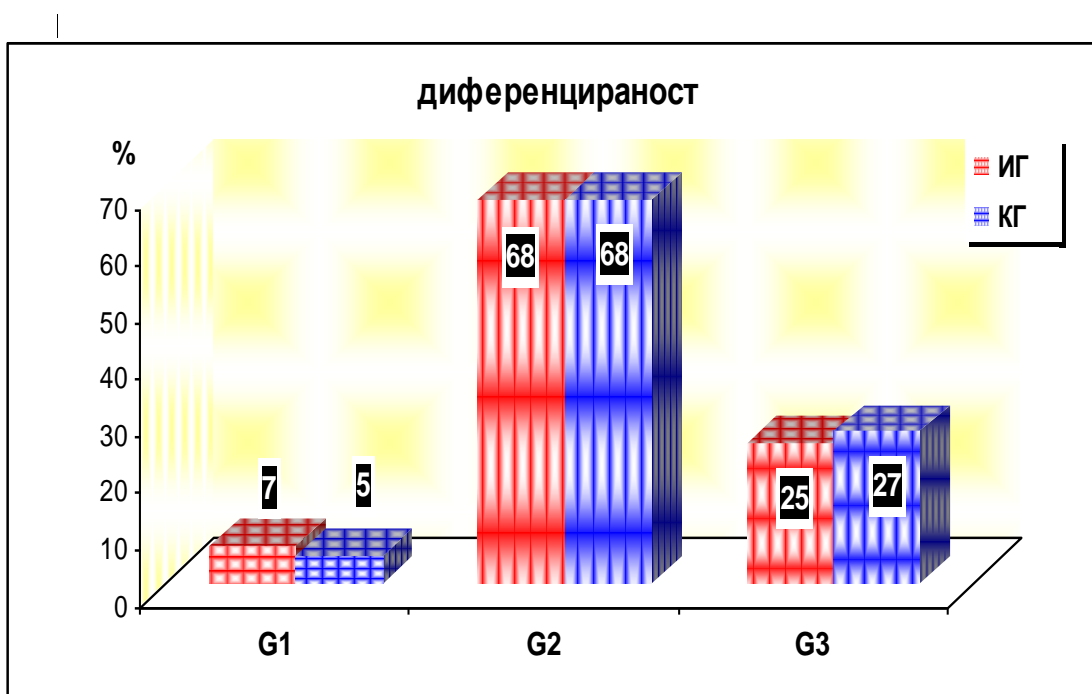


Слика 14. Компарација на групите според клинички стадиум на болест

Степенот на диференцираност на туморите од испитуваната и контролна група не беше сигнификантно различен ($p=0,8$). И во двете групи 68% тумори се карактеризираа со умерен степен на диференцираност (Табела 15 и Слика 15).

Табела 15. Компарација на групите според степен на диференцираност

Степен на диференцираност	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-вредност
G1	7 (7)	5 (5)	p=0.8 Chi-square = 0,41
G2	68 (68)	68 (68)	
G3	25 (25)	27 (27)	



Слика 15. Компарација на групите според степен на диференцираност

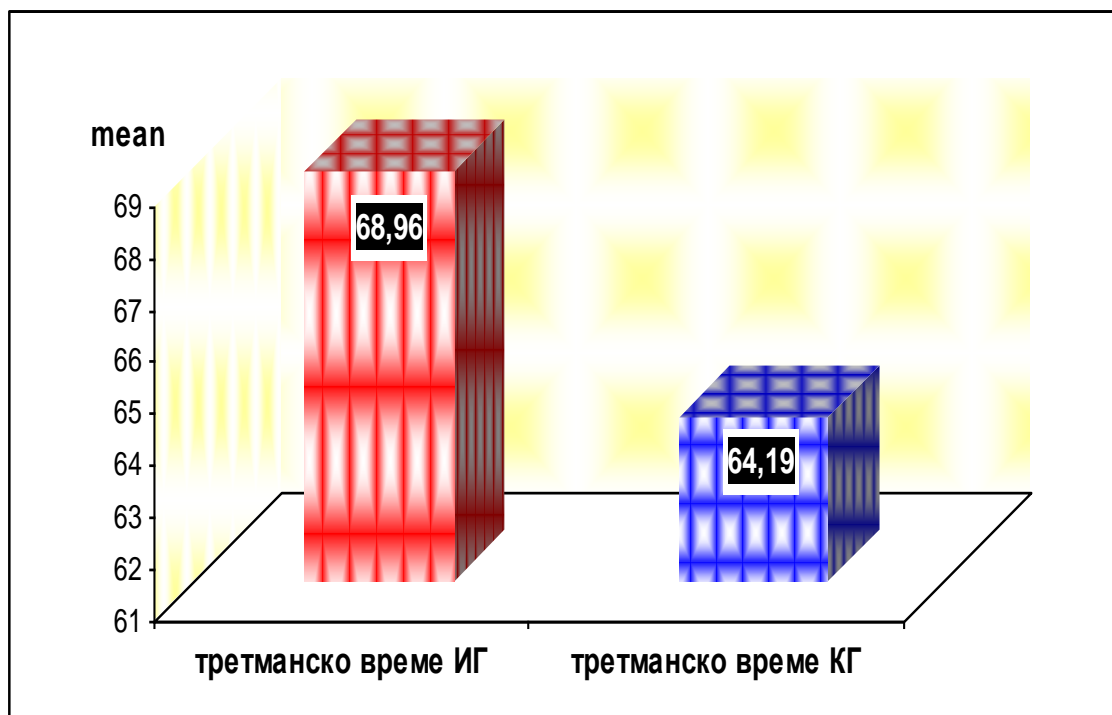
Третманското време имаше сигнификантно повисока просечна вредност во ИГ - $68,96 \pm 9,96$ vs $64,19 \pm 6,7$ ($p=0,0001$) (Табела 16 и Слика 16).

Табела 16. Компарација на групите според третманското време

Третманско време	ИГ	КГ	р-вредност
Mean \pm SD	$68,96 \pm 9,96$	$64,19 \pm 6,7$	$p=0,0001$
Min-max	50 – 97	53 – 84	$t=3,98$

Student t-test

ИГ: испитувана група, КГ: контролна група



Слика 16. Компарација на групите според третманското време

Компаративната анализа на дескриптивните податоци, помеѓу двете групи на пациентки, покажа сигнификантно значајна разлика во возраста (51,83 години во ИГ наспроти 55,51 години во КГ). Разликата во клиничкиот стадиум на болест, помеѓу пациентките од двете групи се потврди како сигнификантна (понапреднат стадиум на болест се забележа кај ИГ). Третманското време, исто така значајно се разликуваше помеѓу двете групи (68,9 дена во ИГ наспроти 64,1 дена во КГ).

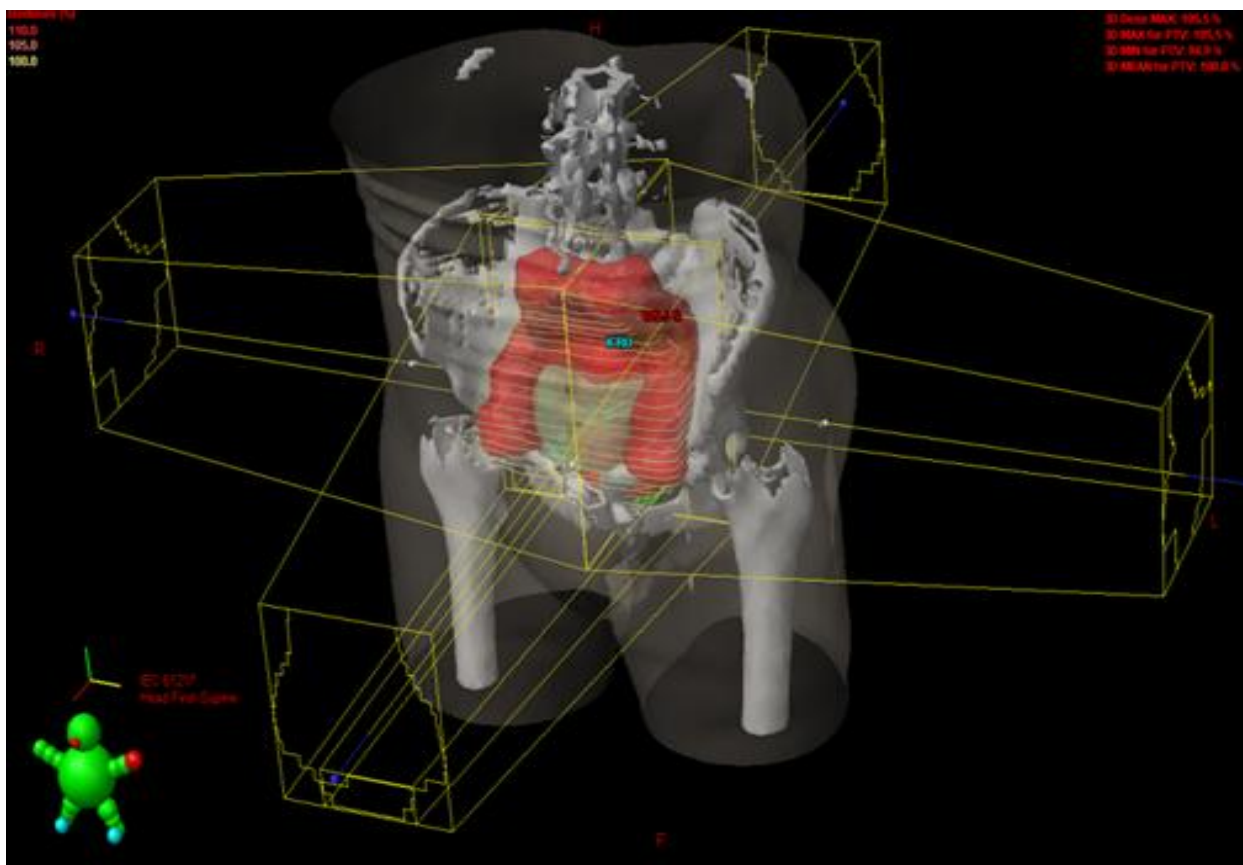
Нè постоеја значајни разлики во хистопатолошките типови на болест, како и во степенот на диференцираност на малигните клетки. Платоцелуларниот (сквамозен) тип беше најчест и во двете групи пациентки, како и умерениот (G2) степен на диференцираност на малигните клетки.

Потребно е да се нагласи дека постоечките дескриптивни разлики помеѓу пациентките од двете групи, беа прифатливи и без влијание врз резултатите од интерес во ова истражување. По најважните и влијателни карактеристики, пациентките од двете групи беа прилично хомогени (хистопатолошки тип на болеста, степен на диференцираност на малигните клетки, а прифатлив беше и клиничкиот стадиум на болест, бидејќи и во двете групи најзастапен беше IIВ и IIIА стадиум, статистичката разликата ја предизвикаа мал дел од пациентките кои беа во IIА, IIIВ и IVА стадиум).

4.4. Претходен третман

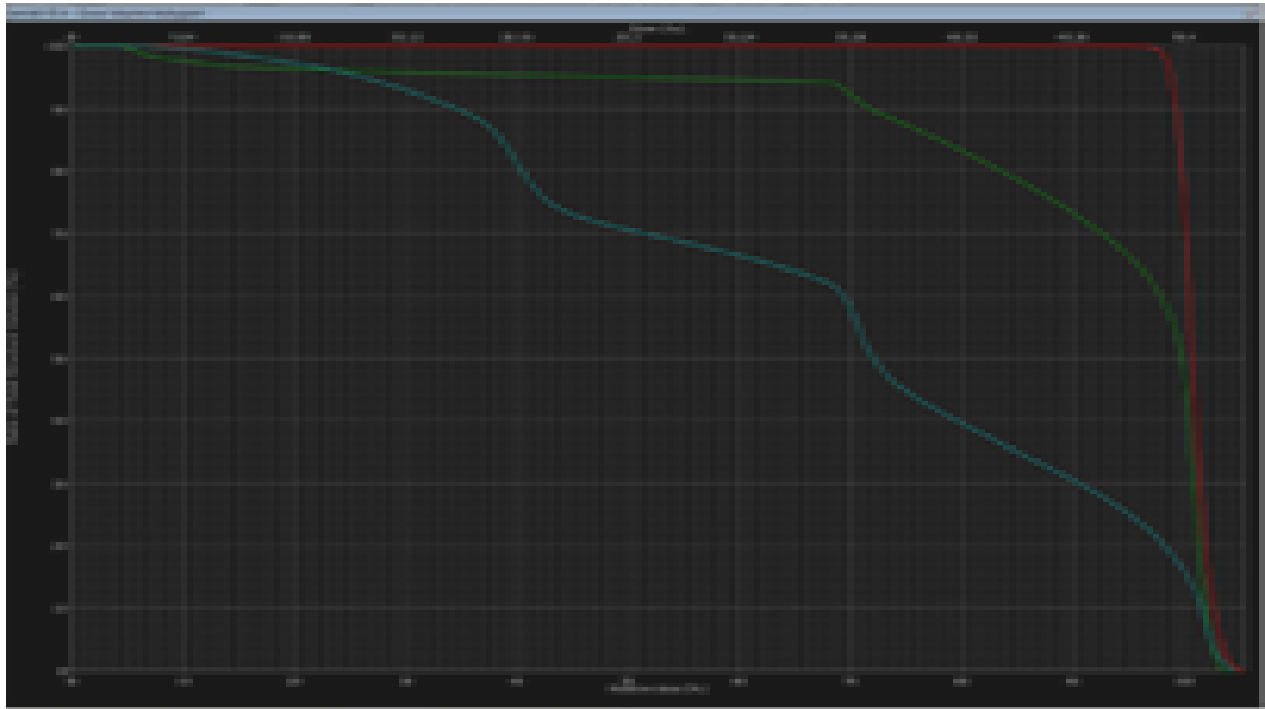
Кај сите пациентки предходно беше започнат дефинитивниот третман. Имено, сите вклучени пациентки во истражувањето, имаа предходно реализирана конкурентна хеморадиотерапија. Хемотерапијата беше спроведена со апликација на cisplatin (40 mg/m²), еднаш неделно, вкупно пет пати, по што зрачната фракција следеше во време од 1 до 3 часа по апликацијата на хемотерапевтскиот агенс.

Надворешната радиотерапија беше спроведена по предходно КТ - скенирање (од L3 до под ишијадични коски, со пресеци на растојание од 5 mm), по што следеше делинеација на целниот волумен и органите од ризик. Радиотерапијата беше реализирана на линеарен акцелератор LINAC, со фотонско зрачење, генерирано при напон од 15 MV, со "box" техника, што подразбира посебен аранжман на четири полиња: предно, задно, лево и десно поле (Слика 17). Се реализира туморска доза од 50,4 Gy, преку 28 фракции, со дневна доза од 1,8 Gy.



Слика 17. "Box" техника: предно, задно, лево и десно поле.

Со прикажување на дозно-волуменски хистограм (Слика 18) се анализираше и следеше дозата во целниот волумен и органите од ризик.



Слика 18. Дозно-волуменски хистограм:

- црвена боја: целен волумен
- светло-зелена боја: мочен меур
- темно-зелена боја: ректум.

По завршување на конкурентната хеморадиотерапија лекувањето продолжи со интракавитарна брахитерапија со висока брзина на дозата (>12 Gy/h; 0,20 Gy/min), која имаше за цел да ја надополни туморската доза, со уште 21 Gy, преку 3 фракции, еднаш неделно, со доза од 7 Gy по фракција.

4.5. Третмански протокол

4.5.1. Техника на утеровагиналната апликација:

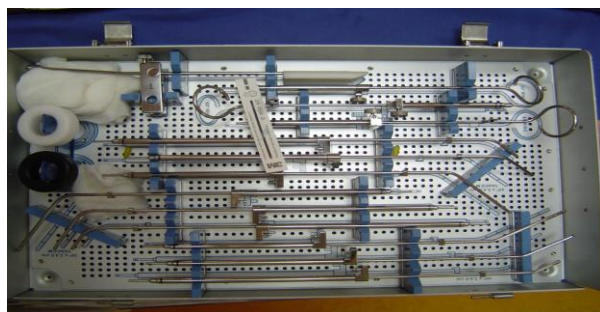
На специјален гинеколошки стол за брахитераписка апликација (Слика 19.а), со поставена горна половина на специјалната маса за пренос на пациентката и по претходна интравенска аналгезија, интервенцијата започнуваше со инсерција на Foley-ев катетер во

мочниот меур, фиксиран со 7 см³ контрастно средство во балонот, по што се повлечуваше кон надвор за да се позиционира во самиот остиум на уретрата. Контрастот се разредуваше со физиолошки раствор во однос 2:5 см³ за да се добие умерена сенка која нема да ја отежнува визуелизацијата на апликаторите и референтните точки. Со хистерометар се сондираше цервикалниот канал, за да се направи проценка на проодноста и должината на каналот, како и на аголната положба на утерусот, по што, трансцервикално се аплицираше тандем апликатор со соодветен агол на закривеност и должина (60⁰_6 см), со внатрешен врв во утерусниот кавум. Не беше потребна претходна дилатација на цервикалниот канал, бидејќи тандем апликаторот е со мал дијаметар (3 мм). Потоа се поставуваше вториот апликатор - прстенот (ring), кој по агол на закривеност секогаш мора да одговара со тандем апликаторот (60⁰). Прстен апликаторот налегнуваше и во целост го опфаќаше егзоцервикалниот дел. За build-up на дозата на прстенот се користеше пластична капа со дебелина од 5 мм. Позицијата на апликаторите тандем - прстен (Слика 19.б) се фиксираше со вагинална тампонада. Длабоко во ректумот се пласираше ректален маркер, со функција да го визуелизира ректумот.



Слика 19. а. Техника на утеровагинална апликација

б. Тандем-прстен апликатори



После апликацијата се прилагодуваше гинеколошкиот стол (отстранување на држачите за нозе, подигнување на долната половина од столот во хоризонтална положба) и се поставуваше долната половина од специјалната маса, за обезбедување на удобно лежење на пациентката. Со универзален апликатор клемпинг систем (Varian) се фиксираше позицијата на апликаторите, а со специјалната маса се обезбедуваше и непроменлива положба на пациентката при транспортот до конвенционалниот симулатор и КТ симулаторот. Таа е наш интерен изум, со кој се обидуваме да обезбедиме повисок квалитет во работењето (Слика 20).



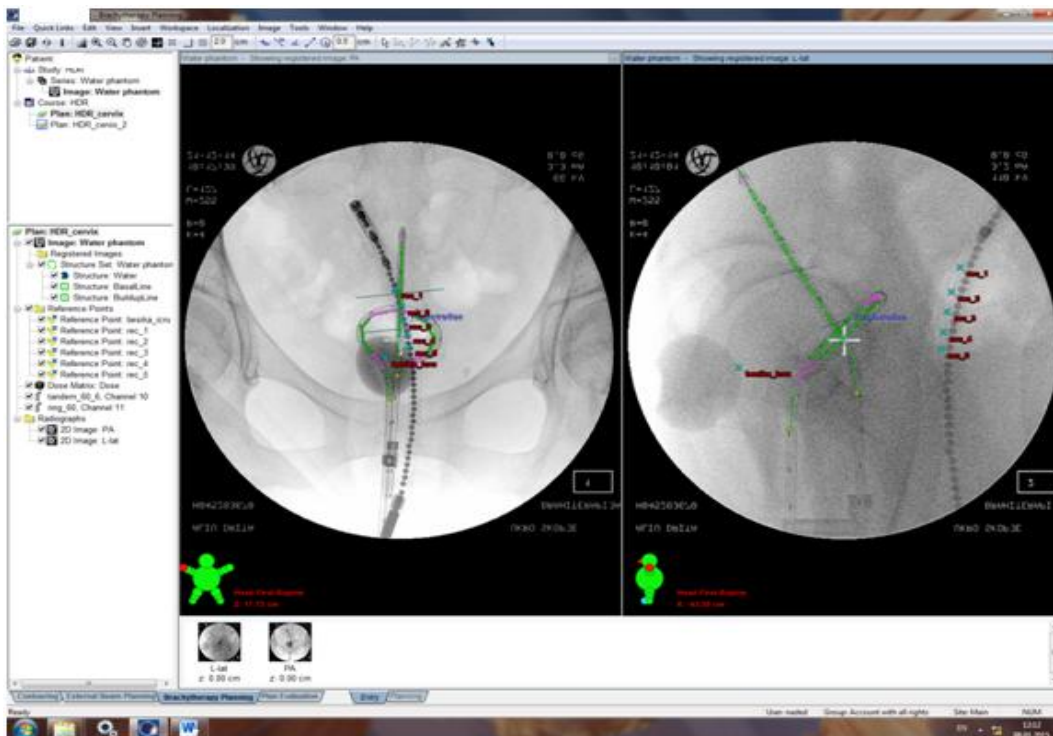
Слика 20. Специјална маса за транспорт на пациент

Кај сите пациентки, за секоја фракција посебно, се изработуваа двата начина на планирање: конвенционалното 2Д - планирање и компјутеризираното 3Д - планирање на третманот. Брахитерапијата се реализираше според 3Д - изготвениот план, а дополнително изработениот виртуелен 2Д - план се користеше за дозиметриска споредба.

4.5.2. Дводимензионално планирање на третманот

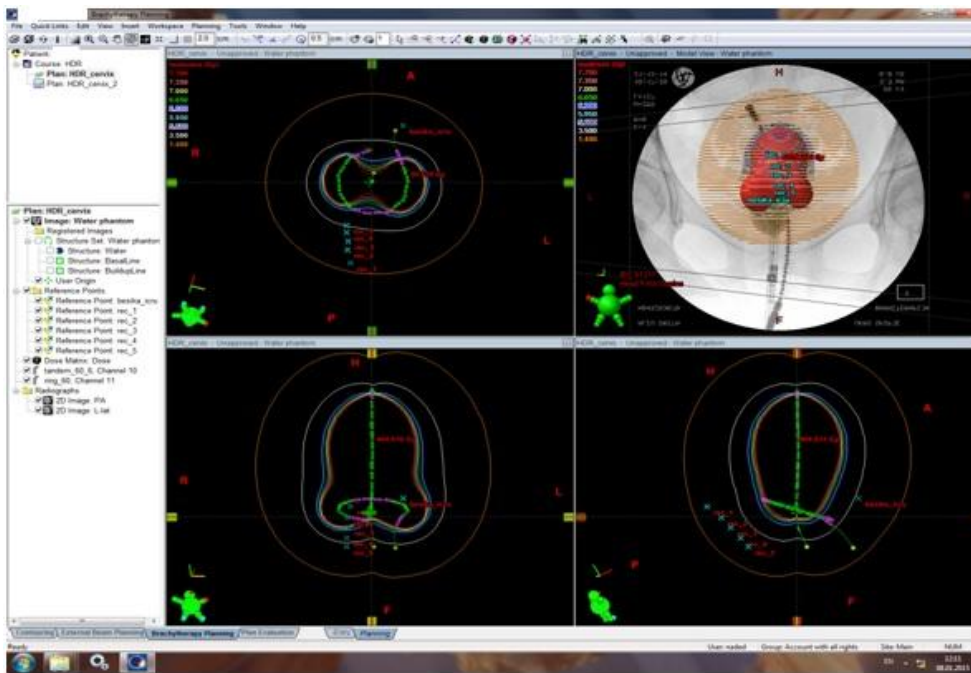
Се правеа ортогонални снимки со С-агм или со конвенционален симулатор SIMULIX, при што се генерираа ортогонална постеро-антериорна граfiја (ПА) и латеро-латерална граfiја (ЛЛ) (Слика 21), на кои, со реконструкција и третманско планирање, се дефинираше зададената доза во одредените референтни точки за целниот волумен, а се

следеше и дозата во референтните точки за органите од ризик. Овие снимки ја земаат предвид само хоризонталната (x) и вертикалната (y) рамнина, а ја занемаруваат сагиталната (z) рамнина. Според тоа ортогоналните снимки даваат само просторни информации според коскените структури. Критичните структури не се визуелизираат и дозата се препишува во точки.



Слика 21. Постеро-антериорна и латеро-латерална графика со реконструирани апликатори и приказ на нивната заемна поставеност во однос на органите од ризик

Таквото препишување на доза формира карактеристичен крушковиден изодозен распоред, кој со широката основа го опфаќа цервикалниот дел, а со потесниот дел го опфаќа телото на матката (Слика 22).



а

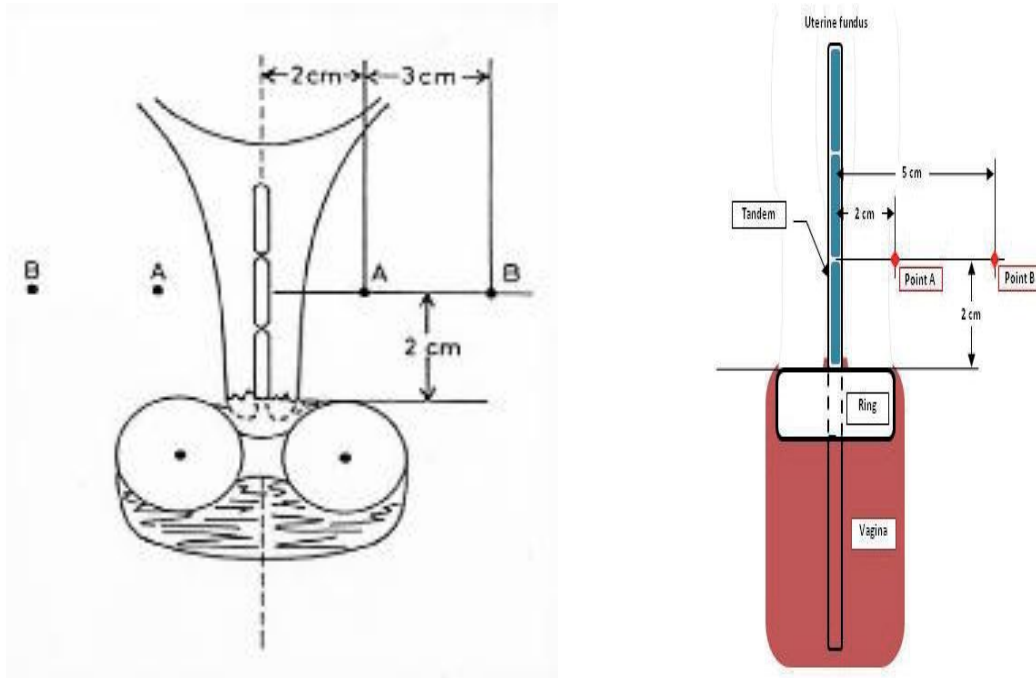
б

Слика 22. Приказ на крушковидниот изодозен распоред според референтни точки

Реферирање на дозата при 2Д планирање на брахитерапијата

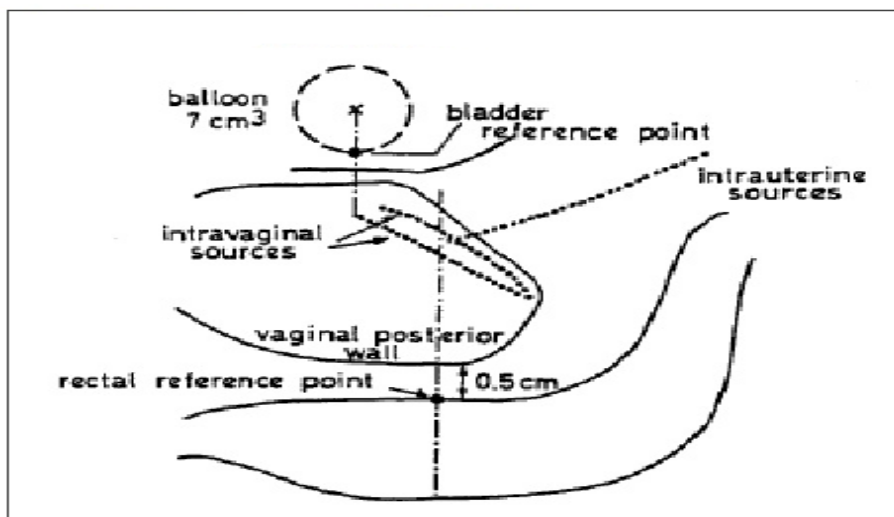
Дозата се пресметуваше и реферираше според препораките на ICRU 38. Зададената доза од 7 Gy по фракција, се пресметуваше во точка „А“ според Манчестер систем. Оваа точка се наоѓа на 2 см латерално од тандем - апликаторот и 2 см над линијата на пластичната капа на прстен - апликаторот. Анатомски точката одговара на вкрстувањето на a. uterina и уретер, а во брахитерапија е точка во која се задава дозата, со цел да го покрие целиот волумен. Точката „А“ ја има соодветно лево и десно. Збирната радиотераписка доза (од надворешната радиотерапија и брахитерапијата) во точка „А“ достигнува 70-80 Gy (Слика 23).

Точката „В“ се наоѓа 3 см латерално од точката „А“ соодветно лево и десно и анатомски одговара на средината на параметриумите. Брахитерапискиот допринос во оваа точка е незначителен и затоа дозата во оваа точка главно се цени од перкутаната радиотерапија. Збирната радиотераписка доза (од надворешната радиотерапија и брахитерапијата) во точка „В“ е до 65 Gy (Слика 23).



Слика 23. Дефинирање на ICRU точка „А“ и „В“

Референтната точка за мочниот меур (ICRUb) на ЛЛ граfiја се проектираше на задниот дел од балонот, најблиска до апликаторите, а на ПА граfiја таа се наоѓа во центарот на балонот (Слика 24).



Слика 24. Дефинирање на ICRU точки на органи од ризик

Референтната точка за ректумот (ICRU_r) на ЛЛ граfiјата е 5 мм назад од задниот вагинален сид, или од ректалниот маркер (Слика 19), а на ПА граfiјата се наоѓа на долниот крај од тандем-апликаторот. Предност има употребата на повеќе точки (3-5), најблиски до активната должина на апликаторите, линеарно поставени во проекција на ректумот.

При 2D - HDR брахитерапија дозниот лимит е 80% за мочен меур и 70% за ректум од зададената доза во референтната точка ICRU „А“.

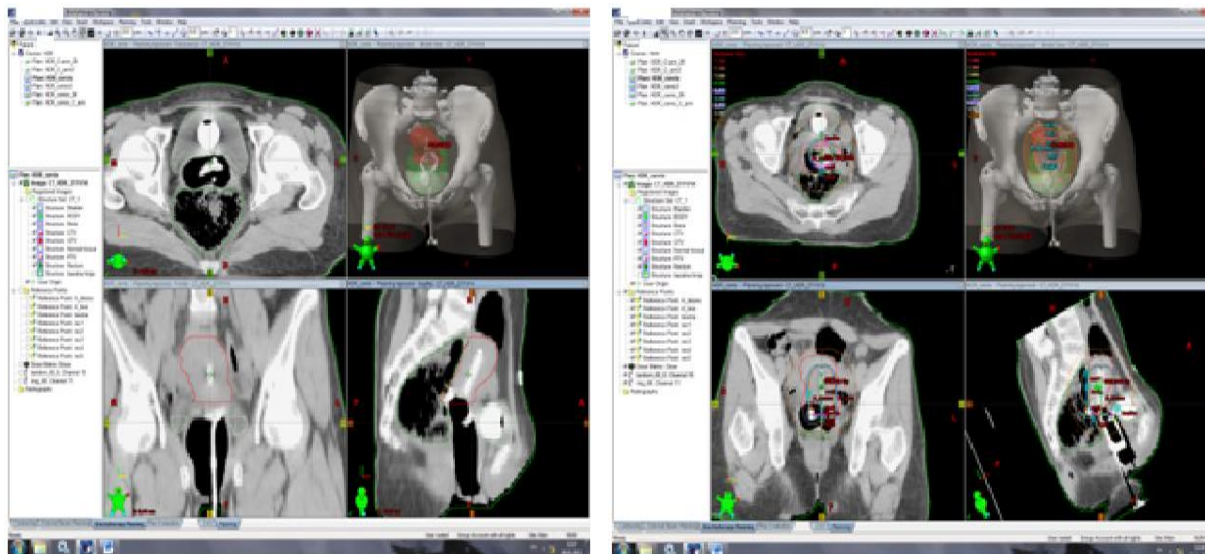
4.5.3. Тридимензионално третманско планирање

3Д - планирање се изведуваше со КТ - симулатор, при што се скенираше пелвичната регија од интерес, со предходно поставени апликатори, кои се КТ/НМР компатибилни. КТ - скенирањето се изведуваше со пресеци од 2,5 мм. Скенираните пресеци се импортираа во специјалниот софтвер за брахитераписко планирање каде се делинеираа структурите од интерес: целниот волумен (цервикален дел и тело на утерус) и органите од ризик (мочен меур, ректум).

Мора да се напомене дека како целен волумен се делинеираше целиот утерус, поради КТ лимитираноста за точно анатомско разграничување на цервикалниот дел заедно со неговата сигурносна маргина. Во дел од случаите со многу голем по волумен утерус се контурираше само дисталната половина на телото на утерус (до негови централни партии). Мочниот меур се контурираше како цел орган вклучувајќи го надворешниот сид сè до почетокот на уретра. Како посебна контура се контурираше и сидот на мочниот меур, во дебелина од 0,4 см започнувајќи од надворешниот сид спрема внатре.

Ректумот се контурираше како цел орган од 1 см над анус, сè до ректо-сигмоидниот спој. Како посебна контура се контурираше и ректалниот сид, во дебелина од 0,4 см започнувајќи од надворешниот сид спрема внатре.

Во 3Д - планирањето се добиваше тридимензионален модел во сите три рамнини: хоризонталната (x), вертикалната (y) и сагиталната (z) рамнина. Критичните структури волуменски јасно се визуелизираа и во нив се препишуваше дозата (Слика 25).



а

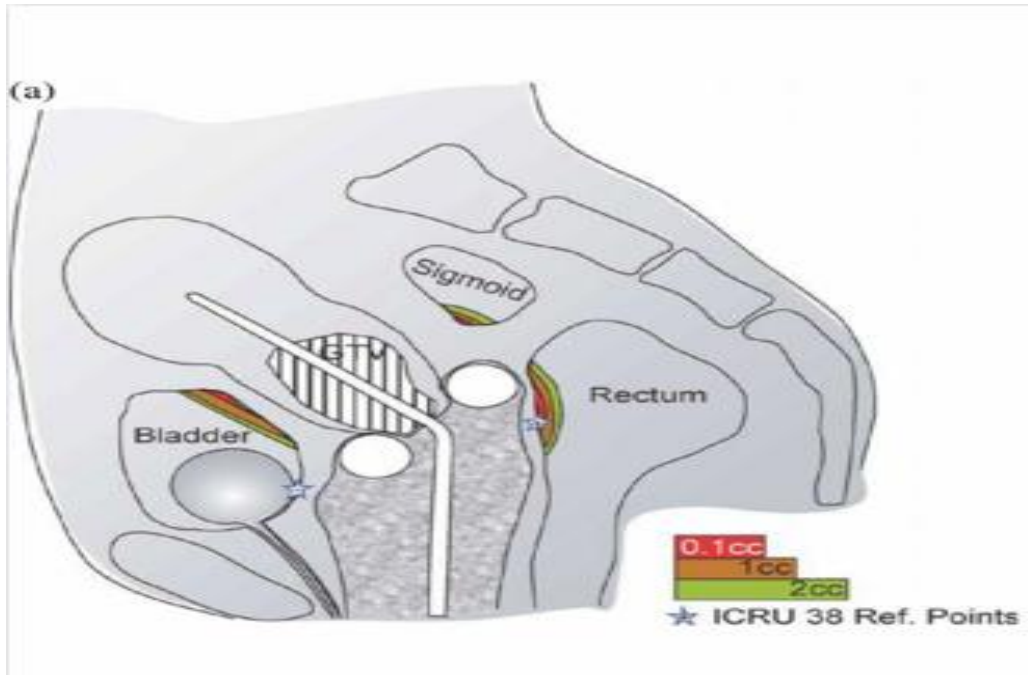
б

Слика 25. а. приказ на поставените апликатори, целниот волумен (црвена боја), органите од ризик: мочен меур (светло-зелена боја) и ректум (темно-зелена боја).

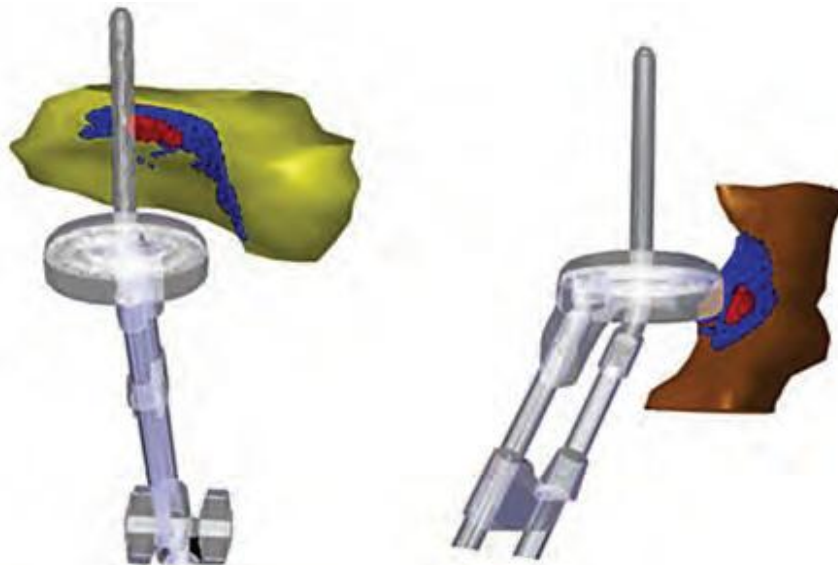
б. Приказ на изодозниот распоред околу дефинираните структури

Препишувањето и реферирањето на дозата при 3Д - планирање беше во согласност со најновиот извештај и препораки на ICRU 89 (2016) (55), адаптирано на критериумите за „минимален стандард“ на третман. Се анализираа волуменски структури, а не ICRU точки како при 2Д - планирање според ICRU 38 (Слика 26 и Слика 27). Покриеноста на целниот волумен се анализираше преку процент од волуменот кој прима 100% и 90% од препишаната доза (V100, V90), како и преку дозата изразена во Gy која ја прима во 100%, 95% и 90% од неговиот волумен (D100, D95, D90).

Во 3Д - планирање кај органите од ризик (мочен меур и ректум) се евалуираа: максимална доза (bDmax, гDmax), како и дозното оптеретување во волумен од 2 ccm од вкупната контура на органот соодветно (bV2ccm, гV2ccm), како и дозата во волумен од 2 ccm од контурата на сидот (bwV2ccm, rwV2ccm).

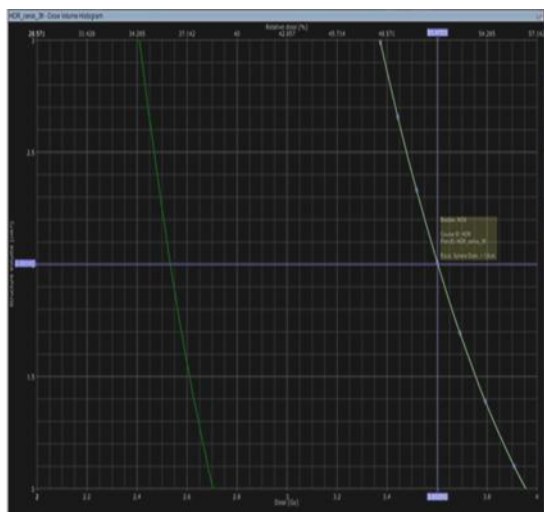


Слика 26. Волумени од интерес

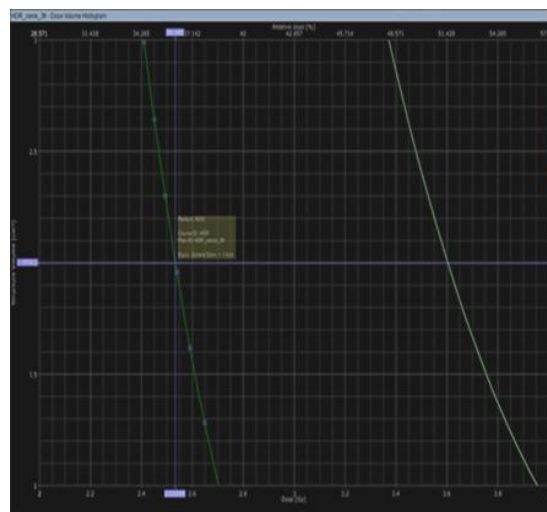


Слика 27. Тридимензионално реконструиран волуменски приказ на апсорбираната доза:
 црвена боја - волумен од 0.1 ccm
 сина боја - волумен од 2 ccm кај мочен меур и ректум

Со прикажување на дозно-волуменски хистограм се следеше дозата во целниот волумен и органите од ризик (Слика 28).



а



б

Слика 28. а. Приказ на доза во волумен од 2 ссм на мочен меур (со светло-зелена боја)

б. Приказ на доза во волумен од 2 ссм на ректум (со темно-зелена боја)

Во двата случаи (2Д и 3Д - планирање) пресметувањето на дозата се вршеше со посебен софтвер Abacus или Brachyvision, од страна на медицински физичари. Прво се изработуваше 3Д, а потоа 2Д - план. Во 3Д - планот геометриски се реконструираше ICRU референтната точка „А“ соодветно лево и десно. На овој начин, ICRU точката „А“ беше префрлана од конвенционалниот план во конформалниот план, поради соодветна споредба.

После евалуација и одобрување на 3Д - планот, следеше поврзување на апликаторите преку трансфер црева со контејнерот во кој се наоѓа радиоактивниот изотоп иридиум 192 (Ir192) и со „afterloading“ техника („полнење отпосле“), се спроведуваше зрачниот третман, во безбедни услови за персоналот, со постојан видео-аудио контакт со пациентот. Зрачењето се одвиваше во краток период од неколку минути (што зависи од полуживотот на радиоактивниот изотоп). Следеше отстранување на апликаторите, по што пациентката го завршуваше амбулантскиот третман.

Интракавитарната брахитерапија се спроведуваше со Gamma Medplus апарат, со 24 канали и со интегриран контролен софтвер GammaWin. Како радиоактивен извор се користеше иридиум 192 (Ir192), извор со мали димензии и голема специфична активност, со време на полураспад 74,3 дена и ефективна енергија 0,38 MeV.

Истата постапка се повторуваше во амбулантски услови, три пати, еднаш неделно, со што се реализираа по три фракции на интракавитарна брахитерапија кај секоја пациентка посебно. Брахитерапијата се спроведуваше во посебна просторија „бункер“ за брахитерапија во „afterloading“ услови (Слика 29).

Се следеа несаканите акутни ефекти кај органите од ризик. Кај најголем дел од пациентите тие започнуваа уште за време на перкутаната радиотерапија, а се провлекуваа и продлабочуваа и во време на брахитерапијата. Проценувањето на акутните ефекти од радиотерапијата се вршеше според СТСАЕ (32).



Слика 29. Бункер за брахитераписка апликација: стол за апликација,
Gamma Medplus апарат, C-Arm, екран за ортогонални снимки.
Контролна просторија



5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Статистичката анализа на податоците е направена во статистичкиот програм SPSS for Windows 13,0.

За тестирање на нормалноста на податоците користен е Shapiro Wilks test.

Категориските варијабли се прикажани со апсолутни и релативни броеви, квантитативните варијабли се прикажани со просечни вредности (mean), стандардна девијација (SD), минимални и максимални вредности.

Диференцијална статистика беше користена за тестирање на разликите во анализираните параметри, беа користени и Student t тест за зависни и независни примероци, Fisher exact тест и Chi-square тест.

Вредноста на $p < 0,05$ е земена како статистички сигнификантна.

6. РЕЗУЛТАТИ

Во истражувањето беа анализирани податоците добиени од вкупно 200 испитанички, пациентки во Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија, сите со локално напреднат карцином на цервикс. Од нив 100 ја сочинуваа испитуваната група (ИГ), кај кои интракавитарната брахитерапија беше спроведена според 3Д - планирање, а другите 100 пациентки ја сочинуваа контролната група (КГ), кај кои интракавитарната брахитерапија беше спроведена според 2Д - планирање.

6.1. ЦЕЛНА (ТАРГЕТ) ПОКРИЕНОСТ

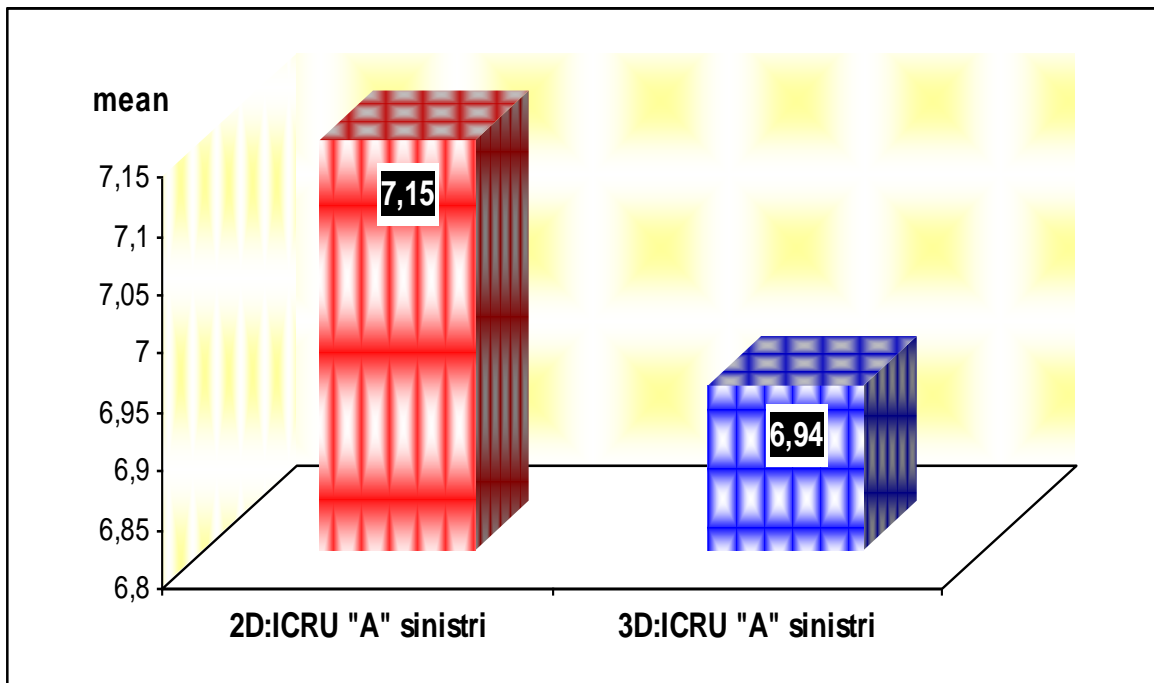
Се направи дозиметриска анализа на вкупно 300 брахитераписки апликации и нивна споредба преку двата начина на планирање (конвенционален 2Д и конформален 3Д) на интракавитарната брахитерапија.

Просечната дозна вредност на целниот волумен во ICRU референтната точка „А“ лево со 2Д - планирање изнесуваше $7,15 \text{ Gy} \pm 0,19$, а со 3Д - планирање беше помала, и изнесуваше $6,94 \text{ Gy} \pm 0,25$. Разликата од $0,21 \text{ Gy}$ статистички се потврди како сигнификантна, односно значајна за $p < 0,0000001$ (Табела 17 и Слика 30).

Табела 17. Дозна покриеност (Gy) на целниот волумен - ICRU референтна точка „А“ лево

варијабла	Descriptive Statistics				p - вредност
	број на пациенти	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
2D: ICRU „А“ sinistri	100	7.15 ± 0.19	0.019	6.63 – 7.82	t=7,65 p<0,000001
3D: ICRU „А“ sinistri	100	6.94 ± 0.25	0.025	5.19 – 7.14	

Student t-test



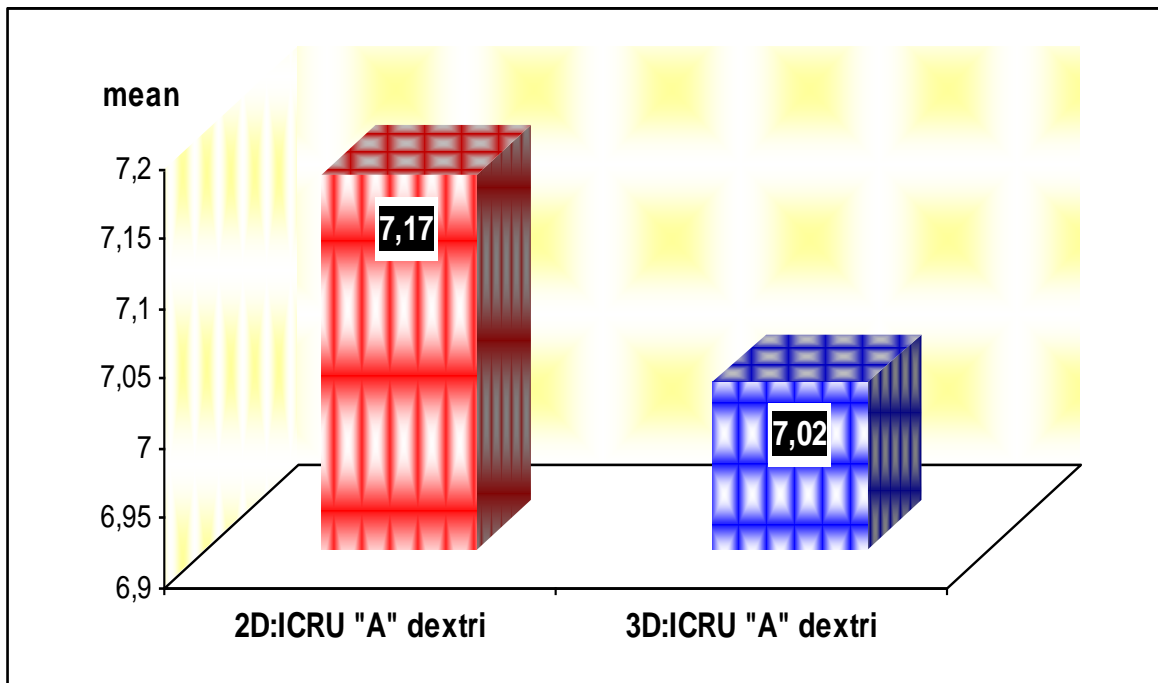
Слика 30. Дозна покриеност (Gy) на целниот волумен - ICRU референтна точка „А“ лево

Вредноста на дозата во целниот волумен во ICRU референтната точка „А“ десно, сигнификантно се разликуваше кај 2Д и 3Д - планирање ($p < 0,0000001$). Просечната дозна вредност во оваа точка беше значајно поголема кај 2Д - планирање споредено со 3Д - планирање ($7,17 \text{ Gy} \pm 0,2$ vs $7,02 \text{ Gy} \pm 0,21$) (Табела 18 и Слика 31).

Табела 18. Дозна покриеност (Gy) на целниот волумен - ICRU референтна точка „А“ десно

варијабла	Descriptive Statistics				p-вредност
	број на пациенти	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
2D:ICRU „А“ dextri	100	7.17 ± 0.2	0.019	6.67 - 7.96	t=5.79 p<0.000001 sig
3D:ICRU „А“ dextri	100	7.02 ± 0.21	0.021	5.22 – 8.03	

Student t-test

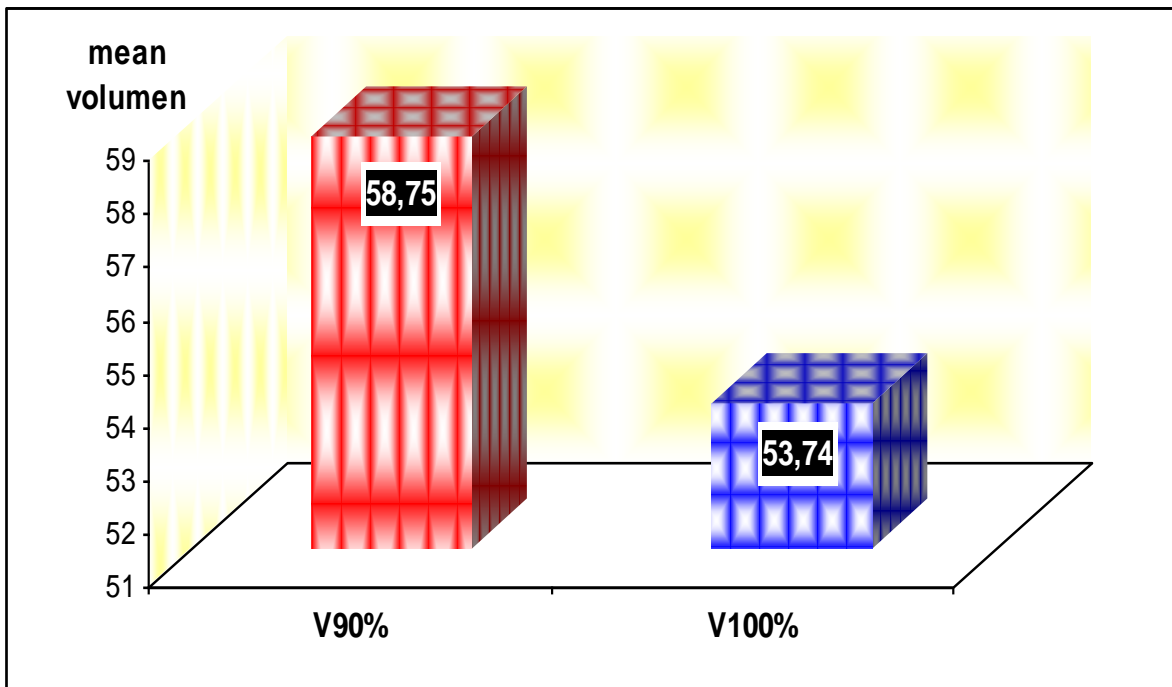


Слика 31. Дозна покриеност (Gy) на целниот волумен - ICRU референтна точка „А“ десно

Преку дозно-волуменскиот хистограм добиен при 3Д - планирање се анализираше изодозната покриеност на целниот волумен во целост, а не само во точка. Со анализа на изодозниот распоред се утврди дека V100 (волумен кој прима 100% од зададената доза) е со просечна вредност од $53,74\% \pm 17,96$ и ранг (14,79% - 99,61) а V90 (волумен кој прима 90% од зададената доза) е со просечна вредност од $58,75\% \pm 16,99$ и ранг (13,22% - 99,16) (Табела 19 и Слика 32).

Табела 19. Процентуална изодозна покриеност на целниот волумен

варијабла	Mean \pm SD	Min - max
V90 (%)	$58,75 \pm 16,99$	13,22 – 99,16
V100 (%)	$53,74 \pm 17,96$	14,79 – 99,61

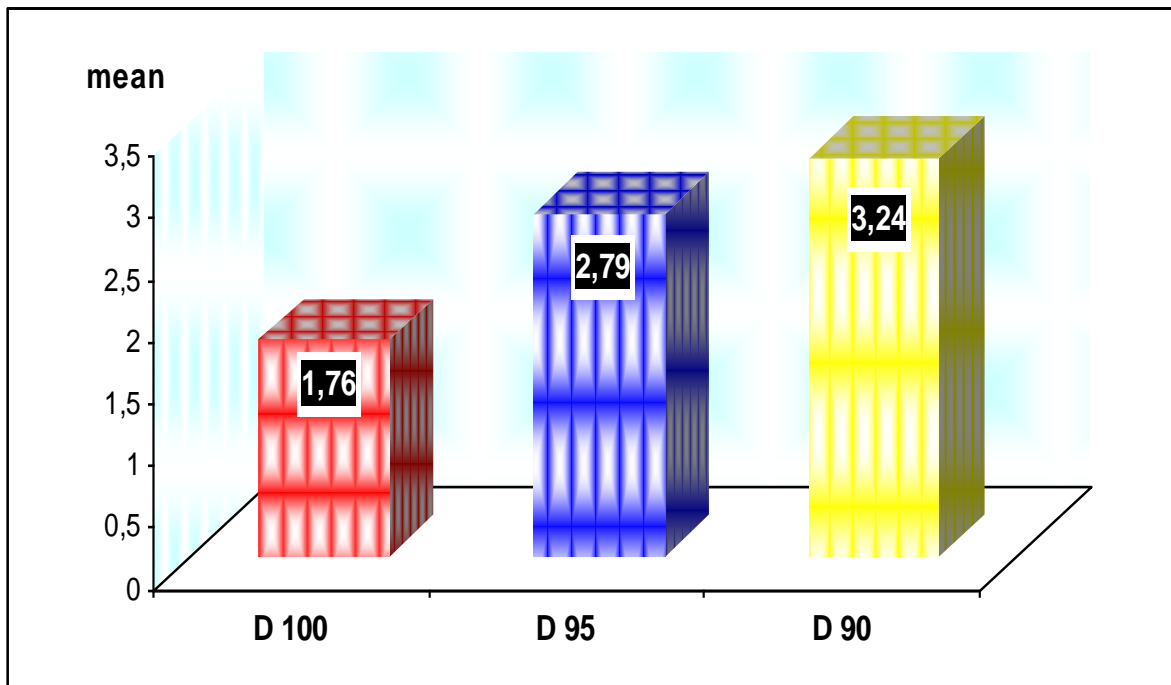


Слика 32. Процентуална изодозна покриеност на целниот волумен

3Д - планирање, преку дозно-волуменскиот хистограм, дава податоци и за реализираната доза изразена во Gy, соодветно во делови од целниот волумен. Во 100% од целниот волумен е реализирана доза со просечна вредност од $1,76 \text{ Gy} \pm 0,9$. Во 95% од волуменот $2,79 \text{ Gy} \pm 1,3$ и во 90% од целниот волумен е реализирана просечна доза од $3,24 \text{ Gy} \pm 1,5$ (Табела 20 и Слика 33).

Табела 20. Реализирана доза (Gy) во целниот волумен

варијабла	Mean	Min - max
D100 (Gy)	$1,76 \pm 0,9$	0,257 – 5,823
D 95 (Gy)	$2,79 \pm 1,3$	0,61 – 8,728
D 90 (Gy)	$3,24 \pm 1,5$	0,743 – 9,733



Слика 33. Реализирана доза (Gy) во целниот волумен

6.2. ОПТЕРЕТУВАЊЕ НА ОРГАНИ ОД РИЗИК

6.2.1. МОЧЕН МЕУР

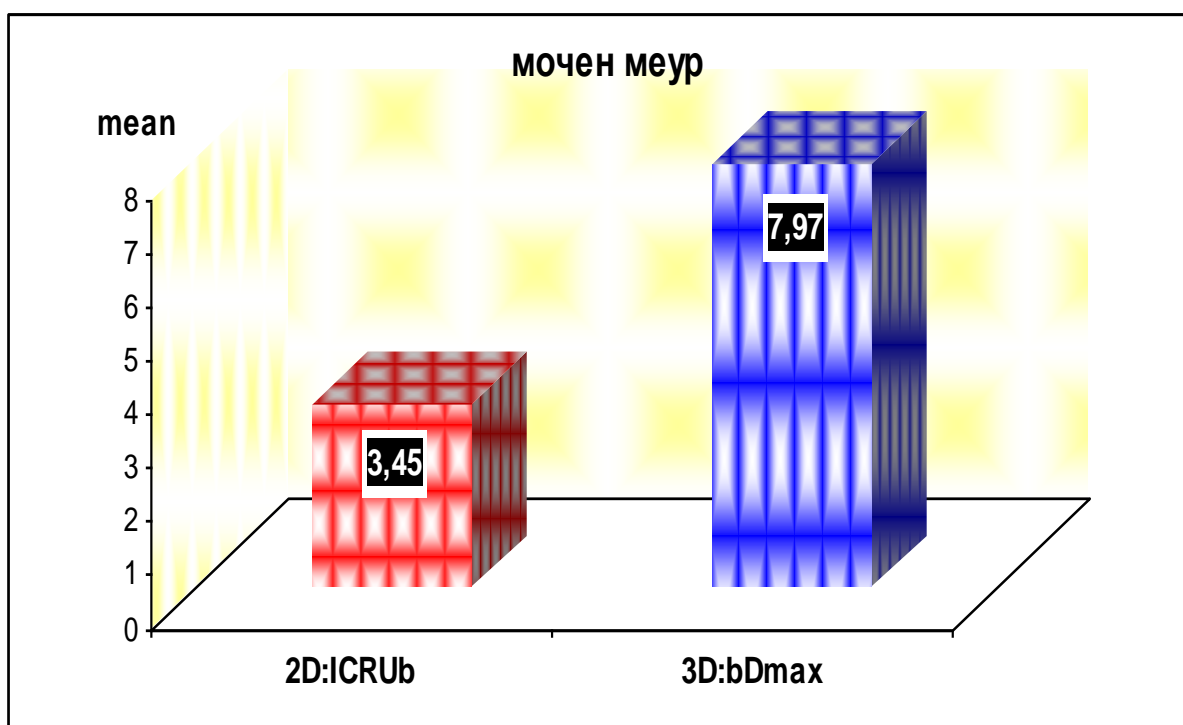
Во Табела 21 и Слика 34 се прикажани добиените просечни дозни вредности кај мочниот меур, како орган од ризик. При 2Д - планирање, за евиденција и контрола на дозата кај мочниот меур се користеше само една ICRU - референтна точка (ICRUb), со добиена просечна вредност $3,45 \text{ Gy} \pm 1,8$, која е во рамките на толерабилниот лимит од 80% од зададената доза (5,6 Gy по фракција или 16,8 Gy за цел брахитераписки третман).

При 3Д - планирање се анализираше максималната доза која имаше просечна вредност од $7,97 \text{ Gy} \pm 3,5$. Измерената максимална доза во мочниот меур со 3Д - планирање е во просек за 4,52 поголема во однос на измерената доза во ICRU - референтна точка (ICRUb) со 2Д - планирање и статистички се потврди како сигнификантна за $p=0,001$ (Табела 21 и Слика 34).

Табела 21. Просечни дозни вредности (Gy) кај мочен меур во ICRU - референтна точка и
максимална доза

варијабла	Descriptive Statistics (мочен меур)				p - вредност
	n	Mean ± SD	Std err	Min - max	
2D:ICRUb	100	3,45 ± 1,8	0,178	1,09 – 9,94	t=18,02
3D:bDmax	100	7,97 ± 3,5	0,354	2,56 – 26,83	p<0,000001

Student t-test



Слика 34. Просечни дозни вредности (Gy) кај мочен меур во ICRU - референтна точка и
максимална доза

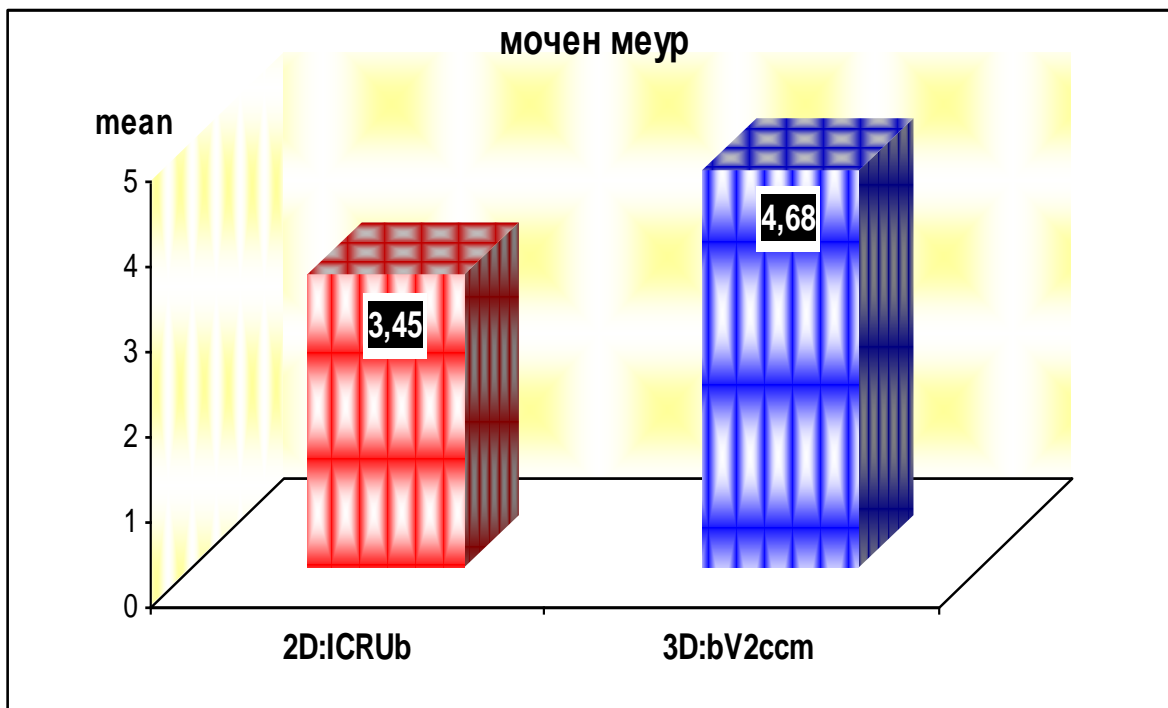
Статистички сигнификантна разлика се потврди меѓу 2Д и 3Д - планирањето кај мочниот меур и во однос на параметрите доза во ICRU - референтната точка и доза во волумен од 2 ссм ($p=0,0000001$). Просечната дозна вредност во мочниот меур во ICRU - референтната точка во 2Д - планот изнесуваше 3,45 Gy \pm 1,8, а значајно поголема беше дозната вредност

во волумен од 2 ccm на мочен меур, со просечна вредност од $4,68 \text{ Gy} \pm 1,7$ (Табела 22 и Слика 35). Волуменски реализираните дози се добиваат со анализа на дозно-волуменскиот хистограм при 3Д - планирање.

Табела 22. Просечни дозни вредности (Gy) кај мочен меур во ICRU референтна точка и доза во волумен од 2 ccm

варијабла	Descriptive Statistics (мочен меур)				p - вредност
	n	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
2D: ICRU_b	100	$3,45 \pm 1,8$	0,178	1,09 – 9,94	t=10,43
3D: bV2ccm	100	$4,68 \pm 1,7$	0,171	1,77 – 10,47	p<0,000001

Student t-test



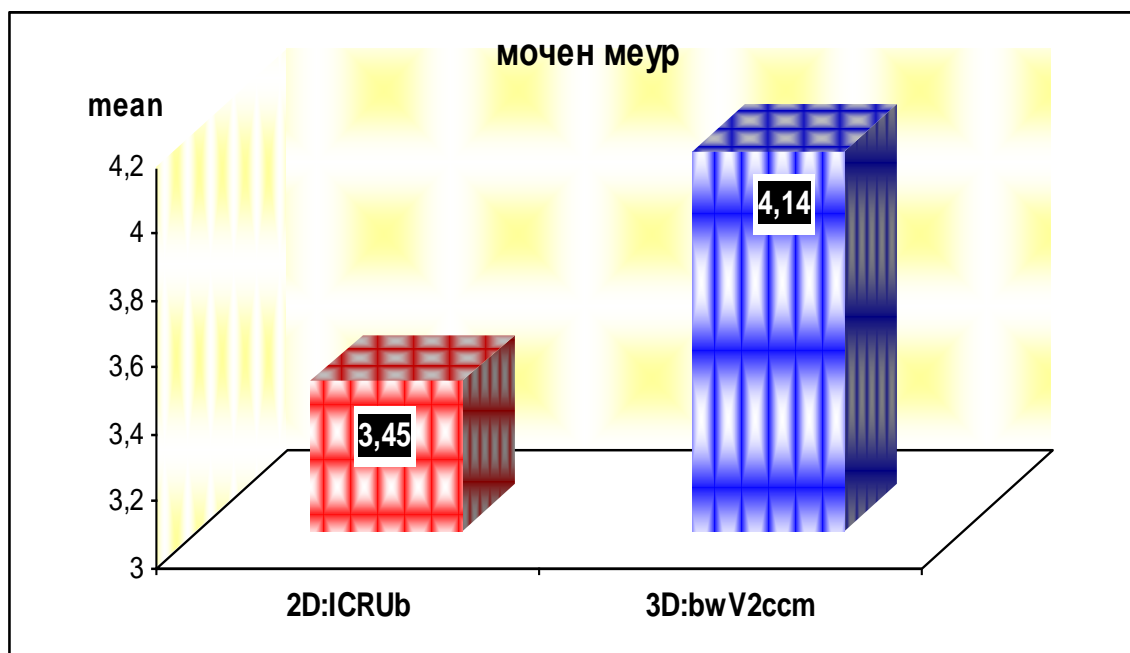
Слика 35. Просечни дозни вредности (Gy) кај мочен меур во ICRU - референтна точка и доза во волумен од 2 ccm

Дозата во мочниот меур во ICRU - референтната точка при 2Д - планирање сигнификантно се разликуваше од дозната вредност во волумен од 2 ссм од сид на мочен меур при 3Д - планирање ($p=0,0000001$). Значајно повисока дозна вредност беше измерена во волумен од 2 ссм од сидот на мочниот меур со 3Д - план, компарирано со ICRU - референтната точка со 2Д - план ($4,14 \text{ Gy} \pm 1,4$ vs $3,45 \text{ Gy} \pm 1,78$) (Табела 23 и Слика 36).

Табела 23. Просечни дозни вредности (Gy) кај мочен меур во ICRU - референтна точка и доза во волумен од 2 ссм од сид на мочен меур

варијабла	Descriptive Statistics (мочен меур)				p - вредност
	n	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
2D: ICRU _b	100	$3,45 \pm 1,78$	0,178	1,09 – 9,94	t=6,61
3D: bwV2ccm	100	$4,14 \pm 1,4$	1,139	1,43 – 8,59	p<0,000001

Student t-test



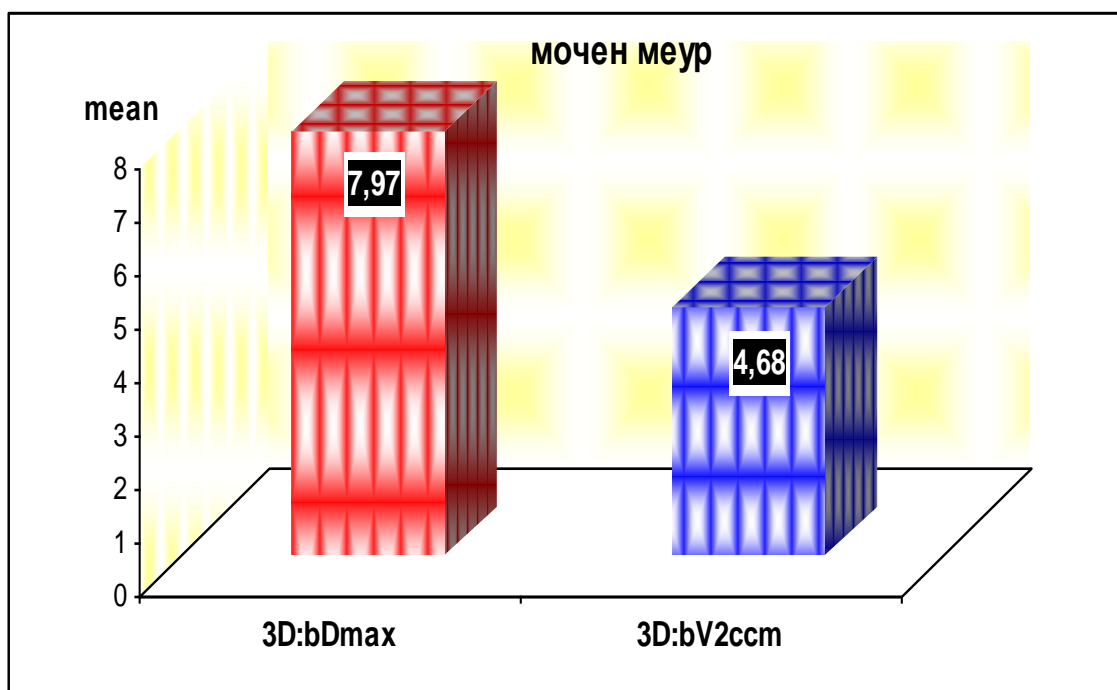
Слика 36. Просечни дозни вредности (Gy) кај мочен меур во ICRU - референтна точка и доза во волумен од 2 ссм од сид на мочен меур

При 3Д - планирање се евидентира максимална реализирана доза во мочниот меур, која беше во просек 1,7 пати повисока од дозата во волумен од 2 ссм на мочниот меур. Просечната максимална дозна вредност во мочниот меур беше сигнификантно повисока од просечната дозна вредност во волумен од 2 ссм на мочен меур ($7,97 \text{ Gy} \pm 3,5$ vs $4,68 \text{ Gy} \pm 1,7$; $p=0,0000001$) (Табела 24 и Слика 37).

Табела 24. Просечни дозни вредности (Gy) кај мочен меур на максималната доза и доза во волумен од 2 ссм

варијабла	Descriptive Statistics (мочен меур)				p - вредност
	n	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
3D: bDmax	100	$7,97 \pm 3,5$	0,354	2,56 – 26,83	t=14,92
3D: bV2ccm	100	$4,68 \pm 1,7$	0,171	1,77 – 10,47	p<0,000001

Student t-test



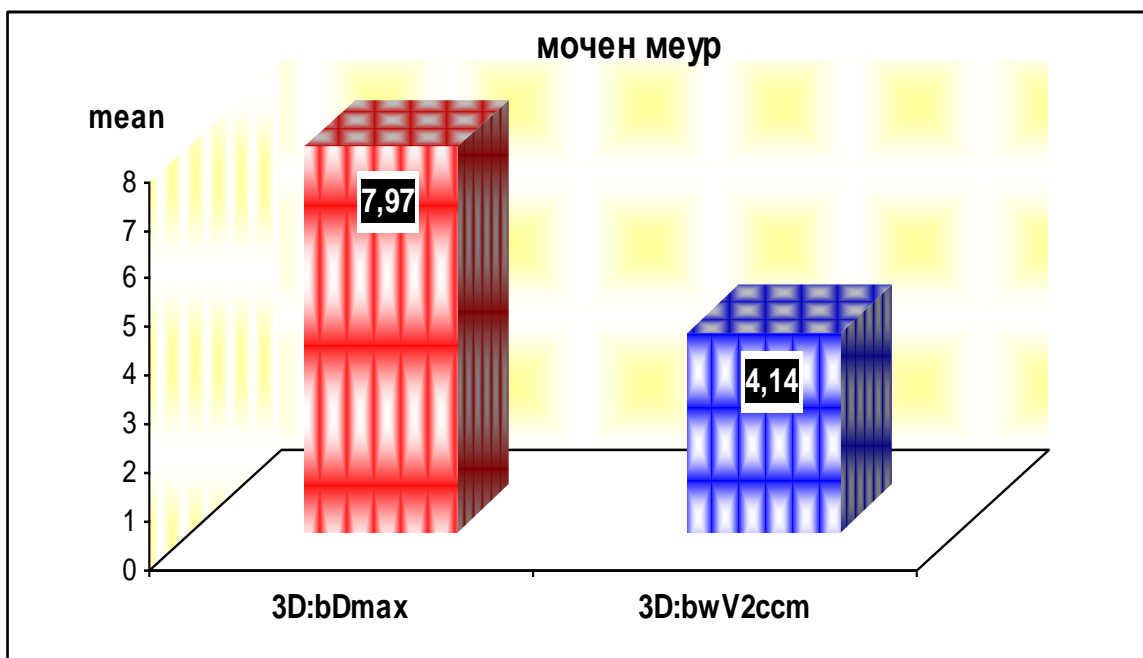
Слика 37. Просечни дозни вредности (Gy) кај мочен меур на максималната доза и доза во волумен од 2 ссм

Кај 3Д - планирање, максималната реализирана доза во мочниот меур беше во просек за околу 1,9 пати повисока од дозата во волумен од 2 ссм од сидот на мочниот меур. Просечната максимална дозна вредност во мочниот меур беше сигнификантно повисока од просечната дозна вредност во волумен од 2 ссм сид на мочен меур ($7,97 \text{ Gy} \pm 3,5$ vs $4,14 \text{ Gy} \pm 1,4$; $p=0,0000001$) (Табела 25 и Слика 38).

Табела 25. Просечни дозни вредности (Gy) кај мочен меур на максималната доза и доза во волумен од 2 ссм од сид на мочниот меур

варијабла	Descriptive Statistics (мочен меур)				p - вредност
	n	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
3D: bDmax	100	$7,97 \pm 3,5$	0,354	2,56 – 26,83	$t=15,08$
3D: bwV2ccm	100	$4,14 \pm 1,4$	0,139	1,43 – 8,59	$p<0,000001$

Student t-test



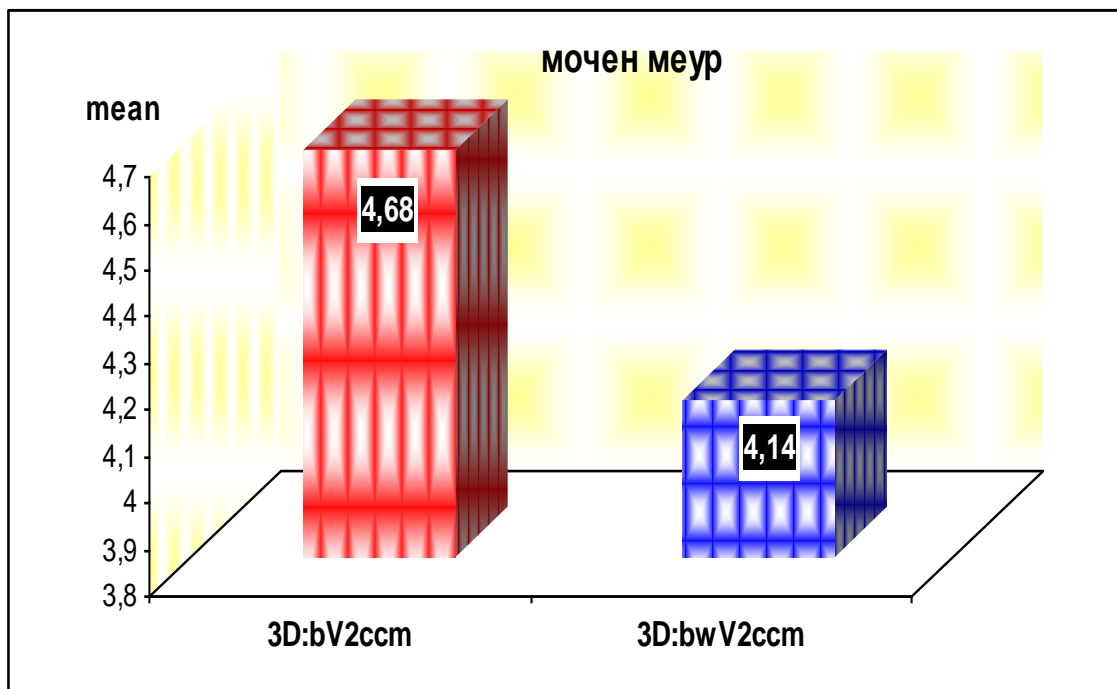
Слика 38. Просечни дозни вредности (Gy) кај мочен меур на максималната доза и доза во волумен од 2 ссм од сид на мочниот меур

Статистички сигнификантна разлика беше потврдена меѓу дозната вредност во волумен од 2 ссм од мочниот меур, и дозната вредност во волумен од 2 ссм од сидот на мочниот меур ($p=0,0000001$), и истата се должи на значајно повисоката дозна вредност во волумен од 2 ссм од мочниот меур ($4,68 \text{ Gy} \pm 1,7$ vs $4,14 \text{ Gy} \pm 1,4$) (Табела 26 и Слика 39).

Табела 26. Просечни дозни вредности (Gy) во волумен од 2 ссм на мочниот меур и доза во волумен од 2 ссм од сид на мочниот меур

варијабла	Descriptive Statistics (мочен меур)				p - вредност
	n	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
3D: bV2ccm	100	4,68 \pm 1,7	0,171	1,77 – 10,47	t=6,41
3D: bwV2ccm	100	4,14 \pm 1,4	0,139	1,43 – 8,59	p<0,000001

Student t-test



Слика 39. Просечни дозни вредности (Gy) во волумен од 2 ссм на мочниот меур и доза во волумен од 2 ссм од сид на мочниот меур

6.2.2. РЕКТУМ

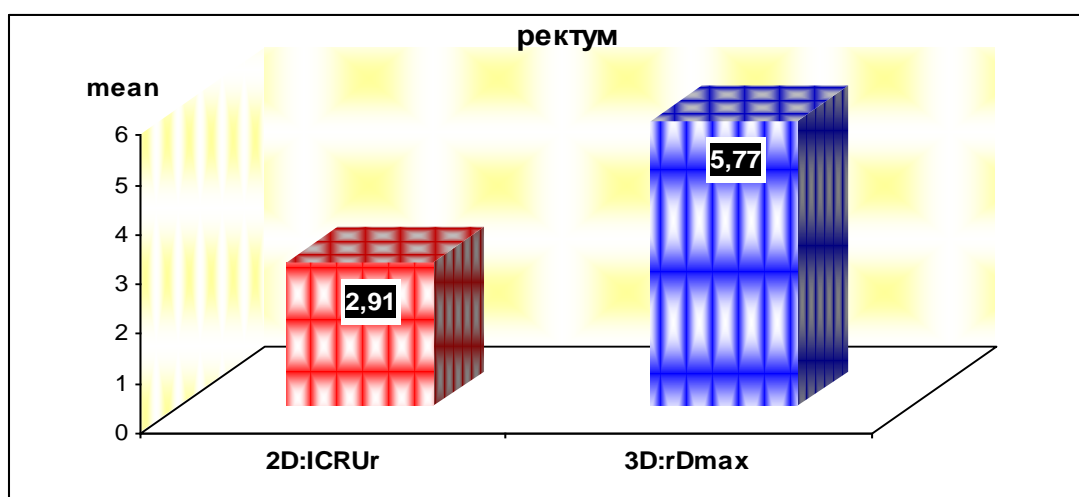
Ректумот е втор анализиран орган од ризик, кај кој во 2Д - планирање за евиденција и контрола на дозата се користеа по три ICRU - референтни точки, при што се земаше во предвид нивната просечна вредност (ICRU_r). Таа во просек изнесуваше 2.91 Gy ± 0.6 и е во рамките на толерабилниот лимит т.е. 70% од зададената доза (4.9 Gy по фракција или 14.7 Gy за цел брахитераписки третман).

При 3Д - планирање се доби значајно повисока просечна вредност за максималната доза во ректум која изнесуваше 5.77 Gy ± 1.8. Разликата меѓу максималната дозна вредност во ректум со 3Д - планирање, и дозната вредност во ICRU - референтната точка со 2Д - планирање во просек за 2.86 Gy статистички се потврди како сигнификантна за p=0.0000001 (Табела 27 и Слика 40).

Табела 27: Просечни дозни вредности (Gy) кај ректум во ICRU референтна точка и максимална доза

варијабла	Descriptive Statistics (ректум)				p - вредност
	n	Mean ± SD	Std err	Min - max	
2D: ICRU_r	100	2,91 ± 0,6	0,058	1,42 – 4,39	t=16,58
3D: rDmax	100	5,77 ± 1,8	0,184	2,59 – 12,07	p<0,000001

Student t-test



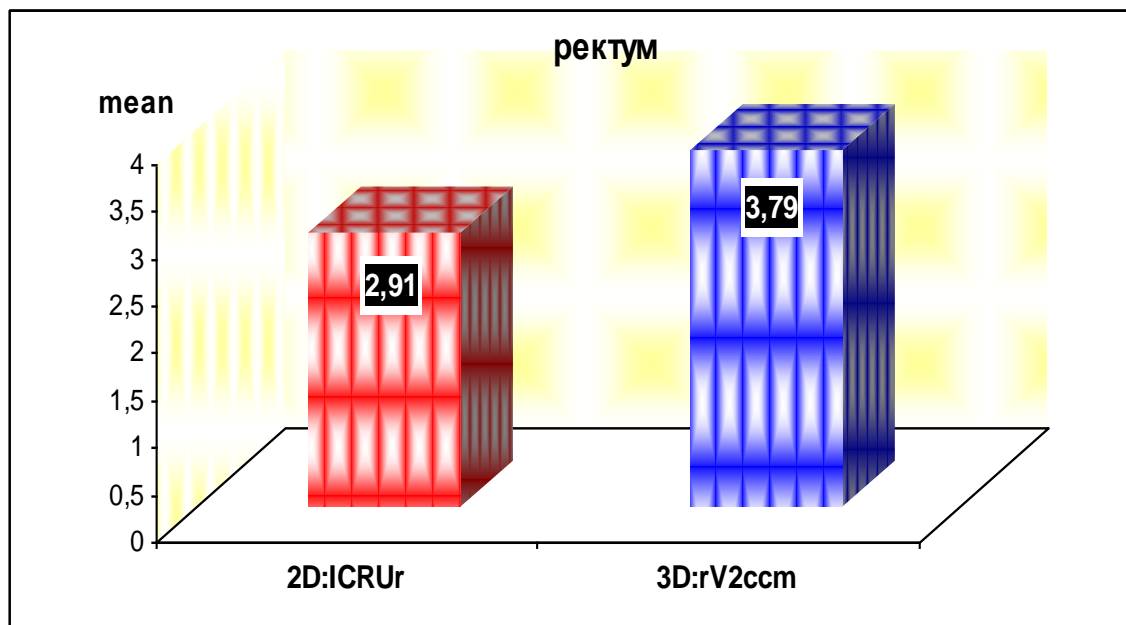
Слика 40. Просечни дозни вредности (Gy) кај ректум во ICRU референтна точка и максимална доза

За вредност на $p=0,0000001$ се потврди статистички сигнификантна разлика меѓу дозната вредност во ICRU - референтната точка од ректум во 2Д - планот, и дозната вредност во волумен од 2 ссм на ректумот во 3Д - план. Просечната дозна вредност во ректум во ICRU референтната точка во 2Д - планот изнесуваше $2,91 \text{ Gy} \pm 0,6$, а значајно поголема беше дозната вредност во волумен од 2 ссм од ректумот, со просечна вредност од $3,79 \text{ Gy} \pm 0,9$. Волуменски реализираните дози се добиваат со анализа на дозно-волуменскиот хистограм при 3Д планирање (Табела 28 и Слика 41).

Табела 28. Просечни дозни вредности (Gy) кај ректум во ICRU референтна точка и доза во волумен од 2 ссм

варијабла	Descriptive Statistics (ректум)				p - вредност
	n	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
2D: ICRUr	100	$2,91 \pm 0,6$	0,058	1,42 – 4,39	t=10,18
3D: rV2ccm	100	$3,79 \pm 0,9$	0,092	1,84 – 5,99	p<0,000001

Student t-test



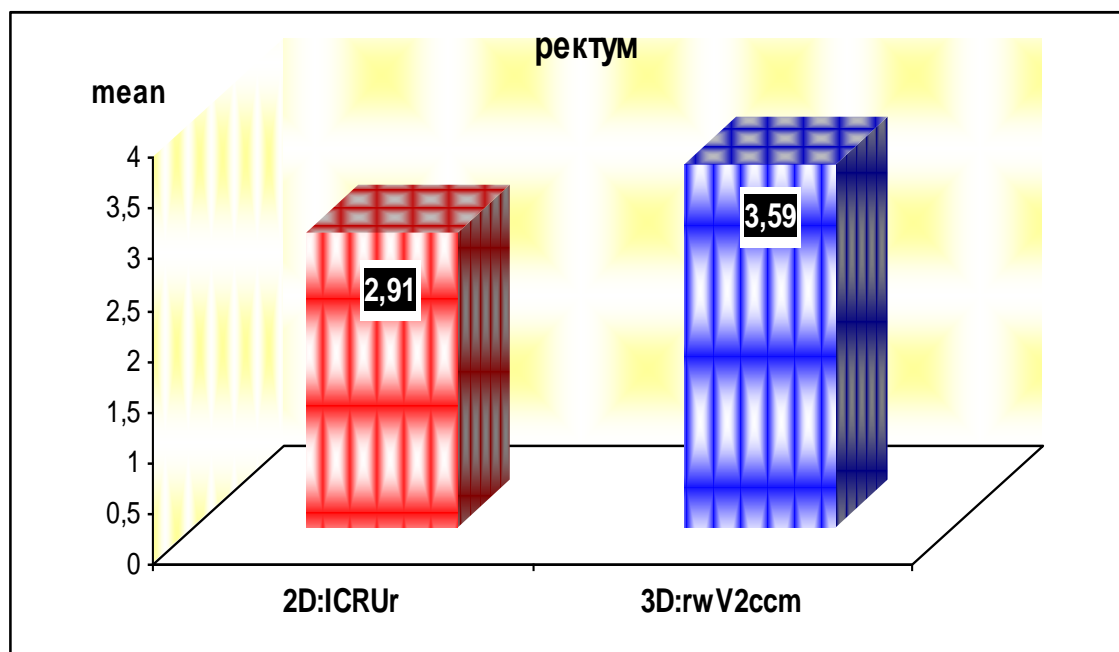
Слика 41. Просечни дозни вредности (Gy) кај ректум во ICRU референтна точка и доза во волумен од 2 ссм

Дозата во ректум во ICRU референтната точка кај 2Д - планирање сигнификантно се разликуваше од дозната вредност во волумен од 2 ссм од сидот на ректумот кај 3Д - планирање ($p=0,0000001$). Значајно повисока дозна вредност беше измерена во волумен од 2 ссм од сидот на ректумот со 3Д - планот, компарирано со ICRU - референтната точка со 2Д - планот ($3,59 \text{ Gy} \pm 0,9$ vs $2,91 \text{ Gy} \pm 0,6$) (Табела 29 и Слика 42).

Табела 29. Просечни дозни вредности (Gy) кај ректум во ICRU референтна точка и доза во волумен од 2 ссм од сид на ректум

варијабла	Descriptive Statistics (ректум)				p - вредност
	n	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
2D: ICRUr	100	2,91 \pm 0,6	0,058	1,42 – 4,39	t=8,22
3D: rwV2ccm	100	3,59 \pm 0,9	0,090	1,68 – 5,53	p<0,000001

Student t-test



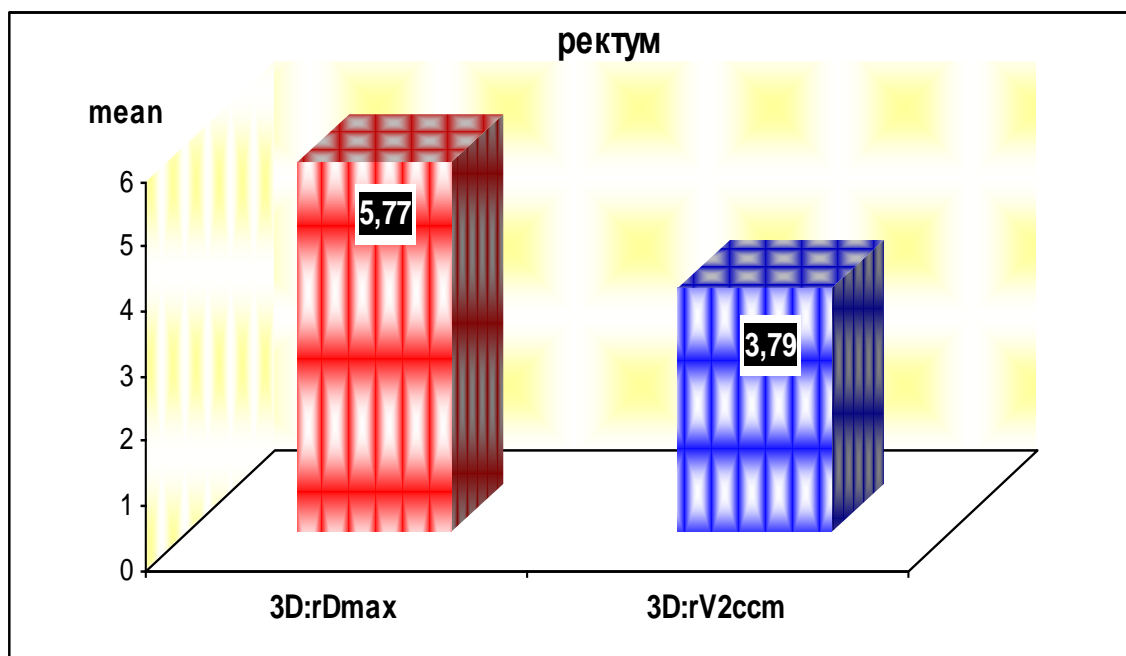
Слика 42. Просечни дозни вредности (Gy) кај ректум во ICRU референтна точка и доза во волумен од 2 ссм од сид на ректум

Кај 3Д - планирање, максималната реализирана доза во ректум беше во просек за 1,5 пати повисока од дозата во волумен од 2 ссм од ректумот. Просечната максимална дозна вредност во ректум беше сигнификантно повисока од просечната дозна вредност во волумен од 2 ссм ректум ($5,77 \text{ Gy} \pm 1,8$ vs $3,79 \text{ Gy} \pm 0,9$; $p=0,0000001$) (Табела 30 и Слика 43).

Табела 30. Просечни дозни вредности (Gy) кај ректум на максималната доза и доза во волумен од 2 ссм

варијабла	Descriptive Statistics (ректум)				p - вредност
	n	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
3D: rDmax	100	$5,77 \pm 1,8$	0,184	2,59 – 12,07	t=17,26
3D: rV2ccm	100	$3,79 \pm 0,9$	0,092	1,84 – 5,99	p<0,000001

Student t-test



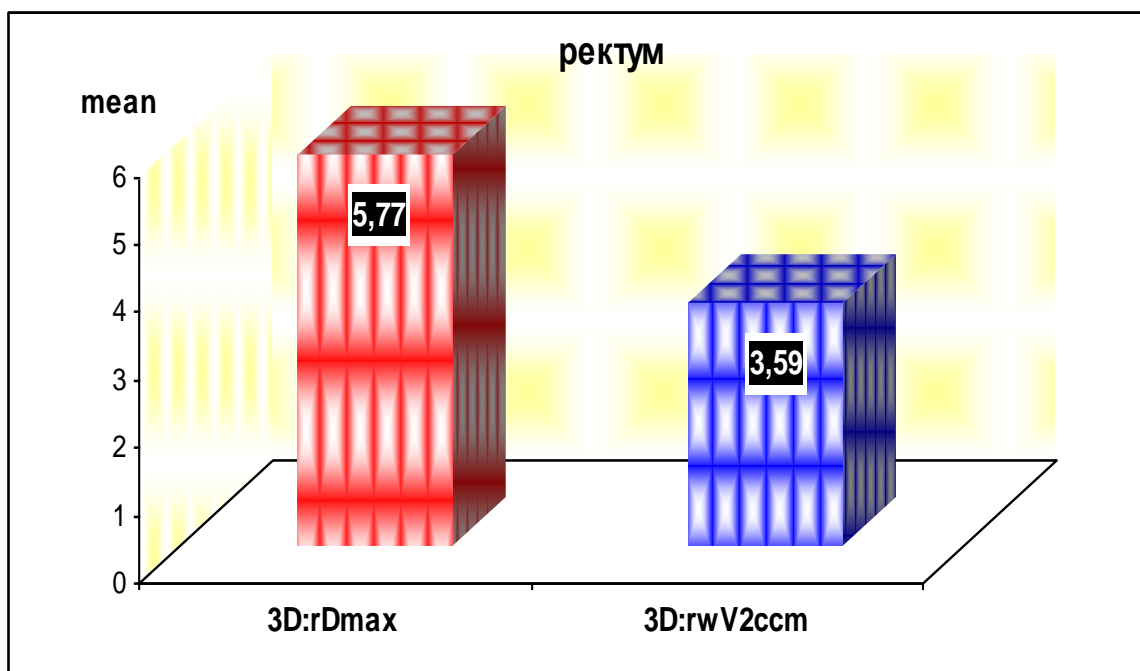
Слика 43. Просечни дозни вредности (Gy) кај ректум на максималната доза и доза во волумен од 2 ссм

Максималната реализирана доза во ректум беше во просек за околу 1,6 пати повисока од дозата во волумен од 2 ccm од сидот на ректумот. Просечната максимална дозна вредност во ректум беше сигнификантно повисока од просечната дозна вредност во волумен од 2 ccm од сидот на ректум ($5,77 \text{ Gy} \pm 1,8$ vs $3,59 \text{ Gy} \pm 0,9$; $p=0,0000001$) (Табела 31 и Слика 44).

Табела 31. Просечни дозни вредности (Gy) кај ректум на максималната доза и доза во волумен од 2 ccm од сид на ректум

варијабла	Descriptive Statistics (ректум)				p - вредност
	n	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
3D: rDmax	100	5,77 \pm 1,8	0,184	2,59 – 12,07	t=19,07
3D: rwV2ccm	100	3,59 \pm 0,9	0,0	1,68 – 5,53	p<0,000001

Student t-test



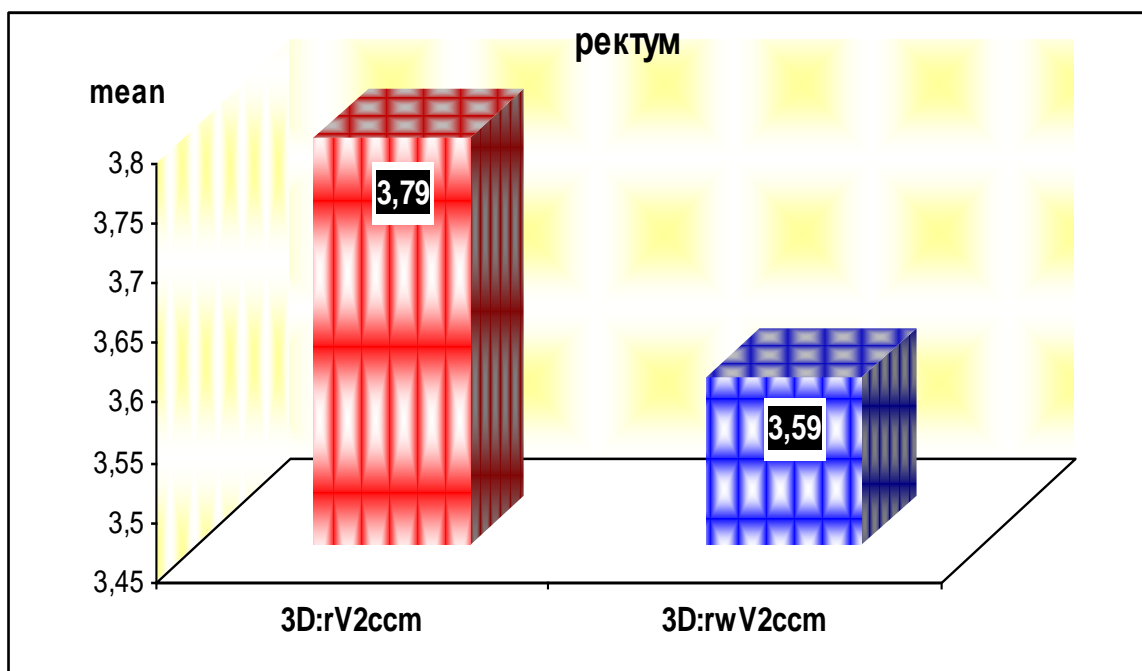
Слика 44. Просечни дозни вредности (Gy) кај ректум на максималната доза и доза во волумен од 2 ccm од сид на ректум

Статистички сигнификантна разлика беше потврдена меѓу дозната вредност во волумен од 2 ccm од ректумот и дозната вредност во волумен од 2 ccm од сидот на ректумот ($p=0,0000001$), и истата се должи на значајно повисока дозна вредност во волумен од 2 ccm од ректумот ($3,79 \pm 0,9$ vs $3,59 \pm 0,9$) (Табела 32 и Слика 45).

Табела 32. Просечни дозни вредности во волумен од 2 ccm на ректум и доза во волумен од 2 ccm од сид на ректум

варијабла	Descriptive Statistics (ректум)				p - вредност
	n	Mean \pm SD	Std err	Min - max	
3D: rV2ccm	100	$3,79 \pm 0,9$	0,092	1,84 – 5,99	$t=6,7$
3D: rwV2ccm	100	$3,59 \pm 0,9$	0,090	1,68 – 5,53	$p<0,000001$

Student t-test



Слика 45. Просечни дозни вредности во волумен од 2 ccm на ректум и доза во волумен од 2 ccm од сид на ректум

6.3 ЧЕСТОТА НА ПОЈАВУВАЊЕ И ОДРЕДУВАЊЕ НА НАЈЧЕСТ ГРАДУС НА АКУТНА ТОКСИЧНОСТ КАЈ ИСПИТУВАНАТА ГРУПА

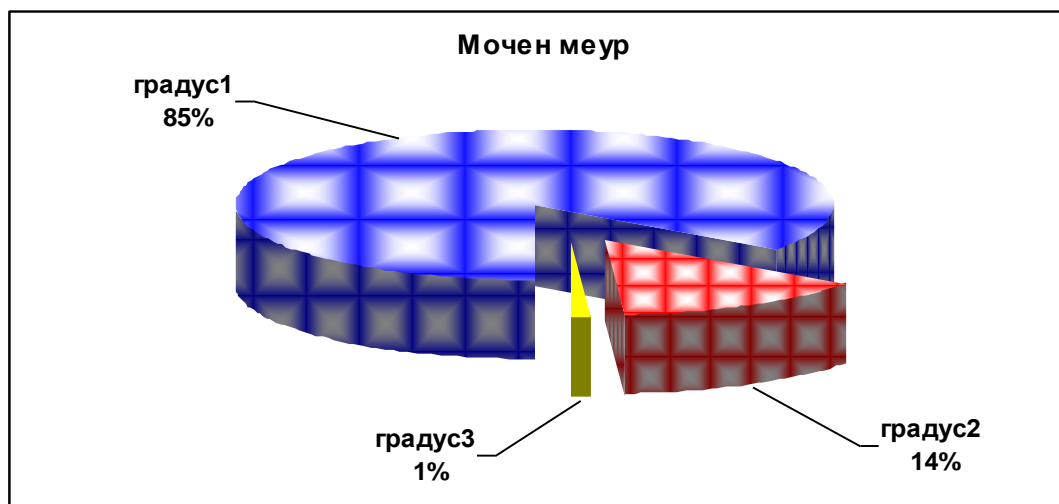
Како резултат на радиотерапискиот третман појава на акутна токсичност се забележа кај мочниот меур (радијационен циститис) и кај ректумот (радијационен проктитис).

Мочен меур

Несаканите ефекти на мочниот меур најчесто беа со прв степен на токсичност – 85%, со уринарна RTOG градус 1 токсичност, манифестирана со лесни дизурични тегоби, без потреба од терапија, кај 14% од пациентките беа регистрирани несакани ефекти на мочен меур со RTOG градус 2, со умерени дизурични тегоби и потреба од перорална терапија. И само кај една пациентка беа регистрирани несакани ефекти со најголема токсичност, односно RTOG градус 3, со интензивни дизурични тегоби, појава на јасна хематурија, со потреба од интравенска терапија (Табела 33 и Слика 47).

Табела 33. Акутна токсичност кај мочен меур

Одредување на најчестиот градус на несакани ефекти	
Мочен меур	n (%)
1	85 (85)
2	14 (14)
3	1 (1)



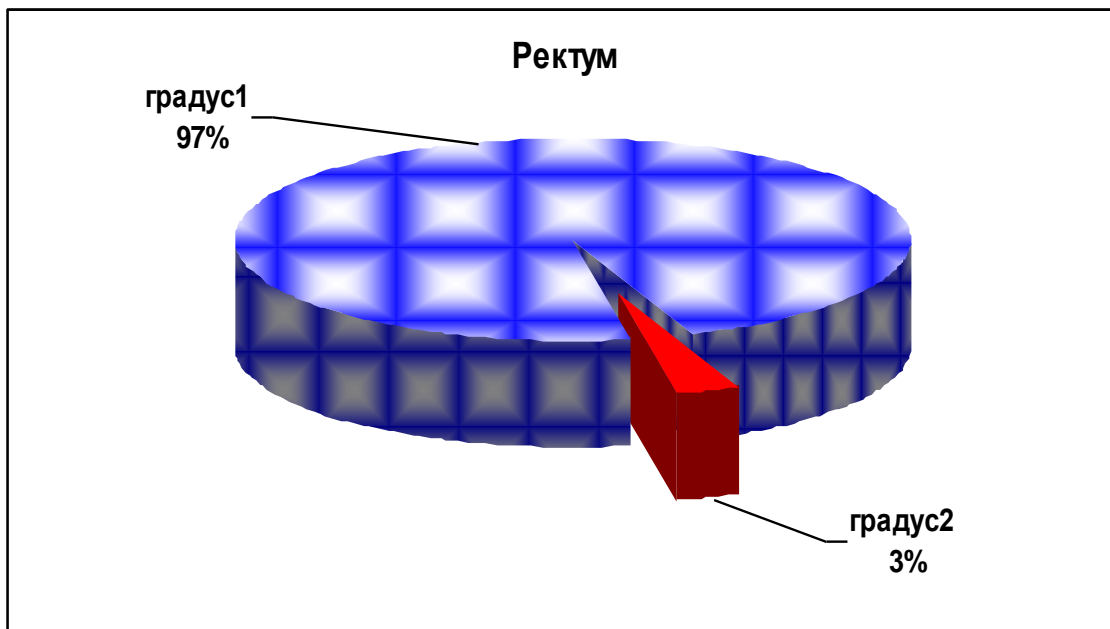
Слика 47. Акутна токсичност кај мочен меур

Ректум

Несаканите ефекти на ректумот дури кај 97% од пациентките беа од прв степен на токсичност RTOG градус 1, манифестирано со ректален дискомфорт и без потреба од терапија. Кај останатите 3% од пациентките се манифестираа несакани ефекти на ректум со RTOG градус 2, манифестирани со изразен ректален дискомфорт, присуство на крв или слуз во фекалната маса, со потреба од терапија (Табела 34 и Слика 48).

Табела 34. Акутна токсичност кај ректум

Одредување на најчестиот градус на несакани ефекти	
Ректум	n (%)
1	97 (97)
2	3 (3)



Слика 48. Акутна токсичност кај ректум

6.4. ЧЕСТОТА НА ПОЈАВУВАЊЕ И ОДРЕДУВАЊЕ НА НАЈЧЕСТ ГРАДУС НА АКУТНА ТОКСИЧНОСТ КАЈ КОНТРОЛНАТА ГРУПА

И во контролната група се анализираше акутната токсичност како резултат на радиотерапискиот третман кај мочниот меур (радијационен циститис) и кај ректумот (радијационен проктитис).

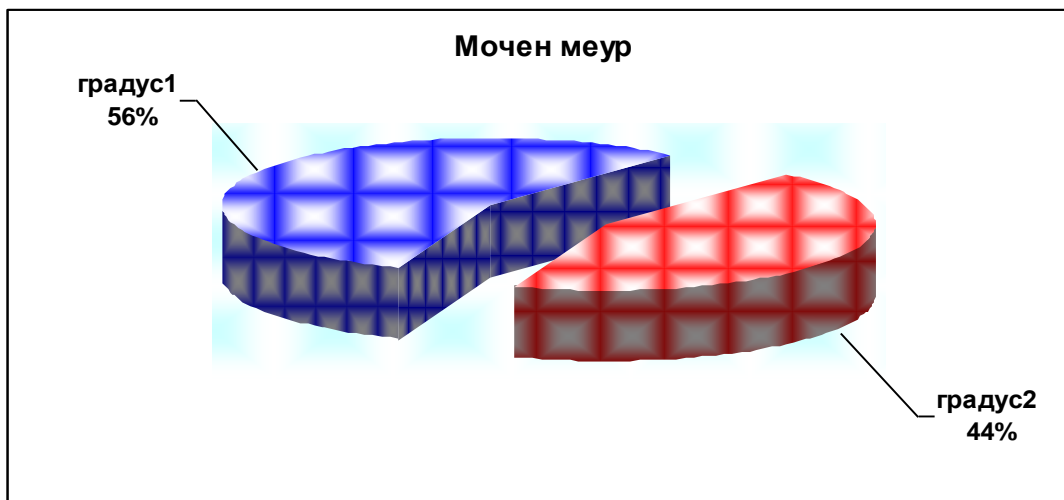
Мочен меур

Несаканите ефекти на мочниот меур почесто беа со прв степен на токсичност – 56%, со уринарна RTOG градус 1 токсичност, манифестирана со лесни дизурични тегоби, без потреба од терапија, а кај 44% од пациентките беа регистрирани несакани ефекти на мочен меур со RTOG градус 2, со дизурија и потреба од перорална терапија (Табела 35 и Слика 49).

Табела 35. Акутна токсичност кај мочен меур

Одредување на најчестиот градус на несакани ефекти	
Мочен меур	КГ n (%)
1	56 (56)
2	44 (44)

КГ: контролна група



Слика 49. Акутна токсичност кај мочен меур

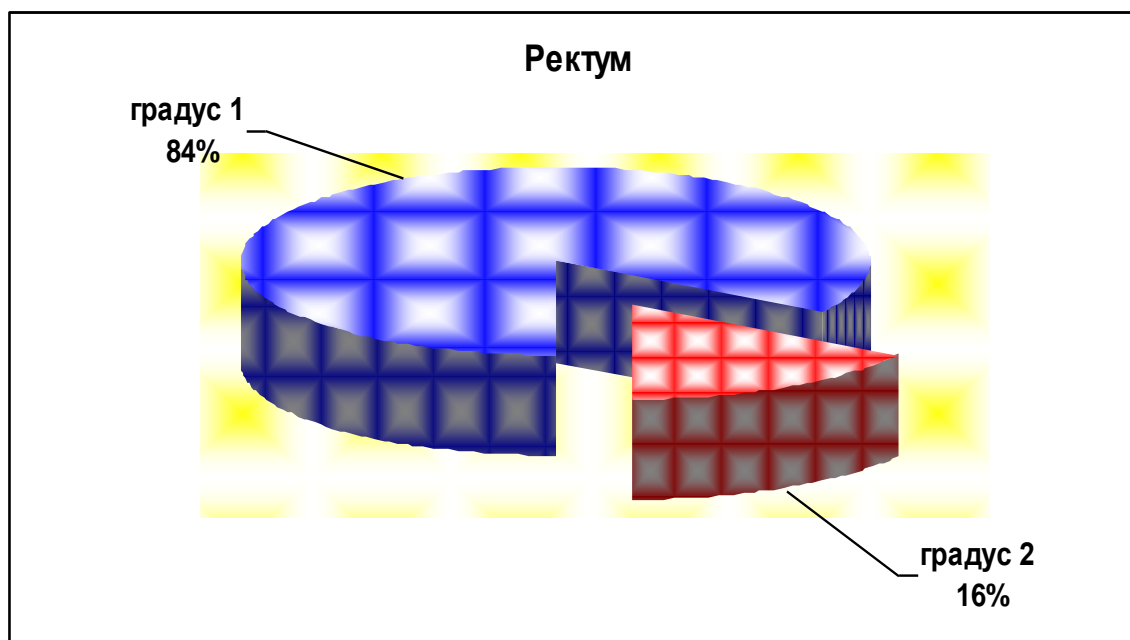
Ректум

Несаканите ефекти на ректумот во 84% од пациентките беа од прв степен на акутна токсичност со RTOG градус 1, манифестирано со ректален дискомфорт и без потреба од терапија. Кај останатите 16% од пациентките се манифестираа несакани ефекти на ректум од втор степен на токсичност RTOG градус 2, манифестирани со изразен ректален дискомфорт, присуство на крв или слуз во фекалната маса, со потреба од терапија (Табела 36 и Слика 50).

Табела 36. Акутна токсичност кај ректум

Одредување на најчестиот градус на несакани ефекти	
Ректум	КГ n (%)
1	84 (84)
2	16 (16)

КГ: контролна група



Слика 50. Акутна токсичност кај ректум

6.5. КОМПАРАТИВНА АНАЛИЗА ПОМЕЃУ ИСПИТУВАНАТА И КОНТРОЛНАТА ГРУПА

6.5.2.Компарација на акутната токсичност

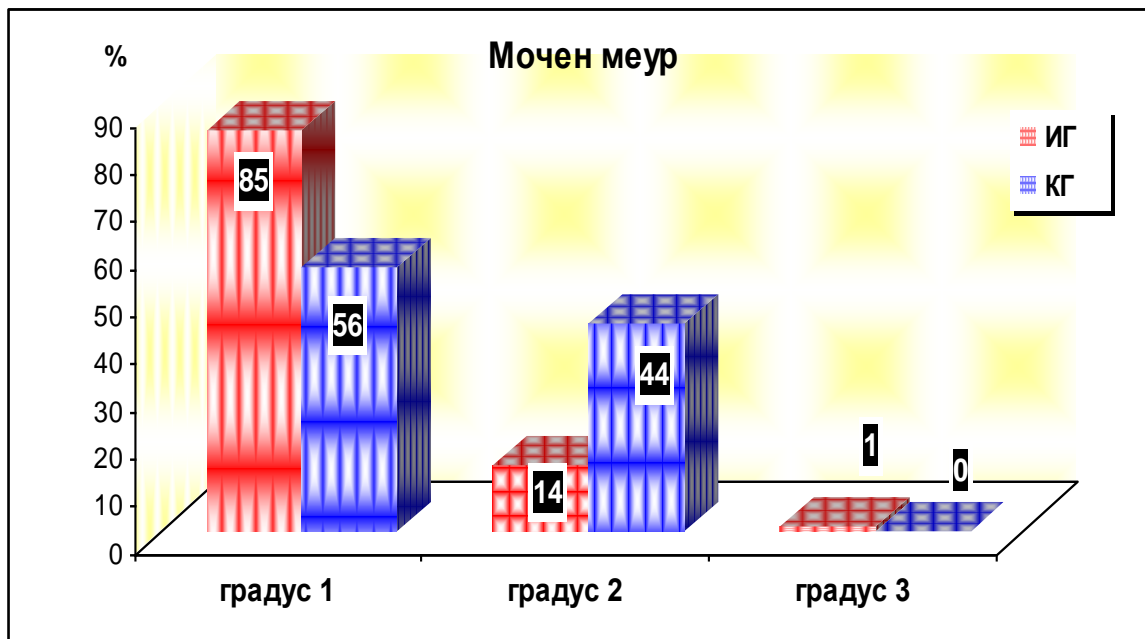
Мочен меур

Нашите резултати покажаа дека пациентките од испитуваната и контролна група сигнификантно се разликуваа во однос на степенот на акутна токсичност на несаканите ефекти кои се манифестираа во вид на радијационен циститис на мочниот меур ($p < 0,001$). Во ИГ несаканите ефекти на мочниот меур беа со значајно понизок степен на токсичност во однос на КГ. Уринарна RTOG градус 1 токсичност имаа 85% пациентки од ИГ, а 56% од КГ, со RTOG градус 2 беа 14% пациентки од ИГ и 44% од КГ, а само кај една пациентка од ИГ несаканите ефекти на мочен меур беа со RTOG градус 3 (Табела 37 и Слика 51).

Табела 37. Акутна токсичност кај мочен меур

несакани ефекти - градус			
Мочен меур	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-вредност
1	85 (85)	56 (56)	Fisher exact $p < 0.001$ sig
2	14 (14)	44 (44)	
3	1 (1)	0	

ИГ: испитувана група, КГ: контролна група



Слика 51. Акутна токсичност кај мочен меур

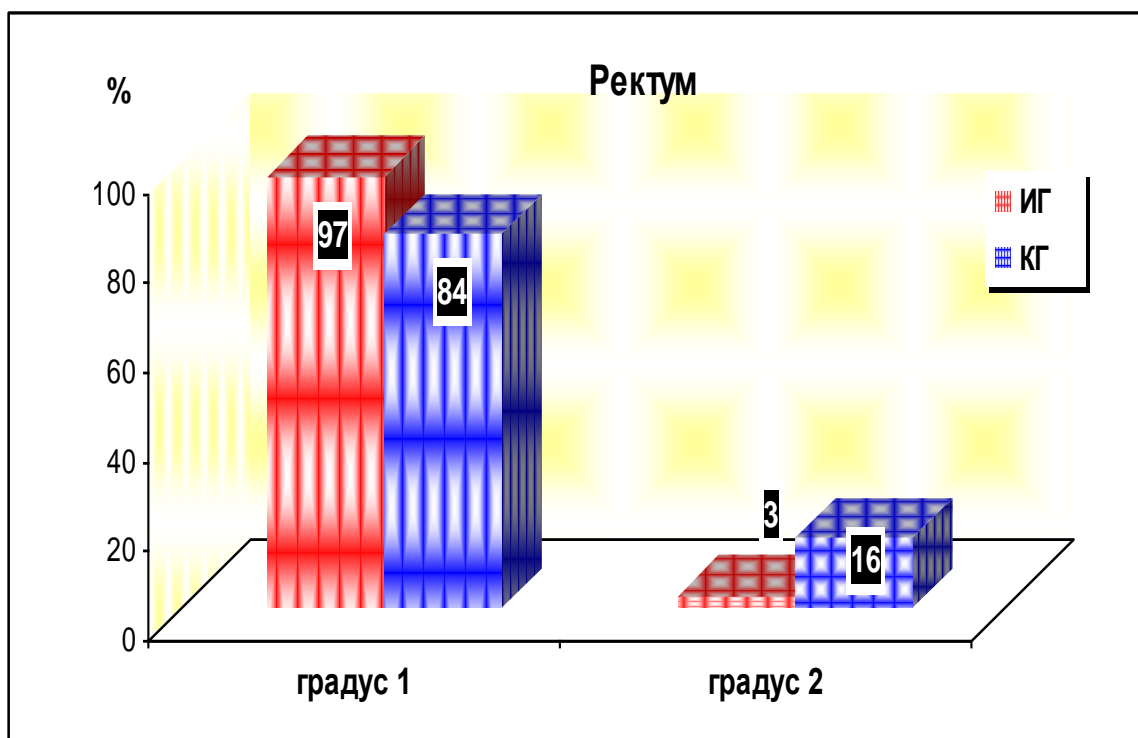
Ректум

Несаканите ефекти кои се манифестираа на ректум како радијационен проктитис, имаа сигнификантно понизок степен на токсичност кај пациентките од ИГ споредено со пациентките од КГ ($p=0,0038$). Несакани ефекти со RTOG градус 1 имаа 97% пациентки од ИГ, а 84% од КГ, додека несакани ефекти со RTOG градус 2 беа регистрирани кај 3% пациентки од ИГ, а 16% од КГ (Табела 38 и Слика 52).

Табела 38. Акутна токсичност кај ректум

несакани ефекти - градус			
Ректум	ИГ n (%)	КГ n (%)	p-вредност
1	97 (97)	84 (84)	Chi-square 8,37 $p=0,0038$
2	3 (3)	16 (16)	

ИГ: испитувана група, КГ: контролна група



Слика 52. Акутна токсичност кај ректум

7. ДИСКУСИЈА

Во согласност со достапната литература не постои единствен консензус за тоа кој начин на планирање на интракавитарната брахитерапија е со подобар локален одговор и/или со помал токсичен профил во однос на органите од ризик. Од добриот изодозен распоред се очекува подобра локална контрола на болеста и помалку несакани ефекти во органите од ризик. Мора да се има предвид, посебната радиобиолошка карактеристика на брахитерапијата со висока брзина на доза дека, препишаната висока доза по фракција (повисока од дневната доза во EBRT), добро се поднесува поради односот волумен - ефект (мали волумени можат да толерираат високи дози), од каде произлегува главната разлика помеѓу 2Д и 3Д - реферирање на доза, т.е при 2Д во точка, а при 3Д во волумен (46,48,50). Се очекува дека терапевтскиот сооднос анализиран преку адекватната дозна покриеност на целниот волумен од една страна (55-57), како и намалување на дозата во органите од ризик од друга страна (32,39), може да биде значително подобрен, ако дозата на зрачење се препишува според 3Д сликовно - базиран модел на планирање на брахитерапијата (58-62). Потребно е да се потенцира дека 3Д - планирање е многу поподатлива метода од 2Д - планирање, бидејќи обезбедува повеќе информации, а со тоа и поголема контрола во дозното оптоварување, како во целниот волумен така и во органите од ризик.

Оттука, 3Д интракавитарна брахитерапија се повеќе се користи во третман на цервикалниот карцином, како индивидуализиран третман базиран на компјутерска томографија (КТ) или уште посспецифично со нуклеарна магнетна резонанца (НМР). Основната цел на 3Д сликовно - базираните модели на планирање на брахитерапијата е високата специфичност во делинеација на структурите од интерес и поголемата дозна контрола во истите. При користење на НМР основна е подобрата целна покриеност преку можноста за јасна визуелизација и разграничување на цервиксот како анатомски дел од утерусот, што се смета дека резултира со подобра локална контрола на болеста. НМР - планирањето овозможува многу прецизно дефинирање на целната регија, заедно со нејзиниот околен клинички високо, средно и ниско ризичен волумен (36). КТ - базираното планирање е лимитирано во тој поглед, при што тука основна е дозната контрола врз органите од ризик, што резултира со поголема контрола на дозата во нив, а со тоа и превенција и намалување на радијационо индуцираните несакани ефекти, од ран и доцен

карактер (56).

Најновиот извештај на ICRU 89 (55) јасно содржи сеопфатни препораки за препишување и реферирање на брахитерапијата, фокусирајќи се на волуметриски слики. Земено е предвид дека поголемиот дел од пациентите со локално напреднат цервикален карцином сè и ќе бидат третирани во земји во развој, кој се со ограничени ресурси, односно се со техничка лимитираност за да ги следат најсовремените препораки. Пациентите во овие земји, како и во нашата земја, се третирани со адаптирани методи на брахитерапија и со „минимален стандард“ (ниво 1) за пријавување на параметрите според ICRU 89 (55). Ниво 2 опфаќа напреднат стандард (НМР - базирано планирање) кој обезбедува многу повеќе информации околу целниот волумен и се базира на комплетен сет од параметри при реферирање. Ниво 3 има истражувачка цел и се однесува главно на нови истражувања и унапредувања на третманот преку изнаоѓање на нови форми на планирање и третман (55).

Јасна е предноста на НМР - базираното планирање, каде целниот волумен е далеку попрецизен, но при недостаток на НМР, КТ - базираното планирање е негова разумна замена (16,17). Некои автори сметаат дека во земјите кои имаат КТ - базирано планирање, од помош во делинеацијата на целниот волумен и неговата клиничка маргина, може да бидат информации од пред третмански НМР имиџинг (43). Мора да се има предвид дека при КТ - делинеирањето целниот волумен го опфаќа целиот утерус, или само негова дистална половина (во случаите со голем по волумен утерус), поради КТ - лимитираноста за точно анатомско разграничување на неговиот цервикален дел. Поради таа „непрецизност“, во тие случаи, очекувана е пониска дозна покриеност на целниот волумен. Од друга страна, пак, ако се споредува 3Д КТ - базираното планирање со 2Д радиографски - базираното планирање, исто така постојат значајни разлики во целната дозна оптовареност. 2Д - планирање покажува нереално подобри т.е. повисоки вредности во ICRU референтната точка „А“, соодветно лево и десно, во која се препишува дозата (27-29,60,62).

Поради тоа при КТ - базирано 3Д - планирање, како и при ова истражување, акцентот паѓа врз органите од ризик (мочен меур и ректум), односно анализата на нивните дозно - волуменски хистограми, кои не се прикажуваат во 2Д - планот. Постојат повеќе студии кои

потенцираат дека 2Д - планирање не ја дава реалната слика, поради ограничувањето на доза само во однапред утврдена точка. Се верифицира прифатлива ниска доза, а се појавува несакан ефект. Така на пример, ICRU - референтната точка на мочниот меур (секогаш позиционирана на Фолиевиот балон) нè корелира со радијационите компликации кои се појавуваат, поради различните дозни вредности: ниски во референтната точка, а всушност постои „скриена“ висока максимална доза, која со 2Д - планирање останува неоткриена (59). Се демонстрира и нивна различна анатомска поставеност - најчеста позиција на местото на максималната доза на мочниот меур е под ICRU - референтната точка, или на позиција на 2-3 см кранијално и латерално од рамнината на прстен апликаторот (37,41,44,59,62).

Сличен однос може да се постави и помеѓу ректалните компликации и дозата во ICRU - референтните точки долж ректумот. Не постои консензус околу позиционирањето на ректалните референтни точки при 2Д - планирање. Некои центри ги поставуваат долж ректалниот маркер (потребен за визуелизација на ректумот при ортогоналното 2Д - планирање), кој е лоциран во средиштето на ректалниот лумен, а во други центри, како и во нашиот, точките се поставуваат непосредно пред ректалниот маркер, што одговара на ректалниот сид, или на 5 mm постериорно од вагиналниот сид. Друг фактор е различната техника, во некои центри се употребува и ректален ретрактор (кој се поставува во вагина) за да се постигне потиснување, односно оддалечување на ректумот од активната должина на апликаторите (31,39). Дозиметриски студии наишле на корелација помеѓу ICRU - референтните точки и максималната доза во ректалната мукоза. Но, потенцирана е можноста максималната точка да се најде 1 до 2 cm кранијално или каудално од ICRU - референтните точки, зависно од геометријата и патеката на изворот, како и времето и позицијата во која изворот се задржува (41,42,44,58). Интракавитарната брахитерапија продуцира нехомогена дозна дистрибуција (за разлика од EBRT), па оттука се смета дека инциденцата на токсичност кај органите од ризик е поврзана со постоењето на „hot spots“ или жешки точки со висока доза. Во извештајот на Potter (29) е покажана сличност во дозата на ректум при двата начини на планирање, но потенцирана е можноста за доцна ректална компликација, како несакан ефект, поради повисоките вредности на максималната доза прикажани при 3Д - планирање.

Сепак, [Gynaecological European Society for therapeutic Radiology and Oncology (GYN GEC ESTRO)] препораките известуваат за определена толерабилност од страна на органите од ризик (28). Ling и сор. (40) ги проучувале максималните дози на мочниот меур и ректумот со користење на КТ - евалуација и утврдиле дека дозата во мочниот меур, при 3Д - планирање, била приближно два пати повисока од истата во ICRU - референтни точки, при 2Д - планирање. Сепак, постојат статии кои пишуваат дека нема статистички значајни разлики во дозата кај органите од ризик, помеѓу двата начина на планирање. Јамета и сор. (39) објавиле студија во која според средните вредности во дозно-волуменските хистограми и ICRU - референтните точки, немало значајна разлика.

Според други автори во процесот на волуменското претставување на органите од ризик, мора да се земат во предвид физиолошките неправилности, што може да резултира со различни волуменски вредности во различни апликации кај истата пациентка (44). Тука се подразбира поголема или помала исполнетост на органите од ризик, што директно влијае и врз нивниот сооднос со целниот волумен (цервикален дел од утерус). Поголема или помала дозна оптовареност на органите од ризик се забележува и при различните анатомски конституции кај различни пациентки, поради различната поставеност на телото на утерусот. При негова повисока поставеност и при поизразена антерофлексија постои поголема дозна оптовареност на органите од ризик (31) (Слика 4).

Може да се забележи дека постојат бројни варијации и разлики при препишувањето и интерпретацијата на дозата во целниот волумен и органите од ризик, при двата различни начини на планирање, 2Д и 3Д. Тие се дообјаснуваат и со следичната можност од повеќе фактори, како што е можната разлика при реконструкција на точките и апликаторите при планирањето, пожелно е да ги работи ист медицински физичар, а честопати може да се јават потешкотии поради метални артефакти (добиени од апликаторите или ректалниот маркер). Битна е и точноста на контурите при 3Д - делинеирање, како и временскиот период за изработка на ортогоналните снимки за 2Д и КТ - скенирањето за 3Д - планирањето (најдобро до 30 минути). Соодносот кој го имаат целниот волумен и органите од ризик кај интракавитарната брахитерапија е директно зависен и од вагиналната тампонада. Мора да се земе во предвид дека правилната вагинална тампонада, која се поставува на крај од апликацијата, има за цел фиксирање на положбата на апликаторите,

но и многу важно потиснување, оддалечување на мочниот меур и ректумот од активната должина на апликаторите. Нејзината правилна поставеност е директно зависна од анатомската конфигурација на пациентката, нејзината релаксираност, но зависи и од радиотерапевтот (пожелно е да работи ист радиотерапевт). Присуството на болест значајно може да ги промени овие услови и да го отежне вагинално тупонирање (скратена и тесна вагина, чувство на болка), при што треба да се очекува поголемо дозно оптоварување на органите од ризик. Кај вакви селектирани пациентки брахитераписките апликации пожелно е да се реализираат со помош на краткотрајна општа анестезија, спинална анестезија, парацервикална блокада или аналгезија со седација (63,64).

Во нашата институција 2Д - брахитерапија беше стандарден и рутински третман, базиран на ICRU 38 препораките (23). Потребата да се следат новите светски препораки од ICRU 89 (55) беа поттик за ова истражување, кое беше почеток на 3Д - планирање, со цел да се унапреди третманот на овие пациенти и со нашето досегашно скромно искуство, може да се пронајдеме во бројните студии.

Во ова истражување, во однос на целниот волумен се забележа значајна разлика помеѓу 2Д и 3Д - планирање. Просечната дозна вредност на целниот волумен во ICRU - референтната точка „А“ соодветно лево и десно од 2Д - план, значајно беше повисока од дозната вредност добиена со нејзина реконструкција во 3Д - план. Ова ја потврди нереалноста на 2Д - планирање т.е. ја потврди предноста на 3Д - планирање. Мора да се истакне дека 3Д - планирање нуди дополнителни параметри за детално следење на изодозната покриеност на целниот волумен, преку дозно-волуменскиот хистограм, во целост, а не само во точка. Тука беше очекувана ниската дозна покриеност на целниот волумен со 100% и 90% изодоза (V100 и V90) и соодветно на тоа очекувани беа и ниски вредности изразени во Gy на D100, D95 и D90, поради случаите со голем по волумен утерус. Треба да се истакне дека идеално би било кога во 100% од целниот волумен би се реализирале 100% од препишаната (зададената) доза. Поради невозможноста да се постигне таа идеалност, се смета дека D100 не е репер т.е. не е соодветен параметар за реферирање. Имајќи предвид дека поставените апликатори се во директен допир со цервикалниот дел (егзоцервикс и ендоцервикс) и околу нивната активна должина постои дозно оптеретување со соодветна изодоза (минимум 90% - 95% изодоза), ова е прифатливо. Добиената просечната ниска дозна вредност е резултат на лошата изодозна

покриеност во повисоките анатомски делови, кои одговараат на телото на утерусот. Но, секако, ова може да се смета и како лимитираност на студијата, поради техничкиот недостаток на НМР и затоа овие резултати можно е да се разликуваат од целната покриеност при НМР - базирано планирање на интракавитарната брахитерапија, т.е да се добие полоша дозна покриеност во целниот волумен.

Во однос на органите од ризик (мочен меур и ректум) споредбата во ова истражување покажа пониски дозни вредности во референтните точки при 2Д, а повисоки дозни вредности за абсорбираната доза во волумен при 3Д - планирање. Со 3Д - планот беа анализирани значајно повисоки вредности добиени како максимална доза, доза во 2 см од вкупниот волумен на органот и во 2 см волумен од сидот на органот.

Посебно се анализираше акутната токсичност на мочниот меур и ректумот кај испитуваната група и кај контролната група, соодветно. И во двете групи, за двата органи, најчест беше најлесниот степен на токсичност, степен 1. Но, постоеја разлики по однос на потешките степени на токсичност, степен 2 и 3. Поради тоа компаративната анализа на степенот на акутна токсичност на мочен меур и ректум покажа дека пациентките од испитуваната и контролната група сигнификантно се разликуваа. Во испитуваната група интракавитарната брахитерапија се спроведе според 3Д - планирање, а во контролната група според 2Д - планирање. Радијациониот циститис на мочниот меур во испитуваната група беше со значајно понизок степен на токсичност во однос на контролната група. И несаканите ефекти кои се манифестираа на ректум како радијационен проктитис, имаа сигнификантно понизок степен на токсичност кај пациентките од испитуваната група споредено со пациентките од контролната група. Иако при 2Д планирање се добија пониски дозни вредности во референтните точки, сепак токсичноста беше поизразена, кај голем број од пациентките од контролната група беше регистрирана акутна токсичност со степен 2. Соодветно со литературата, ваквите резултати добиени со ова истражување, го потврдуваат фактот дека при 2Д - планирање добиените дозни вредности се нереално ниски, поради лимитираноста за верификација на доза само во однапред утврдена точка, не земајќи ги во предвид дозите кои реално се случуваат надвор од евалуираната точка. Повисоките дозни вредности кои се појавуваат при 3Д - планирање, се однесуваат на волумен, истите се однапред (пред третман) верифицирани и проверени според дозните толерабилни лимити на секој орган од ризик посебно. Сепак мора да се имаат во предвид

како можност за превенирање на постирадијациони доцни несакани ефекти.

Во заклучоците на најголем број од студиите, 3Д - планирање се препорачува како попрецизен начин на планирање, при кој полесно се надминуваат сите предходно прикажани можности за грешка. Тоа нуди можност за индивидуализирање на третманот, со подетална верификација на изодозната покриеност на целниот волумен и органите од ризик.

Конформалното 3Д - планирање е разумно унапредување на третманот кај пациентките со локално напреднат карцином на цервикс, кое во споредба со конвенционалното 2Д - планирање окупира повеќе време и ресурси. Затоа, секоја институција треба да ги разгледа своите технички можности, бројот на пациенти, со цел да обезбеди најсофистициран третман на пациентите. Со ова истражување 3Д - начин на планирање во Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија стана стандарден куративен третман кај овие пациентки со долго преживување.

8. ЗАКЛУЧОЦИ:

Преку конвенционалната 2Д - техника со употреба на ортогонални радиографски слики во планирањето на брахитерапијата невозможно е да се визуелизираат меките структури и ткива. Затоа дозата се препишува во стандардизирани референтни точки, преку кои треба да се имитира волуменско покривање на целниот волумен и органите од ризик, а без притоа да се има можност за волуменска дозиметриска контрола. Сликочно - базираната адаптивна брахитерапија е нова модерна радиотераписка техника во третманот на цервикалниот карцином, со која се напушта ерата на „точки“.

Ова истражување преку компаративната дозиметриска евалуација, го потврди конформалното 3Д КТ - базирано планирање на интракавитарната брахитерапија како подобар третман на пациентките со локално напреднат иноперабилен цервикален карцином, споредено со 2Д - начин на планирање. КТ - базираното планирање значајно се разликува од 2Д - планирање како пореална, попрецизна идентификација и дозна оптимизација во волумените од интерес, со акцент на органите од ризик.

3Д - планирање овозможува:

- строго индивидуализирање на третманот,
- анатомски приказ на структурите од интерес и нивен сооднос со поставените апликатори,
- волуменска делинеација на структурите од интерес,
- детална верификација и прецизна контрола на изодозната покриеност во целниот волумен,
- детална верификација и прецизна контрола на дозното оптеретување во органите од ризик,
- 3Д дозно-волуменските параметри се есенцијални за правилно дозиметриско мониторирање на интракавитарната брахитерапија.

Прогресот од 2Д во 3Д - третманско планирање на интракавитарната брахитерапија е револуционерен успех во третманот на цервикалниот карцином. Како резултат на ова

истражување, и во нашиот центар, 3Д - планирање се имплементира како нова метода, која овозможи унапредување на третманот. Денес тоа е веќе стандарден третман кај пациентките со локално напреднат иноперабилен цервикален карцином.

Од конформалното 3Д - планирање се очекува да обезбеди подобра локална контрола на болеста од една страна, но и поголема безбедност на органите од ризик од друга страна. Ова може да се потврди преку долгорочно следење на пациентките во правец на појава на локален рецидив и/или развој на доцни несакани ефекти. Планирани се вакви понатамошни истражувања и анализи, со кои дополнително ќе се потврди значајната предност на 3Д -техника на планирање наспроти 2Д - техника. Планирано е понатамошно евалуирање и на третманското време, како клучен двигател во дизајнот за лекување, т.е. како можен прогностички фактор за локална рецидивност на болеста при негово пролонгирање.

Истражувања и развивање на уште посоефицицирани техники за брахитерапија кај локално напреднатиот карцином на цервикс, се од голема важност, имајќи ја во предвид куративноста во лекувањето и долгото преживување на пациентките. 3Д - планирање е содржано и во најновите препораки за брахитераписки третман, усовершено со НМР - базирано планирање.

Во иднина, со имплементација на НМР во стандардното третманското планирање во нашиот центар, би се обезбедил уште повисок индивидуализиран третман со адаптација на радијационата доза и волумените, при што и целниот волумен би бил многу попрецизно дефиниран и со тоа поспецифично дозно покриен.

9. ЛИТЕРАТУРА

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No.11 [Internet]. International Agency for Research on Cancer, Lyon (France) 2014. Available from: <http://globocan.iarc.fr.>, accessed on 24/1/2017.
2. Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, Lönnberg S, Khan S, and Bray F. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer* 2014;111:965–969.
3. Herbert A. Is cervical screening working? A cytopathologist`s view from the United Kingdom. *Hum Pathol* 1997;28:120-126.
4. Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cervical Cancer Version 1.2018 - October 25, 2017.
6. Morris M, Eifel PJ, Lu J. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high- risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1137–1143.
7. Lanciano R.M, Won M, Coia LR. Pretreatment and treatment factors associated with improved outcome in squamous cell carcinoma of the uterine cervix: a final report of the 1973 and 1978 patterns of care studies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:667–676.
8. Petereit DG, Sarkaria JN, Chappell R. The adverse effect of treatment prolongation in cervical carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1301–1307.
9. Fyles A, Keane TJ, Barton MB. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992;25:273–279.
10. Perez CA, Grigsby PW, Castro-Vita H. Carcinoma of the uterine cervix. Impact of prolongation of overall treatment time and timing of brachytherapy on outcome of radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1275–1288.

11. Eifel PJ, Moughan J, Erickson B. Patterns of radiotherapy practice for patients with carcinoma of the uterine cervix: a patterns of care study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1144–1153.
12. Chen SW, Liang JA, Yang SN, et al. The adverse effect of treatment prolongation in cervical cancer by high-dose-rate intracavitary brachytherapy. *Radiother Oncol* 2003;67:69-76.
13. Amneus MW, Park S, Delic L, et al. Survival Impact of Prolonged Treatment Duration in Primary Chemoradiation for Cervical Cancer. *Obstet Gynecol Int J* 2015;3:00081.
14. Sanchez LM. How long should be the radiation oncology treatment for cervical cancer? *Canc Therapy & Oncol Int J* 2016;1:555554.
15. Song S, Rudra S, Hasselle MD, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2013;119:325-331.
16. International Atomic Energy Agency. Management of cervical cancer: Strategies for limited-resource centres- A guide for radiation oncologists. Human Health Series No. 6, IAEA, Vienna (2013).
17. International Atomic Energy Agency. Implementation of high dose rate brachytherapy in limited resource settings. Human Health Series No.30, IAEA, Vienna (2015).
18. Pearcey R, Brundage M, Drouin P. Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2002;20:966–972.
19. Datta NR. Does the evidence support the use of concurrent chemoradiotherapy as a standart in the management of locally advanced cancer of the cervix, especially in developing countries? *J Clin Oncol* 2006;18:306-312.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practise Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cervical Cancer. Version I.2018 - October 25,2017.
21. Cleaves MA. Radium therapy. *Med Rec* 1903;64:601.
22. Aronowitz JN, Aronowitz SV, Robinson RF. Classics in brachytherapy: Margaret Cleaves introduces gynecologic brachytherapy. *Brachyth* 2007;6:293-297.
23. Bethesda MD. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. ICRU Report No38;1985.

24. Nag S, Cardenes H, Chang S, et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1160-1172.
25. Shoepel SL, LaVigne ML, Martel MK, et al. Three-dimensional treatment planning of intracavitary gynecologic implants: analysis of ten cases and implications for dose specification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28:277-283.
26. Bergh F, Meertens H, Moonen L, et al. The use of a transverse CT image for the estimation of the dose given to the rectum in intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Radiother Oncol* 1998;47:85-90.
27. Kapp KS, Stuecklschweiger GF, Kapp DS, et al. Dosimetry of intracavitary placements for uterine and cervical carcinoma: results of orthogonal film, TLD, and CT-assisted techniques. *Radiother Oncol* 1992;24:137-146.
28. Haie-Meder C, Potter R, Van Limbergen E. Recommendations from gynaecological (GYN GEC-ESTRO) working group (I): concepts and terms in 3D image based 3D treatment planning in cervix cancer brachytherapy with emphasis on MRI assessment of GTV and CTV. *Radiother Oncol* 2005;74:235-245.
29. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from gynaecological (GYN) GEC ESTRO working group (II): Concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy - 3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 2006;78:67-77.
30. Христова Н, Клисарова А, Корнети К. Анатомија на човекот - карлица. Второ издание, Скопје: Просветно дело; 2001.
31. Berger D, Dimopoulos J, Pötter R, et al. Uncertainties in Assessment of the Vaginal Dose for Intracavitary Brachytherapy of Cervical Cancer using a Tandem-ring Applicator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1451-1459.
32. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 NIH publication. 2009 May 29.
33. RTOG (Radiation Therapy Oncology Group). [Online].;2011 [cited 2014 Apr 27]. Available from:
<http://rtog.org/ClinicalTrials/ProtocolTable/StudyDetails.aspx?study=0825>.

34. Hendry JH, Jeremic B, Zubizarreta EH. Normal tissue complications after radiation therapy. *Pan Am J of Public Health* 2006;20:151-160.
35. Oken M, Creech R, Tormey D, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 1982;5:649-655
36. Pötter R, Georg P, Johannes C. Clinical outcome of protocol based image (MRI) guided adaptive brachytherapy combined with 3D conformal radiotherapy with or without chemotherapy in patients with locally advanced cervical cancer. *Radiother Oncol* 2011;100:116–123.
37. Pourquier H, Delard R, Achille E. A quantified approach to the analysis and prevention of urinary complications in radiotherapeutic treatment of cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1025-1033.
38. Van Nagell Jr, Parker Jr, Maruyama Y, et al. Bladder or rectal injury following radiation therapy for cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1974;119:727-732.
39. Jamema SV, Saju S, Mahantshetty U. Dosimetric evaluation of rectum and bladder using imaged-based CT planning and orthogonal radiographs with ICRU 38 recommendations in intracavitary brachytherapy. *J Med Phys* 2008;33:3-8.
40. Ling C, Schell M, Working K. CT assisted assessment of bladder and rectum dose in gynecological implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:1577-1582.
41. Stryker J, Bartholomew M, Velkley DE. Bladder and rectal complications following radiotherapy for cervix cancer. *Gynecol Oncol* 1988;29:1-11.
42. Deshpande D, Shrivastav S, Pradhan A. Dosimetry of intracavitary applications in carcinoma of the cervix: rectal dose analysis. *Radiother Oncol* 1997;42:163-166.
43. Tatsuya O, Masaru W, Takagumi T, et al. Recommendations for high-risk clinical target volume definition with computed tomography for three-dimensional image-guided brachytherapy in cervical cancer patients. *J Radiat Res* 2017;3;341-350.
44. Flower E, Sykes VD, Dempsey C, et al. Deformable image registration for cervical cancer brachytherapy dose accumulation: Organ at risk dose-volume histogram parameter reproducibility and anatomic position stability. *An Inter Multidisciplinary J* 2017;2:387-392.
45. Woong SK, Dae KS, Joo-Young K, et al. Computed Tomography-Based High-Dose-Rate Intracavitary Brachytherapy for Uterine Cervical Cancer: Preliminary Demonstration of Correlation Between Dose–Volume Parameters and Rectal Mucosal

- Changes Observed by Flexible Sigmoidoscopy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1446- 1454.
46. Mazon JJ, Scalliet P, Limbergen EV, et al. 4 Radiobiology of Brachytherapy and the Dose-Rate Effect. *The GEC-ESTRO Handbook of Brachytherapy* 2002.
 47. Viswanathan AN, Creutzberg CL, Craighead P, et al. International brachytherapy practice patterns: A survey of the gynecologic cancer intergroup (GCIG). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:250–255.
 48. Crownover RL, Wilkinson DA., Weinhaus MS. The radiobiology and physics of brachytherapy. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 1999;13:477-487.
 49. Katz A, Eifel PJ. Quantification of intracavitary brachytherapy parameters and correlation with outcome in patients with carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;50:837-8.
 50. Fowler JF. 21 years of Biologically Effective Dose. *Br J Radiol.* 2010;83:554-568.
 51. Datta R, Kumar S, Das K. Variations of intracavitary applicator geometry during multiple HDR brachytherapy insertions in carcinoma cervix and its influence on reporting as per ICRU Report No38. *Radiother Oncol* 2001;60:15-24.
 52. Potter R, Knocke TH, Fellner C, et al. Definitive radiotherapy based on HDR brachytherapy with iridium 192 in uterine cervix carcinoma: report on the Vienna University Hospital findings (1993-1997) compared to the preceding period in the context of ICRU 28 recommendations. *Cancer Radioth* 2000;4:159-172.
 53. Nag S. Controversies and new developments in gynecologic brachytherapy; image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2006; 16:164-167.
 54. Kim RY, Shen S, Duan J. Image-based three-dimensional treatment planning of intracavitary brachytherapy for cancer of the cervix: dose-volume histograms of the bladder, rectum, sigmoid colon, and small bowel. *Brachyther* 2007;6:187-194.
 55. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU). Prescribing, Recording, and Reporting Brachytherapy for Cancer of the cervix. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press; ICRU report 89, 2016.
 56. Wang B, Kwon A, Zhu Y. Image-guided intracavitary high-dose-rate brachytherapy for cervix cancer: a single institutional experience with three-dimensional CT-based planning. *Brachyther* 2009;8:240-247.

57. Subir N, Higinia C. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from image-guided brachytherapy working group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;60:1160-1172.
58. Chottaweesak P, Shotelersuk K. Comparison of bladder and rectum doses between conventional 2D and 3D brachytherapy treatment planning in cervical cancer. *Biomed Imaging and Interv J* 2014; 10:e2.
59. Vinod S, Caldwell K, Lau A. A comparison of ICRU point doses and volumetric doses of organs at risk (OARs) in brachytherapy for cervical cancer. *J Med Imaging and Radiat Oncol* 2011;55:304-310.
60. Shin K, Kim T. CT-guided intracavitary radiotherapy for cervical cancer: Comparison of conventional point A plan with clinical target volume-based three-dimensional plan using dose-volume parameters. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:197-204.
61. Purdy J. Advances in three-dimensional treatment planning and conformal dose delivery. *Semin Oncol* 1997;24:655-671.
62. Datta NR, Srivastava A, Maria Das KJ, et al. Comparative assesment of doses to tumor, rectum, and bladder as evaluated by orthogonal radiographs vs. computer enhanced computed tomography-based intacavitary brachytherapy in cervical cancer. *Brachyth* 2006;5:223-229.
63. Sharma DN, Chaudhari P, Sharma S, et al. Comparison of high-dose-rate intracavitary brachytherapy dosimetry with and without anesthesia in patients with cervical carcinoma. *J Appl Clin Med Phys* 2014;15:60-66.
64. Leong YH, Hock Soon Tan K, Chao BA, et al. Novel anesthetic technique for combined intracavitary and interstitial brachytherapy for cervix cancer in an outpatient setting. *J Contemp Brachyth* 2017;3:236-241.

10. ПРИЛОЗИ

Име и презиме: _____

Дијагноза: _____

Број на историја: _____

Број на фракции: _____

Тандем:

1. 30^0 _ 2 cm
2. 30^0 _ 4 cm
3. 30^0 _ 6 cm
4. 45^0 _ 2 cm
5. 45^0 _ 4 cm
6. 45^0 _ 6 cm
7. 60^0 _ 2 cm
8. 60^0 _ 4 cm
9. 60^0 _ 6 cm

Ринг:

1. 30^0
2. 45^0
3. 60^0

Build-up:

1. 5 mm (црн)
2. 7 mm (бел)

Offset:

1. 10 mm
2. 15 mm
3. 20 mm
4. ___ mm

Преписана доза:

1. 7 Gy/ A
2. 7 Gy/ My
3. _ Gy/ ___

Дата:

Аплицирал:

Историја на HDR третман

Име и презиме: _____

Број: _____

Датум	Број на фракција	Вид на апликатор	Препишана доза (Gy)	Пресметана доза (Gy)	Доза во бешика (Gy)	Максимална доза во ректум (Gy)	V _t (%)
					D _{max} = D _{icru} =		V _{t100} =
					D _{2cm³} < b _{сид} = b=	D _{2cm³} < r _{сид} = r=	V _{t90} =
					D _{max} = D _{icru} =		V _{t100} =
					D _{2cm³} < b _{сид} = b=	D _{2cm³} < r _{сид} = r=	V _{t90} =
					D _{max} = D _{icru} =		V _{t100} =
					D _{2cm³} < b _{сид} = b=	D _{2cm³} < r _{сид} = r=	V _{t90} =
					D _{max} = D _{icru} =		V _{t100} =
					D _{2cm³} < b _{сид} = b=	D _{2cm³} < r _{сид} = r=	V _{t90} =
					D _{max} = D _{icru} =		V _{t100} =
					D _{2cm³} < b _{сид} = b=	D _{2cm³} < r _{сид} = r=	V _{t90} =

Brachytherapy Planning

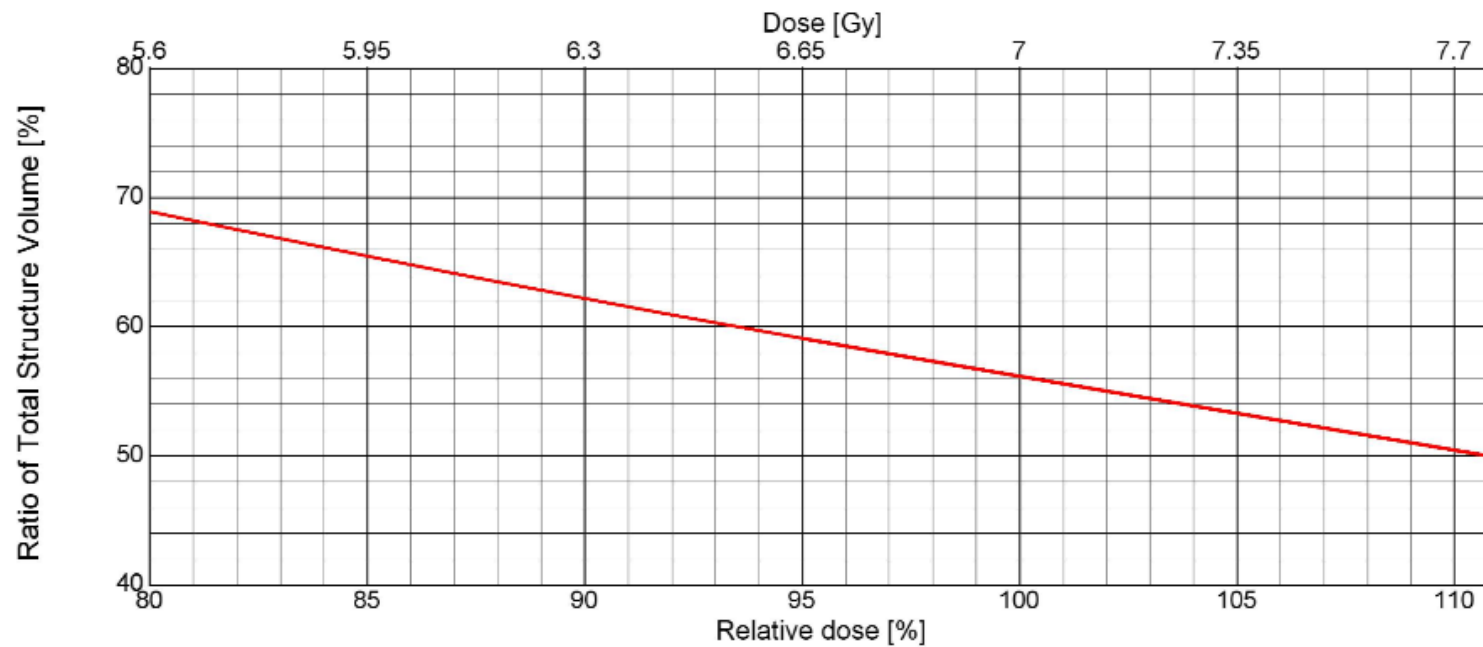
Brachytherapy Planning 10.0.42

Univerzitetna Klinika za Radioterapija i Onkologija, Skopje

Patient: Trifunovska, Cvetanka Lazar
 Patient IDs: 3306/15
 Comment:
 Dose Calculation Medium: Homogeneous
 Dose Calculation Method: Algorithm: TG-43
 Creation time: 30.03.2016 11:53:51

Plan Id	Plan Status	Course Id
HDR_cervix_1fr	Unapproved	HDR

Cumulative Dose Volume Histogram



Some structures are unapproved or rejected

Structure	Structure Status	Coverage [%/%]	Volume	Min Dose	Max Dose	Mean Dose	Modal Dose	Median Dose	Std Dev
Tumour	Unapproved	100.0 / 100.0	70.8 cm ³	26.8 %	9639.0 %	179.8 %	60.0 %	111.1 %	297.2 %

Brachytherapy Planning

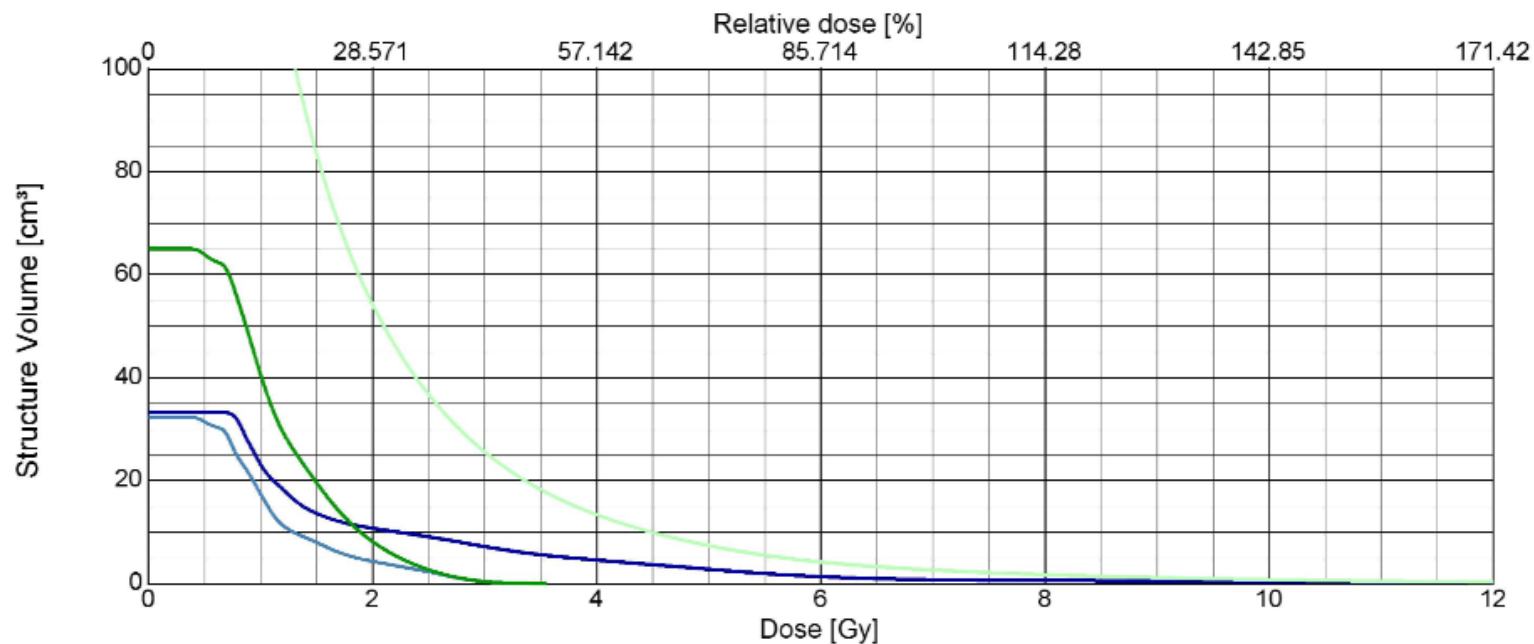
Brachytherapy Planning 10.0.42

Univerzitetna Klinika za Radioterapija i Onkologija, Skopje

Patient: Trifunovska, Cvetanka Lazar
 Patient IDs: 3306/15
 Comment:
 Dose Calculation Medium: Homogeneous
 Dose Calculation Method: Algorithm: TG-43
 Creation time: 30.03.2016 11:53:51

Plan Id: HDR_cervix_1fr
 Plan Status: Unapproved
 Course Id: HDR

Cumulative Dose Volume Histogram



Some structures are unapproved or rejected

Structure	Structure Status	Coverage [%/%]	Volume	Min Dose	Max Dose	Mean Dose	Modal Dose	Median Dose	Std Dev
rectal wall 4mm	Unapproved	100.0 / 100.1	32.3 cm ³	0.4 Gy	3.6 Gy	1.2 Gy	0.7 Gy	1.0 Gy	0.6 Gy
bladder wall 4mm	Unapproved	100.0 / 100.2	33.2 cm ³	0.7 Gy	18.1 Gy	2.1 Gy	0.9 Gy	1.3 Gy	1.9 Gy
Rectum, NOS	Unapproved	100.0 / 100.0	65.0 cm ³	0.4 Gy	3.6 Gy	1.3 Gy	0.9 Gy	1.1 Gy	0.6 Gy
Bladder, NOS	Unapproved	100.0 / 100.0	154.2 cm ³	0.7 Gy	18.1 Gy	2.1 Gy	1.0 Gy	1.6 Gy	1.5 Gy

Plan Report for "HDR_cervix_2D"

Patient Name: Daliborka Stojan Stojmenova
 Patient Sex: Female
 Patient Birthdate: Friday, December 24, 1971
 Patient ID: 3517/17
 Treatment site:
 Total prescription: 7.0 Gy in 1 fractions.
 Dwell times are displayed for a single fraction.
 Plan was created: 12/27/2017 11:33:33 AM
 Plan was saved: 12/27/2017 11:59:02 AM

Source wire serial number: 24-05-3737-003-091216-11593-14
 Source calibration date: 9/28/2016 12:00:00 AM (nominal)
 Source calibrated activity: 10000.00 mCi (nominal)
 Source half life: 73.83 d
 Treatment date: 12/27/2017 12:00:00 AM
 Source treatment activity: 10000.00 mCi (nominal)
 Total air kerma strength: 4109.57 cGy cm² (nominal)
 Total Curie seconds: 3635.00 (nominal)
 Total treatment time: 363.50 s

Applicator: tandem_60_6, Channel: 1, Source Model: GMP Ir-192 HDR, Tx Strength: 40700.00 cGy cm² / h (nominal),

Position [cm]	129.00	128.50	128.00	127.50	127.00	126.50	126.00	125.50	125.00	124.50
Time [s]	111.2	93.5	35.7	16.8	12.9	14.0	14.1	10.1	0.0	0.0

Position [cm]
Time [s]

Applicator: ring_60, Channel: 2, Source Model: GMP Ir-192 HDR, Tx Strength: 40700.00 cGy cm² / h (nominal),

Position [cm]	130.00	129.50	129.00	128.50	128.00	127.50	127.00	126.50	126.00	125.50
Time [s]	0.0	0.0	0.0	9.2	11.0	7.0	3.5	0.0	0.0	0.0

Position [cm]
Time [s]

Reference point:				Total dose [Gy], 1 fraction(s)
	x [cm]	y [cm]	z [cm]	
besika_icru_2D	0.03	-1.47	3.19	1.891
rec1_2D	1.07	-0.67	-2.02	2.394
rec2_2D	0.97	-1.47	-1.20	2.568
rec3_2D	0.77	-2.45	-0.65	1.932
A_desno_2D	-2.87	1.73	0.39	7.211
A_levo_2D	1.15	2.14	0.39	7.128
buildup 5mm				
	x [cm]	y [cm]	z [cm]	Total dose [Gy], 1 fraction(s)
	-3.83	-0.38	0.29	3.425
	2.31	0.24	0.29	3.424
Basal Line				
	x [cm]	y [cm]	z [cm]	Total dose [Gy], 1 fraction(s)
	-2.88	1.72	0.39	7.146
	1.15	2.14	0.39	7.128

Physicist: _____ (naded) Date: _____

Approved by physician _____

Plan Report for "HDR_cervix"

Patient Name: Daliborka Stojan Stojmenova

Patient Sex: Female

Patient Birthdate: Friday, December 24, 1971

Patient ID: 3517/17

Treatment site: GTV

Total prescription: 7.0 Gy in 1 fractions.

Dwell times are displayed for a single fraction.

Plan was created: 12/27/2017 9:52:10 AM

Plan was saved: 12/27/2017 10:31:06 AM

Source wire serial number: 24-05-3737-003-091216-11593-14

Source calibration date: 9/28/2016 12:00:00 AM (nominal)

Source calibrated activity: 10000.00 mCi (nominal)

Source half life: 73.83 d

Treatment date: 12/27/2017 12:00:00 AM

Source treatment activity: 10000.00 mCi (nominal)

Total air kerma strength: 4109.57 cGy cm² (nominal)

Total Curie seconds: 3635.00 (nominal)

Total treatment time: 363.50 s

Applicator: ring_60_6, Channel: 10, Source Model: GMP Ir-192 HDR, Tx Strength: 40700.00 cGy cm²/h (nominal),

Position [cm]	129.00	128.50	128.00	127.50	127.00	126.50	126.00	125.50	125.00	124.50
Time [s]	111.2	93.5	35.7	16.8	12.9	14.0	14.1	10.1	0.0	0.0

Position [cm]

Time [s]

Applicator: ring_60, Channel: 11, Source Model: GMP Ir-192 HDR, Tx Strength: 40700.00 cGy cm²/h (nominal),

Position [cm]	130.00	129.50	129.00	128.50	128.00	127.50	127.00	126.50	126.00	125.50
Time [s]	0.0	0.0	0.0	9.2	11.0	7.0	3.5	0.0	0.0	0.0

Position [cm]

Time [s]

Reference point:

	x [cm]	y [cm]	z [cm]	Total dose [Gy], 1 fraction(s)
A_desno	0.75	-0.85	0.16	7.048
A_levo	4.81	-0.72	0.12	6.958
besika_icru	3.56	-3.77	2.68	2.361
bes1	3.64	-2.41	2.10	4.349
bes2	3.70	-4.55	2.71	1.819
rec1	3.60	-3.64	-4.45	1.289
rec2	3.64	-4.41	-2.84	1.740
rec3	3.66	-4.42	-1.16	2.784
sig1	3.49	1.38	-2.09	5.613
sig2	3.53	0.34	-1.82	7.299
sig3	3.56	-0.93	-2.21	4.893
sig4	3.57	-1.96	-3.63	2.168

Basal Line

	x [cm]	y [cm]	z [cm]	Total dose [Gy], 1 fraction(s)
	0.75	-0.85	0.16	7.048
	4.81	-0.72	0.12	6.958

Physicist:

(naded) Date: _____

Physician
