

Reports of Practical Oncology and Radiotherapy

**Journal of the Polish Society of Radiation Oncology, the Czech Society
of Radiation Oncology, the Hungarian Society for Radiation Oncology,
the Slovenian Society for Radiotherapy and Oncology, the Polish Study
Group of Head and Neck Cancer and the Great Poland Cancer Centre**

Suppl.1

Volume 10 2005



Instructions for Authors

EDITORIAL POLICY AND GENERAL INFORMATION

The Reports of Practical Oncology and Radiotherapy is an interdisciplinary bimonthly journal, publishing original contributions in clinical oncology and radiotherapy, as well as in radiotherapy physics, techniques and radiotherapy equipment.

The Reports of Practical Oncology and Radiotherapy is issued 6 times per year on paper and in electronic form at www.rpor.pl. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy is internationally indexed in EMBASE/Excerpta Medica Database, the Elsevier BIOBASE (Current Awareness in Biological Sciences) and in the Index Copernicus.

Rep. Pract. Oncol. Radiother. editors endorse the principles embodied in the Declaration of Helsinki and expect that all investigations involving humans will have been performed in accordance with these principles. For animal experimentation reported in the journal, it is expected that investigators will have observed the Interdisciplinary Principles and Guidelines for the Use of Animals in Research, Testing, and Education issued by the New York Academy of Sciences Adhoc Committee on Animal Research. All human and animal studies must have been approved by the investigator's Institutional review board.

Review process. Manuscripts are evaluated on the basis that they present new insights to the investigated topic, are likely to contribute to a research progress or change in clinical practice or in thinking about a disease. It is understood that all authors listed on a manuscript have agreed to its submission. The signature of the corresponding author on the letter of submission signifies that these conditions have been fulfilled.

Received manuscripts are first examined by the Rep. Pract. Oncol. Radiother. editors. Manuscripts with insufficient priority for publication are rejected promptly. Incomplete packages or manuscripts not prepared in the advised style will be sent back to authors without scientific review. The authors are notified with the reference number upon manuscript registration at the Editorial Office. The registered manuscripts are sent to independent experts for scientific evaluation. We encourage authors to suggest the names of possible reviewers, but we reserve the right of final selection. The evaluation process usually takes 1–3 weeks. Submitted papers are accepted for publication after a positive opinion of the independent reviewers.

Conflict of interests. Authors of research articles should disclose at the time of submission any financial arrangement they may have with a company whose product figures prominently in the submitted manuscript or with a company making a competing product. Such information will be held in confidence while the paper is under review and will not influence the editorial decision, but if the article is accepted for publication, the editors will usually discuss with the authors the manner in which such information is to be communicated to the reader.

Because the essence of reviews and editorials is selection and interpretation of the literature, Rep. Pract. Oncol. Radiother. expects that authors of such articles will not have any financial interest in a company (or its competitor) that makes a product discussed in the article.

Rep. Pract. Oncol. Radiother. policy requires that reviewers, co-editors, editorial board members reveal in a letter to the Editor-in-Chief any relationships that they have that could be construed as causing a conflict of interest with regard to a manuscript under review. The letter should include a statement of any financial relationships with commercial companies involved with a product under study.

Permissions. Materials taken from other sources must be accompanied by a written statement from both author and publisher giving permission to Rep. Pract. Oncol. Radiother. for reproduction. Obtain permission in writing from at least one author of papers still in press, unpublished data, and personal communications.

Patients confidentiality. Changing the details of patients in order to disguise them is a form of data alteration. However authors of clinical papers are obliged to ensure patients privacy rights. Only clinically or scientifically important data are permitted for publishing. Therefore, if it is possible to identify a patient from a case report, illustration or paper, Editors of Rep. Pract. Oncol. Radiother. ask for a written consent of the patient or his/her guardian to publish their data, including photographs prior to publication.

The description of race, ethnicity or culture of a study subject should occur only when it is believed to be of strong influence on the medical condition in the study. When categorizing by race, ethnicity or culture, the names should be as illustrative as possible and reflect how these groups were assigned.

Copyright transfer. Upon acceptance, authors transfer copyrights to the Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. Once an article is accepted for publication in Rep. Pract. Oncol. Radiother., the information therein is embargoed from reporting by the media until the mail date of the issue in which the article appears.

Upon acceptance all published manuscripts become the permanent property of the Great Poland Cancer Centre, the Publisher of Reports of Practical Oncology and Radiotherapy, and may not be published elsewhere without written permission from the Great Poland Cancer Centre.

Disclaimer. Every effort is made by the Editor-in-Chief and the Editorial Board of Rep. Pract. Oncol. Radiother. to see that no inaccurate or misleading data, opinion or statement appear in the Reports of Practical Oncology and Radiotherapy. However, they wish to make it clear that the data and opinions appearing in the articles and advertisements herein are the responsibility of the contributor, sponsor or advertiser concerned. Accordingly, the Editor-in-Chief and the Editorial Board accept no liability whatsoever for the consequences of any such inaccurate or misleading data, opinion or statement. Every effort is made to ensure that drug doses and other quantities are presented accurately. Nevertheless, readers are advised that methods and techniques involving drug usage and other treatments described in the Rep. Pract. Oncol. Radiother., should only be followed in conjunction with the drug or treatment manufacturer's own published literature in the readers own country.

Publishing model. Reports of Practical Oncology and Radiotherapy is published using the open access model. All original scientific content [research articles, case reports, product investigations] are available free of charge without restrictions from the journal's Website at: www.rpor.pl. The submission, review and publication of manuscripts are free of charge.

CRITERIA FOR MANUSCRIPTS

Editorial Board of Reports of Practical Oncology and Radiotherapy takes under consideration for publication original articles with the understanding that neither the manuscript nor any part of its essential substance, tables or figures have been published previously in print form or electronically and are not under consideration by any other publication or electronic medium. This restriction does not apply to abstracts or press reports published in connection with scientific meetings. Copies of any closely related manuscripts should be submitted to the Editor along with the manuscript that is to be considered by the Rep. Pract. Oncol. Radiother.

The Rep. Pract. Oncol. Radiother. discourages the submission of more than one article dealing with related aspects of the same study.

Each submission packet should include the statement signed by the first author that the work has not been published previously or submitted elsewhere for review and a copyright transfer.

CATEGORIES OF ARTICLES

Accepted papers are published in the following journal sections:

- original papers (not more than 10 pages)
- review articles (not more than 8 pages)
- preliminary communications for rapid communication of preliminary data (not more than 4 pages)
- technical notes (not more than 2 pages)
- letters to the Editor for comments on recent articles (not more than 1 page)
- case reports (not more than 8 pages)

PREPARATION OF MANUSCRIPT

Guidelines for submission in Reports of Practical Oncology and Radiotherapy are in accordance with: Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (N Eng J Med, 1997; 336: 309–15).

The manuscript should be typewritten on a white paper of the size ISO A4 (210×297 mm). The text should be processed on the laser or inkjet printer preferably, or on a typewriter; in the last case, however, the authors are re-



Journal of the Polish Society of Radiation Oncology, the Czech Society of Radiation Oncology, the Hungarian Society for Radiation Oncology, the Slovenian Society for Radiotherapy and Oncology, the Polish Study Group of Head and Neck Cancer and the Great Poland Cancer Centre

Editor in Chief:

Julian Malicki, Poznań, Poland

Co-editors:

József Erfán, Nyíregyháza, Hungary

Wojciech Golusiński, Poznań, Poland

Stanisław Korzeniowski, Kraków, Poland

Hotimir Lešničar, Ljubljana, Slovenia

Bogusław Maciejewski, Gliwice, Poland

Jiří Petera, Hradec Králové, Czech Republic

Editorial Board:

Ann Barrett, Glasgow, United Kingdom

Harry Bartelink, Amsterdam, Netherlands

Jean Chavaudra, Villejuif, France

Ram Das, Melbourne, Australia

Olga Ésik, Pécs, Hungary

Jacek Fijuth, Łódź, Poland

Albert P. Fras, Ljubljana, Slovenia

Anna Gasińska, Kraków, Poland

Bogdan Gliński, Kraków, Poland

Josef Hammer, Linz, Austria

Robin D. Hunter, Manchester, United Kingdom

Jacek Jassem, Gdańsk, Poland

Josef Kovařík, Prague, Czech Republic

Jan Willem Leer, Nijmegen, Netherlands

Andrzej Mackiewicz, Poznań, Poland

Ginette Marinello, Paris, France

Janina Markowska, Poznań, Poland

Piotr Milecki, Poznań, Poland

Richard F. Mould, South Croydon, United Kingdom

Paweł Murawa, Poznań, Poland

Karel Odrazka, Hradec Králové, Czech Republic

Jan Olofsson, Bergen, Norway

Ervin B. Podgorsak, Montreal, Canada

Richard Pötter, Wien, Austria

Vlado Robar, Ljubljana, Slovenia

Andrzej Roszak, Poznań, Poland

Pierre Scalliet, Brussels, Belgium

Krzysztof Składowski, Gliwice, Poland

Jan Skolyszewski, Kraków, Poland

Pavel Slampa, Brno, Czech Republic

Jan Stejskal, Jihlava, Czech Republic

Primož Strojjan, Ljubljana, Slovenia

Grażyna Strczyńska, Poznań, Poland

Paul Van Houtte, Brussels, Belgium

Jacek Wachowiak, Poznań, Poland

Michał Waligórski, Kraków, Poland

H.Rodney Withers, Los Angeles, USA

Jerzy Załuski, Poznań, Poland

Matjaž Zwitter, Ljubljana, Slovenia

Editorial Office:

Piotr Milecki (medical consultant)

phone: +48-61-8540535, fax: +48-61-8521948,

e-mail: piotr.milecki@wco.pl

Marta Bogusz-Osawa (editorial office supervisor)

phone: +48-61-8540552, fax: +48-61-8540550,

e-mail: marta.bogusz-osawa@wco.pl

Matthew Ibbs (English consultant)

e-mail: matthew.ibbs@wco.pl

Sylwia Ciesińska (administrative assistant)

phone: +48-61-8540648, fax: +48-61-8521948,

e-mail: sylwia.ciesinska@wco.pl



requested to take care about the quality of printing tape. Text should be one and half spaced with 12-point typeface. Margins: 2.5 cm (1 inch) at top, bottom, right, and left.

Illustrations are very helpful and for case reports are mandatory. In reviews it should be explained what information retrieval sources were used and what were the criteria in selecting the referred papers.

The Editorial Board reserves the privilege to adjust the format of the article.

The manuscript should include:

Title page with the following information:

- full names of all authors
- name of the department and institution in which the work was done
- affiliations of the authors
- manuscript full title
- running title
- full name, address, telephone and/or fax number of the author responsible for manuscript preparation
- email address to speed up contacts with authors
- source(s) of support in the form of grants (quote the number of the grant) equipment, drugs etc.

Summary page. SUMMARY in structured form not exceeding 250 words should consist of four paragraphs labeled: Aim, Materials and Methods, Results, Conclusion. Each summary section should begin in a new line and briefly describe, respectively, the purpose of the study, how the investigation was performed, the most important results and the principal conclusion that authors draw from the results.

KEY WORDS (3 to 6) or short phrases should be written at the bottom of the page including summary. The use of the items included in Index Medicus (Medical Subject Headings) is advised.

Text. The text of the article should be divided to eight paragraphs labeled: Background, Aim, Materials and Methods, Results, Discussion, Conclusions, Acknowledgements, References.

Background should contain scientific rationale and the **aim** of the study or (in case of a review) the purpose of the article.

Materials and methods should describe clearly the selection of observational or experimental subjects (patients or laboratory animals) including controls, such as age, gender, inclusion and exclusion criteria, (the circumstances for rejection from the study should be clearly defined), randomization and masking (blinding) method.

The protocol of data acquisition, procedures, investigated parameters, methods of measurements and apparatus should be described in sufficient detail to allow other scientists to reproduce the results. Name and references to the established methods should be given. References and brief description should be provided for methods that have been published but are not well known, whereas new or substantially modified methods should be described in detail. The reasons for using them should be provided along with the evaluation of their limitations. The drugs and other chemicals should be precisely identified including generic name, dose and route of administration.

The statistical methods should be described in detail to enable verification of the reported results.

Provide information on patient's informed consent. Studies on patients and volunteers require informed consent documented in the text of the manuscript. Where there is any unavoidable risk of breach of privacy – e.g. in a clinical photograph or in case details – the patient's written consent to publication must be obtained and copied to the journal. Information on approval of a Local Ethical Committee should also be provided.

Results should concisely and reasonably summarize the findings. Restrict tables and figures to the number needed to explain the argument of the paper and assess its support. Do not duplicate data in graphs and tables. Give numbers of observation and report exclusions or losses to observation such as dropouts from a clinical trial. Report treatment complications. The results should be presented in a logical sequence in the text, tables and illustrations. Do not repeat in the text all the data from the tables or graphs. Emphasize only important observations.

Discussion should deal only with new and/or important aspects of the study. Do not repeat in detail data or other material from the Background or the Results section. Include in the Discussion the implications of the findings and their limitations, including implications for future research.

The discussion should confront the results of other investigations especially those quoted in the text.

Conclusions should be linked with the goals of the study. State new hypotheses when warranted. Include recommendations when appropriate. Unqualified statements and conclusions not completely supported by the obtained data should be avoided.

Acknowledgements. List all contributors who do not meet the criteria for authorship, such as technical assistants, writing assistants or head of department who provided only general support. Financial and other material support should be disclosed and acknowledged.

References must be numbered consecutively as they are cited. References selected for publication should be chosen for their importance, accessibility, and for the „further reading“ opportunities they provide. References first cited in tables or figure legends must be numbered so that they will be in sequence with references cited in the text. The style of references is that of Index Medicus. List all authors when there are six or fewer; when there are seven or more, list the first three, then „et al.“ The following is a sample reference:

Standard journal article

Lahita R, Kluger J, Drayer DE et al: Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide. *N Engl J Med*, 1979; 301: 1382–85

Article with published erratum

Koffler D, Reidenberg MM: Antibodies to nuclear antigens in patients treated with procainamide or acetylprocainamide [published erratum appears in *N Engl J Med*, 1979; 302: 322–25]. *N Engl J Med*, 1979; 301: 1382–85

Article in electronic form

Drayer DE, Koffler D: Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan–Mar [cited 1996 Jun 5];1(1):[24 screens]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Article, no author given

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J*, 1994; 84: 15

Book, personal author(s)

Ringsven MK, Bond D: Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers, 1996

Book, editor(s) as author

Norman IJ, Redfern SJ, editors: Mental health care for elderly people. New York, Churchill Livingstone, 1996

Book, Organization as author and publisher:

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington, The Institute, 1992

Chapter in a book

Phillips SJ, Whisnant JP: Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York, Raven Press, 1995; 465–78

Conference proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors: Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15–19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Conference paper

Bengtsson S, Solheim BG: Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6–10; Geneva, Switzerland

Avoid using abstracts or review papers as references. Unpublished observations and personal communications can not be used as references. If essential, such material may be incorporated in the appropriate place in the text.

Tables. Type or print out each table on a separate sheet of paper. Do not submit tables as photographs. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text, and supply a brief title for each. Give each column a short or abbreviated heading. Place explanatory matter in footnotes, not in the heading. Explain in footnotes all nonstandard abbreviations that are used in each table. For footnotes use the following symbols, in this sequence: *, †, ‡, §, ¶, **, ††, ††† etc.

Identify statistical measures of variations such as standard deviation and standard error of the mean. Do not use internal horizontal and vertical rules. Be sure that each table is cited in the text.



If you use data from another published or unpublished source, obtain permission and acknowledge them fully.

Figures should be professionally drawn and photographed; freehand or typewritten lettering is unacceptable. Instead of original drawings, x-ray films, and other material, send sharp, glossy, black-and-white photographic prints, usually 127 × 173 mm (5 × 7 in) but no larger than 203 × 254 mm (8 × 10 in). Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout and of sufficient size that when reduced for publication each item will still be legible. Titles and detailed explanations belong in the legends for illustrations, not on the illustrations themselves.

Each figure should have a label pasted on its back indicating the number of the figure, author's name, and top of the figure. Do not write on the back of figures or scratch or mar them by using paper clips. Do not bend figures or mount them on cardboard.

Figures should be numbered consecutively according to the order in which they have been first cited in the text. If a figure has been published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce the material. Permission is required irrespective of authorship or publisher, except for documents in the public domain.

Photographs should be color or black & white glossy prints with numbers and descriptions on the back, following the pattern: title, authors, number of the photograph, its description.

Photomicrographs should have internal scale markers. Symbols, arrows, or letters used in photomicrographs should contrast with the background. If photographs of people are used, either the subjects must not be identifiable or their pictures must be accompanied by written permission to use the photograph.

Legends for Illustrations. Type or print out legends for illustrations using double-spacing, starting on a separate page, with Arabic numerals corresponding to the illustrations. When symbols, arrows, numbers, or letters are used to identify parts of the illustrations, identify and explain each one clearly in the legend. Explain the internal scale and identify the method of staining in photographs.

Units of Measurement. Measurements of length, height, weight, and volume should be reported in metric units (meter, kilogram, or liter) or their decimal multiples. Temperatures should be given in degrees Celsius. Blood pressures should be given in millimeters of mercury.

All hematological and clinical chemistry measurements should be reported in the metric system in terms of the International System of Units (SI). Alternative or non-SI units should be added in parenthesis.

Abbreviations and Symbols. Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstract. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

Text on a diskette. The text may be processed with the use of any standard text editor. Standard fonts are advised, 12-point typeface. Tables, figures, drawings and photographs may be processed using any mode and software (*.txt, *.doc, *.wpd, *.xls, *.cdr, *.bmp, *.eps, *.tif preferably). Use 3.5" diskettes, CD-R or ZIP disks.

When submitting disks, authors should (1) be certain to include a print-out of the version of the article that is on the disk; (2) put only the latest version

of the manuscript on the disk; (3) name the file(s) clearly; (4) label the disk with the format of the file and the file name; (5) provide information on the hardware and software used. Indicate the format: IBM PC or Apple and the name (+version) of software use.

SENDING THE MANUSCRIPT TO THE JOURNAL

The authors are requested to send 3 (three) copies of the manuscript along with a corresponding number of tables, pictures and photo duplicates and a computer diskette (see below conditions).

Send the required number of copies of the manuscript in a heavy paper envelope, enclosing the copies and figures in cardboard, if necessary, to prevent photographs from being bent. Place photographs and transparencies in a separate heavy paper envelope.

Manuscripts must be accompanied by a covering letter signed by the first author. This must include:

1. information on prior or duplicate publication or submission elsewhere of any part of the work as defined earlier in this document;
2. a statement of financial or other relationships that might lead to a conflict of interest (see below);
3. a statement that the manuscript has been read and approved by all the authors, that the requirements for authorship as stated earlier in this document have been met, and that each author believes the manuscript represents honest work; and
4. the name, address, and telephone number of the corresponding author, who is responsible for communicating with the other authors about revisions and final approval of the proofs.

The letter should give any additional information that may be helpful to the Editor, such as the type of article in the particular journal that the manuscript represents and whether the author would be willing to meet the cost of reproducing color illustrations.

The manuscript must be accompanied by copies of any permission to reproduce published material, to use illustrations or report information about identifiable people, or to name people for their contributions.

Authors, who have an access to Internet, can send their work-files using standard E-Mail software. The E-mail software must have an option to send data files attached to the E-Mail message. In such a case all parts of the work should be sent as separate files: text file, picture file(s), table file(s), photo file(s) etc. To speed up the data transfer please compress the files if possible, using *.arj or *.zip formats before transmission.

Complete packages of manuscripts are to be sent to the address:

Editor-in-Chief

Julian Malicki

Great Poland Cancer Centre

Garbary 15th Street

61-866 Poznan, Poland

Office: +48 (61) 8540700

Fax: +48 (61) 8521948

Electronic submissions: julian.malicki@wco.pl

© 2005 Great Poland Cancer Centre. All rights reserved.

Porównanie skuteczności oraz ryzyka powikłań brachyterapii pulsacyjnej (PDR) i brachyterapii z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki promieniowania (HDR) z wykorzystaniem modelu dawek równoważnych biologicznie

Janusz Skowronek

Rozprawa na stopień doktora habilitowanego nauk medycznych

Poznań, 2005

Streszczenie	11
1. Wprowadzenie	13
1.1. Brachyterapia.....	13
1.2. Obliczenia i pomiary dawek.....	13
1.3. Optymalizacja rozkładów dawek	14
1.4. Modele radiobiologiczne w brachyterapii.....	14
1.5. Zamienność stosowania różnych metod brachyterapii	16
2. Cel	17
3. Materiał	17
3.1. Chorzy badani.....	17
3.1.1. Chorzy na nowotwory głowy i szyi.....	18
3.1.2. Chorzy na nowotwory OUN.....	18
3.1.3. Chorzy na nowotwory piersi.....	18
3.1.4. Chorzy na pozostałe nowotwory	19
4. Metodyka	19
4.1. Aparatura medyczna.....	19
4.2. Ocena skuteczności i wczesnych odczynów popromiennych w brachyterapii PDR	20
4.3. Obliczenia i porównanie dawek	20
4.4. Punkty krytyczne	21
4.5. Optymalizacja dawek.....	23
4.6. Dawki całkowite w obszarze leczonym.....	24
4.7. Dawki całkowite w narządach krytycznych	24
4.8. Biologiczne dawki równoważne w narządach krytycznych	25
4.9. Metody analizy statystycznej.....	25
5. Wyniki	25
5.1. Skuteczność i wczesne odczyny popromienne w brachyterapii PDR	25
5.2. Wpływ procedury optymalizacji na dawki w brachyterapii PDR.....	26
5.3. Dawki całkowite w obszarze leczonym.....	27
5.4. Dawki całkowite w narządach krytycznych	28
5.5. Biologiczne dawki równoważne w narządach krytycznych	29
5.6. Całkowity czas leczenia.....	33
6. Dyskusja	34
6.1. Skuteczność i wczesne odczyny popromienne w brachyterapii PDR	35
6.2. Wpływ procedury optymalizacji na dawki i biologiczne dawki równoważne	37
6.3. Dawki całkowite w obszarze leczonym i narządach krytycznych.....	38
6.4. Biologiczne dawki równoważne w narządach krytycznych.....	38
6.5. Całkowity czas leczenia.....	40
6.6. Równoważność biologiczna brachyterapii PDR i HDR	40
7. Wnioski	40
8. Piśmiennictwo	41
9. Załączniki	45

Wykaz skrótów i oznaczeń stosowanych w pracy

Dawki

BED – Biologically Effective Dose, dawka równoważna biologicznie

D – dawka całkowita

d – dawka frakcyjna

$BED_{M,O}^{S,N}$ albo $D_{M,O}^{S,N}$. Zastosowano następującą konwencję oznaczeń dawki (D) i dawki biologicznie równoważnej (BED), gdzie:

N – normalizacja (brak parametru – brak normalizacji)

M – metoda brachyterapii (PDR, HDR)

O – rodzaj optymalizacji (K – bez optymalizacji, KP – optymalizacja punktowa, KV – optymalizacja objętościowa)

S – wartości średnie (brak parametru – wartości nie uśrednione)

Metody leczenia

BRT – brachyterapia

HDR – High Dose Rate, brachyterapia z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki

LDR – Low Dose Rate, brachyterapia z użyciem źródeł o niskiej mocy dawki

PDR – Pulsed Dose Rate, brachyterapia pulsacyjna

EBRT – External Beam Radiotherapy, teleradioterapia, radioterapia wiązkami zewnętrznymi

Chth – chemioterapia

Definicje obszaru napromieniania

CTV – Clinical Target Volume, obszar leczony z zachowanym bezpiecznym marginesem zmian mikroskopowych wokół GTV

GTV – Gross Tumor Volume, obszar leczony guza, mierzalny obszar zmiany nowotworowej

PTV – Planning Target Volume, planowany obszar do leczenia, uwzględniający zmiany położenia GTV

Pozostałe

CR, PR, NR – odpowiednio: remisja całkowita, remisja częściowa, brak remisji

G – stopień złośliwości histologicznej

NMR, TK – badanie przy użyciu rezonansu magnetycznego, tomografii komputerowej

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

TNM – system klasyfikacji nowotworów złośliwych (T – Tumor, cecha opisująca wielkość guza, N – Nodus, cecha opisująca przerzuty do węzłów chłonnych, M – Metastases, cecha opisująca obecność przerzutów)

STRESZCZENIE

Wstęp

W ostatnich latach w leczeniu niektórych nowotworów coraz częściej zamiast brachyterapii niskimi mocami dawek (LDR) i wysokimi mocami dawek (HDR) stosuje się brachyterapię pulsacyjną (PDR). Brachyterapia PDR pozwala na uzyskanie korzystnego rozkładu dawek w obszarze leczonym i narządach krytycznych poprzez zastosowanie indywidualnego rozkładu źródeł, weryfikację położenia źródeł bezpośrednio przed aplikacją oraz zapewnienie wyższy komfort leczenia pacjenta. Indywidualizacja rozkładów dawek w brachyterapii PDR jest przesłanką do poprawy wyników leczenia i zmniejszenia odsetka powikłań. W literaturze brak jest badań porównujących brachyterapię PDR z HDR. Oryginalność badań autora polega na zastosowaniu modelu biologicznej dawki równoważnej do oceny równoważności brachyterapii PDR i HDR. Praktycznym efektem badań jest określenie równoważnych biologicznie parametrów napromieniania dla obu badanych metod. Autor zbadał również (niepublikowany dotychczas w literaturze) wpływ procedury optymalizacji na wartości dawek w narządach krytycznych, co stanowi przesłankę do zmniejszenia liczby powikłań. Ważnym przyczynkiem do przeprowadzonych badań jest ocena wyników leczenia brachyterapii PDR w zróżnicowanym materiale klinicznym.

Cel

Celem badań jest ocena skuteczności i ryzyka powikłań brachyterapii pulsacyjnej u chorych na nowotwory w wybranych lokalizacjach narządowych na podstawie analizy własnego materiału oraz zbadanie warunków równoważności biologicznej brachyterapii pulsacyjnej i brachyterapii z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki. Cele szczegółowe obejmują: 1/ zdefiniowanie punktów krytycznych dla różnych lokalizacji guza nowotworowego; 2/ zbadanie wpływu procedury optymalizacji rozkładu dawek na wartości dawek promieniowania w narządach krytycznych; 3/ porównanie dawek i biologicznych dawek równoważnych w obszarze leczonym i narządach krytycznych w brachyterapii HDR i brachyterapii PDR.

Materiał

Materiał kliniczny obejmuje kolejnych 57 chorych leczonych metodą brachyterapii PDR w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu w latach 1999–2002. Wyniki leczenia oraz wczesne odczyny popromienne oceniono dla wszystkich chorych. Rozkłady dawek i pozostałe badane parametry fizyczne i biologiczne oceniono u 51 chorych, w tym u 15 chorych na nowotwór głowy i szyi, 23 chorych na nowotwór OUN, 8 chorych na raka gruczołu piersiowego, 3 chorych na mięsaka tkanek miękkich, 1 chorego na raka penisa i 1 chorego na raka odbytnicy. Brak oceny parametrów fizycznych i biologicznych brachyterapii u 6 chorych wynikał z niepełnej dokumentacji uniemożliwiającej odtworzenie wszystkich danych potrzebnych do założonych obliczeń. Obliczenia dawek i plany leczenia wykonano przy zastosowaniu systemu planowania leczenia PLATO BPS.

Metodyka

U chorych leczonych PDR, opisano parametry leczenia, oceniono wyniki kliniczne oraz zbadano wpływ metod optyma-

lizacji punktowej i objętościowej na dawki w punktach krytycznych. Dane pacjentów wykorzystano do opracowania hipotetycznych planów brachyterapii HDR dla każdego chorego. W narządach krytycznych obliczono dawki w każdej grupie chorych w 6 lub 5 wybranych punktach. W celu obliczenia i porównania dawek PDR i HDR zastosowano model biologicznej dawki równoważnej (BED). W oparciu o dane literaturowe przyjęto stałe wartości współczynników α/β i $T_{1/2}$. Założono taką samą wartość BED w punkcie referencyjnym dla hipotetycznych planów HDR jak dla rzeczywistych planów PDR. Na tej podstawie wyznaczono dla brachyterapii HDR fizyczne i biologiczne dawki równoważne w punkcie referencyjnym i w punktach krytycznych dla czterech schematów frakcjonowania HDR: 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy i 10 Gy stosowanych jeden i dwa razy dziennie. Analizie poddano różnice pomiędzy dawkami całkowitymi w brachyterapii PDR i różnych schematach brachyterapii HDR w punktach krytycznych przed optymalizacją i po optymalizacjach punktowej i objętościowej. Te same zależności zbadano również dla biologicznych dawek równoważnych.

Wyniki

Ze względu na niejednorodność badanej grupy chorych oraz krótki czas obserwacji ocenie poddano jedynie odpowiedź na leczenie po 4 tygodniach oraz po 3, 6 i 12 miesiącach od zakończenia brachyterapii PDR. W całej grupie 57 chorych po 4 tygodniach uzyskano następujące wyniki: całkowitą remisję miejscową nowotworu uzyskano u 20 chorych (35,09%), częściową remisję u 25 chorych (43,86%), brak remisji odnotowano u 8 chorych (14,04%). Wyniki leczenia oraz częstość wczesnych odczynów popromiennych są porównywalne z opisanymi w piśmiennictwie.

Analiza wartości dawek w brachyterapii PDR wskazuje na niepożądany wzrost dawki (od 1,9 Gy do 13,4 Gy) w przeważającej większości punktów krytycznych tkanek zdrowych po zastosowaniu optymalizacji. Zwiększonej jednorodności dawki w obszarze leczonym towarzyszył liniowo zależny wzrost dawki w punktach krytycznych (współczynnik regresji 0,96 przed i po optymalizacji punktowej oraz 0,95 przed i po optymalizacji objętościowej). Wskazuje to na bardzo prawdopodobny wzrost ryzyka wystąpienia powikłań w tych tkankach zdrowych po zastosowaniu optymalizacji.

Stwierdzono, że w równoważnej biologicznie (do PDR) brachyterapii HDR wzrost dawki frakcyjnej od 4 Gy do 10 Gy powoduje spadek dawki całkowitej w obszarze leczonym ($p < 0,001$). Spadek ten był większy w przypadku frakcjonowania HDR dwa razy dziennie. Wraz ze wzrostem dawki frakcyjnej zmniejszały się dawki całkowite HDR: od 81,4% do 56,9% dla frakcjonowania jeden raz dziennie i od 79,8% do 55,1% dla dwóch frakcji dziennie ($p < 0,001$). Wynika z tego, że zastosowanie HDR zamiast PDR wymaga zmniejszenia dawek „fizycznych” planowanych w obszarze leczonym, tym większego, im wyższe są dawki frakcyjne lub gdy zastosowano frakcjonowanie dwa razy dziennie.

W większości narządów krytycznych stwierdzono dużą niejednorodność dawek związaną z różnicami anatomicznymi, które powodowały różnice w odległościach pomiędzy punktem referencyjnym a punktami krytycznymi. Niemniej wykryto istotne statystycznie różnice pomiędzy dawkami całkowitymi w punktach krytycznych dla różnych metod: brachyte-

rapii PDR i różnych schematów równoważnej biologicznie brachyterapii HDR.

Zastosowanie HDR zamiast PDR w istotny sposób obniżało dawki „fizyczne” i „biologiczne” w wybranych tkankach zdrowych. W wielu punktach krytycznych po założeniu równoważności biologicznej w obszarze leczonym stwierdzono zmniejszanie całkowitej dawki HDR wraz ze wzrostem dawki frakcyjnej HDR. Przykładowo w punkcie „rdzeń kręgowy” dawka całkowita wyniosła odpowiednio 14,5 Gy dla PDR, 7,6 Gy dla frakcji HDR 4 Gy frakcjonowanego raz dziennie, 4,1 Gy dla frakcji HDR 10 Gy stosowanej raz dziennie i 3,9 Gy dla frakcji HDR 10 Gy stosowanej dwa razy dziennie. Dawka całkowita dla brachyterapii HDR była mniejsza niż w PDR dla wszystkich punktów krytycznych z wyjątkiem „siodła tureckiego”. Podobne zależności wystąpiły również dla dawek biologicznie równoważnych (BED). We wszystkich punktach krytycznych wzrost dawki frakcyjnej HDR powodował spadek BED. Przykładowo w punkcie „rdzeń kręgowy” BED wyniósł 15,7 Gy dla PDR, 8,1 Gy dla frakcji HDR 4 Gy stosowanej raz dziennie, 4,9 Gy dla frakcji HDR 10 Gy stosowanej raz dziennie i 4,7 Gy dla frakcjonowania HDR 10 Gy dwa razy dziennie. Biologiczne dawki równoważne w brachyterapii HDR były mniejsze niż w brachyterapii PDR za wyjątkiem kilku punktów krytycznych: „żuchwa zewnętrzna”, „żuchwa wewnętrzna”, „siodło tureckie”, „skóra-2”.

Duże rozrzuty dawek: od kilku procent w punkcie „ucho zewnętrzne” do kilkudziesięciu procent w punktach „sio-

dło tureckie”, „żuchwa zewnętrzna” i „żuchwa wewnętrzna”, nakazują ostrożność, pomimo statystycznej istotności różnic, w jednoznacznej ocenie ryzyka powikłań w narządach krytycznych.

Wnioski

1/ Brachyterapia PDR jest metodą o niskim ryzyku powikłań i pozwala osiągnąć podobne do pozostałych metod brachyterapii wyniki leczenia. 2/ Optymalizacja w brachyterapii PDR poprawia jednorodność dawek w obszarze leczonym, ale równocześnie wywołuje niekorzystny (istotny statystycznie) wzrost dawek w niektórych narządach krytycznych, co prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia odczynu popromiennego w tych narządach. 3/ Model dawki równoważnej biologicznie i zaproponowany zbiór punktów krytycznych jest przydatny do prowadzenia analizy porównawczej i określenia warunków równoważności biologicznej metod brachyterapii PDR i HDR. 4/ Zastosowanie równoważnej biologicznie brachyterapii HDR w miejsce PDR prowadzi do spadku dawek w obszarze leczonym i spadku dawek oraz dawek biologicznie równoważnych w narządach krytycznych. 5/ Wzrost dawki frakcyjnej lub zastosowanie w brachyterapii HDR dwóch dawek frakcyjnych dziennie w miejsce jednej dziennie powoduje zmniejszenie dawki w obszarze leczonym oraz zmniejsza dawki i biologiczne dawki równoważne w narządach krytycznych. 6/ Zastosowanie brachyterapii PDR w miejsce HDR pozwala na podniesienie komfortu leczenia chorego poprzez skrócenie całkowitego czasu leczenia.

1. WPROWADZENIE

Choroby nowotworowe oprócz chorób układu krążenia są najczęstszą przyczyną zgonów w Polsce. Od wielu lat wzrasta liczba zachorowań na nowotwory złośliwe, natomiast wyniki leczenia ulegają tylko niewielkiej poprawie. W Polsce odsetek wyleczeń nie przekracza 30%, natomiast w Europie Zachodniej jest blisko o 20% wyższy. Radioterapia jest, według wielu badań, drugą po chirurgii najskuteczniejszą metodą leczenia nowotworów, mającą zastosowanie u 60–70% chorych. Współcześnie najczęściej stosuje się radioterapię w formie nieinwazyjnej tzw. wiązek zewnętrznych promieniowania jonizującego (teleradioterapia). Zastosowanie brachyterapii w niektórych lokalizacjach nowotworu pomimo inwazyjności metody pozwala na podniesienie dawki w napromienianym obszarze przy lepszej niż w teleradioterapii ochronie tkanek zdrowych. Stanowi to przesłankę do zwiększenia możliwości wyleczenia chorego i zmniejszenia powikłań.

1.1. Brachyterapia

Brachyterapia jest jedną z uznanych metod leczenia chorych na nowotwory, w której źródłem promieniowania jonizującego jest izotop promieniotwórczy umieszczony w aplikatorze wprowadzonym w obszar lub sąsiedztwo guza, co wywołuje wysoki gradient dawki między guzem a otaczającymi tkankami zdrowymi. Implantacja aplikatorów do masy guza jest metodą inwazyjną i wymaga znieczulenia miejscowego lub ogólnego w zależności od lokalizacji nowotworu.

Ze względu na sposób wprowadzenia aplikatora z izotopem w pobliże obszaru leczonego wyróżnia się brachyterapię śródtkankową i śródjamową. Brachyterapię śródtkankową stosuje się w leczeniu nowotworów jamy ustnej, gardła, wargi, skóry, prącia, cewki moczowej, pęcherza moczowego, gruczołu krokowego, piersi, mózgu i mięsaków. Z kolei brachyterapia śródjamowa jest szeroko stosowana przede wszystkim w leczeniu nowotworów szyjki macicy, trzonu macicy, pochwy, a także oskrzela, tchawicy, przelyku, i dróg żółciowych.

Istotnym czynnikiem brachyterapii jest aktywność źródła mająca wpływ na moc dawki absorbowanego przez tkanki promieniowania. Podział technik brachyterapii w zależności od aktywności izotopu przedstawiono w Tabeli 1 [44,61]:

Brachyterapia niskimi mocami dawek (LDR, Low Dose Rate)

W brachyterapii z użyciem źródeł promieniowania o niskiej mocy dawki stosuje się najczęściej izotop ¹³⁷Ce. Do zalet tej metody zalicza się skuteczność dobrze sprawdzonej na dużych grupach chorych, wysokie prawdopodobieństwo procesów naprawczych w komórkach tkanek zdrowych (*sublethal damage repair*) w trakcie długiego czasu napromieniania, niewielki odsetek odczynów popromiennych wczesnych i późnych. Wadą jest mała dokładność w określaniu rzeczywistego rozkładu dawki i długi czas aplikacji izotopu, który ogranicza liczbę leczonych chorych i obniża komfort leczenia pacjenta.

Brachyterapia z zastosowaniem wysokich mocy dawek (HDR, High Dose Rate)

W brachyterapii z użyciem wysokiej mocy dawki stosuje się izotop ¹⁹²Irydu. Do zalet brachyterapii HDR zalicza się krótki

czas leczenia, dużą liczbę leczonych dziennie chorych, wysoką odtwarzalność objętości napromienianej (ze względu na dobrą stabilizację aplikatorów stosowanych w krótkim czasie), wyższy komfort leczenia w porównaniu do brachyterapii LDR i ograniczenie kosztów leczenia (większość chorych jest leczona ambulatoryjnie). Wśród wad wymienia się ograniczoną możliwość naprawy ewentualnego błędu wynikającego z podania zbyt wysokich dawek w obszarze tkanek zdrowych w krótkim czasie leczenia. Krótki czas napromieniania wysoką mocą dawki wpływa na wyższy odsetek zniszczonych komórek, co zwiększa efektywność niszczenia guza, ale przyczynia się również do zwiększenia prawdopodobieństwa wczesnych i późnych odczynów popromiennych.

Brachyterapia pulsacyjna (PDR, Pulsed Dose Rate)

W brachyterapii PDR stosuje się izotop promieniotwórczy ¹⁹²Irydu. Pomimo stosowania tej terapii od początku lat dziewięćdziesiątych dotychczas opublikowano niewiele wyników leczenia nowotworów tą metodą [29,38,40,41,45,46,53,54,63,69,81,99,100,120,135,136,144,145]. Przesłanką do opracowania i wprowadzenia do leczenia brachyterapii PDR była próba zastąpienia ciągłego napromieniania izotopami promieniotwórczymi o niskiej aktywności (LDR) napromienianiem impulsami przy zastosowaniu izotopów o wyższej aktywności [17,19,20,44,55,56,111,117,129,130,137]. W brachyterapii PDR podczas każdego impulsu do wszystkich założonych aplikatorów jest wprowadzane na określony czas pojedyncze źródło. Wysokość dawki można regulować poprzez wydłużenie czasu trwania impulsu oraz zwiększenie liczby impulsów. Pozwala to na skojarzenie korzystnych fizycznych właściwości brachyterapii HDR (lepsza optymalizacja rozkładu izodoz w obszarze leczonym, ochrona radiacyjna personelu) z pozytywnymi radiobiologicznymi cechami brachyterapii LDR (lepsza ochrona zdrowych tkanek) [13,30,66,73,101,119,138,153,155]. W porównaniu z metodą LDR, metoda PDR stwarza choremu oraz opiekującemu się nim personelowi wyższy komfort leczenia poprzez występowanie przerw między frakcjami napromieniania (impulsami). Dawki podawane impulsami w brachyterapii PDR są jednak niższe i zwykle wynoszą 0,4 Gy – 1 Gy, a czas leczenia wynosi 10–15 min. w ciągu każdej godziny. Niekiedy, zwłaszcza w leczeniu raka oskrzeli, przerwa pomiędzy impulsami jest krótsza i wynosi pół godziny, dzięki czemu skraca się całkowity czas implantacji aplikatora wewnątrz oskrzeli. Jest to korzystne ze względu na gorszą tolerancję aplikatora przez chorego w tej lokalizacji nowotworu.

1.2. Obliczenia i pomiary dawek

Głównym zadaniem procesu planowania leczenia w brachyterapii jest obliczenie dawki promieniowania niezbędnej do sterylizacji guza nowotworowego. W radioterapii do oznaczenia obszarów tkanek napromienianych używa się następujących określeń: obszar guza nowotworowego (*Gross Tumor Volume, GTV*), obszar leczony (*Clinical Target Volume, CTV*), który w brachyterapii odpowiada obszarowi planowania leczenia (*Planning Target Volume, PTV*). W brachyterapii odmiennie niż w teleradioterapii żądany rozkład dawek uzyskuje się poprzez odpowiedni rozkład źródeł lub miejsc postoju źródeł wprowadzonych do obszaru tkanek lub jamy ciała. Często stosuje się przy tym tzw. system paryski. Podstawowe założenia systemu paryskiego to: jednakowa we wszystkich aplikatorach aktywność liniowa źródeł, równoległe i w równych odległościach ułożenie źródeł i identyczne pomiędzy liniami odległości pomiędzy źródłami.

Tabela 1. Techniki brachyterapii w zależności od aktywności źródła promieniotwórczego oraz mocy dawki.

Metody brachyterapii	Aktywność źródła	Moc dawki
LDR (Low Dose Rate)	1–2 mCi/cm	(0,4–2 Gy/h)
PDR (Pulsed Dose Rate)	1 Ci/cm	(0,5–1 Gy/h)
MDR (Medium Dose Rate)	100 mCi/cm	(2–12 Gy/h) (<i>metoda historyczna</i>)
HDR (High Dose Rate)	10 Ci/cm	(>12 Gy/h)
ultra LDR (stałe implanty)		(0,01–0,3 Gy/h)

W systemie paryskim wyznacza się tzw. dawkę podstawową (*basal dose rate*) jako najniższą dawkę średnią pomiędzy aplikatorami (liniami) i tzw. dawkę referencyjną (*reference dose rate*) – odpowiadającą izodozie 85% dawki podstawowej w zaplanowanym układzie aplikatorów (linii) [92,93,107]. Modyfikacje systemu paryskiego po wprowadzeniu do praktyki klinicznej brachyterapii HDR i PDR polegają przede wszystkim na uwzględnieniu schematu kroczącego źródła (*dwell-time steps*) zamiast liniowego stałego źródła o jednakowej aktywności.

1.3. Optymalizacja rozkładów dawek

Optymalizacja rozkładu dawek w napromienianym obszarze polega na doprowadzeniu do odpowiedniego rozkładu źródeł w aplikatorach (LDR) albo doboru odpowiednich czasów postoju źródła kroczącego (HDR, PDR). W komputerowych systemach planowania brachyterapii stosuje się kilka algorytmów optymalizacji rozkładu dawki. Jeżeli obszar do napromieniania określony jest przez wystarczającą liczbę punktów, w których wyznaczamy dawkę, optymalizacja polega na dopasowaniu kształtu izodozy referencyjnej do tego obszaru (optymalizacja punktowa). Dotyczy to np. źródeł przesuwających się w jednym liniowym aplikatorze. Inny algorytm optymalizacji polega na uzyskaniu względnie homogennej dawki wokół pozycji postojowych źródła. Optymalizacja taka nosi nazwę optymalizacji objętościowej [11,26,44,71,93,94,158]. Proces optymalizacji objętościowej jest krokiem w kierunku trójwymiarowego planowania rozkładów dawek przy wykorzystaniu przekrojów tomograficznych.

Optymalizacja zawsze prowadzi do zmiany dawek w różnych miejscach. Celem optymalizacji jest zwiększenie homogenności dawki w całym obszarze leczonym oraz zwiększenie dawek w dwóch końcowych miejscach postoju źródła. Czasami podwyższeniu dawki w obszarze leczonym towarzyszy również niepożądany wzrost dawki w tkankach zdrowych. W piśmiennictwie brak jest analizy wpływu procesu optymalizacji w brachyterapii HDR i PDR na dawki w obszarze tkanek zdrowych. Stąd jednym z celów niniejszej pracy jest zbadanie wpływu optymalizacji na wartości dawek w tkankach zdrowych sąsiadujących z obszarem leczonym i na związane z tym ryzyko późnych powikłań.

1.4. Modele radiobiologiczne w brachyterapii

Modele radiobiologiczne pozwalają na opisywanie procesów zachodzących w komórkach pod wpływem promieniowania jonizującego. Efekty biologiczne związane z brachyterapią HDR i PDR porównuje się z efektami uzyskiwanymi dla brachyterapii niskich mocy dawki (LDR). Jest to oparte

na analogii do teleradioterapii, gdzie tak zwane frakcjonowanie konwencjonalne (dawka 2 Gy dziennie przez 5 dni w tygodniu) pełni rolę wzorca dla innych sposobów podawania dawki.

Procesy radiobiologiczne zachodzące w komórkach podczas napromieniania określa się tzw. regułą „4 R radioterapii”: *Repair* (*naprawa*) – szybka odnowa wewnątrzkomórkowa (naprawa uszkodzeń subletalnych); *Reassortment* (*redystrybucja*) – redystrybucja komórek w obrębie cyklu komórkowego i rozpoczęcie rozmnażania przez komórki spoczynkowe; *Reoxygenation* (*reoksygenacja*) – poprawa warunków utleniania komórek; *Repopulation* (*repopulacja*) – repopulacja, czyli rozplem komórek klonogennych przeżyjących kolejne dawki frakcyjne. W 1989 roku Steel i wsp. uzupełnili je o piątą „R”: *Radiosensitivity* – wewnątrzkomórkowa promienio-wrażliwość.

Udział opisanych mechanizmów w biologicznym efekcie brachyterapii zależy od stosowanej mocy dawki. Ponieważ naprawa uszkodzeń popromiennych jest najszybszym z procesów, to jej wpływ na biologiczny efekt brachyterapii jest klinicznie najważniejszy. W brachyterapii LDR proces ten zachodzi już podczas ekspozycji, to znaczy w trakcie leczenia. Natomiast w brachyterapii HDR naprawa uszkodzeń subletalnych zachodzi głównie w przerwach między dawkami frakcyjnymi. Repopulacja jest z kolei najwolniejszym mechanizmem radiobiologicznym. Aby jej wpływ był klinicznie istotny, leczenie promieniami musi trwać wystarczająco długo (przynajmniej 3–4 tygodnie).

Znajomość procesów radiobiologicznych jest niezbędna do zbadania równoważności różnych metod brachyterapii. Określenie bazowych parametrów brachyterapii PDR oparte jest na wiedzy o wynikach klinicznych brachyterapii LDR. Brenner i Hall [13] oraz Fowler i Mount [37] opracowali jako pierwsi zasady stosowania brachyterapii PDR na podstawie obserwacji *in-vitro* efektu radiobiologicznego zastosowania metody LDR w tkankach guza oraz tkankach zdrowych. Zasady te sformułowano w następujący sposób: dawka całkowita powinna odpowiadać zalecanej dawce całkowitej z LDR, dawka impulsu podawana w równych odstępach czasu, powinna wynosić średnio 0,4–1 Gy w ciągu godziny, a długość impulsów dawki powinna wynosić około 10 minut.

Na efekt biologiczny (odsetek zniszczonych komórek) brachyterapii PDR w komórkach guza oraz tkanek zdrowych wpływa wiele czynników. Są to parametry fizyczne takie jak dawka całkowita, całkowity czas leczenia, dawka impulsu, długość przerwy pomiędzy impulsami oraz parametry bio-

logiczne: współczynnik α/β komórek guza nowotworowego i wartość współczynnika $T_{1/2}$ dla niecałkowitej naprawy komórkowej [4,35,36,42,47-49,112,113,147-149,152].

Brachyterapia PDR pozwala na wykorzystanie zdolności niecałkowitej naprawy komórkowej podobnie jak w metodzie LDR [57,93,110,128,141]. Podwyższanie dawki frakcyjnej zwiększa liczbę uszkodzonych komórek nowotworowych, wpływa jednak na wzrost częstości późnych powikłań w tkankach zdrowych. Zmniejszenie dawki podawanej w kolejnych impulsach obniża efekt radiobiologiczny napromieniania w tkankach guza, pozwala jednocześnie na przyspieszenie procesów naprawczych w uszkodzonych komórkach zdrowych [37,113,114,116]. Taki sam efekt uzyskuje się przez wprowadzenie przerw pomiędzy impulsami. Zmniejszenie odsetka uszkodzonych komórek guza jest wtedy rekompensowane lepszą ochroną zdrowych tkanek reagujących późnym odczynem popromiennym. Ma to szczególne znaczenie w przypadku leczenia radykalnego ze spodziewanym długim okresem życia chorych, a mniejsze w przypadku leczenia paliatywnego, gdzie nadal przewagę ma brachyterapia HDR. Przy zachowaniu zasad zamiany LDR na PDR proponowanych przez Brennera i Fowlera efekt radiobiologiczny brachyterapii PDR powinien być podobny do efektu uzyskiwanego metodą LDR dla wszystkich tkanek nowotworowych oraz tkanek zdrowych reagujących wczesnym i późnym odczynem popromiennym [1,12,13,16,17,37,64,65,93,130].

Model liniowo-kwadratowy

W praktyce klinicznej w celu porównania różnych schematów leczenia i oceny ich równoważności biologicznej stosuje się tzw. modele radiobiologiczne. W modelach tych stosuje się algorytmy uwzględniające wielkości dawek frakcyjnych, dawkę całkowitą, sposób frakcjonowania oraz całkowity czas leczenia [9,22,79]. Promieniowanie jonizujące powoduje dwa typy uszkodzeń w komórkach: subletalne, potencjalnie mogące ulec naprawie za pomocą układów enzymatycznych komórek (*sublethal lesions*) oraz letalne (*lethal lesions*), nie ulegające naprawie. W miarę wzrostu dawki frakcyjnej tkanki, które charakteryzuje niska wartość α/β , wymagają większej korekcji (obniżenia) dawki całkowitej niż tkanki z wysoką wartością α/β . Najczęściej tkanki reagujące wczesnym odczynem popromiennym oraz nowotwory są mniej wrażliwe na zmianę dawki frakcyjnej niż tkanki reagujące późnym odczynem. Oznacza to, że efekty biologiczne występują szybciej po zwiększeniu dawki frakcyjnej w tkankach reagujących późnym odczynem niż w tkankach reagujących wczesnym odczynem oraz guzach. Wynikiem tego jest mniejsze ryzyko powikłań wczesnych [32].

Obliczenia dawki izoelektywnej lub dawki tolerancji dla tkanek zdrowych oparte są na formule wzoru liniowo-kwadratowego zaproponowanego 30 lat temu przez Chadwicka i Leenhoutsa oraz Kellerera i Rossiego [44,142]. Opisuje on wielkość frakcji przeżywającej komórek targetu (*SF, survival fraction*) po podaniu dawki frakcyjnej d :

$$SF = \exp(-\alpha d - \beta d^2) \quad [1]$$

Model liniowo-kwadratowy jest często stosowany w radiobiologii i generalnie dobrze odpowiada ocenie odpowiedzi na napromienianie w badaniach *in-vivo* oraz *in-vitro* [22,33,44,76,78,142,153]. Wzór [1] można przekształcić następująco:

$$E = -\log_e (SF_d)^n = -n \log_e (SF_d) = n(\alpha d + \beta d^2) = E = \alpha D + \beta d D \quad [2]$$

gdzie: E – efekt, D – dawka całkowita, $d = D/n$

Wzór ten można dalej rozwinąć do postaci umożliwiającej porównywanie dawek różnej wielkości (D_1 i D_2)

$$D_2/D_1 = (d_1 + \alpha/\beta) / (d_2 + \alpha/\beta) \quad [3]$$

Współczynnik α/β

Współczynnik α/β opisuje wrażliwość tkanek na zmianę dawki frakcyjnej lub mocy dawki (α – letalne uszkodzenia komórek, β – subletalne). Badania eksperymentalne pozwoliły na ustalenie zakresu wartości współczynnika α/β dla poszczególnych typów tkanek. Do połowy lat osiemdziesiątych posługiwano się wartościami α/β oznaczonymi w badaniach radiobiologicznych. W późniejszym okresie w wielu przypadkach wartości α/β zostały potwierdzone przez badania kliniczne. Okazało się, że wartości współczynnika α/β dla guzów oraz dla zdrowych tkanek (z przewagą późnych odczynów) są podobne do uzyskiwanych w badaniach *in-vitro* [22,33,52,76]. Dla tkanek reagujących wczesnym odczynem (w ciągu dni) zakres wartości α/β wynosi od 7 do 20 Gy. Dla tkanek reagujących późnym odczynem (w ciągu miesięcy lub lat) zakres wartości α/β wynosi od 0,5 do 6 Gy. Wartość α/β dla guzów nowotworowych jest podobna do wartości α/β dla tkanek reagujących wczesnym odczynem [44]. Najczęściej w badaniach porównawczych przyjmuje się średnie wartości współczynnika α/β równe 10 Gy dla guzów i tkanek reagujących wczesnym odczynem popromiennym i 3 Gy dla tkanek reagujących późnym odczynem popromiennym [22,44,64,65,75,148,149]. Te wartości zostały przyjęte do obliczeń w niniejszej pracy.

Współczynnik naprawy $T_{1/2}$

Kinetykę niecałkowitej naprawy uszkodzeń komórkowych określa współczynnik naprawy $T_{1/2}$, tj. czas w którym naprawiona zostaje połowa uszkodzeń komórkowych [35,36,44,112]. Trzeba jednak pamiętać, że półokres naprawy komórkowej $T_{1/2}$ dla tkanek guza oraz tkanek reagujących późnym odczynem jest mniej dokładnie określony niż wartość współczynnika α/β [4,47,112,113,122-125].

Najczęściej do obliczeń przyjmuje się wartości: $T_{1/2} = 0,5-1$ h dla tkanek guza oraz tkanek reagujących wczesnym odczynem popromiennym, $T_{1/2} = 1,5$ h dla tkanek reagujących późnym odczynem popromiennym [44,148,149]. W zakresie czasów leczenia stosowanych w brachyterapii LDR kinetyka naprawy wyrażana przez $T_{1/2}$ jest istotnym czynnikiem dla obliczeń równoważników dawki [124]. Dla wartości współczynnika $\alpha/\beta = 10$ Gy (wczesne odczyny, tkanki guza) nachylenie krzywej izoelektwu zależy w znacznym stopniu od wartości $T_{1/2}$. Dla wartości współczynnika $\alpha/\beta = 3$ Gy (późne odczyny) kinetyka naprawy nie gra tak istotnej roli w okresie od trzeciego do dziesiątego dnia leczenia, a nachylenie krzywej izoelektwu zależy w znacznie mniejszym stopniu od $T_{1/2}$. W przypadku dłuższych czasów leczenia (implanty stałe) kinetyka naprawy ma znaczenie dla wszystkich rodzajów tkanek [44].

Dawki biologicznie równoważne

Dla porównania efektu biologicznego dwóch różnych dawek stosuje się zasady obliczeń dawek równoważnych opie-

rających się na modelu liniowo-kwadratowym oraz na jednoczynnikowym modelu naprawy komórkowej. Model liniowo-kwadratowy jest matematycznym zapisem krzywej przeżycia komórkowego, która w funkcji dawki promieniowania określa odpowiadający jej efekt biologiczny. W zależności od rodzaju napromienianej tkanki efekt biologiczny oznacza wyleczenie guza nowotworowego albo odczyn popromienny zdrowej tkanki [79].

Metoda biologicznej dawki równoważnej (*Biologically Effective Dose*, BED) została upowszechniona przez Fowlera [33]. Jest ona często stosowana z powodu względnej łatwości dostosowania jej do zmieniających się metod frakcjonowania.

Metoda BED została zastosowana w niniejszej pracy do porównywania efektów biologicznych napromieniania dwoma metodami: brachyterapią HDR i PDR. Biologiczna dawka równoważna opisuje efekt promieniowania w tkankach po zastosowaniu odmiennych metod frakcjonowania i po uwzględnieniu różnej wrażliwości tkanek na zmianę dawki frakcyjnej. Ocena biologicznej odpowiedzi tkanek promieniowania nabiera znaczenia ze względu na coraz częstsze stosowanie niekonwencjonalnych sposobów frakcjonowania dawki. Zasady obliczeń biologicznych dawek równoważnych oparto na podobnych założeniach jak porównywanie dawek całkowitych (D) i frakcyjnych (d) przy pomocy wzoru [3], tj.

$$BED=D [1+d/(\alpha/\beta)] \quad [4],$$

gdzie D – dawka całkowita dostarczona w n frakcjach o wielkości d każda, BED – biologiczna dawka równoważna określająca wartość efektu napromieniania ciągłego lub frakcjonowanego wyrażona w Grey'ach.

Jeśli w leczeniu stosujemy wiele frakcji w określonych odstępach czasu to naprawa uszkodzeń w okresie pomiędzy frakcjami może nie być kompletna, zwłaszcza jeśli wartość współczynnika $T_{1/2}$ jest względnie wysoka w stosunku do długości tego okresu. Niecałkowita naprawa uszkodzeń zmniejsza dawkę równoważną biologicznie i wymusza podwyższenie zaplanowanej dawki. Wymaga to zastosowania modelu niecałkowitej naprawy uszkodzeń komórkowych opisanego przez Thames i Hendry'ego w 1987 roku, którzy wprowadzili do wzoru [4] współczynnik H_m zależny od liczby frakcji (m), długości okresu pomiędzy nimi oraz $T_{1/2}$ [149]. Stąd konieczność modyfikacji wzoru [4] do postaci dla radioterapii frakcjonowanej.

$$BED=D[1+d/(\alpha/\beta)+H_m \times d/(\alpha/\beta)] \quad [5]$$

gdzie $\Phi = \exp(-\mu\Delta T)$, $H_m = 2/m \times [\Phi/1-\Phi] \times [m-(1-\Phi^m)/1-\Phi]$. Oznaczono D – dawka całkowita, d – dawka frakcyjna, m – liczba frakcji dziennie (przy założeniu całkowitej naprawy pomiędzy frakcjami, a więc przy przerwie dłuższej niż 6 godzin), ΔT – przerwa pomiędzy frakcjami.

Wzór nr 5 jest podstawą obliczeń dawek przez autora w dalszej części niniejszej pracy.

Inna sytuacja występuje w przypadku ciągłej brachyterapii LDR, kiedy procesy naprawy komórkowej zachodzą już w trakcie radioterapii. Natomiast w brachyterapii HDR krótki czas każdej frakcji uniemożliwia wystąpienie procesów naprawczych.

1.5. Zamiennosc stosowania różnych metod brachyterapii

Coraz szersze wprowadzanie do praktyki klinicznej różnych schematów frakcjonowania brachyterapii wymusza badania porównawcze technik HDR i PDR z tradycyjną metodą brachyterapii LDR. Opublikowano wiele wyników badań, w których porównywano brachyterapię LDR i HDR, brak jest natomiast doniesień o badaniach porównujących brachyterapię PDR z HDR. Od 1992 roku prowadzone są również badania kliniczne porównujące LDR z PDR, jednak łączna liczba publikacji na ten temat nie przekracza kilkudziesięciu. Jednym z badanych zagadnień jest możliwość zastąpienia brachyterapii LDR przez PDR. Najistotniejszym celem badań jest porównanie wartości dawek promieniowania w tkankach guza i narządach zdrowych oraz opracowanie schematów leczenia i warunków zastępowania jednej metody przez drugą.

Zastępowanie brachyterapii LDR przez PDR w leczeniu nowotworów złośliwych jest oparte na schematach frakcjonowania opracowanych przez Brennera i Halla [13] oraz Fowlera i Mounta [37]. Brenner i Hall [13], którzy jako pierwsi wypracowali w 1991 roku zasady zastosowania brachyterapii PDR, swoje badania przeprowadzili *in-vitro*. Liczne inne prace doświadczalne [16,17,19,30,55,56,73,111,117,129,130,138,144,153,155] sugerują, że po uwzględnieniu pewnych warunków progowych brachyterapię PDR oraz LDR są równoważne biologicznie. W oparciu o schematy radiobiologiczne brachyterapia PDR (przy zachowaniu zasady takiej samej dawki całkowitej, tego samego czasu leczenia oraz impulsów stosowanych co godzinę) jest równoważna brachyterapii LDR zarówno dla tkanek guza, jak i zdrowych tkanek reagujących wczesnym i późnym odczynem popromiennym [13,14,18,34,37,82,138,139]. Parametry biologiczne, takie jak zdolność do naprawy komórkowej oraz kinetyka naprawy uszkodzeń subletalnych, istotnie wpływają na biologiczną skuteczność obu metod brachyterapii [23,36,92,139]. Niektóre dane uzyskane w doświadczeniach pozwalają na wysunięcie hipotezy, że metody PDR i LDR są równoważne dla tkanek reagujących wczesnym i późnym odczynem popromiennym [6,17,19,82], natomiast w jednym z badań wykazano wyższą efektywność metody PDR w przypadku tkanek guza [129].

Zrozumienie mechanizmów radiobiologicznych zachodzących podczas brachyterapii PDR jest utrudnione przede wszystkim z powodu braku znajomości mechanizmów naprawy DNA [44]. Ponadto opublikowane dotychczas wyniki badań uzyskano przede wszystkim w doświadczeniach na zwierzętach. Wyniki tych badań wskazują w prawie wszystkich przypadkach na równoważność biologiczną brachyterapii LDR i PDR [6,18,20,37,39,82,139].

Istotnym przyczynkiem do przeprowadzania badań porównujących efekt biologiczny PDR i HDR stały się badania Fowlera i Van Limbergena [36], którzy poddali analizie efekt biologiczny brachyterapii PDR w tkankach o niskiej wartości $T_{1/2}$. Badacze wykazali, że około 75% dawki impulsu PDR liczonej w obrębie obszaru leczonego może być w rzeczywistości dawką radiobiologicznie odpowiadającą HDR a nie PDR. Fowler i van Limbergen stwierdzili, że brachyterapia PDR może być bliższa radiobiologicznie brachyterapii HDR niż LDR, zwłaszcza dla tkanek z dużą komponentą naprawy uszkodzeń komórkowych i krótkim $T_{1/2}$. Może to oznaczać, że im bardziej brachyterapia PDR odbiega od schematu re-

gularnych impulsów podawanych co godzinę, tym bardziej zbliża się radiobiologicznie do brachyterapii HDR oddalając się od brachyterapii LDR. To spostrzeżenie stało się również impulsem do przeprowadzenia przez autora niniejszej rozprawy habilitacyjnej badań porównawczych wartości dawek w brachyterapii PDR i HDR, których wyniki przedstawiono w rozdziałach 5.4 i 5.5.

Stąd celem przeprowadzonych badań była ocena równoważności brachyterapii PDR i HDR w leczeniu nowotworów w wybranych lokalizacjach narządowych. Nowatorstwo polega na zastosowaniu modelu biologicznej dawki równoważnej do porównania brachyterapii PDR i HDR. Praktycznym efektem badań jest określenie równoważnych biologicznie parametrów napromieniania dla obu badanych metod. Autor zbadał również (niepublikowany dotychczas w literaturze) wpływ procedury optymalizacji na wartości dawek w narządach krytycznych, co może prowadzić do zmniejszenia liczby powikłań. Istotnym aspektem jest ocena wyników klinicznych brachyterapii PDR w różnych lokalizacjach nowotworów.

2. CEL

Celem ogólnym pracy jest ocena skuteczności oraz powikłań brachyterapii pulsacyjnej (PDR) u chorych na nowotwory w wybranych lokalizacjach narządowych oraz zbadanie warunków równoważności biologicznej brachyterapii pulsacyjnej (PDR) i brachyterapii z użyciem źródeł o wysokiej mocy dawki (HDR) w oparciu o matematyczne modele biologicznej równoważności dawek.

Cele szczegółowe obejmują:

1. Zdefiniowanie punktów krytycznych (reprezentatywnych ze względu na potencjalne powikłania popromienne w tkankach zdrowych) dla różnych lokalizacji guza nowotworowego.
2. Zbadanie wpływu procedury optymalizacji rozkładu dawek na wartości dawek promieniowania w narządach krytycznych.
3. Porównanie dawek w obszarze leczonym i w narządach krytycznych w brachyterapii HDR i brachyterapii PDR przy założeniu takiego samego efektu biologicznego w obszarze leczonym.
4. Porównanie dawek biologicznie równoważnych (BED) w narządach krytycznych w brachyterapii PDR i HDR w zależności od schematu frakcjonowania.

3. MATERIAŁ

3.1. Chorzy badani

Grupa badana obejmuje 57 chorych leczonych metodą brachyterapii PDR w Wielkopolskim Centrum Onkologii w Poznaniu w latach 1999–2002. Szczegółowy rozkład liczbowy przypadków w zależności od umiejscowienia nowotworu oraz od pozostałych danych klinicznych przedstawiono w załącznikach 1a – 1d. W grupie badanej było 27 mężczyzn (47,4%) i 30 kobiet (52,6%). Średni wiek chorych wynosił 53 lata i mieścił się w zakresie 22–85 lat (mediana 53,0).

We wszystkich przypadkach rozpoznanie nowotworu potwierdzono badaniem histopatologicznym wykonanym w Pracowni Histopatologii Zakładu Diagnostyki i Immunologii Nowotworów Wielkopolskiego Centrum Onkologii. Wyniki leczenia oraz wcześniej odczynny popromienne oceniono u wszystkich chorych.

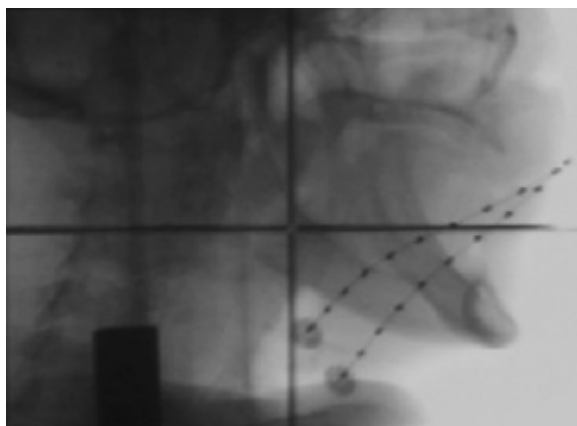
Rozkłady dawek i pozostałe badane parametry fizyczne i biologiczne oceniono u 51 chorych, w tym u 15 chorych na nowotwór głowy i szyi, 23 chorych na nowotwór OUN, 8 chorych na raka gruczołu piersiowego, 3 chorych na mięsaka tkanek miękkich, 1 chorego na raka penisa i 1 chorego na raka odbytnicy. Brak oceny parametrów fizycznych i biologicznych brachyterapii u 6 chorych wynikał z niepełnej dokumentacji uniemożliwiającej odtworzenie wszystkich danych potrzebnych do założonych obliczeń.

Implantację aplikatorów do brachyterapii PDR u chorych na nowotwory głowy i szyi wykonywano w Klinice Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Akademii Medycznej w Poznaniu, a chorych na nowotwory mózgu w Klinice Neurochirurgii. U chorych leczonych z powodu nowotworów umiejscowionych w innych narządach implantację aplikatorów wykonywano w Wielkopolskim Centrum Onkologii.

Obszar leczony wyznaczono w oparciu o badanie fizykalne w trakcie zabiegu oraz na podstawie trójwymiarowej rekonstrukcji zdjęć RTG. Obszar leczony (CTV) zgodnie z zaleceniami raportu ICRU 50/62 [44,60,62] obejmował odpowiednio: w przypadku nowotworów OUN oraz nowotworów głowy i szyi – guz lub jego pozostałość wraz z marginesem do 2 cm zdrowych tkanek; dla nowotworów gruczołu piersiowego – łożę po usunięciu guza w trakcie tumorektomii lub kwadrantektomii wraz z marginesem do 2 cm zdrowych tkanek (granice guza wyznaczały założone przez chirurga klipsy); dla nowotworów penisa – guz wraz z marginesem do 2 cm (proksymalnie i dystalnie); dla nowotworów tkanek miękkich i odbytnicy – guz lub jego pozostałość wraz z marginesem do 2 cm [44,60,62]. Przyjęto zgodnie z zasadami planowania obowiązującymi w brachyterapii, że CTV pokrywa się z PTV.

Plan leczenia każdego chorego obejmował rozkłady dawek w punkcie referencyjnym oraz punktach krytycznych obliczone dla wybranych w wyniku przeprowadzonej optymalizacji miejsc i czasów postoju źródła. Plan ten przygotowywano według wskazań zmodyfikowanego systemu paryskiego dla założeń źródłankowych (*Stepping Source Dosimetry System, SSDS*) [93,108]. Plany leczenia wszystkich chorych przedstawiono w załączniku nr 2. W przypadku zastosowania pojedynczych aplikatorów przyjęto jako odniesienie dawkę obliczoną w wybranych punktach referencyjnych (optymalizacja punktowa). W przypadku zastosowania więcej niż jednego aplikatora (niektórzy chorzy na nowotwór głowy i szyi, gruczołu piersiowego) jako odniesienie przyjęto izodozę referencyjną wybraną na podstawie trójwymiarowego obliczenia rozkładów dawek (optymalizacja objętościowa). Izodozę referencyjną wybrano na poziomie 85% wartości dawki w punktach referencyjnych (bazowych) wyznaczonych w płaszczyźnie centralnej implantu.

Brachyterapię PDR rozpoczynano w okresie po jednym dniu bezpośrednio po zabiegu chirurgicznym (nowotwory głowy i szyi, mózgu, penisa, tkanek miękkich) do kilku tygodni w przypadku chorych na raka piersi poddanych wcze-



Rycina 1. Położenie dwóch aplikatorów u chorego na raka dna jamy ustnej (pacjent nr 13, zdjęcie RTG aparatem IBU). Widoczne są znaczniki (markery) określające położenie aplikatorów oraz mocujące je końcówki plastikowe.

śniej radioterapii wiązkami zewnętrznymi. Leczenie miało charakter radykalny u 2/16 chorych na nowotwór głowy i szyi, u 11/12 chorych na raka piersi i 2 chorych na mięsaka tkanek miękkich. Pozostałych chorych leczono paliatywnie. Szczegółową charakterystykę kliniczną chorych zamieszczono w załącznikach 1a–d.

3.1.1. Chorzy na nowotwory głowy i szyi

U chorych na nowotwór głowy i szyi obszar planowania leczenia (CTV) określano na podstawie: przedoperacyjnego badania tomografii komputerowej (TK), badania ultrasonograficznego, opisu badania laryngologicznego i wyniku badania histopatologicznego. Leczenie radykalne metodą brachyterapii PDR obejmowało dwie fazy leczenia w odstępach kilku dni po 24 Gy lub 25 Gy (impulsy stosowane co godzinę). W leczeniu paliatywnym zakres dawek był szerszy, w zakresie od 15,2 Gy do 25 Gy. Dawkę dobierano indywidualnie w zależności od sytuacji klinicznej (zaawansowania nowotworu, wcześniejszej terapii, itp.).

Do brachyterapii PDR stosowano giętkie aplikatory śródtkankowe typu „blind-end” (*single leader*) albo z końcówką z zaczepem mocującym aplikator w ciele pacjenta (n=11 chorych). Trzem chorym założono 1 aplikator, 6 chorym – 2 aplikatory (Rycina 1) i 2 chorym – 3 aplikatory. U dwóch chorych na raka nosogardła (Rycina 2) zastosowano aplikator typu French 6 umieszczany w cewniku Foleya, 2 chorym na raka wargi i 1 choremu na raka ślinianki założono igły metalowe.

Szczegółową charakterystykę planu leczenia chorych na nowotwory głowy i szyi przedstawiono w załączniku nr 2. Na Rycinie 1 przedstawiono położenie dwóch aplikatorów u chorego na raka dna jamy ustnej.

Na Rycinie 2 przedstawiono położenie aplikatora typu French 5 założonego przez jamę nosową u chorego na raka nosogardła.

3.1.2. Chorzy na nowotwory OUN

U chorych na nowotwory OUN obszar CTV określano w oparciu o przedoperacyjne badanie TK lub NMR, opis zabiegu



Rycina 2. Położenie aplikatora typu French 5 założonego przez jamę nosową u chorego na raka nosogardła (pacjent nr 3, zdjęcie RTG, widoczny marker).

chirurgicznego i opis badania histopatologicznego. W trakcie zabiegu chirurgicznego neurochirurg zakładał w obrębie guza lub łoża po usunięciu guza aplikatory giętkie. Wszyscy chorzy byli leczeni paliatywnie. Leczenie metodą brachyterapii PDR obejmowało jedną lub dwie fazy leczenia w odstępach kilku dni dawką od 19,2 Gy do 26 Gy (impulsy stosowane co godzinę). Dwie fazy leczenia stosowano u chorych w dobrym stanie ogólnym i z długim okresem między rozpoznaniem ogniska pierwotnego i leczeniem wznowy. Do aplikatorów giętkich wprowadzano podczas brachyterapii aplikator typu French 5 (średnica 1,7 mm, Ryciny 3, 4) lub French 6 (średnica 2 mm) (n=19). W 4 przypadkach zastosowano elastyczny aplikator typu „blind-end” o średnicy 1,7 mm. Aplikatory mocowane były do skóry czaszki za pomocą szwów i łączone z aparatem do brachyterapii Microselectron PDR za pomocą łączników. Szczegółową charakterystykę planu leczenia chorych na nowotwory OUN przedstawiono w załączniku nr 2.

Na Rycinie 3 A i B przedstawiono położenie aplikatora typu French 5 założonego u chorego z guzem mózgowia (pacjent nr 19).

3.1.3. Chorzy na nowotwory piersi

U chorych na nowotwory piersi wielkość obszaru leczonego CTV zależna była od fazy leczenia. W pierwszej fazie, w której u chorych stosowano radioterapię wiązkami zewnętrznymi CTV obejmował cały gruczoł piersiowy. W drugiej fazie stosowano brachyterapię i wtedy obszar CTV obejmował łożę guza. Dawki całkowite w punkcie referencyjnym CTV wynosiły odpowiednio: w pierwszej fazie 50 Gy w 25 frakcjach po 2 Gy (obszar gruczołu piersiowego oraz przylegającego dołu pachowego). W drugiej fazie chore otrzymywały dawkę 10 Gy na łożę guza z marginesem opisanym powyżej. Obszar CTV w II fazie (brachyterapia) określano na podstawie przedoperacyjnej mammografii i przedoperacyjnego badania ultra-



Rycina 3 AB. Położenie aplikatora typu French 5 założonego u chorego z guzem mózgowia (pacjent nr 19, zdjęcie RTG, widoczny znacznik wewnątrz aplikatora, załącznik nr 2) – zdjęcie w projekcji przednio-tylnej (ap-pa) i bocznej.

sonograficznego, opisu zabiegu chirurgicznego i opisu badania histopatologicznego. Jako aplikatory stosowano igły śródkankowe z nierdzewnej stali (średnica 1,5 mm lub 1,9 mm, długość od 120 mm do 200 mm).

Liczba i konfiguracja igieł w grupie leczonych chorych przedstawia się następująco. U 1 chorej założono – 7 igieł w trzech płaszczyznach, u 3 chorych – 6 igieł w trzech płaszczyznach (Rycina 4), u 1 chorej – 5 igieł w dwóch płaszczyznach i u 7 chorych – 3 igły w dwóch płaszczyznach. Szczegółową charakterystykę planu leczenia chorych na nowotwory piersi przedstawiono w załączniku nr 2.



Rycina 4. Położenie układu 6 igieł stabilizowanych za pomocą płytek u chorej na raka lewego piersi (pacjentka nr 48). U chorej zastosowano brachyterapię po teleterapii jako „boost” w miejscu po tumorektomii guza w kwadrancie zewnętrznym górnym (załącznik nr 2).

Na Rycinie 4 przedstawiono położenie układu 6 igieł stabilizowanych za pomocą płytek u chorej na raka lewego gruczołu piersiowego. U chorej zastosowano brachyterapię po teleterapii jako „boost” w miejscu po tumorektomii guza w kwadrancie zewnętrznym górnym.

3.1.4. Chorzy na pozostałe nowotwory

U chorych na pozostałe nowotwory obszar leczony (CTV) określano podobnie jak w innych lokalizacjach nowotworu w oparciu o przedoperacyjne badanie TK lub NMR, na podstawie opisu zabiegu chirurgicznego i badania histopatologicznego. U dwóch chorych zastosowano jako aplikatory igły śródkankowe (średnica 1,5 mm lub 1,9 mm, długości od 120 do 200 mm) i u trzech chorych aplikatory elastyczne typu „blind-end” (*single leader*). U jednej chorej zastosowano aplikator typu French 6. Szczegółową charakterystykę planu leczenia przedstawiono w załączniku nr 2.

4. METODYKA

4.1. Aparatura terapeutyczna

Aparatura terapeutyczna składała się z aparatu do weryfikacji położenia źródeł (IBU), komputerowego systemu planowania dawek promieniowania PLATO i aparatu terapeutycznego Microselectron PDR, tj. 18-kanalowego urządzenia do zdalnej aplikacji źródła. Położenie źródeł oraz czas postoju obliczano przy pomocy komputerowego systemu planowania dawek PLATO [91]. System planowania dawek PLATO pozwala na rekonstrukcję umiejscowienia aplikatorów oraz na optymalizację rozkładu dawki w obszarze leczonym. Proces optymalizacji rozkładów dawek polega na doborze liczby miejsc i czasów postoju źródeł w aplikatorach oraz obliczeniu rozkładów dawek odpowiadających każdorazowej konfiguracji źródeł.

Położenie aplikatorów w obszarze leczonym po implantacji określono poprzez wykonanie zdjęć RTG na aparacie IBU. Przed wykonaniem zdjęć do każdego aplikatora wkładano metalowy znacznik (marker) umożliwiający ustalenie położenia aplikatorów.

Połączenie wymienionych urządzeń w linię terapeutyczną umożliwiło cyfrowe przesłanie informacji bezpośrednio o położeniu aplikatorów w obszarze leczonym z systemu IBU do systemu planowania i optymalizacji dawek, a następnie przesłanie parametrów napromieniania do urządzenia terapeutycznego. Taki sposób przekazu informacji zmniejszył ryzyko popełnienia błędu w leczeniu np. poprzez wprowadzenie innych niż planowano parametrów do każdego z urządzeń.

4.2. Ocena skuteczności i wczesnych odczynów popromiennych brachyterapii PDR

Wszyscy chorzy od zakończenia leczenia pozostawali pod opieką lekarską autora. Kontrolne badania kliniczne wykonywano w Wielkopolskim Centrum Onkologii raz w miesiącu przez pierwsze pół roku, następnie co 3 miesiące. Oceniono stopień uzyskanej remisji nowotworu przy pomocy badania fizykalnego (przedmiotowego) oraz badań obrazowych po czterech tygodniach od zakończenia leczenia oraz po 3, 6 i 12 miesiącach. W przypadku nowotworów głowy i szyi wykonywano dodatkowo badanie laryngologiczne, ultrasonograficzne, TK narządów szyi, a w przypadku nowotworów ośrodkowego układu nerwowego OUN – TK głowy i badanie neurologiczne. U chorych na nowotwór piersi w trakcie badań kontrolnych dodatkowo wykonywano mammografię, USG piersi, USG jamy brzusznej i badania radiologiczne klatki piersiowej. U chorych na raka penisa, mięsaki i raka odbytnicy wykonywano w trakcie badania kontrolnego badanie TK.

Wyniki leczenia oceniano wg skali WHO: (1) całkowita remisja (CR) – nie stwierdzenie obecności guza oraz cofnięcie się wszystkich objawów przez co najmniej miesiąc, (2) częściowa remisja (PR) – zmniejszenie się objętości guza o co najmniej 50% przez 3 miesiące, (3) brak remisji (NR) i (4) progresja – wzrost objętości guza o co najmniej 25%. Za przyjęciem takich kryteriów przemawiał fakt, że u części chorych, przede wszystkim w grupie chorych na nowotwór głowy i szyi oraz OUN, brachyterapia PDR była stosowana paliatywnie. Powikłania leczenia oceniono przy pomocy skali LENT – SOMA. W skali tej wyróżnia się objawy niepożądane ze strony poszczególnych narządów i układów, przy czym stopniowi 1 odpowiadają objawy łagodne, a stopniowi 4 – objawy ciężkie, nieodwracalne lub zagrażające życiu.

4.3. Obliczenia i porównanie dawek

Wszyscy chorzy leczeni byli metodą brachyterapii PDR. Dla tej metody wykonano planowanie leczenia obejmujące określenie położenia aplikatorów oraz obliczenie rozkładów dawek w punkcie referencyjnym i wybranych punktach krytycznych. W celu porównania wybranych parametrów metody PDR i HDR wykonano hipotetyczne plany leczenia metodą brachyterapii HDR.

Dawki „fizyczne” są wynikiem absorpcji energii w tkankach. Wielkości te nie uwzględniają efektów biologicznych, a więc naprawy uszkodzeń tkanek pomiędzy frakcjami. Stąd efekt biologiczny wyrażony dawką równoważną biologicznie zależy nie tylko od dawki, ale również od sposobu frakcjonowania. Aby porównać metody leczenia różniące się sposobem frakcjonowania należy obliczyć dawki dla obu metod zarówno w punktach krytycznych jak i w obszarze leczonym. Przyjęto, że u chorych hipotetycznie leczonych metodą bra-

chyterapii HDR powinno się uzyskać taki sam efekt biologiczny, a więc założono taką samą dawkę równoważną biologicznie w punkcie referencyjnym (obszar CTV). Na tej podstawie obliczono z wzoru [5] str. 16 dawki w obszarze leczonym (CTV) i punktach krytycznych, jakie otrzymają pacjenci leczeni metodą HDR.

Zastosowanie takiej metody porównania dawek było uzasadnione gdyż autor nie dysponował możliwością porównania dawek i dawek biologicznie równoważnych w dwóch grupach chorych losowo leczonych metodami brachyterapii PDR i HDR. W literaturze brak jest ustalonych schematów frakcjonowania brachyterapii HDR dla chorych na nowotwory opisane w niniejszej rozprawie alternatywnie do brachyterapii PDR. Dawki oraz dawki równoważne biologicznie obliczone dla metody brachyterapii HDR wyznaczono dla czterech różnych schematów frakcjonowania: 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy i 10 Gy stosowanych jeden raz oraz dwa razy dziennie. Schematy te wybrano ze względu na ich częste stosowanie w praktyce medycznej.

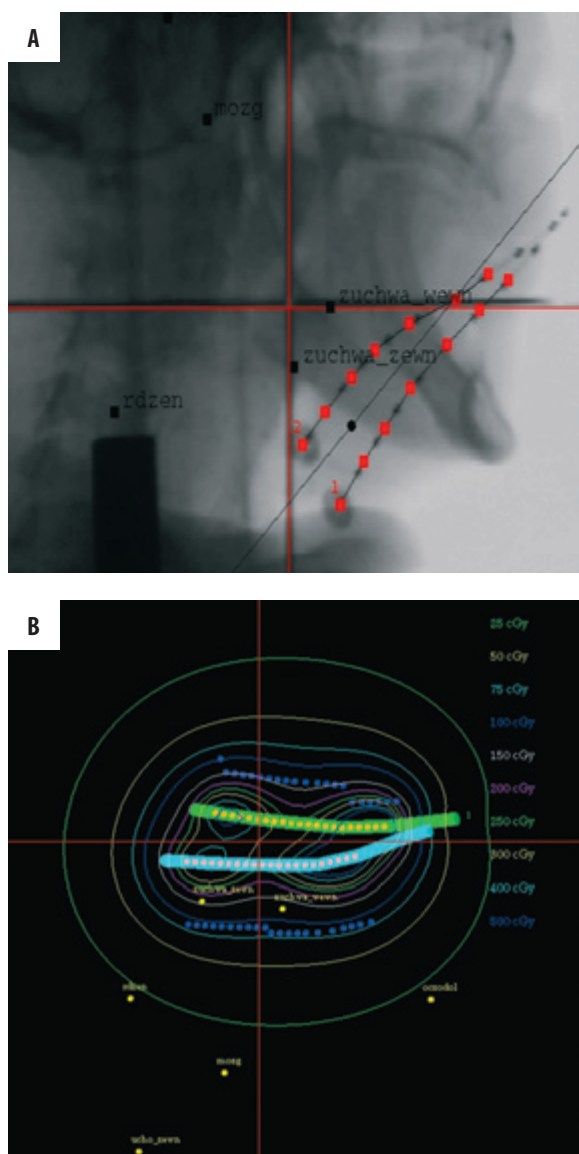
Modele obliczeń dawek równoważnych biologicznie (BED)

W literaturze brak jest jednoznacznych danych wskazujących na możliwość wiarygodnego zastosowania jednego z licznych modeli radiobiologicznych w celu porównania metod brachyterapii różniących się znacznie sposobem frakcjonowania dawek. Autor dokonał analizy istniejących modeli radiobiologicznych i wybrał do obliczeń dawek równoważnych biologicznie tzw. model BED (*biologically effective doses*), na podstawie którego opracowane zostały wzory umożliwiające porównywanie skutków biologicznych różnych schematów frakcjonowania. Zastosowanie tej metody do porównania obu metod brachyterapii PDR i HDR jest oryginalnym pomysłem autora, nieudokumentowanym dotychczas w publikowanych wynikach badań innych autorów. Jedną z zalet metody BED jest względna łatwość dostosowania jej do zmieniających się metod frakcjonowania [9, 74, 76]. Do porównania biologicznego efektu dawek całkowitych wykorzystano model liniowo-kwadratowy oraz jednoczynnikowy model naprawy komórkowej. Przyjęto stałe wartości współczynników α/β i $T_{1/2}$. Naprawa uszkodzeń w okresie pomiędzy frakcjami brachyterapii może nie być kompletna, zwłaszcza jeśli $T_{1/2}$ jest względnie wysokie w stosunku do długości tego okresu. Niecałkowita naprawa zmniejsza z kolei dawkę biologicznie równoważną i wymaga odpowiedniej korekty w obliczeniach. Sytuacja kliniczna uzasadnia wybór modelu niecałkowitej naprawy, opisany wzorem przez Thames i Hendry'ego (szczegółowo przedstawiony w rozdziale 1.4, str. 16):

$$BED=D[1+d/(\alpha/\beta)+H_m \times d/(\alpha/\beta)] \quad [5]$$

gdzie: $\Phi = \exp(-\mu\Delta T)$, $H_m = 2/m \times [\Phi/1-\Phi] \times [m-(1-\Phi^m)/1-\Phi]$, D – dawka całkowita, d – dawka frakcyjna, m – liczba frakcji dziennie, ΔT – przerwa pomiędzy frakcjami.

W obliczeniach przyjęto następujące średnie wartości współczynnika α/β oraz $T_{1/2}$: $\alpha/\beta=10$ Gy dla guzów i tkanek reagujących wczesnym odczynem, $\alpha/\beta=3$ Gy dla tkanek reagujących późnym odczynem; $T_{1/2}=0,5$ godz. dla tkanek guza oraz tkanek reagujących wczesnym odczynem i $T_{1/2}=1,5$ godz. dla tkanek reagujących późnym odczynem. Wartość μ jest stała i wynosi $\log_2 2/T_{1/2}=0.693/T_{1/2}$. Stąd dla $T_{1/2}=0.5$ h wartość μ wynosi 1,386, a dla $T_{1/2}=1,5$ h odpowiednio $\mu=0,462$. Przyjęcie



Rycina 5. Umieszczenie punktów krytycznych (A) (rdzeń, mózg, zuchwa wewnętrzna, zuchwa zewnętrzna) i rozkład dawek u chorego na raka dna jamy ustnej (wznowa). Na zdjęciu RTG widoczne dwa aplikatory typu „single-leader”. Obraz (B) uzyskano z komputerowego systemu planowania PLATO (pacjent nr 13). Widoczne punkty krytyczne (rdzeń, mózg, oczodół, zuchwa wewnętrzna i zewnętrzna, ucho wewnętrzne).

średnich wartości tych współczynników umożliwia dokonanie analizy porównawczej dawek, jest ponadto zgodne z wartościami publikowanymi przez innych autorów [44].

Opis zastosowanych parametrów brachyterapii PDR

W celu ułatwienia porównania parametrów zastosowanego leczenia z danymi literaturowymi poniżej przedstawiono zestawienie stosowanych parametrów napromieniania w badanej grupie chorych. Łącznie metodą brachyterapii PDR leczono 57 chorych. W brachyterapii PDR używa się pojęcia impulsu na określenie czasu, podczas którego źródło odbywa całą zaplanowaną drogę wzdłuż aplikatora i wraca do pojemnika. Pacjent natomiast pozostaje podłączony do aparatu z założonymi aplikatorami. Po określo-

nym czasie źródło wykonuje kolejne impulsy powodując absorpcję kolejnych wartości dawki w obszarze leczonym i narządach krytycznych. Czas leczenia odpowiadający zaplanowanej liczbie impulsów określa się nazwą fazy leczenia będącej odpowiednikiem frakcji w brachyterapii HDR. Całkowite leczenie (całkowity czas leczenia) obejmowało od jednej do dwóch lub trzech faz leczenia w badanej grupie chorych. Średnia dawka impulsu w ocenianej grupie chorych wynosiła 0,84 Gy, średnia dawka fazowa odpowiednio 19,2 Gy (10 Gy ÷ 26 Gy), a średnia dawka całkowita odpowiednio 41,6 Gy (30,4 Gy ÷ 50,0 Gy). W 26 przypadkach zastosowano więcej niż jedną fazę leczenia. Przerwa między fazami wynosiła średnio 6,27 dni (4 dni ÷ 9 dni) i wynikała głównie z przyczyn organizacyjnych. Punkt referencyjny dawki zadanej był umiejscowiony średnio w odległości 16,8 mm (10 mm ÷ 25 mm) prostopadłe od osi aplikatora. Długość aktywna aplikatora (odcinek między skrajnymi pozycjami postoju źródła) wynosiła średnio 33,8 mm (10 mm ÷ 150 mm), a średni czas trwania impulsu wynosił 620 s (165 s ÷ 2165 s). Średnia aktywność źródła wynosiła 0,64 Ci (0,18 Ci ÷ 1,67 Ci).

Grupa dla której dokonano obliczeń dawek liczyła 51 chorych (rozdział 3.1, str. 17). Dla wszystkich chorych obliczono rozkłady dawek, w tym w obrębie obszaru leczonego (CTV) oraz w reprezentatywnych ze względu na możliwość wystąpienia powikłań punktach narządów krytycznych znajdujących się w pobliżu CTV. Punkt referencyjny był zdefiniowany w określonej odległości od osi aplikatora (gdy stosowano pojedynczy aplikator) lub w izodozie referencyjnej obejmującej 85% wartości dawki w punktach bazowych wyznaczonych w płaszczyźnie centralnej implantu (gdy stosowano aplikatory wielopłaszczyznowe).

4.4. Punkty krytyczne

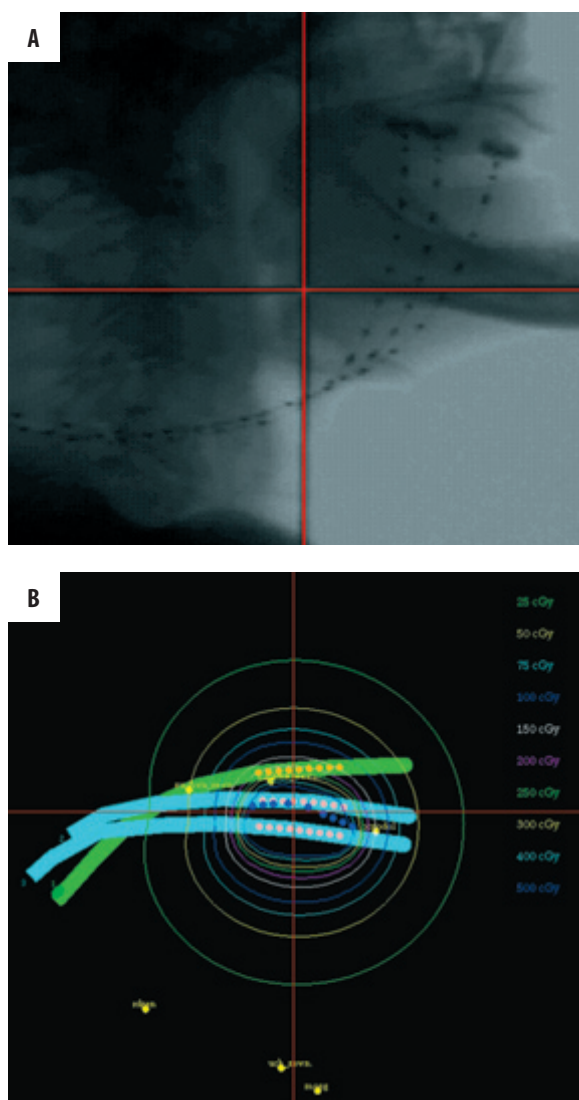
W celu opisu dawek w narządach krytycznych wybrano do obliczeń dawek w każdej grupie chorych 6 lub 5 punktów w tkankach zdrowych (nazywanych dalej w tekście punktami krytycznymi).

Chorzy na nowotwór głowy i szyi

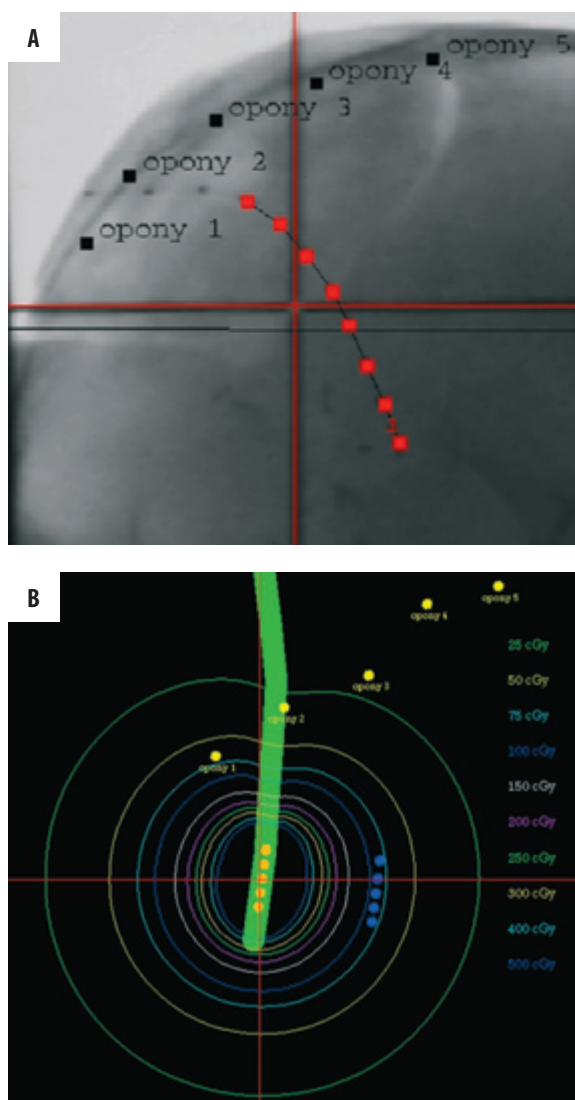
U chorych na nowotwory głowy i szyi wybrano następujące punkty krytyczne: 1/ krawędź zewnętrzna i 2/ krawędź wewnętrzna żuchwy (oba leżące w płaszczyźnie centralnej aplikatora), 3/ ucho zewnętrzne (przewód słuchowy), 4/ rdzeń kręgowy (punkt leżący w połowie długości aplikatora), 5/ oczodół (punkt leżący w najmniejszej odległości od aplikatora), 6/ mózg (punkt leżący na podstawie czaszki leżący w najmniejszej odległości od aplikatora). Obraz rentgenowski aplikatorów, umiejscowienie punktów krytycznych dla wybranych chorych oraz odpowiadające im rozkłady dawek pokazano na Rycinach 5 i 6.

Na Rycinie 5 przedstawiono umiejscowienie punktów krytycznych (A) u chorego na raka dna jamy ustnej i odpowiadający takiemu ułożeniu rozkład dawek (B).

Na Rycinie 6 przedstawiono obraz trzech aplikatorów typu „single-leader” (A) założonych u chorego na raka dna jamy ustnej oraz odpowiadający im rozkład dawek (B). Widoczne są punkty krytyczne (rdzeń, mózg, oczodół, zuchwa wewnętrzna i zewnętrzna, ucho wewnętrzne).



Rycina 6. Obraz aplikatorów (A) i rozkład dawek (B) u chorego na raka dna jamy ustnej (wznowa). Na zdjęciu widoczne trzy aplikatory typu „single-leader”. Widoczne punkty krytyczne (rdzeń, mózg, oczodół, żuchwa wewnętrzna i zewnętrzna, ucho wewnętrzne). Obraz uzyskano z komputerowego systemu planowania PLATO (pacjent nr 7).



Rycina 7. Położenie punktów krytycznych (I grupa) w obrębie opon mózgowych (A) i rozkład dawek (B) u chorego z guzem mózgowia umiejscowionego w pobliżu sklepienia czaszki. Obraz uzyskany z komputerowego systemu planowania PLATO (pacjent nr 20).

Chorzy na nowotwory OUN

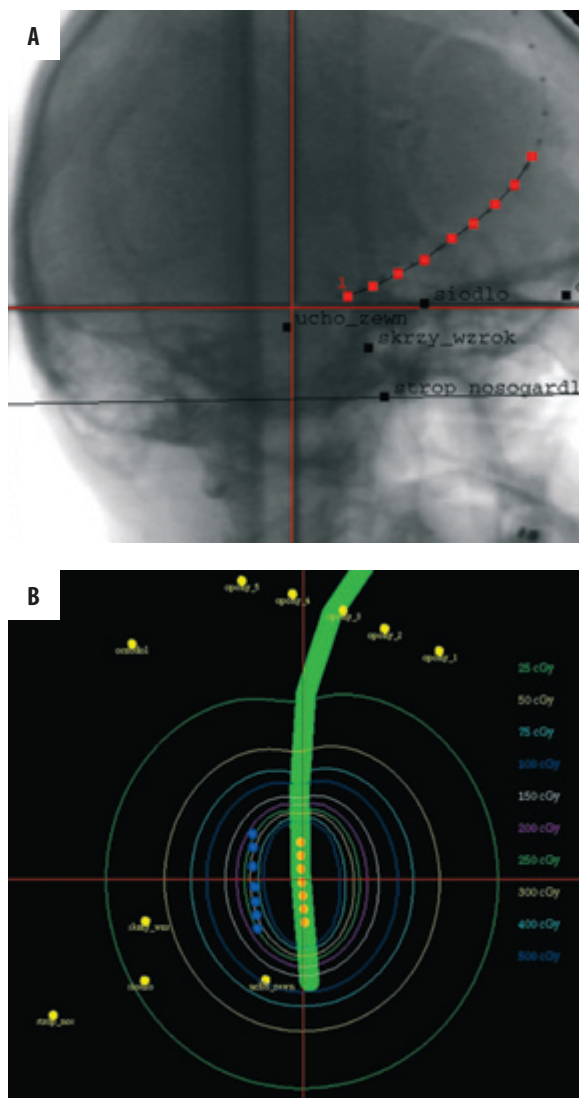
U chorych na nowotwory OUN wybrano 5 punktów krytycznych w tkankach zdrowych. Ze względu na odmienną topografię obszaru leczonego u różnych chorych zaszła konieczność wybrania dwóch różnych grup punktów krytycznych. W pierwszej grupie punkty leżały w obrębie opon mózgowych w odległości od siebie co 1 cm, przy czym punkt środkowy (nr 3) umiejscowiony był w najmniejszej odległości od aplikatora. W drugiej grupie wybrano następujące punkty: 1/ oczodół, 2/ siodło tureckie, 3/ skrzyżowanie nerwów wzrokowych, 4/ ucho zewnętrzne, 5/ strop nosogardła. Każdorazowy wybór jednej z dwóch grup punktów krytycznych zależał od umiejscowienia aplikatora. W przypadku umiejscowienia aplikatora przez neurochirurga w pobliżu sklepienia czaszki wybierano do oceny dawek punkty krytyczne I grupy, a w przypadku umiejscowienia w pobliżu podstawy czaszki wybierano II grupę punktów krytycznych.

Na Rycinie 7 przedstawiono położenie punktów krytycznych wg schematu I grupy (w obrębie opon mózgowych) (A) oraz odpowiadający im rozkład izodoz dla chorego z guzem mózgowia (B).

Na Rycinie 8 przedstawiono położenie punktów krytycznych wg schematu II grupy (A) oraz odpowiadający im rozkład izodoz (B) dla chorego z guzem mózgowia z zaznaczonymi punktami krytycznymi II grupy (1/ oczodół, 2/ siodło tureckie, 3/ skrzyżowanie nerwów wzrokowych, 4/ ucho zewnętrzne, 5/ strop nosogardła).

Chorzy na nowotwory piersi

W przypadku chorych na nowotwory piersi do oceny dawek w tkankach zdrowych wybrano 6 punktów krytycznych: 3 kolejne punkty umiejscowione co 2 cm na zewnętrznej powierzchni płuc (opłucna), w tym punkt środkowy (punkt



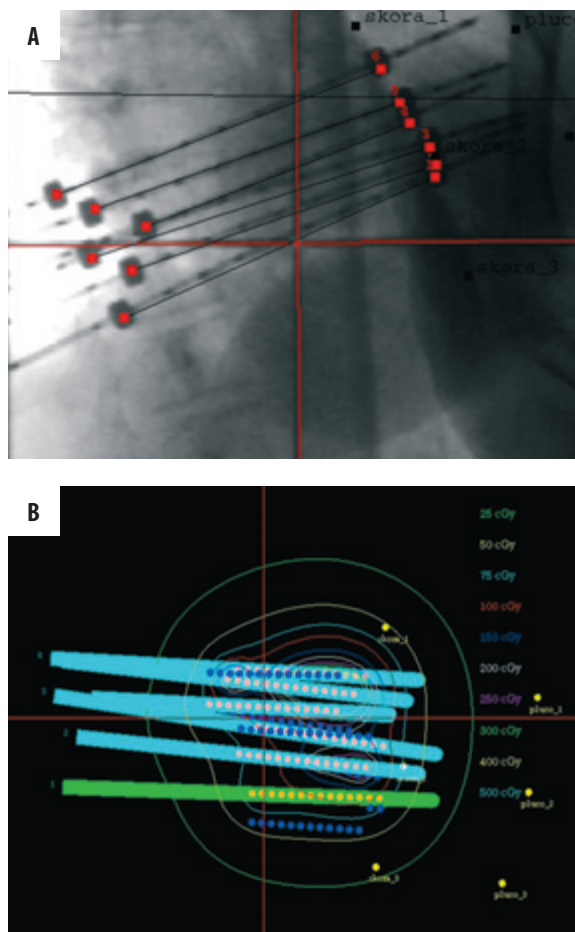
Rycina 8. Położenie punktów krytycznych (II grupa) (A) i rozkład dawek (B) u chorego z guzem mózgowia umiejscowionego w pobliżu podstawy czaszki. Zastosowano w brachyterapii aplikator typu French 5. Obraz uzyskany z komputerowego systemu planowania PLATO (pacjent nr 21).

nr 2) umiejscowiony na poziomie środka aplikatora (igieł) oraz dodatkowo 3 punkty na skórze.

Przykładowe rozmieszczenie punktów krytycznych dla chorej na raka prawej piersi pokazano na Rycinie 9. Brachyterapię dla tej chorej wykonano za pomocą zestawu 6 wzajemnie równoległych igieł stabilizowanych za pomocą płytek.

Chorzy na pozostałe nowotwory

U chorych na pozostałe nowotwory do oceny dawek w tkankach zdrowych wybrano następujące punkty krytyczne. Dla chorych na mięsaki uda, pośladka (n=3) wybrano 6 punktów krytycznych: 3 punkty na powierzchni kości i 3 na powierzchni skóry. Dla chorego z guzem penisa (n=1) punkty krytyczne wybrano odpowiednio w: 1/ spojeniu łonowym, 2/ najądrzu, 3/ guzie kulszowym i 4,5,6/ w obrębie skóry. Dla chorego na raka odbytnicy wybrano punkty krytyczne



Rycina 9. Rozmieszczenie punktów krytycznych (A) i rozkład dawek (B) u chorej na raka prawej piersi. Brachyterapię wykonano za pomocą zestawu 6 wzajemnie równoległych igieł stabilizowanych za pomocą płytek. Zdjęcie RTG otrzymane z komputerowego systemu planowania PLATO (pacjentka nr 48).

w: 1/ głowie kości udowej, 2/ kości krzyżowej, 3/ spojeniu łonowym, 4/ otworze zasłonowym, 5/ pęcherzu moczowym, 6/ wżgórku (*promontorium*).

Ze względu na niejednorodność punktów krytycznych w tej grupie analizie poddano oddzielnie wartości obliczonych dawek w poszczególnych punktach krytycznych zarówno dla metody brachyterapii PDR jak i hipotetycznej brachyterapii HDR.

4.5. Optymalizacja dawek

Dla wszystkich chorych (n=51) porównano rozkłady dawek przed i po zastosowaniu procedury optymalizacji. Optymalizację u każdego chorego przeprowadzono przy użyciu komputerowego systemu planowania leczenia PLATO. Optymalizacja polegała na indywidualizacji miejsca i czasu postoju źródła promieniowania dla każdego chorego w celu uzyskania bardziej jednorodnego rozkładu dawek. Zastosowano dwa rodzaje optymalizacji: punktową (dla 51 chorych) i objętościową (dla 11 chorych). Optymalizacja punktowa polegała na doborze odpowiednich miejsc i czasów postoju źródła w celu uzyskania zadanych dawek w wybranych punktach leżących w określonych odległościach od aplikatora. Optymalizacja

punktowa była wystarczająca, gdy stosowano pojedynczy aplikator. W przypadku brachyterapii PDR z zastosowaniem więcej niż jednego aplikatora w celu uzyskania bardziej jednorodnego rozkładu dawek wykonano optymalizację objętościową. Optymalizacja objętościowa polegała na ocenie dawek w całej objętości CTV i doborze miejsc i czasów postoju źródeł w celu uzyskania zadanej jednorodności rozkładu dawek. Mniejsza grupa chorych, dla których wykonano optymalizację objętościową wynikała z faktu, że tylko w 11 przypadkach stosowano w leczeniu więcej niż jeden aplikator.

Dla wszystkich punktów krytycznych wymienionych w rozdziale 4.4 porównano obliczone dawki impulsu (d) i całkowite (D) otrzymane metodą PDR – przed i po optymalizacji punktowej oraz objętościowej. Znamienność statystyczną mierzono za pomocą testu Wilcozona. Dawki impulsu (d) przed i po optymalizacji otrzymano z przygotowanych planów leczenia chorych, dawki całkowite (D) obliczono mnożąc dawki impulsu przez liczbę impulsów.

4.6. Dawki całkowite w obszarze leczonym

Założono, że biologiczna dawka równoważna (BED) w punkcie referencyjnym w każdym schemacie brachyterapii HDR ma być równa biologicznej dawce równoważnej w brachyterapii PDR. Stąd dawki całkowite (D) w punkcie referencyjnym będą różne dla każdego schematu frakcjonowania, ponieważ BED jest zależne nie tylko od D , ale również od sposobu frakcjonowania.

Porównano dawki całkowite w punkcie referencyjnym otrzymane po zastosowaniu brachyterapii PDR z dawkami, jakie otrzymaliby chorzy poddani brachyterapii HDR. Porównano 8 odmiennych schematów frakcjonowania, alternatywnie z jedną frakcją dziennie i dwoma frakcjami dziennie, przy czym wielkości dawki frakcyjnej wynosiły odpowiednio po 4, 6, 8 i 10 Gy. W opisie wyników badań zastosowano następującą konwencję opisu dawek (D) i dawek biologicznie równoważnych (BED) w celu ich późniejszej interpretacji.

$$BED_{M,O}^{S,N} \text{ albo } D_{M,O}^{S,N} \text{ gdzie:}$$

N – normalizacja (brak parametru – brak normalizacji),
 M – metoda brachyterapii (PDR, HDR),
 O – rodzaj optymalizacji (K – bez optymalizacji, KP – optymalizacja punktowa, KV – optymalizacja objętościowa),
 S – wartości średnie (brak parametru – wartości nie uśrednione).

W dalszej części pracy przyjęto następujące oznaczenia analizowanych dziewięciu schematów brachyterapii PDR i HDR. Oznaczono: PDR – brachyterapia PDR; następnie kolejno HDR4, HDR6, HDR8, HDR10 – brachyterapia HDR stosowana raz dziennie z dawką frakcyjną odpowiednio 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy i 10 Gy oraz 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 – brachyterapia HDR stosowana dwa razy dziennie z dawką frakcyjną odpowiednio 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy i 10 Gy.

Zbadano różnice pomiędzy średnimi dawkami całkowitymi w badanych dziewięciu schematach napromieniania (PDR, HDR4, HDR6, HDR8, HDR10, 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10). W tym celu zastosowano metodę analizy statystycznej ANOVA Friedman, pozwalającej przeanalizować różnice pomiędzy dziewięcioma grupami zmiennych zależnych.

Ponadto zbadano różnice pomiędzy średnimi dawkami całkowitymi w brachyterapii HDR, w której stosowano frakcjonowanie jeden raz dziennie i dwa razy dziennie. W tym celu zastosowano nieparametryczny test Wilcoxon'a pozwalający na określenie istotności statystycznej różnic pomiędzy dwoma grupami zmiennych zależnych (brachyterapii z jedną frakcją dziennie i alternatywnie z dwoma frakcjami dziennie). Różnicę pomiędzy średnimi dawkami całkowitymi w brachyterapii HDR wykonywanej 1 raz dziennie (1HDR) i 2 razy dziennie (2HDR) zdefiniowano następująco:

$$\Delta D_{1HDR-2HDR}^S = \frac{\sum_{i=1}^N |D_{1HDR} - D_{2HDR}|_i}{N} \quad [6]$$

gdzie N oznacza - liczebność grupy oraz $|D_{1HDR} - D_{2HDR}|_i$ – różnicę dla i -tego przypadku pomiędzy dawką obliczoną dla frakcjonowania HDR raz dziennie i dawką dla frakcjonowania HDR dwa dziennie.

4.7. Dawki całkowite w narządach krytycznych

Założenie takiego samego efektu biologicznego w punkcie referencyjnym powoduje, że dawki w punktach krytycznych będą zmieniały się w zależności od zastosowanego schematu frakcjonowania. Obliczono dawki całkowite (D) we wszystkich punktach krytycznych dla różnych sposobów frakcjonowania brachyterapii HDR: jedna frakcja dziennie z dawkami frakcyjnymi (d) po 4, 6, 8, 10 Gy i dwie frakcje dziennie z dawkami frakcyjnymi (d) po 4, 6, 8, 10 Gy. Obliczone dawki dla każdego schematu brachyterapii HDR porównano z dawkami w tych samych punktach krytycznych dla PDR. Oceniono również różnice pomiędzy dawkami całkowitymi w różnych schematach brachyterapii HDR przed i po optymalizacji (punktowej i objętościowej). Znamienność statystyczną mierzono za pomocą nieparametrycznego testu Friedmana ANOVA oraz współczynnika korelacji Kendalla.

Dawki całkowite w punktach krytycznych dla różnych schematów brachyterapii (PDR i HDR)

W celu określenia różnic pomiędzy dawkami całkowitymi w punktach krytycznych dla różnych schematów brachyterapii (PDR i HDR) przedstawiono średnie dawki całkowite ($D^{S,N}$ [%]) w punktach krytycznych i odchylenia standardowe (SD [%]) przed optymalizacją ($D_K^{S,N}$ [%]), po optymalizacji punktowej ($D_{KP}^{S,N}$ [%]) oraz po optymalizacji objętościowej ($D_{KV}^{S,N}$ [%]). Dawki przed uśrednieniem znormalizowano do dawki dla brachyterapii PDR zgodnie ze wzorem $D^{S,N} = D_M / D_{PDR} * 100\%$ gdzie M oznacza metodę brachyterapii, D_{PDR} dawkę całkowitą w brachyterapii PDR. W obliczeniach statystycznych wzięto pod uwagę grupy liczące co najmniej 8 pacjentów. Pozostałe grupy ze względu na małą liczebność pominięto.

W celu graficznej interpretacji rozkładów dawek przedstawiono na Rycinach (rozdział 5.4, str. 30) dawki całkowite w wybranych punktach krytycznych (po normalizacji do dawki całkowitej w punkcie referencyjnym dla brachyterapii PDR) obliczone dla metody PDR i wszystkich sposobów frakcjonowania w brachyterapii HDR. Wybrano do prezentacji punkty krytyczne reprezentatywne dla każdej z trzech grup obszarów napromienianych: dla nowotworów mózgu wybrano punkt opona 1, dla nowotworów głowy i szyi – żu-

chwa zewnętrzna i dla obszaru klatki piersiowej (raka gruczołu piersiowego) – płuco 3.

Różnice pomiędzy dawkami całkowitymi w brachyterapii PDR i HDR w punktach krytycznych przed i po optymalizacji

Średnią różnicę pomiędzy dawkami całkowitymi dla metody PDR i metod brachyterapii HDR w punktach krytycznych przed optymalizacją i po optymalizacjach punktowej i objętościowej zdefiniowano następująco:

$$\Delta D_{K-KP,KV}^{S,N} = \frac{\sum_{i=N}^i \{D_K^N - D_{KP,KV}^N\}_i}{N} \quad [7]$$

gdzie N oznacza liczebność grupy oraz wzór $\{D_K^N - D_{KP,KV}^N\}_i$ różnicę dla i-tego przypadku pomiędzy dawką po normalizacji, obliczoną dla metody brachyterapii w której nie zastosowano procedury optymalizacyjnej (D_K^N) i dawką po normalizacji dla tej samej metody w której wykorzystano jedną z procedur optymalizacyjnych (optymalizacja punktowa – D_{KP}^N bądź objętościowa – D_{KV}^N).

W celu określenia istotności statystycznej różnic dawek przed i po optymalizacji zastosowano nieparametryczny test Wilcoxon'a dla zmiennych zależnych.

4.8. Biologiczne dawki równoważne w punktach krytycznych

Dla wszystkich punktów krytycznych porównano dawki biologiczne równoważne (BED) w brachyterapii PDR z wartościami BED jakie uzyskano by stosując brachyterapię HDR. Zbadano wpływ wielkości dawek frakcyjnych oraz zmiany schematu frakcjonowania z jednej na dwie frakcje dziennie na wartości BED w punktach krytycznych. Oceniono takie same parametry jak dla dawek „fizycznych”. Porównano również wartości BED przed i po optymalizacji punktowej i optymalizacji objętościowej. Znamienność statystyczną mierzono za pomocą nieparametrycznego testu Friedmana ANOVA oraz współczynnika korelacji Kendalla.

4.9. Metody analizy statystycznej

Test Wilcoxona (nieparametryczny test dla dwóch zależnych prób) został zastosowany do zbadania zależności wartości dawek w punktach krytycznych tkanek zdrowych. Dotyczyło to porównania wartości dawek d, D i BED w punktach krytycznych przed i po optymalizacji w metodzie PDR, porównania wartości dawek uzyskanych metodą PDR i HDR, porównania wartości dawek przy zmianie wielkości dawki frakcyjnej HDR oraz przy zwiększeniu częstości frakcjonowania HDR z jednej do dwóch frakcji dziennie. Analizie poddano oddzielnie wartości dawek dla poszczególnych punktów krytycznych. W przypadku porównywania jednocześnie kilku grup zastosowano nieparametryczny test Friedmana ANOVA (analiza wariancji) dla zmiennych powtarzalnych i współczynnik korelacji Kendalla. Wszystkie hipotezy testów były weryfikowane na poziomie istotności $\alpha=0,05$.

Szczegółowy sposób analizy statystycznej opisano w każdym podrozdziale.

5. WYNIKI

5.1. Skuteczność i wczesne odczyny popromienne brachyterapii PDR

Ocena kliniczna

Ze względu na niejednorodność badanej grupy chorych oraz krótki czas obserwacji ocenie poddano jedynie odpowiedź na leczenie po 4 tygodniach, 3, 6 i 12 miesiącach od zakończenia brachyterapii PDR. W całej grupie 57 chorych po 4 tygodniach uzyskano następujące wyniki kontroli miejscowej: całkowitą remisję (CR) uzyskano u 20 chorych (35,1%), częściową remisję (PR) u 25 chorych (43,9%) i brak remisji (NR) u 8 chorych (14,0%).

W grupie chorych na nowotwory głowy i szyi w stwierdzono po 4 tygodniach: całkowitą remisję u 3 chorych (18,8%), częściową remisję u 10 chorych (62,5%) i brak remisji u 3 chorych (18,8%). Po 3 miesiącach stwierdzono CR u 4 chorych (25%), PR u 6 chorych (37,5%), NR u 2 chorych (12,5%); po 6 miesiącach stwierdzono CR u 4 chorych (25%), PR u 5 chorych (31,3%); po 12 miesiącach stwierdzono CR nadal u 4 chorych (25%), PR u 1 chorego (6,3%), progresję u 1 chorego (6,3%). W tej grupie 14 chorych leczono z założeniem paliatywnym, 2 chorych – radykalnie.

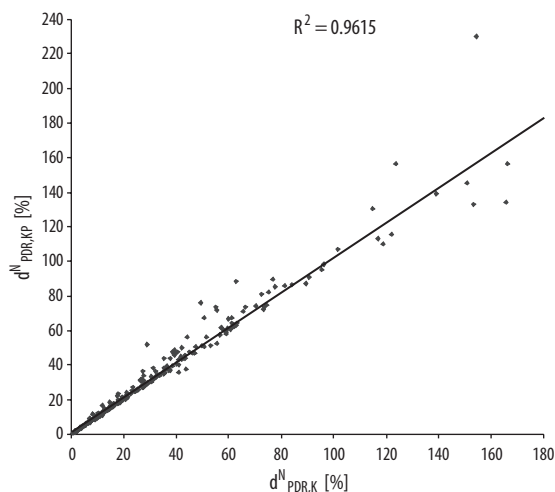
W grupie chorych na nowotwory OUN stwierdzono po 4 tygodniach: całkowitą remisję u 3 chorych (13,0%), częściową remisję u 11 chorych (47,8%) i brak remisji u 5 chorych (21,7%). Czterech chorych stracono w tym okresie z obserwacji (7,0%). W tej grupie nie oceniono odpowiedzi na leczenie w dalszym okresie obserwacji ponieważ chorzy nie zgłaszali się na badania kontrolne. Wszyscy leczeni byli z założeniem paliatywnym.

W grupie chorych na nowotwór gruczołu piersiowego u wszystkich 12 chorych stwierdzono całkowitą remisję (100%), która utrzymywała się przez okres 12 miesięcy. W tej grupie 11 chorych leczono radykalnie („boost” po teleradioterapii), 1 chorą – paliatywnie.

W grupie chorych na pozostałe nowotwory po 4 tygodniach obserwacji u 2 chorych stwierdzono CR (33,3%) i u 4 chorych PR (66,7%). U chorego z przerzutem raka pęcherza do penisa po 3 miesiącach nastąpiła progresja, u 2 chorych z mięsakiem utrzymywała się CR przez 12 miesięcy obserwacji, u jednego chorego PR (chory kilkakrotnie był operowany) przez okres 12 miesięcy, u chorego z rakiem odbytnicy po 3 miesiącach stwierdzono progresję, u chorego z rakiem penisa po 3 miesiącach stwierdzono PR, po 6 miesiącach progresję. 2 chorych leczono radykalnie, pozostałych z założeniem paliatywnym.

Ocena tolerancji leczenia, wczesne odczyny popromienne

Pięciu na 57 chorych (8,8%) nie ukończyło brachyterapii PDR, w tym 4 chorych na nowotwór OUN i 1 chory na nowotwór głowy i szyi. Leczenie przerwano u chorej z przerzutami raka dna jamy ustnej do węzłów chłonnych szyi z powodu nietolerancji leczenia po 23 impulsie (na 24 planowane) – chora źle znosiła odosobniony pobyt w pomieszczeniu, w którym znajduje się aparatura PDR. Jeden chory ze wznową guza mózgu usunął sobie aplikator po 13 impulsie, 3 chorych ze



Rycina 10. Porównanie dawek impulsu d po normalizacji w punktach krytycznych w brachyterapii PDR przed ($d^N_{PDR,K}$) i po ($d^N_{PDR,KP}$) optymalizacji w całej grupie chorych (optymalizacja punktowa).

wzną guza mózgu nie ukończyło leczenia ze względu na brak współpracy i uszkodzenie aplikatorów.

Spośród 16 chorych na nowotwór głowy i szyi u 10 chorych (62,5%) stwierdzono ostre powikłania w postaci stanu zapalnego błony śluzowej i skóry, w tym II stopnia u 6 chorych (37,5%) i III stopnia u 4 chorych (25,0%) wg skali LENT – SOMA. U 10 chorych (43,5%) stwierdzono objawy infekcji w miejscu implantacji aplikatorów. Objawy te ustąpiły po antybiotykoterapii. Ośmiu chorych skarżyło się na kserostomię (50,0%) i u 7 chorych stwierdzono miejscowe przekrwienie (43,8%) a u 2 chorych stwierdzono przetokę skórą w okresie pierwszych trzech miesięcy obserwacji po zakończeniu leczenia. Przetoka wystąpiła u chorych leczonych uprzednio radykalnie napromienianiem wiązkami zewnętrznymi.

U 12 chorych (52,2%) na nowotwór mózgu wystąpiła utrata włosów, związana z umiejscowieniem obszaru leczonego w niewielkiej odległości do skóry, u 4 chorych (17,4%) stwierdzono okresowy wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego po zakończeniu leczenia. Ból związany z obecnością aplikatorów był szczególnie nasilony w przypadku chorych na nowotwór głowy i szyi oraz OUN. Jego natężenie rosło wraz z ruchami głowy oraz z upływem czasu leczenia. Z tego powodu prawie wszystkim chorym podawano leki przeciwbólowe, przede wszystkim sulfonamidy oraz tramadol.

W przypadku raka gruczołu piersiowego u 6 chorych (50,0%) niezbędne było podawanie leków przeciwbólowych podczas brachyterapii PDR. Po usunięciu igieł ból szybko ustąpił.

U prawie wszystkich chorych (46/57, 80,7%) przed rozpoczęciem leczenia profilaktycznie rozpoczęto antybiotykoterapię aby zapobiec miejscowej infekcji w miejscu wyjścia aplikatorów ze skóry. Jednak w przypadku 3 chorych (13,0%) na nowotwór mózgu objawy infekcji pojawiły się po zakończeniu leczenia.

Późne powikłania zaobserwowano u 10 (17,5%) chorych, jednak liczba powikłań może być większa wraz ze zwiększe-

niem długości obserwacji chorych. Były to: martwica tkanki mózgowej opisana w badaniach tomografii komputerowej u 3 chorych, martwica skóry u 6 chorych na nowotwór głowy i szyi, brak gojenia się rany u chorego z mięśniakiem uda.

5.2. Wpływ procedury optymalizacji na dawki w brachyterapii PDR

Optymalizacja punktowa

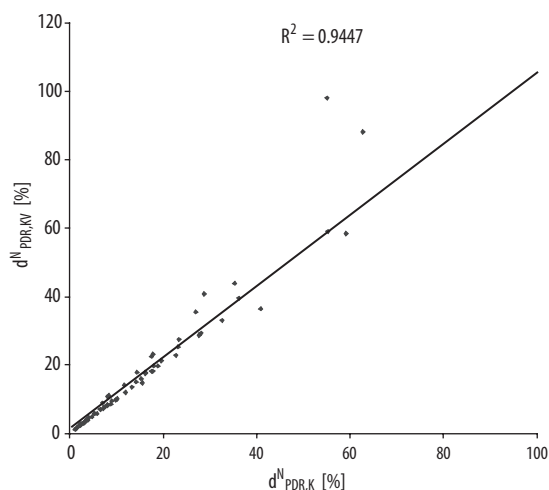
Na Rycinie 10 przedstawiono graficznie porównanie wartości dawek impulsu d w punktach krytycznych podczas brachyterapii PDR w całej grupie chorych przed i po optymalizacji punktowej.

Widoczna jest liniowa korelacja, która potwierdza spodziewany, aczkolwiek niepożądany wzrost dawki w wielu punktach krytycznych po zastosowaniu optymalizacji punktowej. Zwiększonej jednorodności dawki w obszarze leczonym towarzyszy często niekorzystny, liniowo zależny wzrost dawki w narządach krytycznych. Punkty na wykresie oddalone od krzywej korelacji w górę wskazują na istnienie zjawiska znacznego podwyższenia dawek w niektórych punktach krytycznych po przeprowadzeniu optymalizacji punktowej. Niespodziewany wzrost dawki w narządach krytycznych może spowodować wzrost odsetka niebezpiecznych późnych powikłań popromiennych. W przypadku rdzenia kręgowego przekroczenie dopuszczalnej dawki promieniowania może spowodować powikłania o różnym stopniu nasilenia od objawu L'Hermitte'a do porażenia czuciowo-ruchowych, w przypadku oczodołu – zaburzenia widzenia, w przypadku siodła tureckiego – objawy niewydolności przysadki, w przypadku tkanki płuc – zwłóknienia popromienne.

Optymalizacja punktowa spowodowała w grupie chorych na nowotwory głowy i szyi w prawie wszystkich punktach krytycznych wzrost dawki (w procentach dawki w punkcie referencyjnym) w mózgu z 17,8% do 18,5%, w oczodole z 14,6% do 15,0%, w rdzeniu kręgowym z 14,5% do 15,3%, w uchu zewnętrznym z 6,5% do 6,9% i w zuchwie zewnętrznej z 58,1% do 60,6%. Jedynie w zuchwie wewnętrznej odnotowano spadek dawki z 63,9% do 62,3%. Odnotowane wzrosty i spadki dawek były statystycznie istotne w mózgu ($n=15$, $p=0,009$), oczodole ($n=24$, $p=0,004$), rdzeniu kręgowym ($n=15$, $p<0,001$), uchu zewnętrznym ($n=24$, $p<0,001$). Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy dla zuchwy wewnętrznej ($n=15$, $p=0,3$) i wewnętrznej ($n=15$, $p=0,1$).

W grupie chorych na OUN dla wszystkich punktów odnotowano wzrost dawki po optymalizacji punktowej rzędu do kilku procent dawki w punkcie referencyjnym. Wzrost ten był statystycznie istotny we wszystkich punktach (od nr 1 do 5) umiejscowionych na oponach mózgowych ($n=18$, $p<0,001$ w przypadku punktów od 1 do 4 oraz $p=0,003$ dla punktu 5), dla ucha zewnętrznego ($n=24$, $p<0,001$), oczodołu ($n=24$, $p=0,004$). Nie stwierdzono różnicy dla skrzyżowania nerwu wzrokowego ($n=9$, $p=0,051$), strupu nosogardła ($n=9$, $p=0,069$) i siodła tureckiego ($n=9$, $p=0,086$).

W grupie chorych na nowotwory gruczołu piersiowego również we wszystkich punktach krytycznych odnotowano wzrost dawki sięgający nawet 10,2% dla punktu na skórze. Wzrost dawki był statystycznie istotny różnice w trzech punktach krytycznych w płucu ($n=8$, $p=0,012$, $0,012$, $0,012$) i dwóch punk-



Rycina 11. Porównanie dawek impulsu d po normalizacji w punktach krytycznych w brachyterapii PDR przed ($d^N_{PDR,K}$) i po ($d^N_{PDR,KV}$) optymalizacji w całej grupie chorych (optymalizacja objętościowa).

tach krytycznych na skórze piersi ($n=12$, $p=0,002$, $0,023$). Nie stwierdzono różnicy dla punktu krytycznego na skórze umiejscowionego na poziomie płaszczyzny aplikatorów i w ich centrum ($n=12$, $p=0,308$).

Szczegółowo dawki w punktach krytycznych przed i po optymalizacji punktowej przedstawiono w załączniku nr 3.

Optymalizacja objętościowa

Dla 11 chorych (8 chorych na raka gruczołu piersiowego oraz 3 chorych na raka głowy i szyi), u których zastosowano podczas brachyterapii więcej niż jeden aplikator optymalizacja punktowa była niewystarczająca dla uzyskania pożądanego rozkładu dawki. Stąd w trakcie przygotowania planu leczenia przeprowadzono również optymalizację objętościową.

Podobnie jak w przypadku optymalizacji punktowej również dla optymalizacji objętościowej w celu lepszej ilustracji występujących zależności przedstawiono graficznie na Rycinie 11 porównanie wartości dawek impulsu d w punktach krytycznych podczas brachyterapii PDR w całej grupie chorych przed i po optymalizacji objętościowej.

Tak jak w przypadku optymalizacji punktowej w niektórych punktach krytycznych stwierdzono podwyższenie dawki po optymalizacji objętościowej wykraczające poza linię regresji. Ryzyko powikłań popromiennych może więc być wyższe niż przewidywane.

W grupie chorych na nowotwory gruczołu piersiowego stwierdzono we wszystkich punktach krytycznych wzrost dawki po optymalizacji objętościowej rzędu kilku procent (do 7,3% na skórze-1). Wzrost ten był statystycznie istotny w trzech punktach krytycznych w płucu ($n=8$, p wynosi odpowiednio: $1-0,005$, $2-0,001$, $3-0,021$) i dwóch punktach krytycznych na skórze piersi ($n=8$, p : $1-0,011$, $3-0,001$). Nie stwierdzono istotności statystycznej dla punktu na skórze umiejscowio-

nego na poziomie płaszczyzny aplikatorów i w jego centrum (skóra, punkt nr 2, $n=8$, $p=0,87$, test Wilcozona).

Ze względu na niewystarczającą liczebność grupy chorych na głowy i szyi (n dla punktów krytycznych mniejsze lub równe 3) nie przeprowadzono analizy statystycznej.

Szczegółowo wpływ optymalizacji rozkładu dawki na średnie wartości dawek impulsu w wybranych objętościach narządów (tkanek) krytycznych przedstawiono w załączniku nr 4.

Zbadano również wpływ optymalizacji na czas trwania pojedynczego impulsu PDR. Średni czas trwania impulsu przed optymalizacją wynosił 585 s (od 168 s do 2091 s), po optymalizacji – 616 s (od 172 s do 2116 s). Oznacza to średni wzrost o 1% długości czasu trwania impulsu po zastosowaniu optymalizacji. W praktyce klinicznej nie ma to znaczenia.

Natomiast w praktyce klinicznej bardzo istotna jest wartość dawki całkowitej otrzymanej przez guz nowotworowy (obszar CTV, punkt referencyjny) i narządy krytyczne (punkty krytyczne). Dawki całkowite są sumą wszystkich dawek otrzymanych podczas wszystkich impulsów i faz leczenia. Ponieważ parametry napromieniania wszystkich impulsów i faz były identyczne, to nie zachodziła potrzeba obliczeń dawek dla każdej fazy osobno. Z tego powodu zależności pomiędzy dawkami całkowitymi przed i po optymalizacji będą w omawianej grupie pacjentów takie same jak dla dawek impulsu. Wzrost średniej dawki całkowitej w punktach krytycznych w wartościach bezwzględnych wynosił od 0,2 Gy dla ucha zewnętrznego do 1,3 Gy dla skóry-1 (załączniki nr 3 i 4). Niewielki wzrost tych wartości można by pominąć w analizie klinicznej gdyby nie znaczne indywidualne różnice obliczone dla poszczególnych chorych (wysokie odchylenie standardowe). W niektórych przypadkach umiejscowienia aplikatora w bezpośredniej bliskości punktu krytycznego ryzyko otrzymania wysokiej dawki całkowitej jest znaczne. Ma to znaczenie kliniczne np. dla gałki ocznej, dla której niewielki wzrost dawki (nawet o kilka Gy) może spowodować uszkodzenie powłoki soczewki.

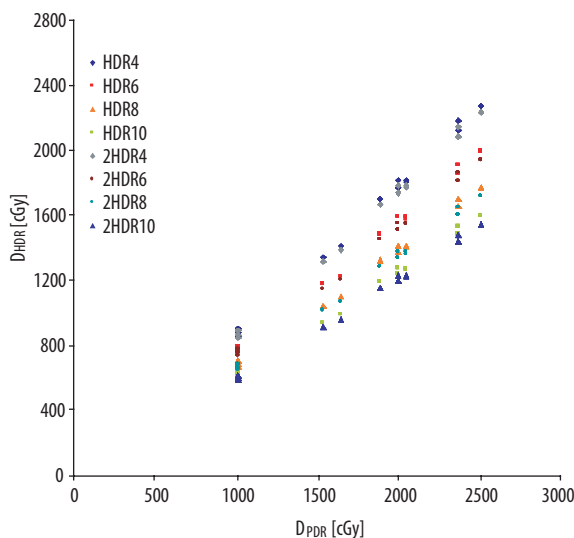
5.3. Dawki całkowite w obszarze leczonym

Porównano dawki całkowite w punkcie referencyjnym otrzymane po zastosowaniu brachyterapii PDR z dawkami, jakie otrzymaliby chorzy poddani brachyterapii HDR leczeni wg różnych schematów frakcjonowania.

Przedstawione poniżej na Rycinach 12 i 13 wyniki wskazują na zmniejszanie się dawek całkowitych w punkcie referencyjnym wraz ze zwiększaniem dawki frakcyjnej HDR, a także po przyspieszeniu frakcjonowania z jednej do dwóch frakcji HDR dziennie. Ma to istotne znaczenie kliniczne i powinno wpłynąć na zmianę planu leczenia chorych.

Na Rycinie 12 przedstawiono dla wszystkich chorych trend spadku dawki HDR wraz ze wzrostem dawki frakcyjnej dla różnych schematów brachyterapii HDR w zależności od brachyterapii PDR.

Na Rycinie 13 przedstawiono zależność pomiędzy dawkami całkowitymi (po normalizacji do dawki całkowitej w brachyterapii PDR (porównaj strona 24) uzyskanymi w brachyterapii PDR (ciągła linia czerwona – 100%) oraz HDR (dawki średnie i odpowiadające im odchylenia standardowe) obli-



Rycina 12. Zależność pomiędzy dawkami całkowitymi w punkcie referencyjnym D_{PDR} [cGy] w brachyterapii PDR i dawkami obliczonymi dla różnych sposobów frakcjonowania w brachyterapii HDR – D_{HDR} [cGy], przy założeniu identycznego efektu biologicznego (BED). Oznaczono: HDR4, HDR6, HDR8, HDR10 – odpowiednio brachyterapia HDR frakcjonowana raz dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy i 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana dwa razy dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy.

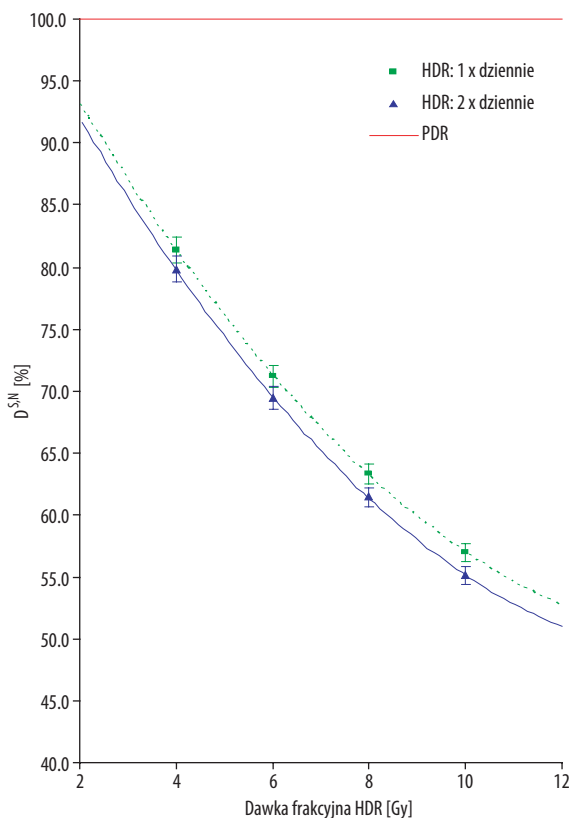
czonymi dla alternatywnych schematów frakcjonowania: kwadrat – raz dziennie, trójkąt – dwa razy dziennie.

Dawki całkowite w obszarze leczonym HDR w zależności od schematu frakcjonowania

Pokazane na Rycinach 12 i 13 trendy potwierdzono za pomocą analizy statystycznej ANOVA Friedman. Stwierdzono, że aby uzyskać jednakowy efekt biologiczny w obszarze leczonym należy zmniejszyć dawki całkowite wraz ze wzrostem dawki frakcyjnej HDR oraz w każdym przypadku zastąpienia brachyterapii PDR brachyterapią HDR. Przykładowo zastąpienie brachyterapii PDR brachyterapią HDR frakcjonowaną $d=4$ Gy raz dziennie wymaga zmniejszenia dawki całkowitej do 81,4% dawki w PDR. Zmniejszenie dawek całkowitych jest również konieczne w przypadku zastąpienia frakcjonowania jeden raz dziennie dwoma frakcjami dziennie. Różnice pomiędzy dawkami całkowitymi w punkcie referencyjnym w analizowanych schematach napromieniania HDR4, HDR6, HDR8, HDR10, 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 zamieszczono w Tabeli nr 2. W Tabeli 3 porównano zbiorczo różnice pomiędzy dawkami całkowitymi w przypadku frakcjonowania HDR jeden i dwa razy dziennie. We wszystkich przypadkach uzyskano istotność statystyczną różnic.

5.4. Dawki całkowite w narządach krytycznych

Kolejno w niniejszym rozdziale przedstawiono dawki całkowite dla wszystkich pacjentów dla wybranych punktów krytycznych i wpływ optymalizacji na dawki całkowite w różnych schematach brachyterapii HDR. Szczegółową analizę dawek we wszystkich punktach krytycznych zamieszczono w załącznikach 5–8.



Rycina 13. Zależność pomiędzy średnimi dawkami całkowitymi D^{5N} (po normalizacji do dawki całkowitej w brachyterapii PDR tj. $D^{5N} = D^M / D_{PDR} * 100\%$ gdzie M oznacza metodę brachyterapii) uzyskanymi w brachyterapii PDR (ciągła linia czerwona) i obliczonymi dawkami całkowitymi dla alternatywnych schematów frakcjonowania brachyterapii HDR (Gy) (kwadrat – raz dziennie, trójkąt – dwa razy dziennie) i różnych dawek frakcyjnych HDR (oś pozioma).

Na Rycinach 14 A–F przedstawiono dawki całkowite w wybranych punktach krytycznych, odpowiadające każdemu punktowi krytycznemu dawki całkowite średnie i odchylenia standardowe w zależności od schematu brachyterapii. Wybrano do prezentacji punkty krytyczne reprezentatywne dla każdej z trzech grup obszarów napromienianych: dla nowotworów mózgu wybrano punkt opona-1, dla nowotworów głowy i szyi – żuchwa zewnętrzna i dla obszaru klatki piersiowej – płuco-3.

Z wykresów wynika zmniejszenie się dawki całkowitej wraz ze wzrostem dawki frakcyjnej HDR zarówno w przypadku gdy frakcjonowano napromienianie jeden raz dziennie i dwa razy dziennie. W punkcie żuchwa zewnętrzna zmiana brachyterapii PDR na HDR spowodowała wzrost dawki dla jednego ze schematów HDR 4 Gy, natomiast w punktach opona-1 i płuco-3 stwierdzono spadek dawki.

Skokowy wzrost dawki o różnym nasileniu stwierdzono dla wszystkich punktów krytycznych po zmianie frakcjonowania z jeden raz na dwa razy dziennie.

Pomimo dużych odchylenia standardowych stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy dawkami średnimi obliczonymi

Tabela 2. Porównanie średnich dawek całkowitych w punkcie referencyjnym dla brachyterapii PDR i różnych schematów brachyterapii HDR (ANOVA Friedman, $p < 0,001$). Oznaczone: n – liczebność grupy; $D^{S,N}$ – średnia dawka całkowita (po normalizacji); SD – odchylenie standardowe.

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11									
N	PDR [%]		HDR4 [%]		HDR6 [%]		HDR8 [%]		HDR10 [%]		ANOVA Friedman P								
	$D^{S,N}$	SD	$D^{S,N}$	SD	$D^{S,N}$	SD	$D^{S,N}$	SD	$D^{S,N}$	SD									
51	100.0	–	81.4	1.1	71.2	0.9	63.3	0.8	56.9	0.7	79.8	1.0	69.4	0.9	61.5	0.8	55.1	0.7	<0.001

Tabela 3. Porównanie średnich dawek całkowitych w punkcie referencyjnym dla dwóch sposobów frakcjonowania w brachyterapii HDR – raz dziennie (kolumna 2) i dwa razy dziennie (kolumna 3) (test Wilcoxon'a, $p < 0,001$). Oznaczone N – liczba analizowanych przypadków, $D^{S,N}$ – średnia dawka całkowita, SD – odchylenie standardowe, $D^{S,N}_{1HDR} - D^{S,N}_{2HDR}$ – średnia różnica pomiędzy dawkami obliczonymi dla metody 1HDR – frakcjonowanej raz dziennie i 2HDR – frakcjonowanej dwa razy dziennie.

1	2		3		4		5
N	HDR raz dziennie [%]		HDR dwa razy dziennie [%]		Różnica dawek [%]		Wilcoxon P
	$D^{S,N}$	SD	$D^{S,N}$	SD	$D^{S,N}_{1HDR} - D^{S,N}_{2HDR}$	SD	
204	68.2	9.2	66.5	9.3	1.7	0.1	<0.001

w narządach krytycznych dla brachyterapii PDR i różnych schematów frakcjonowania brachyterapii HDR (załączniki 5–7).

Wpływ optymalizacji na dawki całkowite w różnych schematach brachyterapii HDR

W załącznikach 5–7 przedstawiono średnie dawki całkowite ($D^{S,N}$ [%]) we wszystkich punktach krytycznych i odchylenia standardowe (SD [%]) przed optymalizacją ($D^{S,N}_{K}$ [%]) (załącznik 5), po optymalizacji punktowej ($D^{S,N}_{KP}$ [%]) (załącznik 6) oraz po optymalizacji objętościowej ($D^{S,N}_{KV}$ [%]) (załącznik 7). W załączniku 8 przedstawiono średnie różnice dawek oraz odpowiadające im odchylenia standardowe dla punktów krytycznych uwzględnionych w analizie statystycznej (grupy liczące co najmniej 8 pacjentów).

Stwierdzono statystycznie istotny wzrost dawek w narządach krytycznych po zastosowaniu procedury optymalizacyjnej. Wynika to z tego, że standardowe algorytmy optymalizacyjne prowadzą jedynie do poprawy rozkładu dawek w obszarze leczonym, bez uwzględnienia rozkładu dawek w narządach krytycznych. Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie na konieczność uwzględnienia w przyszłości w procesie optymalizacji wartości dawek w narządach krytycznych.

Dla celów prezentacji graficznej na Rycinach 15 A–I oraz 16 A–I przedstawiono różnice w dawkach w zuchwie zewnętrznej (15 A–I) oraz w punkcie opona-1 (16 A–I). W przypadku zuchwy zewnętrznej nie wykryto statystycznie istotnych różnic pomiędzy dawkami przed i po optymalizacji (załącznik 8), w przypadku punktu opona-1 wykryto statystycznie istotne różnice (załącznik 8).

Na Rycinach 15 A–I (zuchwa zewnętrzna) różnice dawek dla poszczególnych pacjentów przyjmują wartości zarówno dodatnie jak i ujemne. Ponadto średnia różnic dawek obciążona jest wysokim odchyleniem standardowym (załącznik 8).

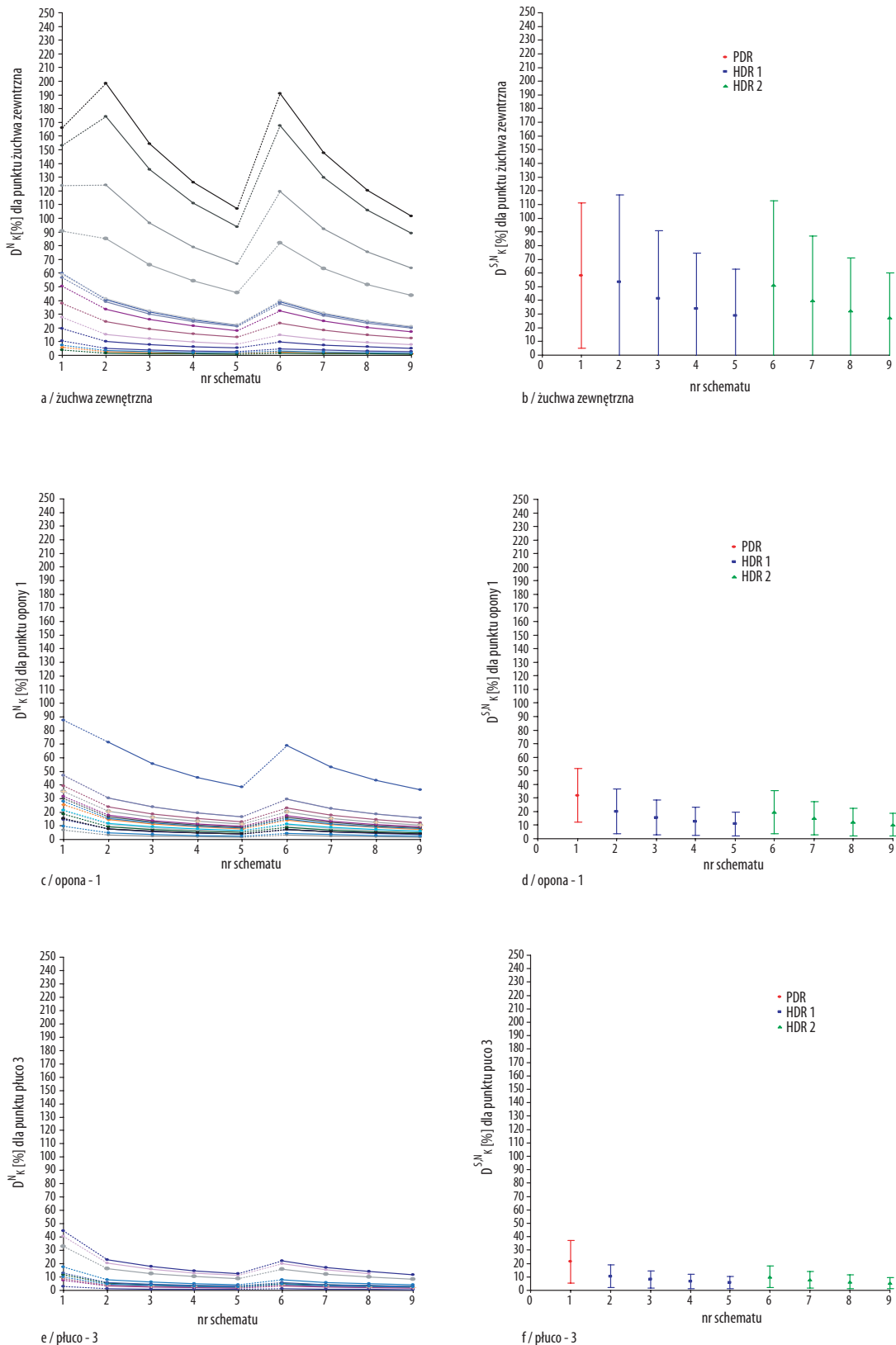
Potwierdza to brak istotności statystycznej pomiędzy dawkami przed i po optymalizacji. Procedura optymalizacji nie wprowadza jednoznacznej zmiany *in-plus* (zmniejszenie dawki) lub *in-minus* (wzrost dawki) na dawki w tym narządzie krytycznym. Odmianą sytuacją występuje dla punktu opona-1, dla którego widać wyraźny wpływ *in-minus* na dawki poddane procedurze optymalizacji. Większość różnic dawek przyjmuje wartości ujemne, co świadczy o wzroście dawki po procedurze optymalizacji. Ponadto średnia różnica dawek obciążona jest stosunkowo niewielkim odchyleniem standardowym świadczącym o jednorodności uzyskanych wyników.

5.5. Biologiczne dawki równoważne w narządach krytycznych

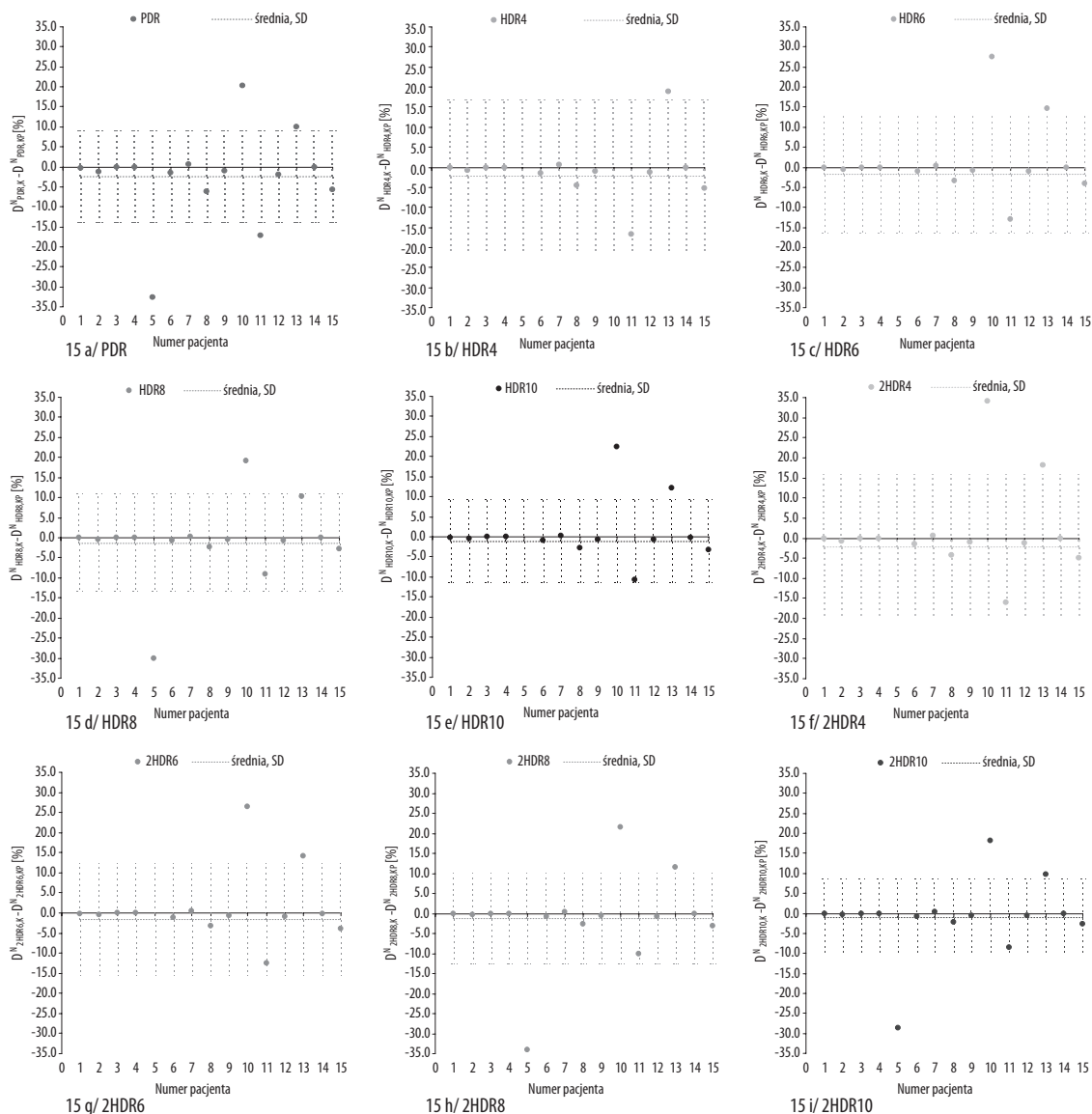
Adekwatnie do dawek całkowitych opisanych w rozdziale 5.4. zastosowano dla biologicznych dawek równoważnych (BED) podobną konwencję przedstawiania wyników.

Z wykresów przedstawionych poniżej można odczytać spadek biologicznej dawki równoważnej wraz ze wzrostem dawki frakcyjnej HDR zarówno w przypadku gdy frakcjonowano napromienianie jeden raz dziennie jak i dwa razy dziennie. W punkcie zuchwa zewnętrzna zmiana brachyterapii PDR na HDR spowodowała jednak wzrost BED, i to wyraźniejszy niż dla dawek, natomiast w punktach opona-1 i płuco-3 stwierdzono spadek BED. Skokowy wzrost BED o różnym nasileniu stwierdzono dla wszystkich punktów po zmianie frakcjonowania z jeden raz na dwa razy dziennie.

Na Rycinach 17 A–F przedstawiono biologiczne dawki równoważne (BED) w wybranych punktach krytycznych (po normalizacji do dawki całkowitej w punkcie referencyjnym dla brachyterapii PDR) obliczone dla metody PDR i HDR. Wybrano do prezentacji punkty krytyczne reprezentatywne dla każdej z trzech grup obszarów napromie-



Rycina 14. Całkowite dawki D^N_K [%] w punktach krytycznych w zależności od schematu brachyterapii oddzielnie dla każdego pacjenta (wykresy z lewej strony) oraz średnie dawek całkowitych D^{SN}_K [%] i odchylenia standardowe SD dla wszystkich pacjentów (wykresy z prawej strony) dla: a i b/ zuchwy zewnętrznej, c i d/ opony - 1, e i f/ płuca - 3. Wszystkie dawki przed optymalizacją. Na wykresach z lewej strony liniami połączono punkty odpowiadające temu samemu pacjentowi. Linia przerywana oznacza przejście pomiędzy sposobami frakcjonowania raz i dwa razy dziennie. Na osi poziomej oznaczono kolejno schematy brachyterapii: 1 – PDR, 2 – HDR4, 3 – HDR6, 4 – HDR8, 5 – HDR10, 6 – 2HDR4, 7 – 2HDR6, 8 – 2HDR8, 9 – 2HDR10.



Rycina 15 A–I. Różnice dawek przed optymalizacją i po optymalizacji punktowej w punkcie - żuchwa zewnętrzna odpowiednio dla metod: a/ PDR, b/HDR4, c/HDR6, d/HDR8, e/HDR10, f/2HDR4, g/2HDR6, h/2HDR8, i/2HDR10. Na osi poziomej przedstawiono numery pacjentów dla których obliczono różnice dawek (oś pionowa).

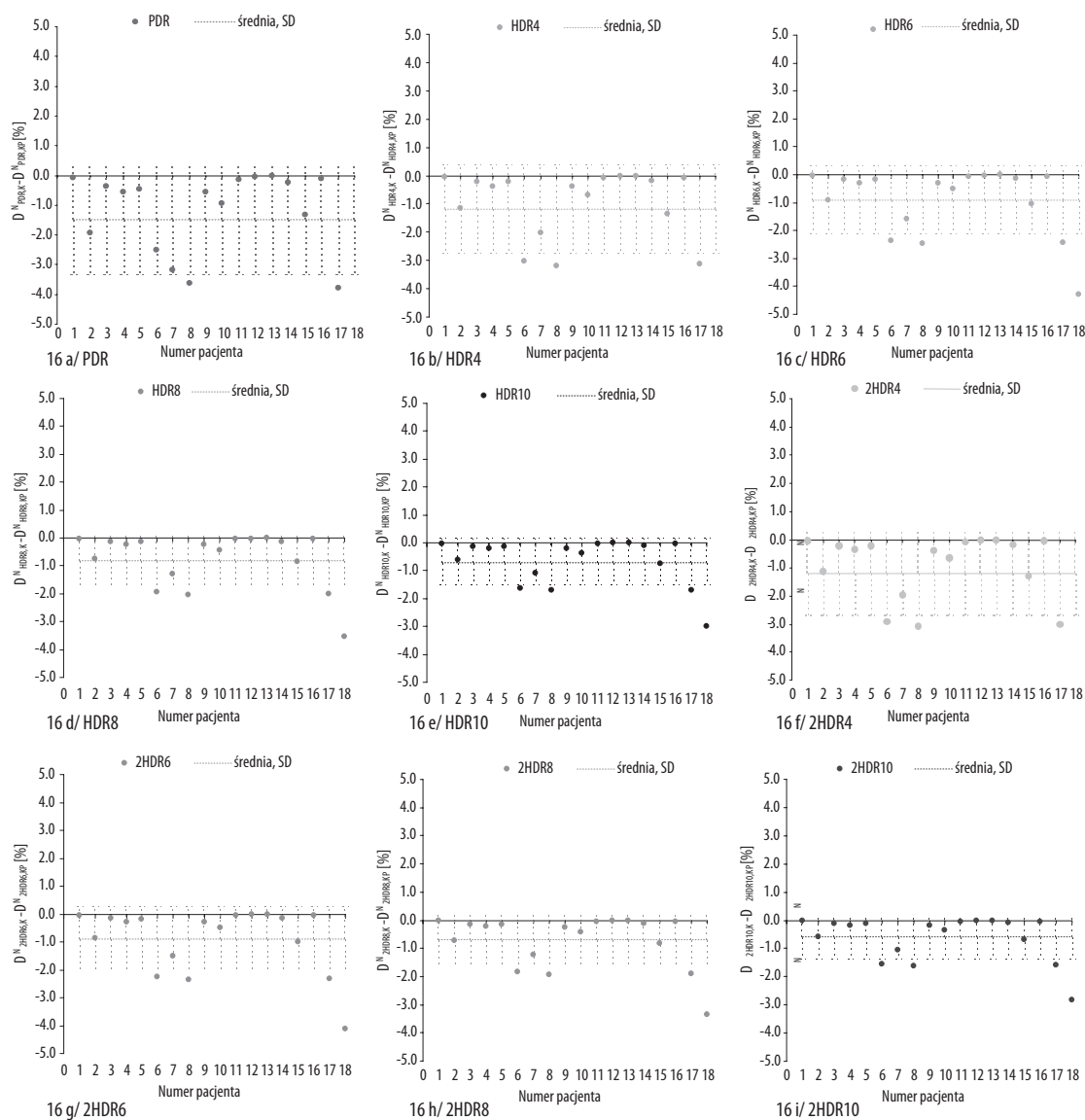
nianych: dla nowotworów mózgu wybrano punkt opona-1, dla nowotworów głowy i szyi – żuchwa zewnętrzna i dla obszaru klatki piersiowej (nowotworów gruczołów piersiowych) – płuco-3.

W obliczeniach statystycznych wzięto pod uwagę grupy liczące, co najmniej 8 pacjentów. Pozostałe grupy ze względu na małą liczebność pominięto. Pomimo dużych odchyleń standardowych stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy BED w narządach krytycznych dla brachyterapii PDR i różnych schematów frakcjonowania brachyterapii HDR (test ANOVA Friedman dla zmiennych zależnych – łącznie dziewięć grup dla każdej sytuacji – przed optymalizacją oraz po optymalizacjach punktowej i objętościowej, załączniki 9–11).

Wpływ optymalizacji na biologiczne dawki równoważne w narządach krytycznych dla różnych schematów brachyterapii

W załącznikach 9–11 przedstawiono średnie biologiczne dawki równoważne ($BED^{S,N}_K$ [%]) w punktach krytycznych przed optymalizacją (załącznik 9), po optymalizacji punktowej ($BED^{S,N}_{KP}$ [%]) (załącznik 10) oraz po optymalizacji objętościowej ($BED^{S,N}_{KV}$ [%]) (załącznik 11). W załączniku 12 przedstawiono średnie różnice BED oraz odpowiadające im odchylenia standardowe dla punktów krytycznych uwzględnionych w analizie statystycznej (grupy liczące co najmniej 8 pacjentów; patrz załączniki 9–11).

Ujemna wartość średnich różnic BED (załącznik 12) wskazuje na wzrost biologicznych dawek równoważnych w narzą-

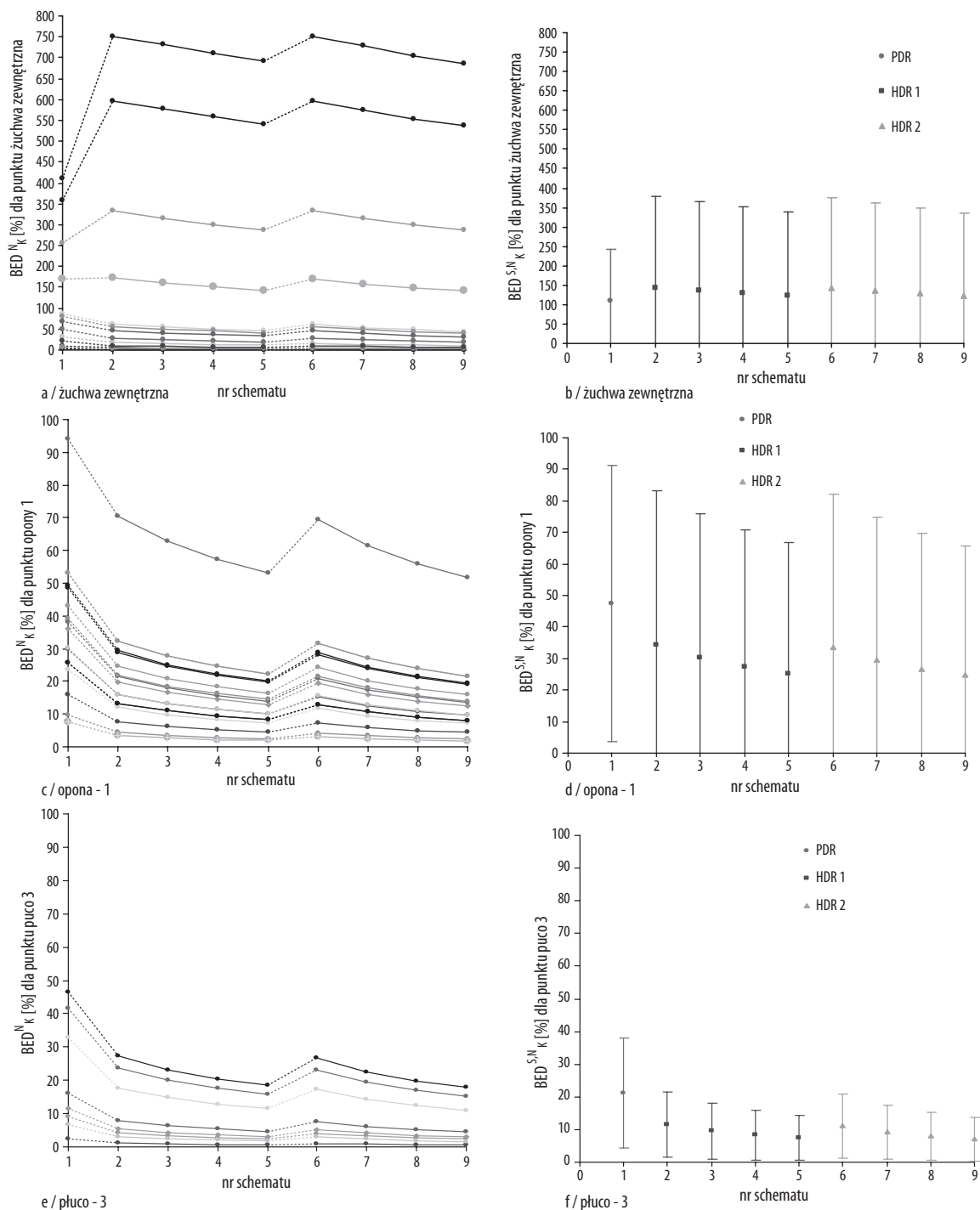


Rycina 16 A–I. Różnice dawek przed optymalizacją i po optymalizacji punktowej w punkcie opona-1 odpowiednio dla metod: a/ PDR, b/HDR4, c/HDR6, d/HDR8, e/HDR10, f/2HDR4, g/2HDR6, h/2HDR8, i/2HDR10. Na osi x przedstawiono numery pacjentów, dla których obliczono różnice dawek (oś y).

dach krytycznych po zastosowaniu procedury optymalizacyjnej. Podobne tendencje zaobserwowano w przypadku obliczeń dla dawek „fizycznych” (opisane w rozdziale 5.4, załącznik 8). Na Rycinach 18 A–I oraz 19 A–I przedstawiono różnice BED w żuchwie zewnętrznej (18 A–I) oraz w punkcie opona 1 (19 A–I). W obu przypadkach poszczególne ryciny dotyczą następujących metod: a/ PDR, b/HDR4, c/HDR6, d/HDR8, e/HDR10, f/2HDR4, g/2HDR6, h/2HDR8, i/2HDR10. W przypadku żuchwy zewnętrznej (Rycina 18 A–I) nie wykryto statystycznie istotnych różnic pomiędzy dawkami przed i po optymalizacji (załącznik 12), w przypadku punktu opony-1 (Rycina 19 A–I) – wykryto statystycznie istotne różnice (załącznik 12).

Podobnie jak dawki „fizyczne” różnice biologicznych dawek równoważnych przed i po optymalizacji (Rycina 18 A–I, żuchwa zewnętrzna) dla poszczególnych pacjentów przyjmują wartości

zarówno dodatnie jak i ujemne. Ponadto średnia różnica BED obarczona jest wysokim odchyleniem standardowym (załącznik 12, wiersz odpowiadający żuchwie zewnętrznej). Potwierdza to brak istotności statystycznej pomiędzy dawkami przed i po optymalizacji (procedura optymalizacji nie wprowadza jednoznacznej zmiany *in-plus* lub *in-minus* na dawki w tym narzędzie krytycznym). Odminną sytuację stwierdzono dla punktu opona-1 (Rycina 19 A–I), dla którego widać wyraźny wpływ *in-minus* (wzrost) BED po optymalizacji (istotny statystycznie). Większość różnic dawek przyjmuje wartości ujemne, co świadczy o wzroście BED po optymalizacji. Ponadto średnia różnica BED obarczona jest stosunkowo niewielkim odchyleniem standardowym (załącznik 12, wiersz odpowiadający punktowi opony-1) świadczącym o jednorodności uzyskanych wyników. Wartości biologicznych dawek równoważnych w obu prezentowanych punktach zachowują się podobnie do dawek fizycznych.



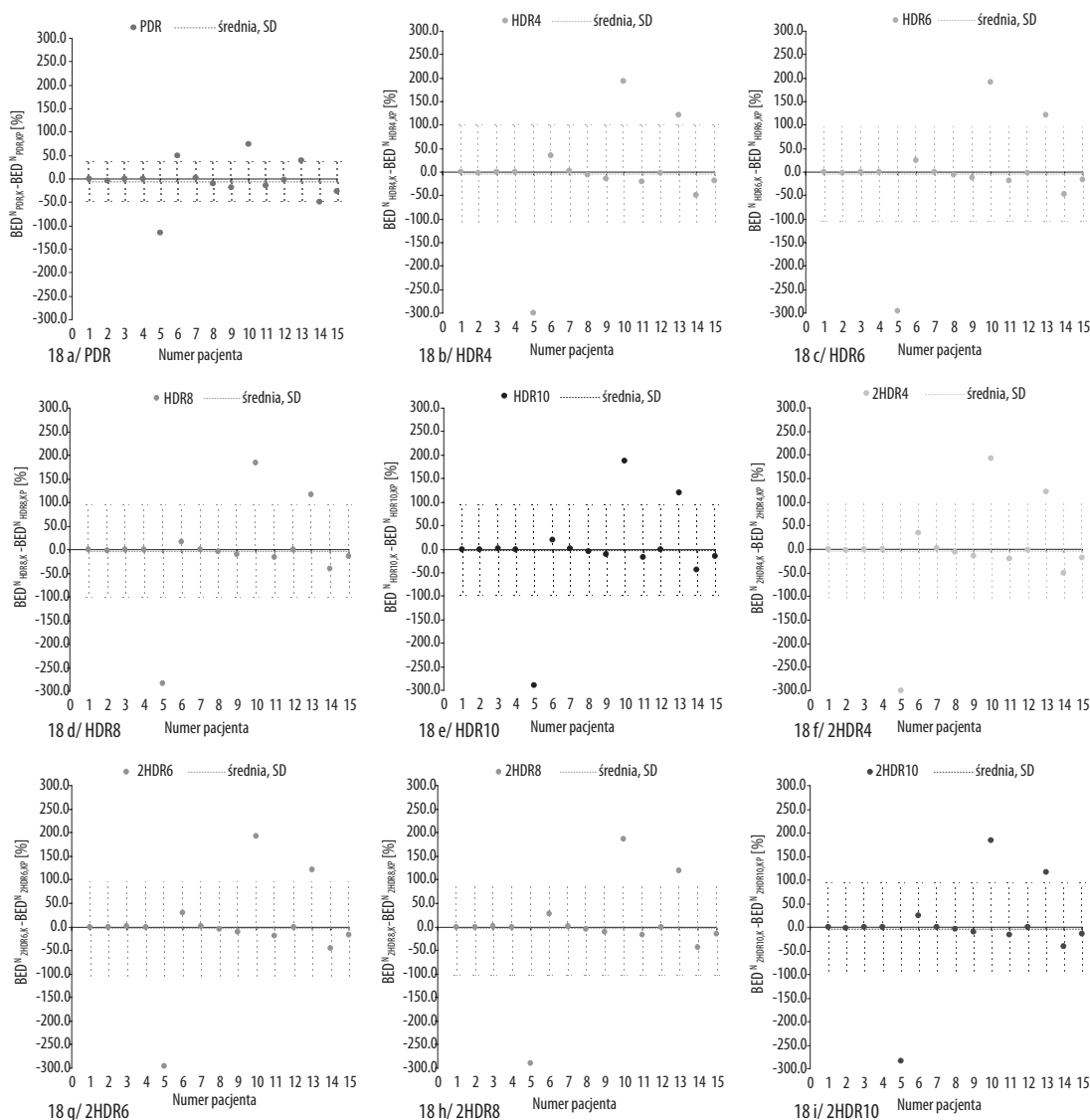
Rycina 17 A–F. Całkowite BED (BED^N_k [%]) w punktach krytycznych w zależności od schematu brachyterapii oddzielnie dla każdego pacjenta (wykresy z lewej strony) – średnie dawki BED i odchylenia standardowe dla wszystkich pacjentów ($BED^{S,N}_k$ [%]) (wykresy z prawej strony) dla: A i B/ zuchwy zewnętrznej, C i D/ opony-1, E i F/ płuca-3. Wszystkie dawki przed optymalizacją. Na wykresach z lewej strony liniami połączono punkty odpowiadające temu samemu pacjentowi. Linia przerywana oznacza przejście pomiędzy sposobami frakcjonowania raz i dwa razy dziennie. Na osi poziomej oznaczono kolejno schematy brachyterapii: 1 – PDR, 2 – HDR4, 3 – HDR6, 4 – HDR8, 5 – HDR10, 6 – 2HDR4, 7 – 2HDR6, 8 – 2HDR8, 9 – 2HDR10

5.6. Całkowity czas leczenia

Całkowity czas leczenia w jednej fazie brachyterapii PDR uśredniony dla wszystkich chorych nie przekraczał 22 godzin (22 impulsy co godzinę, maksymalnie 30, minimalnie

10 impulsów). Oznacza to, że czas leczenia chorego zwykle nie przekraczał jednej doby.

W brachyterapii HDR całkowity czas leczenia wyrażono w liczbie dni leczenia chorego. Średni całkowity czas



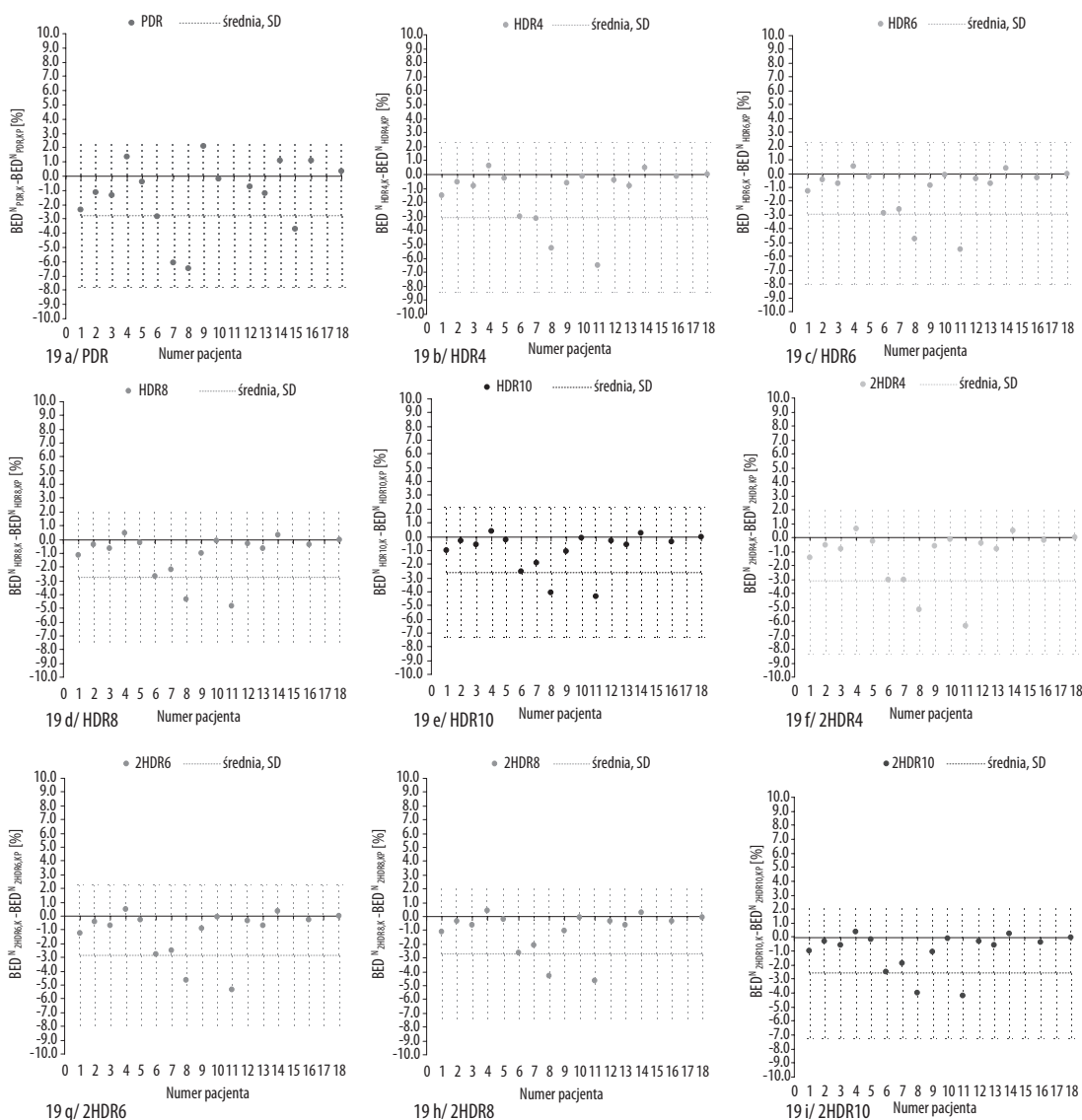
Rycina 18 A-I. Różnice BED przed optymalizacją i po optymalizacji punktowej w zuchwie zewnętrznej odpowiednio dla metod: a/ PDR, b/HDR4, c/HDR6, d/HDR8, e/HDR10, f/2HDR4, g/2HDR6, h/2HDR8, i/2HDR10. Na osi poziomej przedstawiono numery pacjentów dla których obliczono różnice BED (oś pionowa).

leczenia w brachyterapii HDR przy stosowaniu 1 frakcji dziennie wynosił: dla frakcji 4, 6, 8, 10 Gy – odpowiednio: 3,8; 2,3; 1,5; 1,1 dnia (w zaokrągleniu – 4, 3, 2, 2 dni).

Średnia liczba frakcji w metodzie HDR (2 frakcje dziennie) wynosiła: dla frakcji 4, 6, 8, 10 Gy – odpowiednio: 3,8; 2,3; 1,5; 1,1 frakcji, co po przeliczeniu na dni odpowiada: 2, 2, 1, 1 dnia. Czas leczenia i z tym związany okres pobytu chorego w szpitalu był podobny po zastosowaniu metody PDR oraz po podaniu dwóch frakcji HDR dziennie.

6. DYSKUSJA

Ze względu na krótki okres obserwacji oraz dużą niejednorodność badanej grupy chorych kryterium oceny klinicznej była ocena remisji miejscowej, a nie ocena przeżyć długoletnich bezobjawowych i wpływu czynników rokowniczych na wyniki leczenia. Celem pracy było zbadanie, czy brachyterapia PDR może być stosowana w wybranych lokalizacjach nowotworu jako metoda leczenia paliatywnego lub radykalnego alternatywnie do metody LDR lub HDR. U prawie wszystkich leczonych chorych uzyskano całkowitą (CR) lub częściową (PR) kontrolę miejscową. Należy to uznać za obiecujący terapeutyczny wy-



Rycina 19 A-I. Różnice BED przed optymalizacją i po optymalizacji punktowej w punkcie opopy 1 odpowiednio dla metod: a/ PDR, b/HDR4, c/HDR6, d/HDR8, e/HDR10, /2HDR4, g/2HDR6, h/2HDR8, i/2HDR10. Na osi x przedstawiono numery pacjentów, dla których obliczono różnice BED (oś y).

nik, wzięwszy pod uwagę fakt, że w większości przypadków do brachyterapii PDR kwalifikowano chorych ze wznową miejscową oraz po napromienianiu wiązkami zewnętrznymi. Leczenie miało w tych przypadkach charakter paliatywny, a jego celem było poprawienie jakości życia i zmniejszenie nasilenia dolegliwości. Jedynie w grupie chorych na nowotwór piersi leczenie miało prawie we wszystkich przypadkach charakter radykalny. Przedstawione obserwacje kliniczne, w tym odsetki kontroli miejscowych oraz przeżyć odległych, są podobne do uzyskanych przez innych autorów [17,77,116,145].

Odsetek powikłań w przypadku brachyterapii PDR nowotworów głowy i szyi, OUN oraz piersi jest podobny do opisywanych w piśmiennictwie po zastosowaniu brachyterapii LDR [6,17,19,20,82,92]. Chorzy dobrze znosili leczenie, a PDR okazała się być metodą przyjazną dla pacjenta, użyteczną zwłaszcza w leczeniu paliatywnym. Częstość powi-

kań u chorych leczonych metodą PDR w niniejszej pracy jest porównywalna do stwierdzonych przez innych autorów [41,46,54,100,116, 127,144]. Jednym z najczęstszych powikłań były miejscowe infekcje rozpoznawane w miejscu implantacji aplikatorów. W większości przypadków infekcjom udało się zapobiec, jednak szczególnie trudne było utrzymanie sterylności leczenia u chorych na nowotwór OUN często ze względu na utrudniony kontakt z tymi chorymi. Większość tych chorych była już dwu lub trzykrotnie operowana z powodu guza mózgu.

6.1. Skuteczność i wczesne odczyny popromienne w brachyterapii PDR

Dotychczas opublikowano niewiele badań dotyczących wyników leczenia metodą brachyterapii PDR [2,5,7,21,38,43,46,72, 80,84,90,95,99,115,131,133,134,146]. Niewielka ich liczba

oraz brak badań randomizowanych utrudniają ustalenie wskazań do leczenia oraz porównanie z wynikami własnymi.

Nowotwory głowy i szyi

Znaczna większość chorych z rozpoznaniem nowotworu tej okolicy (14/16) leczona była paliatywnie, z rozpoznaną wznową lub przerzutami po wcześniejszej teleradioterapii. Uzyskane wyniki leczenia można uznać za dobre, ponieważ w tej źle rokującej grupie chorych uzyskano po 4 tygodniach całkowitą remisję u 3 chorych (18,75%), częściową remisję u 10 chorych (62,5%) i brak remisji u 3 chorych (18,75%). Po 3 miesiącach remisję (CR i PR) stwierdzono u 10 chorych (62,5%); po 6 miesiącach – u 9 chorych (56,3%); po 12 miesiącach nadal stwierdzono remisję (CR i PR) u 5 chorych (31,3%). Odsetek ostrych odczynów popromiennych był znaczący – u 10 chorych (62,5%) stwierdzono ostre powikłania w postaci stanu zapalnego błony śluzowej i skóry, w tym II stopnia u 6 chorych (37,5%) i III stopnia u 4 chorych (25,0%). Powikłania te były skutecznie leczone farmakologicznie.

Podobne obserwacje poczynili inni autorzy. De Pree i wsp. [116] opisali wyniki brachyterapii PDR 17 chorych na nowotwór głowy i szyi, w tym 1 raka jamy ustnej, 5 wznów w tej okolicy, 1 raka migdałka podniebiennego, 4 raków wargi dolnej, 2 raków języka, 1 wznowy w tej okolicy i 3 z przerzutami do węzłów chłonnych. Dawka impulsu wynosiła od 0,4 do 1 Gy, a dawka całkowita wynosiła średnio 41,1 Gy. 70,6% chorych przeżyło 18 miesięcy bez objawów choroby. Levendag i wsp. [77] opisali wyniki brachyterapii 38 chorych na raka płaskonabłonkowego migdałka podniebiennego lub podniebienia miękkiego, z tego 19 chorych leczono metodą PDR, 19 metodą HDR (2 × dziennie po 3 Gy). Dawka całkowita teleradioterapii i brachyterapii wynosiła średnio 66 Gy (od 55 do 73 Gy). Stosowano dawkę impulsu od 1 do 2 Gy, 4 do 8 razy dziennie. Dawka łączna wynosiła 15-28 Gy. Grupę kontrolną stanowiło 72 chorych leczonych wyłącznie napromienianiem z zewnątrz (średnio do dawki 70 Gy). Tylko u 5 na 38 chorych stwierdzono wznowę miejscową (13%) w ciągu 3 lat obserwacji, trzech z nich skutecznie leczono chirurgicznie. Zastosowana metoda brachyterapii (HDR, PDR) oraz zaawansowanie kliniczne nie miały wpływu na wyniki leczenia. Strnad i wsp. [144] opisali wyniki leczenia metodą PDR 47 chorych na raka głowy i szyi. Czterdziestu chorych leczono radykalnie, łącząc leczenie chirurgiczne z następową brachyterapią a 7 paliatywnie. W pierwszej grupie w 24 przypadkach zastosowano jedynie brachyterapię PDR w dawce 50 Gy, w 16 przypadkach (dawka 24 Gy) połączone brachyterapię z teleradioterapią. Podano dawkę łączną 50 lub 70 Gy, stosując impulsy co godzinę. Dawka impulsu wynosiła 0,5 Gy w 38/47 przypadków i 0,7 Gy w 9/47 przypadków. Po 12 (średnio) miesiącach obserwacji w 37/40 przypadków stwierdzono CR nowotworu, w 3/40 progresję choroby. Autorzy, porównując uzyskane wyniki z wynikami leczenia metodą LDR, stwierdzili równoważność obu metod. Peiffert i wsp. [100] przedstawili wyniki brachyterapii 30 chorych na nowotwór głowy i szyi. W 13 przypadkach guz umiejscowiony był w jamie ustnej, w 16 w migdałku podniebiennym i łukach, w 1 na ścianie tylnej gardła środkowego. Trzynastu chorych leczono wyłącznie metodą brachyterapii PDR (dawka całkowita >45 Gy), 17 chorych leczono metodą skojarzoną: teleradioterapia (średnia dawka 45-60 Gy) i następnie brachyterapia („boost” – 16-35 Gy). Średni

czas obserwacji wynosił 23 miesiące. Kontrolę miejscową uzyskano w 25 na 30 przypadków. Serkies i wsp. [127] leczyli 8 chorych na nowotwór głowy i szyi, w tym 5 chorych na raka wargi, 2 na raka policzka, 1 na raka podniebienia twardego. Pierwszych 7 chorych leczono wyłącznie metodą brachyterapii HDR, chory na raka podniebienia twardego leczony był metodą skojarzoną: Sześciu z 8 chorych nadal żyje bez cech choroby, 1 chory po kolejnej radioterapii przerzutów do węzłów chłonnych znajduje się w całkowitej remisji.

W nowotworach głowy i szyi, na podstawie wyników leczenia metodą LDR, optymalną dawkę impulsu PDR proponuje się ustalić na 0,5 do 0,7 Gy/h [84,86,87,89,105,106,107,109]. Stosowanie tej dawki ma skutecznie zwiększyć indeks terapeutyczny, czyli iloraz odsetka odpowiedzi miejscowej do późnych powikłań.

Nowotwory OUN

Wszyscy chorzy w tej grupie leczenia byli z założeniem paliatywnym, po dyskwalifikacji od innego leczenia. Była to grupa chorych o złym rokowaniu, źle współpracująca ze względu na uszkodzenie układu nerwowego, jednak i w tej grupie chorych uzyskano po 4 tygodniach remisję u części chorych: całkowitą remisję u 3 chorych (13,04%) i częściową remisję u 11 chorych (47,82%). W tej grupie nie można było ocenić odpowiedzi na leczenie w dalszym okresie obserwacji, ponieważ chorzy nie zgłaszali się na badania kontrolne. Obserwowane ostre powikłania były częste, ponieważ u 12 chorych (52,2%) stwierdzono utratę włosów, u 4 chorych (17,4%) stwierdzono okresowy wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego po zakończeniu leczenia. Analiza własnych wyników na tle wyników innych autorów nie jest możliwa, ponieważ dotychczas nie podejmowano prób zastosowania brachyterapii PDR w leczeniu nowotworów tej grupy. W publikacjach nie ma innych danych na temat wyników brachyterapii PDR nowotworów tej lokalizacji. W szerokim zakresie (poza Polską) stosowana jest w tym umiejscowieniu nowotworów brachyterapia za pomocą implantów stałych (¹²⁵I) oraz brachyterapia HDR.

Jedynie dostępne wyniki opublikował autor niniejszej rozprawy habilitacyjnej [132]. W poprzednich badaniach Skowronek i wsp. [132] poddali analizie tolerancję leczenia oraz wstępne wyniki brachyterapii PDR i HDR wznów złośliwych glejaków mózgu. Grupa badana liczyła 17 chorych ze wznową złośliwego glejaka mózgu, którzy zostali zakwalifikowani do brachyterapii po wyczerpaniu innych metod leczenia (wcześniej byli leczeni napromienianiem z zewnątrz). Wiek pacjentów mieścił się w przedziale od 38 do 69 lat. Najczęstszym typem histologicznym był glejak wielopostaciowy (n=11). Jedenastu chorych zakwalifikowano do brachyterapii po pierwszym usunięciu wznowy, sześciu – po drugim usunięciu wznowy. Czternastu chorych leczonych metodą PDR otrzymało dawkę łączną od 40 Gy do 50 Gy; dawka impulsu – 0,8 Gy do 1 Gy co godzinę. Trzech chorych leczonych metodą HDR otrzymało całkowitą dawkę 30 Gy, dawka frakcyjna podawana raz dziennie wynosiła 3 Gy. Dziesięciu chorych (66,7%) przeżyło ponad 6 miesięcy. Dwaj pacjenci zmarli w drugim miesiącu po zakończeniu brachyterapii z powodu gronkowcowego zapalenia opon miękkich. Autorzy wnioskują, że brachyterapia może być skuteczną paliatywną metodą leczenia chorych ze wznową złośliwego glejaka mózgu leczonych wcześniej napromienianiem z zewnątrz oraz z umiejscowioną pozostałością guza po resekcji.

Nowotwory gruczołu piersiowego

W tej grupie 11 chorych leczono radykalnie (brachyterapię stosowano jako „boost” po teleradioterapii), 1 chorą ze wznową w bliźnie po mastektomii – paliatywnie. Wyniki leczenia w tej grupie można ocenić jako dobre, ponieważ u wszystkich 12 chorych stwierdzono pełną remisję (100%), która utrzymywała się przez okres 12 miesięcy. Jedynym częstym objawem ubocznym podczas leczenia był ból – u 6 chorych (50.0%) niezbędne było podawanie leków przeciwbólowych podczas brachyterapii PDR. Po usunięciu igieł ból szybko ustąpił.

Wyniki opublikowane przez innych autorów są równie obiecujące. Sminia i wsp. [140] w swojej pracy zajęli się opracowaniem schematu brachyterapii PDR zastępującego metodę LDR w leczeniu uzupełniającym raka piersi. Uwzględnili dawkę całkowitą podaną metodą LDR, całkowity czas leczenia, częstość impulsów oraz parametry radiobiologiczne naprawy uszkodzeń komórkowych. Grupa badana liczyła stu chorych. Obliczenia oparli na BED liczonej według wzoru liniowo-kwadratowego. Dawka referencyjna LDR wynosiła 0.80 Gy/h. Porównano dwa schematy PDR – w dawce 20 Gy z nocną przerwą (2 fazy po 10 Gy) oraz w dawce 15 Gy z nocną przerwą (10 Gy i 5 Gy). Uzyskane wyniki potwierdziły równoważność stosowanych schematów leczenia. Fritz i wsp. [38] przedstawili wyniki leczenia metodą PDR 65 chorych na raka piersi leczonych metodą skojarzoną – tumorrektomią z uzupełniającą teleradioterapią. Po teleterapii w dawce 50 Gy zastosowano leczenie metodą PDR w dawce całkowitej 20 Gy, stosując dawkę impulsu 1 Gy na godzinę. Tylko 2% chorych uznało efekt kosmetyczny leczenia jako zły, 87% natomiast jako bardzo dobry. PDR uznano za metodę mogącą zastąpić inne metody podwyższania dawki na obszar łoża guza („boost”). W innym doniesieniu Serkies i wsp. [127] przedstawili wyniki brachyterapii PDR 20 chorych na raka gruczołu piersiowego. Szesnaście chorych było zakwalifikowanych do brachyterapii jako dawki uzupełniającej („boost”) po radioterapii radykalnej wiązkami zewnętrznymi. 4 chorych na zaawansowanego miejscowo raka piersi (LABC) było leczonych metodą skojarzoną, do dawki 60 Gy wiązkami zewnętrznymi, 10 do 20 Gy – metodą brachyterapii. We wszystkich 20 przypadkach osiągnięto dobrą kontrolę miejscową bez cech aktywnego procesu nowotworowego. Harms i wsp. [54] omówili wyniki brachyterapii PDR zastosowanej jako „boost” w leczeniu 113 chorych na raka piersi w stopniu I/II/IIIa. Wszyscy chorzy byli napromieniani po leczeniu oszczędzającym raka piersi (dawka średnia 50 Gy). Dawka podana metodą „boostu” zależała od wyniku badania histopatologicznego: 20-25 Gy przy nie radykalnym usunięciu guza (n=34), nacieku naczyń (n=27), niewystarczającym marginesie (n=41); 15 Gy w stopniu T2G3 (n=11). Dawka impulsu wynosiła 1 Gy/h. Odsetek niepowodzeń w okresie 5 lat obserwacji wyniósł 4.4% (5/113). Aktualizowany 5-letni i 8-letni odsetek przeżyć wyniósł 93% i 82%. Efekt kosmetyczny określono jako dobry w 90% przypadków. Autorzy zalecili stosowanie metody PDR w miejsce metody LDR.

Część publikowanych doniesień dotyczy brachyterapii PDR w leczeniu wznów oraz przerzutów raka piersi. Metoda ta jest coraz częściej stosowana ponieważ u chorych wcześniej napromienianych powtórna radioterapia powinna być przeprowadzona metodą gwarantującą najwyższy indeks terapeutyczny natomiast w przypadku szybko rosnących guzów pozwala na

podane wysokiej dawki w krótkim czasie w przeciwieństwie do napromieniania wiązkami zewnętrznymi. Fritz i wsp. [41] przedstawili wyniki leczenia metodą PDR 52 chorych z przerzutem raka piersi do skóry klatki piersiowej. Trzydzieści dwie chore były wcześniej napromieniane wiązkami zewnętrznymi dawką od 40 Gy do 60 Gy. Stosowano dawkę całkowitą od 38 Gy do 50 Gy. Dawka impulsu wynosiła 0.80 Gy i była podawana co godzinę. Średni okres obserwacji wyniósł 16 miesięcy. Kontrolę miejscową uzyskano w 89% przypadków. De Pree i wsp. [116] opisali 2 chore leczone metodą PDR z powodu wznowy raka piersi. Dawka impulsu wynosiła 1 Gy, dawka całkowita 40 Gy. Obie chore przeżyły 18 miesięcy bez objawów choroby. Harms i wsp. [53] przedstawili wyniki leczenia metodą PDR wznów po mastektomii. W grupie 58 chorych zakwalifikowanych do leczenia w 28 przypadkach wskazaniem było niecałkowite usunięcie wznowy, w 30 przypadkach zaawansowanie choroby uniemożliwiało usunięcie chirurgiczne wznowy. Dawka impulsu wynosiła 0,5 do 1 Gy/h. W 75% przypadków uzyskano remisję miejscową trwającą 3 lata. U 29 z 34 chorych, którzy zmarli w trakcie obserwacji, nie obserwowano progresji miejscowej. Powtórne napromienianie metodą PDR uznano za metodę efektywną, prowadzącą do dużego odsetka kontroli miejscowej z akceptowalną toksycznością.

Pozostałe nowotwory

Dwóch chorych z tej grupy leczono radykalnie, pozostających z założeniem paliatywnym. Grupa tych chorych obejmowała różne umiejscowienia kliniczne, z tego powodu nie można dokonać łącznej analizy. U wszystkich chorych po 4 tygodniach obserwacji stwierdzono remisję guza – u 2 chorych – CR (33.33%) i u 4 chorych – PR (66.67%). U chorego z przerzutem raka pęcherza do penisa po 3 miesiącach nastąpiła progresja, u 2 chorych z mięśniakiem utrzymywała się CR przez 12 miesięcy obserwacji, u jednego chorego PR (chory kilkakrotnie był operowany) przez okres 12 miesięcy, u chorego z rakiem odbytnicy po 3 miesiącach stwierdzono progresję, u chorego z rakiem penisa po 3 miesiącach stwierdzono PR, po 6 miesiącach progresję.

Istnieje niestety niewiele doniesień dotyczących brachyterapii PDR nowotworów tej lokalizacji. Roed i wsp. [120] przedstawili wyniki brachyterapii PDR u 17 chorych na raka odbytu. Pierwotnie byli oni poddani teleradioterapii na okolicę odbytu oraz regionalnych węzłów chłonnych miednicy do dawki 46 Gy. Następnie po upływie od 7 do 33 dni rozpoczęto brachyterapię – podano na okolicę odbytu 25.2 Gy (42 impulsy po 0.6 Gy, jeden impuls na godzinę). U 3 chorych stwierdzono wznowę miejscową w okresie 12 miesięcy obserwacji, jednego wyleczono operacyjnie, dwóch zmarło z powodu rozsiewu choroby. Istotnym powikłaniem było wystąpienie martwicy u 13 chorych, trwającej u części chorych nawet do 76 tygodni (średnio 43 tygodnie). Ośmiu chorych wymagało założenia stomii. Przyczyną martwic stwierdzonych u tak dużej liczby chorych była prawdopodobnie wysoka łączna dawka całkowita z tele- i brachyterapii. De Pree i wsp. [116] opisali wyniki brachyterapii PDR 3 chorych na raka odbytnicy, 3 chorych na raka odbytu oraz 1 chorego ze wznową w tej okolicy. Dawka impulsu wahała się od 0.4 do 1 Gy, dawka całkowita wyniosła średnio 20 Gy. Trzech chorych przeżyło 18 miesięcy bez objawów choroby. Powikłania leczenia, które zaobserwowano to: przetoka odbytniczo-pochwowa (1), włóknienie okołoodbytnicze (1), przewlekłe sta-

ny zapalne (2), włóknienie w obrębie esicy (1 chory), biegunka (2), przemijające zaparcie (1). Gerard i wsp. [46] przedstawili wyniki brachyterapii PDR u 19 chorych z płaskonabłonkowym rakiem odbytu leczonych metodą skojarzoną, najpierw teleradioterapią do dawki całkowitej 44-50 Gy. Po 2-3 tygodniach przerwy stosowano metodę brachyterapii PDR w dawce 10 do 25 Gy. Zakładano sztywne aplikatory (igły) metodą przekroczeniową opisaną przez Papillon i Gerarda [98]. Wyższą dawkę podano w przypadku częściowej remisji po teleradioterapii. Dawka referencyjna impulsu wynosiła 0,5 Gy na godzinę. Wszyscy chorzy przeżyli rok obserwacji – u jednego stwierdzono w tym okresie wznowę, u jednego przerzuty odległe. Nie stwierdzono toksyczności 3 lub 4 stopnia. Autorzy uznali metodę PDR za równoważną z metodą LDR.

Jedyną publikacją dotyczącą brachyterapii PDR mięsaków tkanek miękkich jest praca Van Eijkerena i wsp. [27]. Autorzy leczyli 12 chorych na mięsaka głowy i szyi oraz przestrzeni zaotrzewnowej. Praca była jednak poświęcona analizie technicznej strony metody oraz przyczyn przerw w leczeniu, nie podano wyników kontroli miejscowej ani wyleczeń lub powikłań.

6.2. Wpływ procedury optymalizacji na dawki i biologiczne dawki równoważne

Z punktu widzenia właściwego doboru planu leczenia brachyterapia PDR w porównaniu z LDR ma zalety, gdyż umożliwia optymalizację rozkładu dawek poprzez dobór właściwych miejsc i czasów postoju źródła. Wpływ optymalizacji na efektywność rozkładu dawki PDR był przedmiotem nielicznych tylko doniesień, stąd trudność analizy porównawczej wyników własnych. Berns i wsp. [11] porównali plan leczenia PDR przed zastosowaniem oraz po zastosowaniu optymalizacji geometrycznej (objętościowej). Analizie poddali implanty śródtkankowe i skórne oraz ocenili zalety i ograniczenia optymalizacji. Autorzy analizowali rozkład izodozy referencyjnej, rozkład dawki, homogenność dawki. Tylko u 3 z 25 chorych rozkład dawki w obszarze leczonym pogorszył się po zastosowaniu optymalizacji. W większości przypadków optymalizacja ograniczyła spadek dawki na krąwędziach implantów i zwiększyła homogenność dawki. Objętość zawarta w izodozie referencyjnej wzrosła. Autorzy wnioskują, że optymalizacja geometryczna powinna być stosowana podczas użycia aplikatorów w kilku płaszczyznach oraz w przypadku nieregularnych obszarów targetu skóry. Wronczewska i wsp. [158] analizowali parametry rozkładu dawki (objętość referencyjną V100, objętość napromienianą V50, objętość wysokiej dawki V200) oraz indeks jakości rozkładu dawki dla 20 dwupłaszczyznowych aplikacji implantów w gruczole piersiowym z zastosowaniem optymalizacji geometrycznej. Parametry te analizowali po optymalizacji i bez optymalizacji geometrycznej rozkładu dawki. Autorzy stwierdzili, że optymalizacja geometryczna powoduje wzrost objętości referencyjnej V100. W porównaniu z klasycznym implantem nie optymalizowanym, zgodnym z zasadami systemu paryskiego brachyterapii wewnątrztkankowej, optymalizacja ta pozwala na ograniczenie długości aktywnej implantu i ograniczenie jej do obszaru leczonego. Jest to korzystne w przypadku implantów piersi, gdzie obszar leczony może graniczyć ze skórą.

Brak jest w piśmiennictwie doniesień na temat zmian wartości dawek w narządach krytycznych po zastosowaniu optyma-

lizacji. Pośrednio na problem uwagę zwraca fakt nadmiernie wysokiego odsetka wysokich odczynów popromiennych opisanych w literaturze [46,54,100,116,127,144]. Może to oznaczać, że podwyższony odsetek powikłań w narządach krytycznych był wynikiem podwyższonych dawek w tych narządach. Z tego powodu w dalszej dyskusji analizowane są wyniki własne, bez odniesienia się do wyników innych autorów.

W niniejszej rozprawie habilitacyjnej autor zbadał wpływ procedur optymalizacji punktowej oraz objętościowej na dawki i biologiczne dawki równoważne w wybranych narządach krytycznych. Do obliczeń wybrano punkty krytyczne umiejscowione w narządach szczególnie istotnych ze względu na częstość i nasilenie występowania ostrych i późnych odczynów popromiennych. Ochrona tkanek zdrowych w otoczeniu planowanego obszaru leczonego jest trudna gdy narządy krytyczne znajdują się bardzo blisko obszaru leczonego. Wyniki otrzymane przez autora wskazują na istotny statystycznie i klinicznie negatywny wpływ procedury optymalizacji na wartości dawek w większości punktów krytycznych. Oznacza to, że działania zmierzające do zwiększenia jednorodności dawek w obszarze leczonym pociągają za sobą podwyższenie dawki w narządach krytycznych. Ta relacja ma charakter regresji liniowej o wysokim wskaźniku korelacji ($R^2=0,96$, $0,95$ – w zależności od metody optymalizacji). Wzrost ten wyrażony w procentach dawki w punkcie referencyjnym wyniósł średnio od 0,4% do 10,2% (odpowiednio od 1.9 Gy do 13.4 Gy). Taki wzrost dawek w narządach krytycznych uważa się w radioterapii za wysoce niepokojący, szczególnie jeżeli występuje w pobliżu granicy tolerancji narządów krytycznych. W niektórych umiejscowieniach obszaru leczonego stwierdzono ponadto wysoki wzrost dawek w narządach krytycznych powyżej linii regresji bez względu na typ optymalizacji. Wysokie odchylenia standardowe (załączniki 3 i 4) również wskazują na nieprzewidywalny wzrost dawek w niektórych przypadkach. Uzyskane wyniki wskazują jednoznacznie na konieczność uwzględnienia w przyszłości w procesie optymalizacji obliczeń dawek w narządach krytycznych. Dotychczasowa praktyka kliniczna w zasadzie skupiała się na poprawie homogenności dawek w obszarze leczonym bez jednoczesnego badania wpływu optymalizacji na dawki w narządach krytycznych. W tym zakresie wyniki badań autora są oryginalną i całościową analizą wpływu procesu optymalizacji na potencjalne ryzyko powikłań. Wyniki badań autora jednoznacznie wskazują na konieczność zmiany praktyki klinicznej i wprowadzenia podczas każdego planowania brachyterapii oceny dawek w narządach krytycznych sąsiadujących z obszarem leczonym. W przeciwnym wypadku można spodziewać się wzrostu odsetka późnych powikłań popromiennych po brachyterapii PDR.

Przeprowadzona przez autora ocena dawek biologicznie równoważnych w narządach krytycznych przed i po optymalizacji pozwoliła na krytyczną weryfikację wyników dawek „fizycznych”. Dla znacznej części punktów krytycznych stwierdzono odmienne zależności pomiędzy wartościami D i BED przed i po optymalizacji zarówno dla brachyterapii PDR i HDR (załączniki 8 i 12). Większy wzrost dawek po optymalizacji w narządach krytycznych wystąpił w przypadku dawek „fizycznych” niż dla dawek biologicznie równoważnych. Ponadto istotny statystycznie wzrost BED wartości nastąpił w mniejszej liczbie punktów krytycznych niż wzrost dawek. Niemniej jednak ujemna wartość średnich różnic ($\Delta BED_{HDR, K-KV}^{S,N}$ i $\Delta BED_{HDR, K-KV}^{S,N}$, załącznik 12) wskazuje na wzrost biologicznych da-

wiek równoważnych po zastosowaniu procedury optymalizacyjnej w większości punktów krytycznych.

Odmienne zachowanie wartości dawek i BED w niektórych punktach krytycznych w zależności od rodzaju optymalizacji (punktowej i objętościowej) można wytłumaczyć fizycznymi właściwościami absorpcji promieniowania. Algorytmy optymalizacji punktowej i objętościowej wykorzystywały inne punkty oceny dawek stąd inne rozkłady dawek.

Zastosowanie algorytmów optymalizacji jest szczególnie przydatne w przygotowaniu planu leczenia w przypadkach, w których ze względu na ułożenie aplikatorów nie można użyć zasad zmodyfikowanego systemu paryskiego. Dotyczy to w szczególności leczenia nowotworów głowy i szyi oraz gruczołu piersiowego przy pomocy aplikatorów implantowanych w różnych płaszczynach.

6.3. Dawki całkowite w obszarze leczonym i w narządach krytycznych

Obszar leczony

Wzrost dawki frakcyjnej HDR (od 2 Gy do 10 Gy) wywołuje spadek dawki całkowitej w punkcie referencyjnym w obu schematach frakcjonowania HDR: raz i dwa razy dziennie, przy czym w drugiej grupie spadek ten jest większy. Oznacza to, że zwiększając dawkę frakcyjną HDR należy jednocześnie zmniejszyć planowaną dawkę całkowitą w obszarze leczonym.

Interesujące jest stwierdzenie różnic (pomimo tego samego trendu) pomiędzy wpływem dawki frakcyjnej na dawkę całkowitą w obszarze leczonym w grupach chorych, dla których planowano frakcjonowanie HDR raz i dwa razy dziennie. Pomimo znacznej niejednorodności grup, podzielonych względem sposobu frakcjonowania istnieje pomiędzy nimi statystycznie istotna różnica potwierdzona wynikiem testu Wilcoxon'a (Tabela 3). Wynik ten potwierdza parametr określony jako różnica dawek (Tabela 3) zdefiniowany według wzoru [6], str. 24. Niewielkie odchylenie standardowe obliczone dla średniej różnicy dawek potwierdza ich wysoką jednorodność. Dodatni znak różnicy świadczy o tym, że dawki obliczone dla frakcjonowania raz dziennie są wyższe od dawek dla frakcjonowania dwa razy dziennie (Ryciny 12 i 13, Tabela 2). Stąd wprowadzenie schematu frakcjonowania HDR dwa razy dziennie wpływa na zmniejszenie dawek całkowitych podawanych chorym niezależnie od wielkości dawki frakcyjnej.

Duże odchylenia standardowe średnich dawek całkowitych dla obu sposobów frakcjonowania (tabela 3, kolumna 2 – raz dziennie SD=9,2% oraz kolumna 3 – dwa razy dziennie SD=9,3%) są wynikiem uwzględnienia dawek obliczonych dla różnych wartości dawki frakcyjnej. Na przykład w celu obliczenia dawki średniej dla frakcjonowania raz dziennie (kolumna 2, Tabela 3) wzięto pod uwagę 204 przypadki – $N = \sum_{df} n_{df}$, gdzie n_{df} jest liczbą przypadków dla wybranej grupy o jednokwowej dawce frakcyjnej – df (łącznie cztery grupy: $n_{df=4}$, $n_{df=6}$, $n_{df=8}$, $n_{df=10}$, każda licząca 51 przypadków). Wartości dawek średnich dla tych grup znacząco się między sobą różnią i wynoszą odpowiednio (Tabela 2): $n_{df=4} - D=81,4\%$, $n_{df=6} - D=71,2\%$, $n_{df=8} - D=63,3\%$ oraz $n_{df=10} - D=56,9\%$. Podobne obserwacje uzyskano dla HDR frakcjonowanej dwa razy dziennie (Tabela 3). Dawki średnie wynoszą

odpowiednio (Tabela 2): $n_{df=4} - D=79,8\%$, $n_{df=6} - D=69,4\%$, $n_{df=8} - D=61,5\%$ oraz $n_{df=10} - D=55,1\%$.

Różnice pomiędzy dawkami całkowitymi w punktach krytycznych dla różnych schematów brachyterapii

Duża niejednorodność dawki (wysokie odchylenie standardowe SD – patrz załączniki 5–7 oraz Ryciny 14 A–F) w większości narządów krytycznych związana jest z różnicami odległości pomiędzy punktem referencyjnym a punktem, w którym obliczono dawki dla wybranych narządów krytycznych. Wynika to ze stałej lokalizacji dobranych punktów krytycznych i jednocześnie odmiennej lokalizacji obszarów leczenia u poszczególnych chorych, często znacznie oddalonych od tych punktów. Wysokie dawki w punktach krytycznych stwierdzono gdy obszar leczony (np. łoża guza) znajdował się blisko tych punktów – w pojedynczych przypadkach dawki w punktach krytycznych przewyższały dawki w punkcie referencyjnym. Ponadto nie można w sposób bezpośredni określić w trakcie planowania leczenia odległości pomiędzy punktem referencyjnym, a punktem w narządzie krytycznym w używanym aktualnie systemie planowania leczenia 2D PLATO. Powyższe ograniczenia brachyterapii wynikają z dwuwymiarowej prezentacji obszaru leczonego i narządów krytycznych. Dlatego też mimo istotności statystycznej pomiędzy poszczególnymi schematami napromieniania niepokojący jest duży rozrzut dawek (od kilku procent w „uchu zewnętrznym” poprzez kilkanaście w „rdzeniu kręgowym”, „oczodole”, „mózgu” do kilkudziesięciu procent w „siodle tureckim”, „żuchwie zewnętrznej” i żuchwie wewnętrznej” załączniki 5–7).

6.4. Biologiczne dawki równoważne w punktach krytycznych

Fowler i wsp. [37] zaproponowali model przeliczania dawek, który z różnych przyczyn nie jest powszechnie stosowany. Biologiczny efekt fizycznej dawki mierzonej w Gy absorbowanej z różną mocą dawki, może być różny. Biologiczna dawka równoważna jest parametrem, który pozwala na oszacowanie różnic w odpowiedzi tkanek na napromienianie. W rozprawie habilitacyjnej autor zastosował przyjęte w literaturze średnie wartości współczynników $\alpha/\beta=10$ Gy dla guza nowotworowego i tkanek reagujących wczesnym odczynem popromiennym oraz 3 Gy dla tkanek reagujących późnym odczynem popromiennym [44]). Każda wartość α/β powyżej 10 w niewielkim stopniu wpływa na wartość wyznaczonej dawki równoważnej i to bez względu na model matematyczny.

W wielu ośrodkach na świecie w praktyce klinicznej stosuje się brachyterapię HDR w 2 frakcjach dziennie z przerwą pomiędzy nimi przekraczającą 6 godzin [21,22,143,155]. W przypadku takiej samej dawki „fizycznej” metoda HDR jest potencjalnie bardziej efektywna niż metoda LDR [14,59,96,150,154]. Jednak ochrona tkanek zdrowych wymaga redukcji dawki „fizycznej” przy jednoczesnym zwiększeniu mocy dawki lub zwiększeniu dawki frakcyjnej. Przy przerwie pomiędzy frakcjami HDR, wystarczająco długiej, aby doszło do całkowitej naprawy uszkodzeń subletalnych, zdolność naprawy uszkodzeń komórkowych (miarą jest współczynnik α/β) jest jedyną cechą odróżniającą efektywność biologiczną poszczególnych tkanek dla tej samej dawki fizycznej oraz wartości dawki frakcyjnej. Przy przerwie krót-

szej niż 6 godzin na efekt biologiczny może mieć wpływ kinetyka naprawy komórkowej.

Autor wykazał zmniejszanie się biologicznej dawki równoważnej wraz ze wzrostem dawki frakcyjnej HDR zarówno w przypadku gdy frakcjonowano napromienianie jeden raz dziennie i dwa razy dziennie. W pojedynczych przypadkach (żuchwa zewnętrzna, PDR vs HDR 4 Gy) zmiana brachyterapii PDR na HDR spowodowała wzrost BED natomiast w punktach opona-1 i płuco-3 stwierdzono spadek BED dla każdego schematu frakcjonowania. Skokowy spadek dawki o różnym nasileniu stwierdzono dla wszystkich punktów po zmianie frakcjonowania z jeden raz na dwa razy dziennie. Pomimo dużych odchyłeń standardowych stwierdzono statystycznie istotne różnice pomiędzy biologicznymi dawkami równoważnymi w narządach krytycznych dla brachyterapii PDR i różnych schematów frakcjonowania brachyterapii HDR.

6.5. Całkowity czas leczenia

Ocena wartości dawek „fizycznych” wykazała, że średnia dawka całkowita obliczona w punktach krytycznych jest istotnie niższa w HDR i mniejsza się wraz ze wzrostem dawki frakcyjnej HDR. Zwiększanie dawki frakcyjnej HDR wpływa więc na zmniejszenie dawki w punktach krytycznych i co jest z tym związane wpływa na zmniejszenie liczby frakcji oraz skrócenie czasu leczenia. Z drugiej strony należy pamiętać, że to wartość BED opisuje efekt radiobiologiczny w napromienianych komórkach. Po przeliczeniu dawek całkowitych (D) na liczbę frakcji okazało się, że czas leczenia chorych metodą PDR (najczęściej jedna lub dwie doby) i związany z tym pobyt w szpitalu jest krótszy od całkowitego czasu leczenia metodą HDR dla każdej wielkości frakcji. Różnica ta nie występuje jedynie w przypadku stosowania dwóch frakcji HDR dziennie. Im więcej stosujemy małych frakcji HDR, tym dłużej pacjent jest leczony. Zmniejszenie dawki impulsu PDR również wydłuża czas leczenia, jednak tylko o godziny.

6.6. Równoważność biologiczna brachyterapii PDR i HDR

Istotnym efektem przeprowadzonych obliczeń dawek jest spostrzeżenie odmiennego zachowania się wartości D oraz BED w niektórych punktach krytycznych (załączniki 8, 12). Dotyczy to przykładowo tak istotnych punktów jak „żuchwa zewnętrzna” i „żuchwa wewnętrzna” (ryzyko martwicy kości) oraz „siodło tureckie” (bliskość nerwów czaszkowych, przysadki mózgowej, zatoki jamistej). Uzyskane wyniki sugerują istotny większy wzrost wartości D w tych punktach w porównaniu z wartością BED po zmianie metody leczenia z PDR na HDR. W przypadku dawki D stwierdzono różnice istotnie statystycznie, w przypadku dawki BED nie stwierdzono takiej różnicy, jednak wzrost dawki BED był również zauważalny. Zależność ta uwidacznia konieczność doboru właściwych dawek frakcyjnych HDR dla danej lokalizacji obszaru leczonego lub konieczności zmiany metody leczenia. W obecnej praktyce klinicznej używa się bowiem w planowaniu leczenia dawek „fizycznych” w obszarze leczonym a nie dawek biologicznie równoważnych. Rzeczywista wartość frakcji HDR powinna być zmniejszona w większym stopniu niż wynika to z rutynowych obliczeń dawek w obszarze leczonym (punkcie referencyjnym) jeśli w pobliżu guza znajdują się narządy zdrowe, tzw. narządy krytyczne. Niezbędne jest przy tym zastosowanie do obliczeń właściwego modelu przeliczania dawek.

W niniejszej pracy porównano wartości dawek oraz BED dla różnych schematów frakcjonowania PDR oraz HDR. Istotną trudność analizy uzyskanych wyników stanowi brak piśmiennictwa, do którego można się odnieść, oceniając bezpośrednio efektywność biologiczną metod HDR i PDR. Oznacza to konieczność zachowania ostrożności i dystansu wobec interpretacji wyników oraz dobierania dawek promieniowania w praktyce klinicznej. Uzyskane wyniki dowodzą, że obie metody brachyterapii (PDR i HDR) mogą być stosowane zamiennie w praktyce klinicznej po uwzględnieniu różnic efektywności dawki i po zastosowaniu odpowiednich przeliczeń. W przeliczeniach dawek oprócz przeliczeń dawki w obszarze leczonym (guzie, łoży guza, itp.) szczególną uwagę należy zwrócić na wartości dawek w sąsiadujących narządach krytycznych. Rutynową częścią planu leczenia powinno być obliczenie wartości dawek w tych narządach, zwłaszcza po wykonaniu procedury optymalizacji rozkładu dawki. Zastosowanie metody BED do porównania obu metod brachyterapii PDR i HDR będące oryginalnym pomysłem autora, nieudokumentowanym dotychczas w publikowanych wynikach badań innych autorów, umożliwia analizę rozkładu dawek w obszarze leczonym i narządach krytycznych.

W oparciu o indywidualizację planów leczenia opartych na planowaniu trójwymiarowym oraz możliwość doboru wymaganej liczby postojów źródła promieniotwórczego za jedną z głównych zalet brachyterapii PDR uznaje się poprawę współczynnika terapeutycznego w założeniach śródtkankowych. Rozkład dawki uzyskany dzięki metodzie PDR pozwala na elastyczne dostosowanie rozkładów dawek do odmiennych kształtów obszaru leczonego. Dokładność leczenia można również zwiększyć przez wykonanie sprawdzających radiologicznych badań kontrolnych w okresie przerw pomiędzy impulsami co prowadzi do zmniejszenia odsetka powikłań. Wielkość dawki impulsu, częstość frakcjonowania oraz dawka całkowita powinny stać się celem badań klinicznych opartych na wynikach obserwacji radiobiologicznych oraz wskazaniach niedawno publikowanych [17,50,112,155]. W związku z tym, że stopień uszkodzenia tkanek zdrowych reagujących odczynem późnym zależy wprost proporcjonalnie od dawki, metoda PDR powinna być szczególnie rozważona w leczeniu nawrotów w obszarze poprzednio napromienianym [49,82]. U tych chorych celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań powinno się stosować dawki impulsu rzędu 0,4–0,6 Gy. Omawiane wyniki uzyskano w oparciu o rzeczywiste plany leczenia chorych metodą brachyterapii PDR oraz po przeliczeniu dawek dla metody HDR według modelu biologicznej dawki równoważnej. Wyniki te powinny stać się przyczynkiem do kontynuacji badań oraz przeprowadzenia randomizowanych badań klinicznych w dwóch grupach chorych leczonych obiema metodami brachyterapii.

7. WNIOSKI

1. Brachyterapia PDR jest metodą o niskim ryzyku powikłań i pozwala osiągnąć podobne do pozostałych metod brachyterapii wyniki leczenia.
2. Optymalizacja w brachyterapii PDR poprawia jednorodność dawek w obszarze leczonym ale wywołuje niekorzystny, istotny klinicznie i statystycznie wzrost dawek w niektórych narządach krytycznych (rdzeniu kręgowym, kościach twarzoczaszki, podstawie czaszki, płucu) co wska-

zuje na wzrost ryzyka odczynu popromiennego w tych narządach.

3. Model dawki równoważnej biologicznie i zaproponowany zbiór punktów krytycznych jest przydatny do prowadzenia analizy porównawczej i określenia warunków równoważności biologicznej metod brachyterapii PDR i HDR.
4. Zastosowanie równoważnej biologicznie (zdefiniowanej przez jednakowy efekt biologiczny w obszarze leczonym) brachyterapii HDR w miejsce PDR prowadzi do:
 - a. Zmniejszenia całkowitych dawek fizycznych w obszarze leczonym. Spadek ten jest istotnie zależny od wielkości dawek fizycznych i schematu frakcjonowania.
 - b. Zmniejszenia całkowitych dawek oraz dawek biologicznie równoważnych w narządach krytycznych. Dawki całkowite i dawki biologicznie równoważne zmniejszają się tym bardziej im większa jest dawka frakcyjna HDR.
5. Zastosowanie w brachyterapii HDR dwóch dawek frakcyjnych dziennie w miejsce jednej dziennie powoduje zmniejszenie dawki w obszarze leczonym oraz zmniejszenie dawek i dawek biologicznie równoważnych w narządach krytycznych.
6. Zastosowanie brachyterapii PDR w miejsce brachyterapii HDR pozwala na podniesienie komfortu leczenia chorego poprzez skrócenie całkowitego czasu leczenia w porównaniu z większością schematów HDR.

8. PIŚMIENICTWO:

1. "Activity" – Nucletron Special Report. 1994, Nr 5
2. Akagi Y, Hirokawa Y, Kagemoto M i wsp: Optimum Fractionation or High-Dose-Rate Endoesophageal Brachytherapy Following External Irradiation of Early Stage Esophageal Cancer. *Int J Rad Oncol Phys*, 1999; 43: 525–30
3. Anderson LL: A "natural" volume – dose histogram for brachytherapy. *Med Phys*, 1986; 13: 898–903
4. Ang KK, Van der Kogel AJ, Van der Schueren E: The kinetics of repair of sublethal damage in the rat cervical spinal cord during fractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1984; 11: 1977–83
5. Aristizabal SA, Woolfitt B, Valencia A i wsp: Interstitial parametrial implants in carcinoma of the cervix Stage IIB. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13: 445–50
6. Armour EP, White JR, Armin A i wsp: Pulsed low dose rate brachytherapy in a rat model: dependence of late rectal injury on radiation pulse size. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 38: 825–34
7. Baltas D, Giannouli S, Garbi A i wsp: Application of the Monte Carlo integration (MCI) method for calculation of the anisotropy of ¹⁹²Ir brachytherapy sources. *Phys Med Biol*, 1998; 43: 1783–801
8. Baltas D, Kolotas C, Geramini KG: A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 40: 515–24
9. Barendsen GW: Dose fractionation, dose rate, and isoeffect relationship for normal tissue responses. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1982; 8: 1981–97
10. Benk V, Mazon JJ, Grimard L i wsp: Comparison of curietherapy versus external irradiation combined with curietherapy in stage II squamous cell carcinomas of the mobile tongue. *Radiother Oncol*, 1990; 18: 339–47
11. Berns C, Fritz P, Hensley FW, Wannenmacher M: Consequences of optimization in PDR brachytherapy—is a routine geometrical optimization recommendable? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 1171–80
12. Brenner DJ: Radiation biology in brachytherapy. *J Surg Oncol*, 1997; 65: 66–70
13. Brenner DJ, Hall EJ: Conditions for the equivalence of continuous to pulsed dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 20: 180–90
14. Brenner DJ, Hall EJ: Fractionated high dose rate versus low dose rate regimens for intracavitary technique of the cervix. *Br J Radiol*, 1991; 64: 133–41
15. Brenner DJ, Hall EJ, Hang Y, Sachs RK: Optimizing the time course of brachytherapy and other accelerated radiotherapeutic protocols. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 29: 893–901
16. Brenner DJ, Hall EJ, Huang Y, Sachs RK: Potential reduced late effects for pulsed brachytherapy compared with conventional LDR. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 201–10
17. Brenner DJ, Hall EJ, Randers-Pehrson G i wsp: Quantitative comparisons of continuous and pulsed low dose rate regimens in a model late-effect system. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 34: 905–10
18. Brenner DJ, Schiff PB, Huang Y, Hall EJ: Pulsed-dose-rate brachytherapy: design of convenient (day-time only) schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 39: 809–15
19. Brock A, Prager W, Pohlmann S, Friedrich K: [The initial results on the radiobiological comparability of continuous LDR irradiation and PDR irradiation using a guinea pig skin animal model]. *Strahlenther Onkol*, 1995; 171: 641–45
20. Chen CZ, Huang Y, Hall EJ, Brenner DJ: Pulsed brachytherapy as a substitute for continuous low dose rate: an in vitro study with human carcinoma cells. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 137–43
21. Clarke DH, Vicini F, Jacobs H i wsp: High dose rate brachytherapy for breast cancer. In: Nag S (ed). *High dose rate brachytherapy: A textbook*. Armonk, NY: Futura Publishing Company, Inc., 1994: 321–29
22. Dale RG: The application of the linear-quadratic dose-effect equation to fractionated and protracted radiotherapy. *Br J Radiol*, 1985; 58: 515–28
23. Dale RG, Jones B: The clinical radiobiology of brachytherapy. *Br J Radiol*, 1998; 71: 465–83
24. Deore SM, Sarin R, Dinshaw KA, Shrivastana SK: Influence of dose-rate and dose per fraction on clinical outcome of breast cancer treated by external beam irradiation plus iridium-192 implants: analysis of 289 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 26: 601–6
25. Edmundson GK: Geometry based optimization for stepping source implants. In: Martinez AA, Orton CG, Mould RF, eds. *Brachytherapy HDR and LDR*. Columbia, MD: Nucletron, 1990: 184–92
26. Edmundson GK, Rizzo NR, Teahan M i wsp: Concurrent treatment planning for high dose rate prostate template implants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 27: 1215–23
27. van Eijkeren M, Thienpont M, Boterberg T, De Neve W: Implementation, uptime, and safety of a pulsed dose rate afterloading machine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 36: 1233–37
28. Elfink RJ, Kolkman-Deurloo IK, van Kleffens HJ i wsp: Determination of the accuracy of implant reconstruction and dose delivery in brachytherapy in The Netherlands and Belgium. *Radiother Oncol*, 2001; 59: 297–306
29. Erickson B: Pulsed dose rate brachytherapy for gynaecologic malignancies. Proceedings of the Pulsed Dose Rate Brachytherapy Workshop, Zeist/Utrecht, 1999
30. Erickson B, Schadley JF: In vitro test of the pulsed cytotoxic equivalence between pulsed dose rate, and continuous low dose rate. *Radiat Oncol Invest*, 1996; 3: 217–24
31. Esche BA, Haie CM, Gerbaulet AP: Interstitial and external radiotherapy in carcinoma of the soft palate and uvula. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1988; 15: 619–25
32. Fertl B, Malaise EP: Intrinsic radiosensitivity of human cell lines is correlated with radioresponsiveness of human tumors: analysis of 101 published survival curves. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985; 11: 1699–707
33. Fowler JF: The linear-quadratic formula and progress in fractionated radiotherapy. *Br J Radiol*, 1989; 62: 679–94
34. Fowler JF: Why shorter half-lives of repair lead to greater damage in pulsed brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1993; 26: 353–56
35. Fowler JF: Are half-lives of repair reliably shorter for tumors than for late normal-tissue effects? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1995; 31: 189–90
36. Fowler JF, van Limbergen EF: Biological effect of pulsed dose rate brachytherapy with stepping sources if short half-times of repair are present in tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 877–83
37. Fowler JF, Mount M: Pulsed brachytherapy: the conditions for no significant loss of therapeutic ratio compared with traditional low dose rate brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 23: 661–69

38. Fritz P, Berns C, Anton HW i wsp: PDR brachytherapy with flexible implants for interstitial boost after breast-conserving surgery and external beam radiation therapy. *Radiother Oncol*, 1997; 45: 23–32
39. Fritz P, Frank C, Weber KJ: [In vitro studies of PDR brachytherapy]. *Strahlenther Onkol*, 1998; 174: 365–74
40. Fritz P, Hensley FW, Berns C i wsp: First experiences with superfractionated skin irradiations using large afterloading molds. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 36: 147–57
41. Fritz P, Hensley FW, Berns C i wsp: Long-term results of pulsed irradiation of skin metastases from breast cancer. Effectiveness and sequelae. *Strahlenther Onkol*, 2000; 176: 368–76
42. Fritz P, Weber KJ, Frank C, Flentje M: Differential effects of dose rate and superfractionation on survival and cell cycle of V79 cells from spheroid and monolayer culture. *Radiother Oncol*, 1996; 39: 73–79
43. Gaddis O, Morrow CP, Klement V i wsp: Treatment of cervical carcinoma employing a template for transperineal interstitial Ir 192 brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1983; 9: 819–27
44. The GEC ESTRO Handbook of Brachytherapy. Gerbaulet A, Potter R, Mazon JJ, Meertens H, Van Limbergen E (eds). ESTRO, Bruksela, 2002
45. Geiger M, Strnad V, Lotter M, Sauer R: Pulsed-dose rate brachytherapy with concomitant chemotherapy and interstitial hyperthermia in patients with recurrent head and neck cancer. *Brachytherapy*, 2002; 3: 149–53
46. Gerard JP, Mauro F, Thomas L i wsp: Treatment of squamous cell anal canal carcinoma with pulsed dose rate brachytherapy. Feasibility study of a French cooperative group. *Radiother Oncol*, 1999; 51: 129–31
47. Hall EJ, Bedford JS: Dose rate: its effect on the survival of HeLa cells irradiated with gamma rays. *Radiat Res*, 1964; 22: 305–15
48. Hall EJ, Brenner DJ: The dose-rate effect revisited; radiobiological considerations of importance in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 21: 1403–14
49. Hall EJ, Brenner DJ: The dose-rate effect in interstitial brachytherapy: A controversy resolved. *Br J Radiol*, 1992; 65: 242–47
50. Hall EJ, Brenner DJ: Pulsed dose rate brachytherapy: can we take advantage of new technology? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 34: 511–12
51. Hammer J, Mazon JJ, Van Limbergen E: Breast boost – why, how, when...? *Strahlenther Onkol*, 1999; 175: 478–83
52. Harms W, Becker HD, Krempien R, Wannenmacher M: Contemporary role of modern brachytherapy techniques in the management of malignant thoracic tumors. *Semin Surg Oncol*, 2001; 20: 57–65
53. Harms W, Krempien R, Hensley FW i wsp: Results of chest wall reirradiation using pulsed-dose-rate (PDR) brachytherapy molds for breast cancer local recurrences. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 49: 205–10
54. Harms W, Krempien R, Hensley FW i wsp: 5-Year Results of Pulsed Dose Rate Brachytherapy Applied as a Boost after Breast-Conserving Therapy in Patients at High Risk for Local Recurrence from Breast Cancer. *Strahlenther Onkol*, 2002; 178: 607–14
55. Harms W, Peschke P, Weber KJ i wsp: Dose-dependent differential effects of low and pulsed dose-rate brachytherapy in a radioresistant syngenic rat prostate tumour model. *Int J Radiat Biol*, 2002; 78: 617–23
56. Haustermans K, Fowler J, Landuyt W i wsp: Is pulsed dose rate more damaging to spinal cord of rats than continuous low dose rate? *Radiother Oncol*, 1997; 45: 39–47
57. Hensley FW, Fritz P, Berns C i wsp: Physical aspects and treatment planning for PDR afterloading moulds. *Curr Oncol*, 1997; 4(Suppl.1): 16–19
58. Hoffstetter S, Marchal C, Peiffert D i wsp: Treatment duration as a prognostic factor for local control and survival in epidermoid carcinomas of the tonsillar region treated by combined external beam irradiation and brachytherapy. *Radiother Oncol*, 1997; 45: 141–48
59. Inoue T, Inoue T, Teshima T i wsp: Phase III trial of high and low dose rate interstitial radiotherapy for early oral tongue cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 36: 1201–4
60. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to report 50). Report 62 1999; Bethesda
61. International Commission on Radiation Units and Measurements. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Report 38 1985; Bethesda
62. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. Report 50 1993; Bethesda
63. Jensen PT, Roed H, Engelholm SA, Rosendal F: Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy as salvage treatment of locally advanced or recurrent gynecologic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 42: 1041–47
64. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Lotter M i wsp: [Effects of fractionation and dose rate in PDR brachytherapy of B14 cells]. *Strahlenther Onkol*, 1998; 174: 64–70
65. Keilholz L, Seegenschmiedt MH, Lotter M i wsp: Effect of dose per pulse, pulse duration and total exposure time of pulsed dose rate brachytherapy: Results of an *in-vitro* model. *J Brachyther Int*, 1998; 14: 59–69
66. Kirov AS, Meigooni AS, Zhu Y i wsp: Quantitative verification of 192Ir PDR and HDR source structure by pin-hole autoradiography. *Med Phys*, 1995; 22: 1753–57
67. Kirov AS, Williamson JF: Two-dimensional scatter integration method for brachytherapy dose calculations in 3D geometry. *Phys Med Biol*, 1997; 42: 2119–35
68. Kirov AS, Williamson JF, Meigooni AS, Zhu Y: TLD, diode and Monte Carlo dosimetry of an 192Ir source for high dose-rate brachytherapy. *Phys Med Biol*, 1995; 40: 2015–36
69. Klimek M, Urbański K, Góra E i wsp: Rak trzonu macicy – wstępna ocena tolerancji pooperacyjnej pulsacyjnej brachyterapii. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2001; 2: 95–98
70. Kolkman-Deurloo IK, Visser AG, Idzes MH, Levendag PC: Reconstruction accuracy of a dedicated localiser for filmless planning in intra-operative brachytherapy. *Radiother Oncol*, 1997; 44: 73–81
71. Kolkman-Deurloo IK, Visser AG, Niel CGJH i wsp: Optimization of interstitial volume implants. *Radiother Oncol*, 1994; 31: 229–39
72. Kubicka I, Łyczek J, Kulik A i wsp: Rola brachyterapii w leczeniu raka przełyku. *Nowotwory* 1998; 4: 701–10
73. Lartigau E: Is „pulse dose rate” curietherapy comparable to low dose rate brachytherapy? *Bull Cancer Radiother*, 1995; 82: 336–39
74. Lea DE, Catcheside DG: The mechanism of the induction by radiation of chromosome a benationsin *tradesantia*. *J Gent*, 1942; 44: 216–45
75. Leborgne F, Fowler JF, Leborgne JH i wsp: Fractionation in medium dose ratio brachytherapy of cancer of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 35: 907–14
76. Leborgne F, Fowler JF, Leborgne JH i wsp: Medium-dose-ratio brachytherapy of cancer of the cervix: preliminary results of a prospectively designed schedule based on the linear-quadratic model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 43: 1061–64
77. Levendag PC, Schmitz PI, Jansen PP i wsp: Fractionated high-dose-rate and pulsed-dose-rate brachytherapy: first clinical experience in squamous cell carcinoma of the tonsillar fossa and soft palate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 38: 497–506
78. Liversage WE: A general formula for equating protracted and acute regimes of radiation. *Br J Radiol*, 1969; 42: 432–40
79. Maciejewski B: Tolerancja zdrowych tkanek w radioterapii nowotworów. Odczyn popromienny. Centrum Onkologii Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie, Gliwice, 1991
80. Makarewicz R, Czechowicz W, Terlikiewicz J: Wstępna ocena skuteczności paliatywnej brachyterapii u chorych na nie drobnokomórkowego raka płuca. *Nowotwory*, 1995; 45: 260–65
81. Mangold CA, Rijnders A, Georg D i wsp: Quality control in interstitial brachytherapy of the breast using pulsed dose rate: treatment planning and dose delivery with an Ir-192 afterloading system. *Radiother Oncol*, 2001; 58: 43–51
82. Mason KA, Thames HD, Ochrans TG i wsp: Comparison of continuous and pulsed low dose rate brachytherapy: Biological equivalence *in vivo*. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 28: 667–71
83. Mazon JJ, Boiserie G, Baillet F: [Pulse dose rate curietherapy]. *Bull Cancer Radiother*, 1995; 82: 332–35
84. Mazon JJ, Crook JM, Marinello G i wsp: Prognostic factors of local outcome for T1, T2 carcinomas of oral tongue treated by iridium 192 implantation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 19: 281–85
85. Mazon JJ, Gerbaulet A, Simon JM, Hardiman C: How to optimize therapeutic ratio in brachytherapy of head and neck squamous cell carcinoma? *Acta Oncol*, 1998; 37: 583–91
86. Mazon JJ, Grimard L, Raynal M i wsp: Iridium 192 curietherapy for T1 and T2 epidermoid carcinomas of the floor of mouth. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1990; 18: 1299–306
87. Mazon JJ, Noel G, Simon JM: Head and neck brachytherapy. *Semin Radiat Oncol*, 2002; 12: 95–108
88. Mazon JJ, Simon JM, Crook J i wsp: Influence of dose ratio on local control of breast carcinomas treated by external beam irradiation plus iridium 192. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991; 21: 1173–77

89. Mazeron JJ, Simon JM, Le Pechoux C i wsp: Effect of dose ratio on local control and complications in definitive irradiation of T1-2 squamous cell carcinomas of mobile tongue and floor of mouth with interstitial 192. *Radiother Oncol*, 1991; 21: 39-47
90. McRae D, Rodgers J, Dritschilo A: Dose-volume and complication in interstitial implants for breast carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1987; 13: 525-29
91. MicroSelectron – PDR Ir¹⁹² – instrukcja obsługi
92. Millar WT, Hendry JH, Canney PA: The influence of the number of fractions and bi-exponential repair kinetics on biological equivalence in pulsed brachytherapy. *Br J Radiol*, 1996; 69: 457-68
93. Mould RF, Battermann JJ, Martinez AA, Speiser BL: *Brachytherapy – from Radium to Optimization*. Nucletron B.V., 1994
94. Nag S: *High Dose Rate Brachytherapy – a Textbook*. New York. Futura Publishing Company Inc. Armonk, 1994
95. Nag S: Brachytherapy for solid tumors in children. *Indian J Pediatr*, 1996; 63: 453-57
96. Nag S, Martinez-Monge R, Zhang H, Gupta N: Simplified non-looping functional loop technique for HDR brachytherapy. *Radiother Oncol*, 1998; 48: 339-41
97. Olivetto IA, Rose MA, Osteen RT i wsp: Late cosmetic outcome after conservative surgery and radiotherapy: analysis of causes of cosmetic failure. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17: 747-53
98. Papillon J, Montbarbon JF, Gerard JP i wsp: Interstitial curietherapy in the conservative treatment of anal and rectal cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989; 17: 1161-69
99. Peiffert D: Comment on pulsed dose rate (PDR) brachytherapy of anal carcinoma by Roed et al. *Radiother Oncol*, 1997; 44: 296-97
100. Peiffert D, Castelain B, Thomas L i wsp: Pulse dose rate brachytherapy in head and neck cancers. Feasibility study of a French cooperative group. *Radiother Oncol*, 2001; 58: 71-75
101. Peiffert D, Simon JM, Baillet F: [Brachytherapy in France in 1995. Final results of the national survey]. *Cancer Radiother*, 1998; 2: 304-9
102. Perez CA, Taylor ME, Halverson K i wsp: Brachytherapy or electron beam boost in conservation therapy of carcinoma of the breast: a nonrandomized comparison. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 34: 995-1007
103. Pernot M, Hoffstetter S, Peiffert D: Epidermoid carcinomas of the floor of mouth treated by exclusive irradiation: statistical study of a series of 207 cases. *Radiother Oncol*, 1995; 35: 177-85
104. Pernot M, Luporsi E, Hoffstetter S i wsp: Complications following definitive irradiation for cancers of the oral cavity and the oropharynx (in a series of 1134 patients). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 577-785
105. Pernot M, Malissard L, Aletti P i wsp: Iridium-192 brachytherapy in the management of 147 T2N0 oral tongue carcinomas treated with irradiation alone: comparison of two treatment techniques. *Radiother Oncol*, 1992; 23: 223-28
106. Pernot M, Malissard L, Taghian A i wsp: Velotonsillar squamous cell carcinoma: 277 cases treated by combined external irradiation and brachytherapy and results according to extension, localization and dose rate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 23: 715-22
107. Pernot M, Malissard L, Hoffstetter S i wsp: The study of tumoral radiobiological, and general health factors that influence results and complications in a series of 448 oral tongue carcinomas treated exclusively by irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1994; 29: 673-79
108. Pierquin B, Marinello G: *A Practical Manual of Brachytherapy*, Madison, Wisconsin. Medical Physics Publishing, 1996
109. "Pulsed Brachytherapy Workshop. A Review". *Current Oncology*, 1997; 4(Suppl.1)
110. Pizzi GB, Marchetti C: Brachytherapy with pulsed dosage. General considerations. Radiobiological considerations. First clinical experience in Mestre (Venice). *Radiol Med (Torino)*, 1997; 93: 260-66
111. Pomp J, Woudstra EC, Kampinga HH: Pulsed dose rate and low dose rate brachytherapy: Comparison of sparing effects in cells of a radio-sensitive and a radioresistant cell line. *Radiat Res*, 1999; 151: 449-53
112. Pop LA, van den Broek JF, Visser AG, van der Kogel AJ: Constraints in the use of repair half times and mathematical modelling for the clinical application of HDR and PDR treatment schedules as an alternative for LDR brachytherapy. *Radiother Oncol*, 1996; 38: 153-62
113. Pop LA, Millar WT, van den Plas M, Van der Kogel AJ: Radiation tolerance of rat spinal cord to pulsed dose ratio (PDR) brachytherapy: the impact of differences in temporal dose distribution. *Radiother Oncol*, 2000; 55: 301-11
114. Pop LA, Millar WT, Visser AG, van der Kogel AJ: Clinical implications of incomplete repair parameters for rat spinal cord: the feasibility of large doses per fraction in PDR and HDR brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 51: 215-26
115. Potter R, Knocke TH, Kovacs G i wsp: Brachytherapy in the combined modality treatment of pediatric malignancies. Principles and preliminary experience with treatment of soft tissue sarcoma (recurrence) and Ewing's sarcoma. *Klin Padiatr*, 1995; 207: 164-73
116. de Pree C, Popowski Y, Weber D i wsp: Feasibility and tolerance of pulsed dose rate interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 43: 971-76
117. Raaphorst GP, Ng CE, Smith D, Niedbala M: Evidence for adaptive response and implication in pulse-simulated low-dose-rate radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 48: 1139-44
118. Resch A, Fellner C, Mock U i wsp: Locally recurrent breast cancer: pulse dose rate brachytherapy for repeat irradiation following lumpectomy a second chance to preserve the breast. *Radiology*, 2002; 225: 713-18
119. Reynaert N, Verhaegen F, Thierens H: In-water calibration of PDR 192Ir brachytherapy sources with an NE2571 ionization chamber. *Phys Med Biol*, 1998; 43: 2095-107
120. Roed H, Engelholm SA, Svendsen LB i wsp: Pulsed dose rate (PDR) brachytherapy of anal carcinoma. *Radiother Oncol*, 1996; 41: 131-34
121. Rogers CL, Freil JH, Speiser BL: Pulsed low dose rate brachytherapy for uterine cervix carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1999; 43: 95-100
122. Scalliet P: Time available for repair: continuous and fractionated irradiations (abstract). *Proceedings of the 9th ESTRO Annual Congress 1990*, Montecatini
123. Scalliet P, Landuyt W, van der Schueren E: Effects of decreasing the dose ratio of irradiation on the mouse lip mucosa: comparison with fractionated irradiations. *Radiother Oncol*, 1987; 10: 39-47
124. Scalliet P, Landuyt W, van der Schueren E: Kinetics of repair: its influence in low dose rate irradiations. *Radiother Oncol*, 1988; 11: 249-51
125. Scalliet P, Landuyt W, van der Schueren E: Repair kinetics as a determining factor for late tolerance of central nervous system to low dose rate irradiation. *Radiother Oncol*, 1989; 14: 345-53
126. Schmid A, Lohnert M, Papachrysanthou A i wsp: [Fractionated, interstitial postoperative HDR/PDR-brachytherapy with intraoperatively placed probes-initial experiences with a new radiotherapy modality in treatment of recurrent or non-resectable colorectal carcinomas]. *Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd*, 1998; 115: 1383-85
127. Serkies K, Badzio A, Sawicki T i wsp: PDR brachytherapy: a report on one-year clinical experience at the Medical University of Gdańsk. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2001; 3: 135-40
128. Sethi T, Ash DJ, Flynn A, Workman G: Replacement of hairpin and loop implants by optimized straight line sources. *Radiother Oncol*, 1996; 39: 117-21
129. Sethi T, Dixon B, Flynn A, Ash DV: Continuous, pulsed or single acute irradiation of a transplanted rodent tumour model. *Radiother Oncol*, 1997; 43: 203-9
130. Sethi T, Dixon B, Flynn A, Ash D: Comparison of continuous LDR & pulsed HDR irradiation in a rodent tumour model. *Proceedings of the 8th International Brachytherapy Conference*, Nice, France, 1995: 207
131. Skowronek J, Adamska K, Suwalska M, Zwierzchowski G: Palliative HDR brachytherapy in treatment of advanced esophageal cancer. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2000; 4: 111-19
132. Skowronek J, Adamska K, Zwierzchowski G, Liebert W: Pulsed Dose Rate and High Dose Rate Brachytherapy in treatment of malignant glioma recurrences – preliminary assessment. *Sectio D (Medicina) Annales UMCS 2001, VIII Supplement*, 189-98
133. Skowronek J, Adamska K, Zwierzchowski G i wsp: Leczenie skojarzone (brachyterapia HDR oraz teleterapia) zaawansowanego raka oskrzeli. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2001; 2: 99-105
134. Skowronek J, Adamska K, Zwierzchowski G i wsp: High Dose Rate brachytherapy in the management of advanced lung cancer – comparison of different doses. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2002; 7: 109-15
135. Skowronek J, Piotrowski T: Brachyterapia nowotworów metodą Pulsed Dose Rate – opis metody oraz przegląd wskazań do leczenia. *Przeg Lek*, 2002; 59: 31-36
136. Skowronek J, Piotrowski T, Zwierzchowski G: PDR brachytherapy – describing of a method and a review of clinical applications. *Rep Pract Oncol Radiother*, 2001; 4: 197-202
137. Sminia P, Hartmann KA, Schneider CJ i wsp: Radiosensitizing effect of carbogen breathing during pulsed irradiation of the rat RIH tumor. *Acta Oncol*, 2001; 40: 870-74

138. Sminia P, Schneider CJ: From continuous low dose rate brachytherapy to pulsed brachytherapy. *Exp Strahlenther Klin Strahlenbiol*, 1996; 5: 146–47
139. Sminia P, Schneider ChJ, Koedooder K i wsp: Pulse frequency in pulsed brachytherapy based on tissue repair kinetics. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1998; 41: 139–50
140. Sminia P, Schneider ChJ, van Tienhoven G i wsp: Office hours pulsed brachytherapy boost in breast cancer. *Radioth Oncol*, 2001; 59: 273–80
141. Speiser BL, Mould RF: *Brachytherapy for the 21st Century*, Nucletron B.V.; 1999
142. Steel Gordon G: *Basic Clinical Radiobiology*. Edward Arnold London, 1993; 72–79
143. Stitt JA, Fowler JF, Thomadsen BR i wsp: High dose rate intracavitary brachytherapy for carcinoma of the cervix: The Madison system: system: I. Clinical and radiobiological considerations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1992; 24: 335–48
144. Strnad V, Lotter M, Grabenbauer G, Sauer R: Early results of pulsed-dose-rate interstitial brachytherapy for head and neck malignancies after limited surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2000; 46: 27–30
145. Swift PS, Purser P, Roberts LW i wsp: Pulsed low dose rate brachytherapy for pelvic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 811–17
146. Terlikiewicz J, Makarewicz R: Brachyterapia w leczeniu raka przelyku. *Współ Onkol*, 1998; 9: 258–63
147. Thames HD: An “incomplete-repair” model for survival after fractionated and continuous irradiations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1985; 47: 319–39
148. Thames HD, Bentzen SM, Turesson I i wsp: Time factors in radiotherapy: a review of human data. *Radioth Oncol*, 1990; 19: 219–35
149. Thames HD, Hendry JH: *Fractionation in Radiotherapy*. Taylor and Francis, London, 1987
150. Turesson I: Radiobiological aspects of continuous low-dose-rate irradiation and fractionated high dose rate irradiation. *Radiother Oncol*, 1990; 19: 1–16
151. Turesson I, Thames HD: Repair capacity and kinetics of human skin during fractionated radiotherapy: erythema, desquamation and telangiectasia after 3-year and 5-year follow-up. *Radiother Oncol*, 1989; 15: 169–88
152. Van den Aardweg GJM, Hopewell JW, Guttenberger R: The kinetics of repair of sublethal radiation-induced damage in pig skin: studies with multiple interfraction intervals. *Radiat Res*, 1996; 145: 586–94
153. Van Hinsberg M: Biological equivalence of stepping source versus wire source dosage according to the LQ model. *Radiother Oncol*, 1998; 46: 333–34
154. Veninga T, Visser AG, van den Berg AP i wsp: Equivalence of hyperfractionated and continuous brachytherapy in a rat tumor model and remarkable effectiveness when preceded by external irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2001; 49: 1351–60
155. Visser AG, van den Aardweg GJM, Levendag PC: Pulsed dose rate and fractionated high dose rate brachytherapy: choice of brachytherapy schedules to replace low dose rate treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996; 34: 497–505
156. White JR, Armour EP, Armin AR i wsp: Reproducible rat model for comparing late rectal toxicity from different brachytherapy techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1997; 37: 1155–61
157. Williamson JF, Li Z: Monte Carlo aided dosimetry of the microselectron pulsed and high dose-rate 192Ir sources. *Med Phys*, 1995; 22: 809–19
158. Wronczewska A, Kabacińska R, Zuchora A i wsp: Wpływ optymalizacji geometrycznej na wybrane parametry rozkładu dawki na przykładzie brachyterapii u chorych na raka gruczołu piersiowego. *Rep Pract Oncol Radioth*, 2001; 3: 127–34
159. Zimmermann JS, Blume J, Zimmermann P i wsp: [Spiral computed tomography for treatment planning and quality assurance in radiotherapy]. *Strahlenther Onkol*, 1996; 172: 218–24

Załącznik nr 1a. Charakterystyka kliniczna chorych na nowotwór głowy i szyi (n=16).

Lp.	Wiek	Płeć	Umiejscowienie	Zaawansowanie kliniczne, opis guza	Rozpoznanie histopatologiczne (rak)	Dotychczasowe leczenie, rok, dawka w Gy	Wskazania do leczenia PDR	Kontrola miejscowa
1	62	m	warga dolna, przerzuty do węzłów chłonnych szyi	guz na szyi 2×1 cm	płaskonabłonkowy G2	chirurgiczne (1999)	przerzut – szyja	CR
2	69	m	warga dolna	guz 2×1 cm	płaskonabłonkowy G2	chirurgiczne (1996)	wznowa	PR
3	39	m	nosogardło	guz 1 cm	lity G3	EBRT (1999) – 60, chemioterapia	wznowa	PR
4	47	m	nosogardło, zatoka klinowa	T2N0M0	płaskonabłonkowy G3	EBRT (2001) – 64	„boost”	CR
5	57	k	nasada języka, dno jamy ustnej	guz 3×2 cm	płaskonabłonkowy G2	chirurgiczne, EBRT (2001) – 66	wznowa	NR
6	65	k	nasada języka	T2N0M0	płaskonabłonkowy G1	EBRT – (2002) 66	„boost”	CR
7	57	m	język, dno jamy ustnej	T4N2M0	płaskonabłonkowy G1		guz nieoperacyjny	PR
8	65	m	język, dno jamy ustnej	guz 4×3cm	płaskonabłonkowy G3	chirurgiczne (2001)	wznowa	NR
9	62	k	ślinianka podżuchwowa lewa	guz 3×1 cm	lity częściowo gruczolakowaty G3	chirurgiczne, EBRT (2001) – 66	wznowa	NR
10	52	m	gardło dolne	guz na szyi 2×1,5 cm	płaskonabłonkowy G2	EBRT (2000) – 70, chemioterapia	wznowa – szyja	PR
11	63	k	gardło środkowe (migdałek, nasada języka)	guz 2×2 cm	płaskonabłonkowy G2	chirurgiczne, EBRT (1996) – 64	wznowa	PR
12	72	k	krtań	guz na szyi, 2×2cm	płaskonabłonkowy G2	laryngectomia, EBRT (2000) – 64	wznowa – szyja	PR
13	54	m	gardło środkowe (migdałek, nasada języka)	guz na szyi 2×1,5 cm	płaskonabłonkowy G2	chirurgiczne, EBRT (2002) – 60	wznowa – szyja	PR
14	48	m	nasada języka	guz na szyi 4×2 cm	płaskonabłonkowy G2	chirurgiczne (2000)	wznowa – szyja	PR
15	52	m	dno jamy ustnej, język	guz na szyi 3×2 cm	płaskonabłonkowy G1	chirurgiczne (2001), EBRT – 66	wznowa – szyja	PR
16	50	m	migdałek podniebienny	guz 3×2 cm	płaskonabłonkowy G2	operacja Crile’a, tracheotomia (2002)	wznowa	PR

Załącznik nr 1b. Charakterystyka kliniczna chorych na nowotwór OUN (n=23).

Lp.	Wiek	Płeć	Umiejscowienie guza	Zaawansowanie kliniczne, opis guza (średnie wymiary)	Rozpoznanie histopatologiczne, stopień złośliwości guza	Dotychczasowe leczenie, rok, dawka w Gy	Wskazania do leczenia PDR	Kontrola miejscowa
1	68	m	ciało modzelowate, obszar centralny	przerzut raka nerki, guz 3×2 cm	carcinoma clarcollularae	nerka (1986) – operacyjnie, przerzut do nadnercza (1992) – operacyjnie	przerzut nieoperacyjny	NR
2	54	k	płat ciemieniowy lewy	guz 3×2 cm	glioma malignom III/IV	chirurgiczne, EBRT (2000) – 60	wznowa po op	CR
3	59	m	płat potyliczny prawy	guz 5×4 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT (1999) – 60, chirurgiczne (2000)	druga wznowa po op	NR
4	54	k	płat ciemieniowy prawy	guz 3×2 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT(1999)60, chirurgiczne (2000)	druga wznowa po op	PR
5	53	k	płat skroniowo -ciemieniowy prawy	guz 4×2 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT(2000) 60, chirurgiczne (2001)	druga wznowa po op	PR
6	50	k	płat czołowo -skroniowy prawy	guz 3×2 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT (2000) – 41,6, chirurgiczne (2000)	druga wznowa po op	PR
7	49	k	płat czołowy lewy	guz 3×2 cm	astrocytoma gemistocyticum II	EBRT (1999) – 30, chemioterapia, wznowa (2000), chirurgicznie, teleterapia – 50	wznowa po op	NR
8	56	k	płat skroniowy lewy	guz 3×3 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT (1999) – 42	wznowa	PR
9	42	m	płat czołowy prawy	guz 5×4 cm	mieszany: oligo-astrocytoma II	chirurgiczne, EBRT (1996) – 60, chirurgiczne (1999)	druga wznowa po op	CR
10	57	k	płat skroniowo -ciemieniowy lewy	guz 2×1 cm	astrocytoma anaplasticum III	chirurgiczne, EBRT (2001) – 40	wznowa po op	PR
11	59	k	płat skroniowo -ciemieniowy prawy	guz 3×2 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT (1999) – 60	wznowa po op	NR
12	38	m	płat czołowo -ciemieniowo -skroniowy prawy	guz 5 cm	astrocytoma gemistocyticum II	chirurgiczne, EBRT (1998) – 56	wznowa po op	CR
13	61	m	płat ciemieniowy prawy	guz 3×1 cm	mieszany: oligo-astrocytoma II	chirurgiczne, EBRT (1997) – 60	wznowa po op	PR
14	48	m	płat czołowy prawy	guz 5 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT (2000) – 60	wznowa po op	NR
15	63	k	płat czołowy prawy	guz 4×2 cm, guz 2,5×2,6 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT (2001) – 54	wznowa po op	brak danych

16	36	m	płat czołowo-ciemieniowy prawy	guz 1,7×2 cm	mieszany: oligo-astrocytoma II stopień	chirurgiczne, EBRT (1998) – 60	wznowa po op	brak danych
17	22	m	płat ciemieniowo - potyliczny lewy	guz 3×2 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT (1999) – 60	wznowa po op	PR
18	52	k	płat skroniowy lewy	guz 4×3 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT (1999) – 18	wznowa	PR
19	28	k	płat czołowo-ciemieniowy lewy	guz 3×3 cm	oligo-astrocytoma III	chirurgiczne, EBRT (1998) – 54	wznowa po op	PR
20	30	k	płat skroniowy lewy	guz 4×3 cm	astrocytoma anaplasticum III	chirurgiczne, EBRT (2000) – 60	wznowa po op	PR
21	55	m	płat ciemieniowy prawy	guz 4cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT (1999) – 60	wznowa po op	brak danych
22	46	m	przedni dół czaszki	naciek podstawy czaszki, oczodołu prawego, zatoki czołowej, guz 4×5 cm	guz pochodzenia mezenchymalnego IV st. WHO	chirurgiczne (2000,2001), EBRT – 20	wznowa po op	brak danych
23	52	m	płat czołowo-ciemieniowo- skroniowy lewy	guz 3×2 cm	glioblastoma IV	chirurgiczne, EBRT (1999) – 42, wznowa, chirurgicznie, HDR – 16	druga wznowa po op	PR

Wznowa po op – wznowa po częściowym usunięciu guza z implantacją cewników do brachyterapii.

Załącznik nr 1c. Charakterystyka kliniczna chorych na nowotwór gruczołu piersiowego (n=12).

Lp.	Wiek	Umiejscowienie	Zaawansowanie kliniczne, opis guza	Rozpoznanie histopatologiczne (rak)	Dotychczasowe leczenie, dawka EBRT w Gy	Wskazania do leczenia PDR	Kontrola miejscowa
1	62	piers prawa	T1bN0	przewodowy inwazyjny G3	kwadrantektomia, EBRT – 50, chctch CMF	„boost”	CR
2	46	piers prawa	T1N1	przewodowy inwazyjny G2	kwadrantektomia, EBRT – 50, chctch CMF	„boost”	CR
3	30	piers lewa	T1cN0	przewodowy częściowo zrazikowy, inwazyjny G2	kwadrantektomia, EBRT – 50, chctch CMF	„boost”	CR
4	38	piers lewa	T1cN0	przewodowy inwazyjny G2	kwadrantektomia, EBRT – 50, chctch CMF	„boost”	CR
5	55	piers prawa	T1cN0	przewodowy inwazyjny G3	tumorectomia, EBRT – 50, chctch CMF	„boost”	CR
6	51	piers prawa	T2N0	przewodowy inwazyjny G3	tumorectomia, EBRT – 50, chctch CMF	„boost”	CR
7	53	piers lewa	T1bN1	przewodowy inwazyjny G2	tumorectomia, EBRT – 50, chctch CMF	„boost”	CR
8	56	piers lewa	T1bN0	przewodowy inwazyjny G2	tumorectomia, EBRT – 50	„boost”	CR
9	51	piers lewa	guz 3×2 cm w piersi lewej	przewodowy inwazyjny G3	1996 – tumorectomia, EBRT – 50, chctch CMF	wznowa	CR
10	50	piers prawa	T1N0	przewodowy inwazyjny G2	tumorectomia, EBRT – 50	„boost”	CR
11	55	piers lewa	T1cN1	przewodowy częściowo zrazikowy, inwazyjny G2	kwadrantektomia, EBRT – 50, chctch CMF	„boost”	CR
12	51	piers prawa	T1N0	przewodowy inwazyjny G2	tumorectomia, EBRT – 50	„boost”	CR

Załącznik nr 1d. Charakterystyka kliniczna chorych na pozostałe nowotwory (n=6).

Lp.	Wiek	Płeć	Umiejscowienie	Zaawansowanie kliniczne, opis guza	Rozpoznanie histopatologiczne	Dotychczasowe leczenie	Wskazania do leczenia PDR	Kontrola miejscowa
1	85	m	pęcherz moczowy	nasada penisa – guz 3 cm	rak z komórek przejściowych	chemioterapia MVAC	przerzut	PR
2	58	m	przerzuty do pachwiny lewej loco ignota	guz 4×3 cm	rak lity G2	chirurgiczne – nie radykalne	przerzut, uzupełnienie zabiegu	CR
3	60	k	pośladek prawy	guz 5×3 cm	mięsak gładkokomórkowy G3	chirurgiczne – nie radykalne	uzupełnienie zabiegu	PR
4	51	m	udo lewe	guz 7×3 cm	tłuszczakomięsak różnicowany G3	chirurgiczne – nie radykalne	uzupełnienie zabiegu	PR
5	51	m	odbytnica	guz 5×5 cm	gruczolakorak brodawczakowaty częściowo cewkowaty	chirurgiczne – nie radykalne	druga wznowa, uzupełnienie zabiegu	CR
6	58	m	penis, mnogie przerzuty do węzłów chłonnych	guz 3 cm	rak płaskonabłonkowy	EBRT – węzły chłonne	guz pierwotny	PR

loco ignota – nieznanne ognisko pierwotne.

Załącznik nr 2. Opis planu leczenia. Oznaczenia: PC – punkt referencyjny; 1/, 2/, 3/ - kolejne fazy leczenia.

Nr pacjenta	Rodzaj aplikatora	Dawka impulsu [Gy]	Dawka całkowita [Gy]	Przerwa między fazami [dni]	PC [cm]	Długość aktywna [cm]	Z czas impulsu [s]	Aktywność źródła [Ci]	Całkowity czas leczenia [min]
Chorzy na nowotwór głowy i szyi									
1	2 × igła 120	1,0	1/24; 2/24	7	1,5	1,5	1/959; 2/1064	1/0.27; 2/0.26	1/1396; 2/1397
2	igła 140	1,0	1/25; 2/25	7	1,0	1/3,5 2/3,0	1/207.2; 2/202.8	1/0.84; 2/0.79	1/1443; 2/1443
3	French 5	0,8	1/15.2; 2/15.2	9	1,0	1,5	1/ 821.9; 2/630.9	1/0.20; 2/0.19	1/1093; 2/1091
4	French 5	0,8	16		1,0	1,5	343.2	0.26	1146
5	2 × śródtkankowy	0,8	1/20; 2/20	6	2,0	5,0	1/1651.0; 2/1746.3	1/0.39; 2/0.37	1/1468; 2/1469
6	śródtkankowy	0,5	10.0		1,5	2,0	193.9	0.54	1143
7	3 × śródtkankowy	0,8	1/20; 2/20	7	2,0	2,5	1/369.9; 2/394.2	1/0.89; 2/0.84	1/1446; 2/1447
8	3 × śródtkankowy	0,8	1/20; 2/20; 3/20	7	2,0	4,0	1/368.7; 2/369.6; 3/384.0	1/0.88; 2/0.82; 3/0.79	1/1446; 2/1446; 3/1446
9	igła 120	0,8	1/19.2; 2/19.2	7	2,0	3,0	1/885.6; 2/945.6	1/0.36; 2/0.34	1/1395; 2/1396
10	śródtkankowy	0,8	20		2,0	3,5	308.6	0.68	1445
11	2 × śródtkankowy	0,8	20		2,0	3,0	468.0	0.5	1448
12	2 × śródtkankowy	0,8	1/20; 2/20	7	1,5	2,5	1/332.2; 2/349.8	1/0.86; 2/0.82	1/1445; 2/1446
13	2 × śródtkankowy	0,8	1/20; 2/20	6	1,5	3,0	1/515.3; 2/544.9	1/0.63; 2/0.59	1/1449; 2/1449
14	2 × śródtkankowy	1,0	20		1,5	1,5	359.4	0.82	1146
15	2 × śródtkankowy	1,0	25.0		1,5	3,0	536.7	0.86	1450
16	śródtkankowy	0,8	1/20; 2/20	7	2,0	3,5	1/558.6; 2/593.6	1/0.59; 2/0.55	1/1450; 2/1450
Chorzy na nowotwór OUN									
17	French 5	0,8	24		2,0	1,5	199.5	0.71	1743
18	French 5	1,0	24		2,0	2	564	0.6	1390
19	French 5	1,0	1/24 2/26	5	2,0	3	1/644.2; 2/651.6	1/0.58; 2/0.56	1/1391; 2/1511
20	French 5	0,8	1/19.2; 2/19.2	5	2,5	3	1/766.8; 2/801.6	1/0.56; 2/0.54	1/1393; 2/1394

21	French 5	0,8	1/19.2; 2/19.2	6	2,5	3	1/818.4; 2/865.2	1/0.53; 2/0.50	1/1394; 2/1395
22	French 5	0,8	1/19.2; 2/19.2	5	2,5	3	1/893.1; 2/936.0	1/0.49; 2/0.47	1/1395; 2/1396
23	French 5	0,8	1/19.2; 2/19.2	7	2,0	2,5	1/854; 2/908	1/0.35; 2/0.33	1/1394; 2/1395
24	French 5	0,80	1/19.2; 2/17.6	7	2,0	2,5	1/1067.7; 2/1134.8	1/0.28; 2/0.26	1/1397; 2/1399
25	French 5	0,8	1/20; 2/20	4	2,0	4	1/1632; 2/1686.4	1/0.22; 2/0.21	1/1467; 2/1468
26	French 5	0,8	20		2,0	3,5	284.6	1.14	1445
27	French 5	0,8	19.2		1,5	2	164.5	0.91	1383
28	French 5	1,0	1/25; 2/25	5	2,0	3	1/461.0; 2/473.4	1/0.82; 2/0.80	1/1448; 2/1448
29	French 5	0,8	1/20; 2/20	4	2,0	2	1/454.4; 2/473.6	1/0.63; 2/0.60	1/1448; 2/1448
30	French 5	0,8	20		2,0	2	423.4	0.81	1447
31	French 5	0,85	1/20.4; 2/20.4	5	2,0	2,0	1/312.8; 2/323.1	1/0.98; 2/0.95	1/1445; 2/1445
32	French 5	0,85	1/20.4; 2/20.4	6	2,0	1,5	1/292.5; 2/306.5	1/0.97; 2/0.92	1/1445; 2/1445
33	French 5	0,8	1/20.0; 2/20.0	5	2,0	3,0	1/878.4; 2/916.3	1/0.36; 2/0.34	1/1454; 2/1456
34	śródkankowy	0,8	1/20; 2/20	6	2,0	4,0	1/622.2; 2/649.4	1/0.59; 2/0.56	1/1450; 2/1451
35	śródkankowy	0,8	1/20; 2/20	5	2,0	3,0	1/579.8; 2/605.8	1/0.57; 2/0.54	1/1450; 2/1450
36	śródkankowy	1,0	1/20; 2/20	5	2,0	5,0	1/575.4; 2/596.4	1/0.87; 2/0.85	1/1151; 2/1153
37	French 5	1,0	25		2,0	2,0	482.4	0.75	1448
38	śródkankowy	0,8	20.0		2,0	4,0	675.0	0.52	1451
39	French 5	0,8	1/20; 2/20	6	2,0	4,0	1/289.4; 2/300.4	1/1.13; 2/1.09	1/1445; 2/1445
Chorzy na nowotwór gruczołu piersiowego									
40	6 × igła 200	0,5	10.0		1,0	4	423.0	0.76	1147
41	3 × igła 200	1,0	10.0		1,0	4,0	483.4	0.53	548
42	3 × igła 200	1,0	10.0		1,0	3,0	323.4	0.81	547
43	3 × igła 200	1,0	10.0		1,0	3,0	290.6	0.80	545
44	3 × igła 200	0,625	10.0		1,0	3,0	239.5	0.62	904
45	3 × igła 200	1,0	10		1,0	4,0	369.0	0.62	558

46	3 × igła 200	1,0	10	1,0	4,0	415.2	0.61	547	
47	3 × igła 200	1,0	10	1,0	4,0	628.1	0.51	550	
48	6 × igła 200	0,9	1/20.7; 2/20.7	1,0	4,5	1/817.8; 2/1384.0	1/0.19; 2/0.18	1/1334; 2/1343	
49	7 × igła 200	0,5	10.0	2,0	1,5	210.0	1.67	1143	
50	5 × igła 200	0,5	10.0	1,0	3,5	222.0	0.75	1143	
51	6 × igła 200	1,0	10.0	1,0	5,0	748.8	0.53	553	
Chorzy na pozostałe nowotwory									
52	2 × igła 80	0,8	1/20.0; 2/20.0	1,0	1,0	1/236.9; 2/190.0	1/0.55; 2/1.05	1/1444; 2/1443	
53	French 5	0,8	1/20.0; 2/20.0	1,0	7,0	1/197.6; 2/211.4	1/1.10; 2/1.03	1/1443; 2/1444	
54	2 × śródtkankowy	0,8	1/20.0; 2/20.0	1,0	5,0	1/376.4; 2/458.2	1/0.63; 2/0.61	1/1446; 2/1148	
55	2 × śródtkankowy	0,8	1/20.0; 2/20.0	1,0	10,0	1/2082.8; 2/2164.8	1/0.63; 2/0.61	1/1475; 2/1476	
56	2 × śródtkankowy	1,0	1/25.0; 2/25.0	1,5	3,0	1/719.3; 2/750.4	1/0.57; 2/0.54	1/1452; 2/1453	
57	igła 120	1,0	24.0	1,0	1,5	187.5	0.59	1383	

Załącznik nr 3. Porównanie średnich dawek całkowitych i dawek impulsu w punktach krytycznych przed i po optymalizacji punktowej w grupie chorych u których zastosowano brachyterapię PDR. Dawki impulsu znormalizowano do dawki w punkcie referencyjnym. Oznaczono odpowiednio: dawki całkowite i dawki impulsu przed optymalizacją: $D_{PDR,K}^S$ $d_{PDR,K}^{S,N}$ i po optymalizacji punktowej $D_{PDR,KP}^S$ $d_{PDR,KP}^{S,N}$. Średnie różnice dawek w brachyterapii PDR przed i po optymalizacji punktowej zdefiniowano jako $\Delta d_{PDR,K-KP}^{S,N} = d_{PDR,K}^{S,N} - d_{PDR,KP}^{S,N}$. Analizie poddano grupy liczące, co najmniej 8 pacjentów.

Punkty krytyczne	Dawki całkowite				Dawki impulsu				N	Wilcoxon p
	$D_{PDR,K}^S$	$D_{PDR,KP}^S$	$d_{PDR,K}^{S,N}$	SD	$d_{PDR,KP}^{S,N}$	SD	$\Delta d_{PDR,K-KP}^{S,N}$	SD		
	Gy				[%]					
Skóra 1	5,81	7,14	44,3	27,7	54,5	38,0	-10,2	16,7	12	0,002
Skóra 2	8,53	9,32	61,8	58,6	70,1	74,1	-7,5	20,6	12	0,308
Skóra 3	4,54	4,80	30,9	22,7	33,6	24,6	-2,7	4,4	12	0,023
Strop nosogardła	3,08	3,30	15,2	11,5	16,3	13,2	-1,1	2,1	9	0,069
Płuco 1	2,24	2,61	22,4	16,7	26,1	18,8	-3,7	3,9	8	0,012
Płuco 2	2,90	3,46	29,0	24,3	34,6	30,7	-5,6	8,1	8	0,012
Płuco 3	2,13	2,52	21,3	15,8	25,1	19,6	-3,8	4,9	8	0,012
Opony 1	6,48	6,78	32,0	19,8	33,6	20,6	-1,5	1,8	18	<0,001
Opony 2	8,21	8,69	40,6	27,6	42,9	28,9	-2,4	2,7	18	<0,001
Opony 3	8,36	8,84	41,2	27,1	43,6	28,3	-2,4	2,9	18	<0,001
Opony 4	7,37	7,72	36,3	22,3	38,1	23,2	-1,7	2,6	18	<0,001
Opony 5	6,0	6,17	29,6	16,7	30,5	17,5	-0,9	2,4	18	0,003
Mózg	3,27	3,43	17,8	18,7	18,5	18,9	-0,7	1,0	15	0,009
Oczodół	2,87	2,96	14,6	13,5	15,0	13,1	-0,5	1,2	24	0,004
Rdzeń kręgowy	2,79	2,95	14,5	9,8	15,3	10,0	-0,8	0,7	15	<0,001
Ucho zewn.	3,00	3,20	6,5	5,1	6,9	5,4	-0,4	0,6	24	<0,001
Żuchwa zewn.	11,34	11,86	58,1	53,2	60,6	52,5	-2,5	11,5	15	0,099
Żuchwa wewn.	12,09	11,80	63,9	59,5	62,3	51,7	1,7	11,9	15	0,3

Załącznik nr 4. Porównanie średnich dawek całkowitych i dawek impulsu po normalizacji w punktach krytycznych przed optymalizacją i po optymalizacji objętościowej w grupie chorych u których zastosowano PDR. Dawki impulsu znormalizowano do dawki w punkcie referencyjnym. Oznaczono odpowiednio: dawki całkowite i dawki impulsu przed optymalizacją: $D_{PDR,K}^S$ $d_{PDR,K}^{S,N}$ i po optymalizacji objętościowej $D_{PDR,KV}^S$ $d_{PDR,KV}^{S,N}$. Średnie różnice dawek w brachyterapii PDR przed i po optymalizacji objętościowej zdefiniowano jako $\Delta d_{PDR,K-KV}^{S,N} = d_{PDR,K}^{S,N} - d_{PDR,KV}^{S,N}$ (test Wilcoxon). Analizie poddano grupy liczące, co najmniej 8 pacjentów. Oznaczono: b.o. – brak obliczeń.

Punkty krytyczne	Dawki całkowite				Dawki impulsu				N	Wilcoxon p
	$D_{PDR,K}^S$	$D_{PDR,KV}^S$	$d_{PDR,K}^{S,N}$	SD	$d_{PDR,KV}^{S,N}$	SD	$\Delta d_{PDR,K-KV}^{S,N}$	SD		
	Gy				[%]					
Skóra 1	4,57	5,30	44,3	27,7	53,0	40,02	-7,3	10,3	8	0.001
Skóra 2	5,75	7,82	61,8	58,6	78,2	99,7	-34,0	58,9	8	0.087
Skóra 3	2,47	2,85	30,9	22,7	28,5	25,4	-3,9	4,9	8	<0.001
Płuco 1	2,24	2,55	22,4	16,7	25,5	18,4	-3,0	3,1	8	0.005
Płuco 2	2,90	3,39	29,0	24,3	33,9	29,9	-4,9	7,2	8	<0.001
Płuco 3	2,13	2,40	21,3	15,8	24,7	19,2	-3,4	4,4	8	0.021
Mózg	3,20	3,17	17,8	18,7	15,9	6,6	b.o.		3	b.o.
Oczodół	1,70	1,88	14,9	13,5	9,4	5,1	b.o.		3	b.o.
Rdzeń kręgowy	3,26	3,33	14,5	9,8	16,7	11,1	b.o.		3	b.o.
Żuchwa zewn.	7,08	7,24	58,1	53,2	36,2	19,8	b.o.		3	b.o.
Żuchwa wewn.	16,89	16,71	63,9	59,5	83,6	83,5	b.o.		3	b.o.

Załącznik nr 5. Dawki całkowite $D_{k}^{5,N}$ w punktach krytycznych przed optymalizacją. Oznaczono: SD – odchylenia standardowe, PDR – brachyterapia PDR; HDR4, HDR6, HDR8, HDR10 – odpowiednio brachyterapia HDR frakcjonowana raz dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy; 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana dwa razy dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy. W obliczeniach statystycznych uwzględniono grupy liczące co najmniej 8 pacjentów; b.ob. – brak obliczeń.

Punkty	PDR		HDR4		HDR6		HDR8		HDR10		2HDR4		2HDR6		2HDR8		2HDR10		ANOVA (p)	
	N	$D_{k}^{5,N}$	SD	$D_{k}^{5,N}$	SD	$D_{k}^{5,N}$	SD	$D_{k}^{5,N}$	SD	$D_{k}^{5,N}$	SD	$D_{k}^{5,N}$	SD	$D_{k}^{5,N}$	SD	$D_{k}^{5,N}$	SD	$D_{k}^{5,N}$		SD
Żuchwa zewn.	15	58,1	53,2	53,2	63,7	41,4	49,5	33,9	40,5	28,7	34,3	51,3	61,4	39,6	47,4	32,3	38,7	27,3	32,6	<0,05
Żuchwa wewn.	15	63,9	59,5	62,5	77,3	48,6	60,1	39,8	49,2	33,7	41,6	60,2	74,5	46,6	57,6	37,9	46,9	32,0	39,6	<0,05
Ucho zewn.	15	6,5	5,1	3,1	2,7	2,4	2,1	2,0	1,7	1,7	1,5	3,0	2,6	2,3	2,0	1,9	1,7	1,6	1,4	<0,05
Rdzeń kręgowy	15	14,5	9,8	7,6	6,2	5,9	4,8	4,9	4,0	4,1	3,4	7,4	6,0	5,7	4,6	4,6	3,8	3,9	3,2	<0,05
Oczodół	24	14,6	13,5	8,0	9,7	6,2	7,6	5,1	6,2	4,3	5,2	7,7	9,4	6,0	7,2	4,9	5,9	4,1	5,0	<0,05
Mózg	15	17,8	18,7	10,8	13,6	8,4	10,6	6,9	8,7	5,8	7,3	10,4	13,1	8,0	10,1	6,5	8,3	5,5	7,0	<0,05
Opony 1	18	32,0	19,8	20,1	16,5	15,6	12,8	12,8	10,5	10,8	8,9	19,4	15,9	15,0	12,3	12,2	10,0	10,3	8,4	<0,05
Opony 2	18	40,6	27,6	28,3	25,7	22,0	20,0	18,0	16,4	15,2	13,9	27,2	24,8	21,0	19,2	17,2	15,6	14,5	13,2	<0,05
Opony 3	18	41,2	27,1	28,7	24,3	22,4	18,9	18,3	15,5	15,5	13,1	27,7	23,4	21,4	18,1	17,4	14,7	14,7	12,4	<0,05
Opony 4	18	36,3	22,3	23,9	18,3	18,6	14,2	15,2	11,6	12,9	9,8	23,0	17,6	17,8	13,6	14,5	11,1	12,2	9,4	<0,05
Opony 5	18	29,6	16,7	18,0	11,9	14,0	9,2	11,4	7,6	9,7	6,4	17,3	11,4	13,4	8,8	10,9	7,2	9,2	6,1	<0,05
Siodło tureckie	9	46,9	64,3	46,8	83,8	36,4	65,2	29,8	53,4	25,2	45,1	80,8	34,8	62,4	28,4	50,9	24,0	42,9	42,9	<0,05
Skrzyżowanie wzrokowe	9	30,1	23,0	19,2	18,2	15,0	14,2	12,2	11,6	10,4	9,8	18,5	17,5	14,3	13,6	11,7	11,0	9,9	9,3	<0,05
Ucho zewnętrzne	9	29,5	27,6	19,6	21,4	15,3	16,6	12,5	13,6	10,6	11,5	18,9	20,6	14,6	15,9	11,9	13,0	10,1	10,9	<0,05
Strop nosogardła	9	15,2	11,5	8,1	6,8	6,3	5,3	5,2	4,4	4,4	3,7	7,8	6,6	6,0	5,1	4,9	4,2	4,2	3,5	<0,05
Płuco 1	8	22,4	16,7	11,1	8,9	8,6	6,9	7,1	5,6	6,0	4,8	10,7	8,5	8,3	6,6	6,7	5,4	5,7	4,5	<0,05
Płuco 2	8	29,0	24,3	15,1	13,9	11,8	10,8	9,6	8,8	8,1	7,5	14,6	13,3	11,3	10,3	9,2	8,4	7,7	7,1	<0,05
Płuco 3	8	21,3	15,8	10,5	8,3	8,2	6,5	6,7	5,3	5,6	4,5	10,1	8,0	7,8	6,2	6,4	5,1	5,4	4,3	<0,05
Skóra 1	12	44,3	27,7	25,9	17,2	20,2	13,4	16,5	11,0	14,0	9,3	25,0	16,6	19,3	12,8	15,7	10,5	13,3	8,8	<0,05
Skóra 2	12	61,8	58,6	46,7	54,3	36,3	42,2	29,7	34,5	25,1	29,2	45,0	52,3	34,8	40,4	28,3	32,9	23,9	27,8	<0,05
Skóra 3	12	30,9	22,7	18,1	16,1	14,1	12,5	11,5	10,3	9,7	8,7	17,4	15,5	13,5	12,0	11,0	9,8	9,3	8,3	<0,05

[%]

spojenie łonowe	2	5,6	2,6	2,0	1,7	1,4	2,5	2,0	1,6	1,3	b.ob.									
Najgęstsze	1	8,7	4,1	3,2	2,6	2,2	3,9	3,0	2,5	2,1	b.ob.									
guz kulszowy	1	5,6	2,6	2,0	1,6	1,4	2,5	1,9	1,6	1,3	b.ob.									
kość 1	3	43,9	65,1	40,8	65,6	31,7	51,0	25,9	41,7	21,9	35,3	39,3	63,2	30,4	48,9	24,7	39,8	20,9	33,6	b.ob.
kość 2	3	74,0	113,8	96,8	161,0	75,3	125,2	61,6	102,4	52,1	86,7	93,2	155,0	72,1	119,9	58,7	97,7	49,6	82,4	b.ob.
kość 3	3	35,1	47,0	27,5	41,2	21,4	32,0	17,5	26,2	14,8	22,2	26,5	39,7	20,5	30,7	16,7	25,0	14,1	21,1	b.ob.
głowa kości udowej	1	12,7	6,4	4,9	4,0	3,4	6,1	4,7	3,9	3,3	b.ob.									
kość krzyżowa	1	122,0	138,1	107,4	87,9	74,3	133,0	102,8	83,8	70,7	b.ob.									
otwór zastoinowy	1	43,3	29,3	22,8	18,7	15,8	28,3	21,8	17,8	15,0	b.ob.									
pęcherz moczowy	1	77,6	68,0	52,9	43,3	36,6	65,5	50,6	41,3	34,8	b.ob.									
Promontorium	1	11,7	5,8	4,5	3,7	3,1	5,6	4,3	3,5	3,0	b.ob.									

Załącznik nr 6. Dawki całkowite $D_{KP}^{S,N}$ w punktach krytycznych po optymalizacji punktowej. Oznaczono SD [%] – odchylenia standardowe, PDR – brachyterapia PDR; HDR4, HDR6, HDR8, HDR10 – odpowiednio brachyterapia HDR frakcjonowana raz dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy i 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana dwa razy dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy. W obliczeniach statystycznych uwzględniono grupy liczące, co najmniej 8 pacjentów; b.ob. – brak obliczeń.

Punkty	N	PDR		HDR4		HDR6		HDR8		HDR10		2HDR4		2HDR6		2HDR8		2HDR10		ANOVA (p)
		$D_{KP}^{S,N}$	SD	$D_{KP}^{S,N}$	SD	$D_{KP}^{S,N}$	SD	$D_{KP}^{S,N}$	SD	$D_{KP}^{S,N}$	SD	$D_{KP}^{S,N}$	SD	$D_{KP}^{S,N}$	SD	$D_{KP}^{S,N}$	SD	$D_{KP}^{S,N}$	SD	
Żuchwa zewn.	15	60,6	52,5	55,4	62,2	43,1	48,4	35,3	39,6	29,8	33,5	53,4	59,9	41,3	46,3	33,6	37,7	28,4	31,9	<0,05
Żuchwa wewn.	15	62,3	51,7	57,1	62,1	44,4	48,3	36,3	39,5	30,8	33,4	55,0	59,8	42,5	46,2	34,7	37,7	29,3	31,8	<0,05
Ucho zewn.	15	6,9	5,4	3,3	2,9	2,6	2,2	2,1	1,8	1,8	1,6	3,2	2,8	2,5	2,2	2,0	1,8	1,7	1,5	<0,05
Rdzeń kręgowy	15	15,3	10,0	8,1	6,4	6,3	5,0	5,2	4,1	4,4	3,5	7,8	6,2	6,0	4,8	4,9	3,9	4,2	3,3	<0,05
Oczodół	24	15,0	13,1	8,2	9,3	6,4	7,2	5,2	5,9	4,4	5,0	7,9	9,0	6,1	6,9	5,0	5,6	4,2	4,8	<0,05
Mózg	15	18,5	18,9	11,3	14,1	8,8	11,0	7,2	9,0	6,1	7,6	10,8	13,6	8,4	10,5	6,8	8,6	5,8	7,2	<0,05
Opony 1	18	33,4	20,6	21,3	17,3	16,6	13,5	13,6	11,0	11,5	9,3	20,5	16,7	15,9	12,9	10,5	10,9	8,9	8,9	<0,05
Opony 2	18	42,9	28,9	30,5	27,5	23,7	21,4	19,4	17,5	16,4	14,8	29,4	26,5	22,7	20,5	18,5	16,7	15,6	14,1	<0,05
Opony 3	18	43,6	28,3	31,0	25,7	24,1	20,0	19,7	16,3	16,7	13,8	29,8	24,7	23,1	19,1	18,8	15,6	15,9	13,2	<0,05

Opony 4	18	38,1	23,2	25,4	19,1	19,8	14,8	16,2	12,1	13,7	10,3	24,5	18,4	18,9	14,2	15,4	11,6	13,0	9,8	<0,05
Opony 5	18	30,5	17,5	18,7	12,7	14,5	9,9	11,9	8,1	10,1	6,8	18,0	12,2	13,9	9,4	11,3	7,7	9,6	6,5	<0,05
Siodło tureckie	9	59,5	93,7	76,9	162,6	59,8	126,5	48,9	103,5	41,4	87,6	74,1	156,6	57,3	121,1	46,7	98,7	39,4	83,3	<0,05
Skrzyżowanie wzrokowe	9	33,3	27,0	22,3	22,5	17,4	17,5	14,2	14,3	12,0	12,1	21,5	21,7	16,6	16,8	13,5	13,7	11,4	11,5	<0,05
Ucho zewnętrzne	9	31,3	30,6	21,7	25,4	16,9	19,8	13,8	16,2	11,7	13,7	20,9	24,5	16,2	18,9	13,2	15,4	11,1	13,0	<0,05
Strop nosogardła	9	16,3	13,2	8,9	8,1	6,9	6,3	5,7	5,2	4,8	4,4	8,6	7,8	6,6	6,0	5,4	4,9	4,6	4,2	<0,05
Płuczo 1	8	26,1	18,8	13,2	10,1	10,2	7,9	8,4	6,5	7,1	5,5	12,7	9,8	9,8	7,6	8,0	6,2	6,7	5,2	<0,05
Płuczo 2	8	34,6	30,7	18,9	18,9	14,7	14,7	12,0	12,0	10,2	10,2	18,2	18,2	14,1	14,1	11,5	11,5	9,7	9,7	<0,05
Płuczo 3	8	25,1	19,6	12,7	10,8	9,9	8,4	8,1	6,9	6,8	5,8	12,3	10,4	9,5	8,1	7,7	6,6	6,5	5,6	<0,05
Skóra 1	12	54,5	38,0	34,5	26,6	26,8	20,7	22,0	16,9	18,6	14,3	33,2	25,6	25,7	19,8	20,9	16,1	17,7	13,6	<0,05
Skóra 2	12	70,1	74,1	55,8	69,1	43,4	53,7	35,5	44,0	30,0	37,2	53,8	66,6	41,6	51,4	33,9	41,9	28,6	35,4	<0,05
Skóra 3	12	33,6	24,6	19,7	16,8	15,3	13,1	12,6	10,7	10,6	9,0	19,0	16,2	14,7	12,5	12,0	10,2	10,1	8,6	<0,05
spojenie-łonowe	2	5,9	2,8	2,8	2,2	2,2	1,8	1,8	1,5	1,5	2,7	2,7	2,1	2,1	1,7	1,7	1,4	1,4	b.ob.	
Najgłdzi	1	9,1	4,3	4,3	3,3	3,3	2,7	2,7	2,3	2,3	4,1	4,1	3,2	3,2	2,6	2,6	2,2	2,2	b.ob.	
guz kulszowy	1	5,9	2,7	2,7	2,1	2,1	1,7	1,7	1,5	1,5	2,6	2,6	2,0	2,0	1,6	1,6	1,4	1,4	b.ob.	
Kość 1	3	41,2	59,5	36,3	57,5	28,3	44,7	23,1	36,6	19,6	31,0	35,0	55,4	27,1	42,8	22,1	34,9	18,6	29,4	b.ob.
Kość 2	3	70,1	106,4	87,5	144,5	68,1	112,4	55,7	92,0	47,1	77,8	84,3	139,2	65,2	107,6	53,1	87,7	44,8	74,0	b.ob.
Kość 3	3	34,7	45,7	26,9	39,8	20,9	31,0	17,1	25,3	14,5	21,4	25,9	38,3	20,0	29,6	16,3	24,2	13,8	20,4	b.ob.
głowa kości udowej	1	13,7	7,0	7,0	5,4	5,4	4,4	4,4	3,8	3,8	6,7	6,7	5,2	5,2	4,2	4,2	3,6	3,6	b.ob.	
Kość krzyżowa	1	115,8	126,9	126,9	98,7	98,7	80,7	80,7	68,3	68,3	122,2	122,2	94,5	94,5	77,0	77,0	65,0	65,0	b.ob.	
otwór zastłoniony	1	46,0	31,9	31,9	24,8	24,8	20,3	20,3	17,2	17,2	30,8	30,8	23,8	23,8	19,4	19,4	16,4	16,4	b.ob.	
pęcherz moczowy	1	85,3	78,5	78,5	61,1	61,1	50,0	50,0	42,3	42,3	75,6	75,6	58,5	58,5	47,7	47,7	40,2	40,2	b.ob.	
Promontorium	1	12,2	6,1	6,1	4,7	4,7	3,9	3,9	3,3	3,3	5,8	5,8	4,5	4,5	3,7	3,7	3,1	3,1	b.ob.	

Załącznik nr 7. Dawki całkowite $D_{KV}^{S,N}$ w punktach krytycznych po optymalizacji objętościowej. Oznaczono: SD – odchylenia standardowe; PDR – brachyterapia PDR; HDR4, HDR6, HDR8, HDR10 – odpowiednio brachyterapia HDR frakcjonowana raz dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy i 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana dwa razy dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy. W obliczeniach statystycznych uwzględniono grupy łączące, co najmniej 8 pacjentów; b.ob. - brak obliczeń. Dawki przedstawiono w procentach dawki w punkcie referencyjnym.

Punkty	N	PDR		HDR4		HDR6		HDR8		HDR10		2HDR6		2HDR8		2HDR10		ANOVA (p)		
		$D_{KV}^{S,N}$	SD	$D_{KV}^{S,N}$	SD	$D_{KV}^{S,N}$	SD	$D_{KV}^{S,N}$	SD	$D_{KV}^{S,N}$	SD	$D_{KV}^{S,N}$	SD	$D_{KV}^{S,N}$	SD	$D_{KV}^{S,N}$	SD			
żuchwa zewn.	3	36,2	19,8	22,8	15,9	17,7	12,4	14,5	10,1	12,3	8,6	21,9	15,4	17,0	11,9	13,8	9,7	11,7	8,2	b.ob.
żuchwa wewn.	3	83,6	83,5	89,5	113,9	69,6	88,6	56,9	72,5	48,2	61,3	86,2	109,7	66,6	84,8	54,3	69,1	45,8	58,3	b.ob.
ucho zewn.	3	8,2	2,3	3,8	1,1	3,0	0,9	2,4	0,7	2,1	0,6	3,7	1,1	2,9	0,8	2,3	0,7	2,0	0,6	b.ob.
rażeń kręgowy	3	16,7	11,1	8,8	6,8	6,9	5,3	5,6	4,3	4,7	3,7	8,5	6,5	6,6	5,1	5,3	4,1	4,5	3,5	b.ob.
Oczodół	3	9,4	5,1	4,5	2,6	3,5	2,0	2,9	1,7	2,4	1,4	4,3	2,5	3,4	1,9	2,7	1,6	2,3	1,3	b.ob.
Mózg	3	15,9	6,6	8,1	3,9	6,3	3,0	5,1	2,5	4,4	2,1	7,8	3,7	6,0	2,9	4,9	2,3	4,1	2,0	b.ob.
opony 1	0																			b.ob.
opony 2	0																			b.ob.
opony 3	0																			b.ob.
opony 4	0																			b.ob.
opony 5	0																			b.ob.
siodła tureckie	0																			b.ob.
skrzyżowanie wzrokowe	0																			b.ob.
ucho zewnętrzne	0																			b.ob.
strop nosogardła	0																			b.ob.
Plućo 1	8	25,5	18,4	12,8	9,9	10,0	7,7	8,1	6,3	6,9	5,3	12,3	9,5	9,5	7,3	7,8	6,0	6,6	5,1	<0,05
Plućo 2	8	33,9	29,9	18,4	18,3	14,3	14,2	11,7	11,6	9,9	9,8	17,7	17,6	13,7	13,6	11,2	11,1	9,4	9,4	<0,05
Plućo 3	8	24,7	19,2	12,5	10,5	9,7	8,2	7,9	6,7	6,7	5,7	12,0	10,2	9,3	7,8	7,6	6,4	6,4	5,4	<0,05
Skóra 1	8	53,0	40,2	31,2	25,9	24,3	20,1	19,9	16,5	16,8	13,9	30,1	24,9	23,3	19,3	19,0	15,7	16,0	13,2	<0,05
Skóra 2	8	78,2	99,7	63,1	91,9	49,1	71,5	40,2	58,5	34,0	49,5	60,8	88,5	47,0	68,4	38,3	55,8	32,3	47,1	<0,05

Skóra 3	8	28,5	25,4	15,0	14,5	11,7	11,2	9,5	9,2	8,1	7,8	14,4	13,9	11,2	10,8	9,1	8,8	7,7	7,4	<0,05
<i>spojenie łonowe</i>	0																			<i>b.ob.</i>
<i>Najdłzże</i>	1	9,1	4,3	4,3	3,3	3,3	2,7	2,7	2,3	2,3	4,1	4,1	3,2	3,2	2,6	2,6	2,2	2,2	2,2	<i>b.ob.</i>
<i>guz kulszowy</i>	1	5,9	2,7	2,7	2,1	2,1	1,7	1,7	1,5	1,5	2,6	2,6	2,0	2,0	1,6	1,6	1,4	1,4	1,4	<i>b.ob.</i>
<i>kość 1</i>	0																			<i>b.ob.</i>
<i>kość 2</i>	0																			<i>b.ob.</i>
<i>kość 3</i>	0																			<i>b.ob.</i>
<i>głowa kości udowej</i>	1	13,7	7,0	7,0	5,4	5,4	4,4	4,4	3,8	3,8	6,7	6,7	5,2	5,2	4,2	4,2	3,6	3,6	3,6	<i>b.ob.</i>
<i>kość krzyżowa</i>	1	115,8	126,9	126,9	98,7	98,7	80,7	80,7	68,3	68,3	122,2	122,2	94,5	94,5	77,0	77,0	65,0	65,0	65,0	<i>b.ob.</i>
<i>otwór zasłoniowy</i>	1	46,0	31,9	31,9	24,8	24,8	20,3	20,3	17,2	17,2	30,8	30,8	23,8	23,8	19,4	19,4	16,4	16,4	16,4	<i>b.ob.</i>
<i>pęcherz moczowy</i>	1	85,3	78,5	78,5	61,1	61,1	50,0	50,0	42,3	42,3	75,6	75,6	58,5	58,5	47,7	47,7	40,2	40,2	40,2	<i>b.ob.</i>

Załącznik nr 8. Różnice dawek w punktach krytycznych przed i po optymalizacjach punktowej $D_{HDR, K, KP}^{SM}$ i objętościowej $D_{HDR, K, KP}^{SM}$. Oznaczono: SD – odchylenia standardowe; HDR4, HDR6, HDR8, HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana raz dziennie odpowiednio z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy i 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana dwa razy dziennie z dawkami frakcyjnymi odpowiednio 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy. Dawki przed uśrednieniem znormalizowano do dawki dla brachyterapii PDR. Przedstawiono grupy liczące, co najmniej 8 pacjentów.

Punkty	N	HDR4		HDR6		HDR8		HDR10		2HDR4		2HDR6		2HDR8		2HDR10									
		$\Delta D_{K, KP}$	SD	$\Delta D_{K, KP}$	SD	$\Delta D_{K, KP}$	SD	$\Delta D_{K, KP}$	SD	$\Delta D_{K, KP}$	SD	$\Delta D_{K, KP}$	SD	$\Delta D_{K, KP}$	SD	$\Delta D_{K, KP}$	SD	$\Delta D_{K, KP}$	SD	P					
żuchwa zewn.	15	-2,2	18,9	0,112	-1,7	14,7	0,112	-1,4	12,0	0,112	-1,2	10,2	0,112	-2,1	18,2	0,112	-1,6	14,1	0,112	-1,3	11,5	0,112	-1,1	9,7	0,112
żuchwa wewn.	15	5,4	20,5	0,363	4,2	15,9	0,363	3,4	13,0	0,363	2,9	11,0	0,363	5,2	19,7	0,363	4,0	15,2	0,363	3,3	12,4	0,363	2,8	10,5	0,363
Ucho zewn.	15	-0,2	0,3	0,001	-0,2	0,2	0,001	-0,1	0,2	0,001	-0,2	0,3	0,001	-0,2	0,3	0,001	-0,2	0,2	0,001	-0,1	0,2	0,001	-0,1	0,2	0,001
Rdzeń kręgowy	15	-0,5	0,4	0,001	-0,4	0,3	0,001	-0,3	0,2	0,001	-0,3	0,2	0,001	-0,5	0,4	0,001	-0,4	0,3	0,001	-0,3	0,3	0,001	-0,2	0,2	0,001
Oczodół	24	-0,2	0,8	0,007	-0,2	0,6	0,007	-0,1	0,4	0,007	-0,1	0,4	0,007	-0,2	0,7	0,007	-0,2	0,6	0,007	-0,1	0,5	0,007	-0,1	0,4	0,007
Mózg	15	-0,5	1,1	0,016	-0,4	0,8	0,016	-0,3	0,7	0,016	-0,3	0,6	0,016	-0,5	1,0	0,016	-0,4	0,8	0,016	-0,3	0,6	0,016	-0,2	0,5	0,016
Opony 1	18	-1,2	1,6	0,001	-0,9	1,2	0,001	-0,8	1,0	0,001	-0,7	0,8	0,001	-1,2	1,5	0,001	-0,9	1,2	0,001	-0,7	1,0	0,001	-0,6	0,8	0,001
Opony 2	18	-2,2	2,8	0,001	-1,7	2,1	0,001	-1,4	1,8	0,001	-1,2	1,5	0,001	-2,2	2,7	0,001	-1,7	2,1	0,001	-1,4	1,7	0,001	-1,1	1,4	0,001

Optymalizacja punktowa

Opony 3	18	-2,2	3,0	0,001	-1,7	2,4	0,001	-1,4	1,9	0,001	-1,2	1,6	0,001	-2,1	2,9	0,001	-1,7	2,3	0,001	-1,4	1,8	0,001	-1,1	1,6	0,001		
Opony 4	18	-1,5	2,3	0,001	-1,2	1,8	0,001	-1,0	1,5	0,001	-0,8	1,3	0,001	-1,5	2,2	0,001	-1,1	1,7	0,001	-0,9	1,4	0,001	-0,8	1,2	0,001		
Opony 5	18	-0,7	2,1	0,003	-0,6	1,6	0,003	-0,5	1,3	0,003	-0,4	1,1	0,003	-0,7	2,0	0,003	-0,5	1,5	0,003	-0,4	1,3	0,003	-0,4	1,1	0,003		
siodło tureckie	9	-30,1	80,8	0,086	-23,4	62,9	0,086	-19,2	51,4	0,086	-16,2	43,5	0,086	-29,0	77,9	0,086	-22,4	60,2	0,086	-18,3	49,1	0,086	-15,4	41,4	0,086		
skrzyżowanie wzrokowe	9	-3,1	5,3	0,051	-2,4	4,1	0,051	-2,0	3,3	0,051	-1,7	2,8	0,051	-3,0	5,1	0,051	-2,3	3,9	0,051	-1,9	3,2	0,051	-1,6	2,7	0,051		
ucho zewnętrzne	9	-2,1	5,1	0,069	-1,6	4,0	0,069	-1,3	3,3	0,069	-1,1	2,8	0,069	-2,0	5,0	0,069	-1,5	3,8	0,069	-1,3	3,1	0,069	-1,1	2,6	0,069		
strop nosogardła	9	-0,8	1,6	0,069	-0,6	1,2	0,069	-0,5	1,0	0,069	-0,4	0,9	0,069	-0,8	1,5	0,069	-0,6	1,2	0,069	-0,5	1,0	0,069	-0,4	0,8	0,069		
Płuco 1	8	-1,1	3,6	0,012	-0,9	2,8	0,012	-0,7	2,3	0,012	-0,6	1,9	0,012	-1,1	3,4	0,012	-0,8	2,6	0,012	-0,7	2,2	0,012	-0,6	1,8	0,012		
Płuco 2	8	-2,6	6,6	0,012	-2,1	5,1	0,012	-1,7	4,2	0,012	-1,4	3,6	0,012	-2,5	6,4	0,012	-2,0	4,9	0,012	-1,6	4,0	0,012	-1,4	3,4	0,012		
Płuco 3	8	-0,4	6,3	0,012	-0,3	4,9	0,012	-0,2	4,0	0,012	-0,2	3,4	0,012	-0,4	6,0	0,012	-0,3	4,7	0,012	-0,2	3,8	0,012	-0,2	3,2	0,012		
Skóra 1	12	-8,6	14,4	0,002	-6,7	11,2	0,002	-5,5	9,2	0,002	-4,6	7,8	0,002	-8,3	13,9	0,002	-6,4	10,7	0,002	-5,2	8,8	0,002	-4,4	7,4	0,002		
Skóra 2	12	-9,1	26,3	0,347	-7,1	20,4	0,347	-5,8	16,7	0,347	-4,9	14,2	0,347	-8,8	25,3	0,347	-6,8	19,6	0,347	-5,5	16,0	0,347	-4,7	13,5	0,347		
Skóra 3	12	-1,6	2,9	0,049	-1,3	2,3	0,049	-1,0	1,8	0,049	-0,9	1,6	0,049	-1,6	2,8	0,049	-1,2	2,2	0,049	-1,0	1,8	0,049	-0,8	1,5	0,049		
Optymalizacja objętościowa																											
Punkty	N	ΔD_{k-krp}	SD	P	ΔD_{k-krp}	SD	P	ΔD_{k-krp}	SD	P	ΔD_{k-krp}	SD	P	ΔD_{k-krp}	SD	P	ΔD_{k-krp}	SD	P	ΔD_{k-krp}	SD	P	ΔD_{k-krp}	SD	P		
Płuco 1	8	-1,7	1,8	0,017	-1,3	1,4	0,017	-1,1	1,2	0,017	-0,9	1,0	0,017	-1,6	1,7	0,017	-1,3	1,4	0,017	-1,0	1,1	0,017	-0,9	0,9	0,017		
Płuco 2	8	-3,3	5,4	0,012	-2,5	4,2	0,012	-2,1	3,4	0,012	-1,8	2,9	0,012	-3,1	5,2	0,012	-2,4	4,0	0,012	-2,0	3,3	0,012	-1,7	2,8	0,012		
Płuco 3	8	-2,0	2,8	0,012	-1,5	2,2	0,012	-1,3	1,8	0,012	-1,1	1,5	0,012	-1,9	2,7	0,012	-1,5	2,1	0,012	-1,2	1,7	0,012	-1,0	1,4	0,012		
Skóra 1	8	-5,4	8,0	0,016	-4,2	6,2	0,016	-3,4	5,1	0,016	-2,9	4,3	0,016	-5,2	7,7	0,016	-4,0	6,0	0,016	-3,3	4,9	0,016	-2,8	4,1	0,016		
skóra 2	8	-24,7	50,0	0,098	-19,2	38,9	0,098	-15,7	31,8	0,098	-13,3	26,9	0,098	-23,8	48,2	0,098	-18,4	37,3	0,098	-15,0	30,4	0,098	-12,7	25,6	0,098		
Skóra 3	8	-2,4	3,2	0,001	-1,9	2,5	0,001	-1,5	2,0	0,001	-1,3	1,7	0,001	-2,3	3,1	0,001	-1,8	2,4	0,001	-1,5	2,0	0,001	-1,2	1,6	0,001		

Załącznik nr 9. Biologiczne dawki równoważne BED^{S_k} w punktach krytycznych przed optymalizacją. Oznaczono: SD – odchylenie standardowe; PDR – brachyterapia PDR; HDR4, HDR6, HDR8, HDR10 – odpowiednio brachyterapia HDR frakcjonowana raz dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy i 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana dwa razy dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy. W obliczeniach statystycznych uwzględniono grupy łączące, co najmniej 8 pacjentów. b.ob. – brak obliczeń. BEDS,NK przedstawiono w procentach BED w punkcie referencyjnym.

Punkty	PDR		HDR4		HDR6		HDR8		HDR10		2HDR4		2HDR6		2HDR8		2HDR10		ANOVA (p)	
	N	BED ^{S_k}	SD	BED ^{S_k}	SD	BED ^{S_k}	SD	BED ^{S_k}	SD	BED ^{S_k}	SD	BED ^{S_k}	SD	BED ^{S_k}	SD	BED ^{S_k}	SD	BED ^{S_k}		SD
Żuchwa zewn.	15	109,5	131,4	143,1	234,2	135,6	228,7	129,1	221,8	123,7	215,5	142,3	233,8	135,0	227,3	128,7	219,9	123,5	213,3	<0,05
Żuchwa wewn.	15	128,4	158,8	191,9	317,7	184,5	311,7	177,2	303,2	171,0	295,2	191,3	317,6	183,5	310,7	176,1	301,8	169,8	293,6	<0,05
Ucho zewn.	15	6,4	5,5	3,0	2,7	2,3	2,2	1,9	1,9	1,7	1,6	2,9	2,7	2,3	2,2	1,9	1,8	1,6	1,6	<0,05
Rdzeń kręgowy	15	15,7	12,9	8,1	8,0	6,6	6,9	5,6	6,1	4,9	5,6	7,9	7,9	6,4	6,7	5,5	6,0	4,9	5,4	<0,05
Oczodół	24	13,9	17,1	7,6	12,0	5,8	8,9	4,8	7,1	4,0	5,9	7,4	11,7	6,1	10,3	5,3	9,3	4,7	8,6	<0,05
Mózg	15	34,3	38,8	23,5	35,7	20,6	32,7	18,5	30,5	17,1	28,8	23,1	35,2	20,1	32,3	18,1	30,0	16,6	28,3	<0,05
Opony 1	18	47,4	43,8	34,2	48,8	30,2	45,9	27,4	43,4	25,3	41,4	33,6	48,4	29,6	45,3	26,8	42,8	24,8	40,9	<0,05
Opony 2	18	56,9	47,1	42,7	47,7	38,0	44,3	34,6	41,6	32,1	39,5	42,0	47,2	37,2	43,7	33,9	41,0	31,4	38,9	<0,05
Opony 3	18	56,0	44,0	41,1	45,1	36,4	42,0	33,0	39,6	30,6	37,6	40,3	44,5	35,6	41,3	32,3	38,8	29,9	36,9	<0,05
Opony 4	18	45,6	35,7	30,8	31,4	26,9	28,7	24,2	26,6	22,2	25,0	30,2	31,0	26,2	28,2	23,5	26,1	21,6	24,5	<0,05
Opony 5	18	32,0	29,2	20,0	22,2	17,2	19,8	15,3	18,1	13,9	16,8	19,5	21,8	16,7	19,4	14,8	17,7	13,5	16,5	<0,05
Siodło tureckie	9	94,9	168,7	158,4	359,9	153,7	354,8	148,4	346,1	143,8	337,4	157,9	359,8	152,6	353,2	147,1	343,7	142,4	334,8	<0,05
Skrzyżowanie wzrokowe	9	39,4	37,3	26,5	31,8	23,1	28,9	20,7	26,7	19,0	25,1	25,9	31,4	22,5	28,4	20,2	26,2	18,5	24,6	<0,05
Ucho zewnętrzne	9	40,5	44,2	28,9	37,1	25,5	33,6	23,1	31,1	21,3	29,1	28,4	36,6	24,9	33,1	22,6	30,5	20,8	28,6	<0,05
Strop nosogardła	9	16,6	13,9	8,7	8,0	7,1	6,8	6,1	5,9	5,4	5,3	8,4	7,8	6,9	6,6	5,9	5,7	5,2	5,2	<0,05
Płuco 1	8	22,4	17,8	12,3	10,8	10,2	9,3	8,9	8,2	7,9	7,4	12,0	10,6	9,9	9,0	8,6	8,0	7,7	7,2	<0,05
Płuco 2	8	30,6	27,9	18,6	19,5	15,9	17,1	14,1	15,5	12,8	14,3	18,2	19,1	15,5	16,7	13,7	15,1	12,4	13,9	<0,05
Płuco 3	8	21,2	16,7	11,5	10,0	9,5	8,6	8,3	7,6	7,4	6,8	11,1	9,8	9,2	8,3	8,0	7,4	7,1	6,7	<0,05
Skóra 1	12	63,5	53,9	50,2	58,6	45,0	54,9	41,2	51,9	38,4	49,5	49,4	58,1	44,2	54,2	40,4	51,2	37,7	48,8	<0,05
Skóra 2	12	84,6	106,5	96,4	170,0	90,6	164,7	85,7	158,9	81,8	153,9	95,6	169,4	89,5	163,5	84,6	157,5	80,7	152,3	<0,05

[%]

Skóra3	12	27,8	34,2	18,2	27,5	15,8	24,7	14,2	22,7	13,0	21,2	17,9	27,0	15,4	24,3	13,8	22,3	12,6	20,8	<0,05
spojenie łonowe	2	6,0		2,7	2,1	2,1	1,7	1,7		1,5	2,6	2,6		2,0		1,7		1,4		b.ob.
najądrze	1	9,1		4,3	3,3	3,3	2,7	2,7		2,3	4,1	4,1		3,2		2,6		2,2		b.ob.
guz kulszowy	1	5,9		2,7	2,1	2,1	1,7	1,7		1,5	2,6	2,6		2,0		1,6		1,4		b.ob.
kość1	3	199,9	832,1	474,8	815,8	470,1	809,2	459,7	791,9	449,0	774,1	475,0	816,5	468,2	806,0	456,8	787,1	445,7	768,4	b.ob.
kość2	3	76,9	73,5	65,6	74,6	59,5	69,3	55,0	65,1	51,5	61,8	64,7	73,9	58,5	68,4	54,0	64,1	50,6	60,9	b.ob.
kość3	3	24,2	16,4	13,0	10,3	10,8	8,8	9,3	7,8	8,3	7,1	12,6	10,0	10,5	8,6	9,0	7,6	8,0	6,9	b.ob.
głowa kości udowej	1	13,7		7,0	5,4	5,4	4,4	4,4		3,8	6,7	6,7		5,2		4,2		3,6		b.ob.
kość krzyżowa	1	115,8		126,9	98,7	98,7	80,7	80,7		68,3	122,2	122,2		94,5		77,0		65,0		b.ob.
otwór zasłoniowy	1	46,0		31,9	24,8	24,8	20,3	20,3		17,2	30,8	30,8		23,8		19,4		16,4		b.ob.
pęcherz moczowy	1	85,3		78,5	61,1	61,1	50,0	50,0		42,3	75,6	75,6		58,5		47,7		40,2		b.ob.
promontorium	1	12,2		6,1	4,7	4,7	3,9	3,9		3,3	5,8	5,8		4,5		3,7		3,1		b.ob.

Załącznik nr 10. Biologiczne dawki równoważne BED^{5/10} w punktach krytycznych po optymalizacji punktowej. Oznaczono: SD – odchylenie standardowe; PDR – brachyterapia PDR; HDR4, HDR6, HDR8, HDR10 – odpowiednio brachyterapia HDR frakcjonowana raz dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy i 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana dwa razy dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy. W obliczeniach statystycznych uwzględniono grupy liczące, co najmniej 8 pacjentów. b.ob. – brak obliczeń. BED^{5/10} przedstawiono w procentach BED w punkcie referencyjnym.

Punkty	N	PDR		HDR4		HDR6		HDR8		HDR10		2HDR4		2HDR6		2HDR8		2HDR10		ANOVA (p)
		BED ^{5/10}	SD	BED ^{5/10}	SD	BED ^{5/10}	SD	BED ^{5/10}	SD	BED ^{5/10}	SD	BED ^{5/10}	SD	BED ^{5/10}	SD	BED ^{5/10}	SD	BED ^{5/10}	SD	
Żuchwa zewn.	15	114,9	131,4	147,3	223,6	139,6	217,4	132,8	210,3	127,3	203,9	146,4	223,3	138,7	216,5	132,0	209,1	126,6	202,6	<0,05
Żuchwa wewn.	15	108,1	126,0	139,0	215,7	132,0	209,8	125,8	202,9	120,7	196,8	138,3	215,3	131,0	208,7	124,7	201,5	119,6	195,2	<0,05
Ucho zewn.	15	8,0	7,3	3,8	3,6	3,0	2,9	2,5	2,5	2,1	2,2	3,6	3,5	2,9	2,8	2,4	2,4	2,1	2,1	<0,05
Rdzeń kręgowy	15	16,2	13,2	8,4	8,2	6,9	7,1	5,8	6,3	5,1	5,7	8,2	8,1	6,7	6,9	5,7	6,1	5,1	5,6	<0,05
Oczodół	24	14,1	16,1	7,6	11,3	5,9	8,4	4,8	6,7	4,1	5,6	7,4	11,1	6,1	9,8	5,3	8,8	4,7	8,1	<0,05
Mózg	15	35,5	37,9	24,6	35,9	21,6	33,1	19,5	30,9	17,9	29,2	24,1	35,5	21,1	32,6	19,0	30,4	17,5	28,8	<0,05
Opony 1	18	50,1	45,5	37,3	52,8	33,1	49,8	30,1	47,3	27,9	45,3	36,7	52,4	32,4	49,3	29,5	46,7	27,3	44,7	<0,05

Opony 2	18	61,8	48,7	47,6	51,0	42,5	47,5	38,9	44,8	36,2	42,6	46,8	50,5	41,7	46,9	38,1	44,1	35,4	41,9	<0,05
Opony 3	18	57,6	40,2	42,3	39,6	37,5	36,8	34,0	34,5	31,5	32,8	41,5	39,1	36,6	36,2	33,3	33,9	30,8	32,1	<0,05
Opony 4	18	47,2	37,5	32,4	33,4	28,3	30,5	25,5	28,3	23,5	26,7	31,7	32,9	27,7	30,0	24,9	27,8	22,9	26,2	<0,05
Opony 5	18	33,0	30,1	20,6	23,2	17,8	20,7	15,8	18,9	14,4	17,6	20,2	22,8	17,3	20,3	15,4	18,6	14,0	17,3	<0,05
Siodło tureckie	9	43,7	70,2	45,6	101,6	42,5	97,6	40,0	93,7	38,0	90,4	45,2	101,2	41,9	96,8	39,4	92,8	37,4	89,4	<0,05
Skrzyżowanie wzrokowe	9	44,2	42,7	31,8	39,8	28,0	36,5	25,4	34,1	23,5	32,2	31,2	39,3	27,4	36,0	24,8	33,5	23,0	31,6	<0,05
Ucho zewnętrzne	9	39,1	40,8	29,3	38,5	26,0	35,5	23,7	33,2	22,0	31,4	28,8	38,1	25,5	35,0	23,2	32,6	21,5	30,9	<0,05
Strop nosogardła	9	17,9	16,5	9,6	9,9	8,0	8,5	6,9	7,5	6,1	6,8	9,3	9,7	7,7	8,3	6,7	7,3	5,9	6,6	<0,05
Płuco 1	8	26,6	20,4	15,1	12,8	12,7	11,0	11,1	9,8	10,0	8,9	14,7	12,5	12,3	10,7	10,8	9,5	9,6	8,6	<0,05
Płuco 2	8	35,0	38,0	23,8	31,4	20,8	28,4	18,7	26,2	17,2	24,5	23,3	31,0	20,3	27,9	18,3	25,7	16,8	24,0	<0,05
Płuco 3	8	19,5	14,5	10,9	9,3	9,1	8,0	8,0	7,1	7,1	6,5	10,6	9,1	8,9	7,8	7,7	7,0	6,9	6,4	<0,05
Skóra 1	12	87,4	89,6	85,6	126,9	79,1	122,0	74,0	117,2	70,0	113,0	84,6	126,3	77,9	121,0	72,8	116,0	68,9	111,8	<0,05
Skóra 2	12	118,1	195,3	161,4	325,9	154,3	316,5	147,6	305,7	142,0	296,2	160,5	325,0	152,9	314,3	146,0	303,0	140,4	293,3	<0,05
Skóra 3	12	38,9	60,8	26,6	50,2	23,2	45,4	20,9	41,8	19,2	39,1	26,0	49,5	22,7	44,6	20,4	41,0	18,8	38,4	<0,05
Spojenie łonowe	2	6,5	2,9	2,9	2,3	2,3	1,9	1,9	1,6	1,6	2,8	2,8	2,2	2,2	1,8	1,8	1,6	1,6	b.ob.	
Najładzie	1	9,1	4,3	4,3	3,3	3,3	2,7	2,7	2,3	2,3	4,1	4,1	3,2	3,2	2,6	2,6	2,2	2,2	b.ob.	
guz kulszowy	1	5,9	2,7	2,7	2,1	2,1	1,7	1,7	1,5	1,5	2,6	2,6	2,0	2,0	1,6	1,6	1,4	1,4	b.ob.	
kość 1	3	180,8	698,2	392,7	673,4	387,2	665,2	377,6	649,5	368,2	633,8	392,6	673,4	385,4	662,2	375,0	645,2	365,3	628,9	b.ob.
kość 2	3	94,0	74,7	83,3	71,0	76,0	65,4	70,5	61,1	66,3	57,7	82,2	70,2	74,8	64,4	69,2	60,1	65,1	56,8	b.ob.
kość 3	3	26,6	18,8	14,6	12,2	12,2	10,5	10,6	9,4	9,5	8,6	14,2	11,9	11,8	10,3	10,3	9,2	9,2	8,4	b.ob.
głowa kości udowej	1	13,7	7,0	7,0	5,4	5,4	4,4	4,4	3,8	3,8	6,7	6,7	5,2	5,2	4,2	4,2	3,6	3,6	b.ob.	
kość krzyżowa	1	115,8	126,9	126,9	98,7	98,7	80,7	80,7	68,3	68,3	122,2	122,2	94,5	94,5	77,0	77,0	65,0	65,0	b.ob.	
otwór zastoinowy	1	46,0	31,9	31,9	24,8	24,8	20,3	20,3	17,2	17,2	30,8	30,8	23,8	23,8	19,4	19,4	16,4	16,4	b.ob.	
pęcherz moczowy	1	85,3	78,5	78,5	61,1	61,1	50,0	50,0	42,3	42,3	75,6	75,6	58,5	58,5	47,7	47,7	40,2	40,2	b.ob.	
Promontorium	1	12,2	6,1	6,1	4,7	4,7	3,9	3,9	3,3	3,3	5,8	5,8	4,5	4,5	3,7	3,7	3,1	3,1	b.ob.	

Załącznik nr 11. Biologiczne dawki równoważne BED^{S_N}_{KV} w punktach krytycznych po optymalizacji objętościowej. Oznaczono: SD – odchylenie standardowe; PDR – brachyterapia PDR; HDR4, HDR6, HDR8, HDR10 – odpowiednio brachyterapia HDR frakcjonowana raz dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy i 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana dwa razy dziennie z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy. W obliczeniach statystycznych uwzględniono grupę liczącą, co najmniej 8 pacjentów. b.ob. – brak obliczeń. BED^{S_N}_K przedstawiono w procentach BED w punkcie referencyjnym.

Punkty	N	PDR		HDR4		HDR6		HDR8		HDR10		2HDR4		2HDR6		2HDR8		2HDR10		ANOVA (p)
		BED ^{S_N} _{KV}	SD	BED ^{S_N} _{KV}	SD	BED ^{S_N} _{KV}	SD	BED ^{S_N} _{KV}	SD	BED ^{S_N} _{KV}	SD	BED ^{S_N} _{KV}	SD	BED ^{S_N} _{KV}	SD	BED ^{S_N} _{KV}	SD	BED ^{S_N} _{KV}	SD	
Żuchwa zewn.	3	45,7	36,7	29,7	29,1	25,7	26,1	23,0	23,9	21,0	22,3	29,1	28,6	25,1	25,6	22,4	23,5	20,5	21,9	b.ob.
Żuchwa wewn.	3	178,5	170,2	275,9	370,5	266,2	366,4	256,3	358,0	247,6	349,5	274,8	370,6	264,2	364,8	253,8	355,6	245,1	346,9	b.ob.
Ucho zewn.	3	9,7	1,4	4,4	0,6	3,5	0,5	2,9	0,4	2,5	0,3	4,3	0,6	3,4	0,5	2,8	0,4	2,4	0,3	b.ob.
Rdzeń kręgowy	3	18,9	12,9	9,7	7,5	7,9	6,4	6,8	5,6	6,0	5,1	9,4	7,4	7,7	6,2	6,6	5,4	5,8	4,9	b.ob.
Oczodół	3	10,3	5,8	4,8	2,8	3,8	2,3	3,2	1,9	2,8	1,7	4,7	2,7	3,7	2,2	3,1	1,8	2,7	1,6	b.ob.
Mózg	3	15,9	8,3	7,9	4,5	6,4	3,8	5,4	3,3	4,8	2,9	7,6	4,4	6,2	3,7	5,2	3,2	4,6	2,8	b.ob.
Opony 1	0																			b.ob.
Opony 2	0																			b.ob.
Opony 3	0																			b.ob.
Opony 4	0																			b.ob.
Opony 5	0																			b.ob.
Siodło tureckie	0																			b.ob.
Skrzyżowanie wzrokowe	0																			b.ob.
Ucho zewnętrzne	0																			b.ob.
Strop nosogardła	0																			b.ob.
Płuco 1	8	26,1	20,3	14,7	12,6	12,3	10,8	10,8	9,6	9,7	8,7	14,3	12,3	12,0	10,5	10,4	9,3	9,4	8,5	<0,05
Płuco 2	8	30,4	24,8	19,3	18,6	16,7	16,5	14,9	15,1	13,5	14,1	18,9	18,2	16,3	16,2	14,5	14,8	13,2	13,8	<0,05
Płuco 3	8	23,2	21,1	13,2	13,8	11,1	12,0	9,7	10,8	8,7	9,9	12,9	13,6	10,8	11,7	9,4	10,5	8,5	9,6	<0,05
Skóra 1	8	55,4	51,9	43,6	45,7	39,0	41,7	35,7	38,7	33,3	36,4	42,9	45,1	38,3	41,0	35,0	38,0	32,6	35,7	<0,05
Skóra 2	8	119,9	387,2	207,1	365,1	201,5	357,9	194,9	347,8	188,9	338,3	206,6	364,6	200,1	355,9	193,2	345,2	187,2	335,5	<0,05
Skóra 3	8	29,4	30,4	18,3	20,9	15,7	18,3	14,0	16,5	12,7	15,2	17,9	20,5	15,3	17,9	13,6	16,1	12,3	14,8	<0,05

Spojenie tonowe	0																						b.ob.
Najądrze	1	9,1	4,3	3,3	2,7	2,3	4,1	3,2	2,6	2,2													b.ob.
guz kulszowy	1	5,9	2,7	2,1	1,7	1,5	2,6	2,0	1,6	1,4													b.ob.
kość 1	0																						b.ob.
kość 2	0																						b.ob.
kość 3	0																						b.ob.
głowa kości udowej	1	13,7	7,0	5,4	4,4	3,8	6,7	5,2	4,2	3,6													b.ob.
kość krzyżowa	1	115,8	126,9	98,7	80,7	68,3	122,2	94,5	77,0	65,0													b.ob.
otwór zastoinowy	1	46,0	31,9	24,8	20,3	17,2	30,8	23,8	19,4	16,4													b.ob.
pęcherz moczowy	1	85,3	78,5	61,1	50,0	42,3	75,6	58,5	47,7	40,2													b.ob.
Promontorium	1	12,2	6,1	4,7	3,9	3,3	5,8	4,5	3,7	3,1													b.ob.

Załącznik nr 12. Różnice biologicznych dawek równoważnych w punktach krytycznych przed i po optymalizacjach punktowej $BED_{k,KP}^{5M}$ i objętościowej $BED_{k,KP}^{5M}$ oraz odchyleń standardowe: HDR4, HDR6, HDR8, HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana raz dziennie odpowiednio z dawkami frakcyjnymi 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy i 2HDR4, 2HDR6, 2HDR8, 2HDR10 – brachyterapia HDR frakcjonowana dwa razy dziennie z dawkami frakcyjnymi odpowiednio 4 Gy, 6 Gy, 8 Gy, 10 Gy. Dawki przed uśrednieniem znormalizowano do dawki dla brachyterapii PDR. Przedstawiono grupy liczące, co najmniej 8 pacjentów.

Optymalizacja punktowa

		HDR4		HDR6		HDR8		HDR10		2HDR4		2HDR6		2HDR8		2HDR10									
Punkty	N	$BED_{k,KP}$	SD	P	$BED_{k,KP}$	SD	P	$BED_{k,KP}$	SD	P	$BED_{k,KP}$	SD	P	$BED_{k,KP}$	SD	P	$BED_{k,KP}$	SD	P						
Żuchwa zewn.	15	-4,2	102,0	0,394	-4,0	100,9	0,394	-3,8	98,6	0,394	-3,6	96,3	0,394	-4,1	102,0	0,394	-3,7	100,8	0,394	-3,3	98,5	0,394	-3,1	96,2	0,394
Żuchwa wewn.	15	53,0	128,0	0,955	52,5	127,1	0,955	51,4	124,5	0,955	50,3	121,8	0,955	53,1	128,2	0,955	52,5	126,9	0,955	51,4	124,2	0,955	50,2	121,4	0,955
Ucho zewn.	15	-0,8	1,6	0,036	-0,6	1,3	0,036	-0,5	1,1	0,036	-0,5	0,9	0,036	-0,8	1,6	0,036	-0,6	1,3	0,036	-0,5	1,1	0,036	-0,4	0,9	0,036
Rdzeń kręgowy	15	-0,3	1,6	0,363	-0,3	1,3	0,363	-0,2	1,1	0,363	-0,2	0,9	0,363	-0,3	1,6	0,363	-0,3	1,3	0,363	-0,2	1,1	0,363	-0,2	0,9	0,363
Oczodół	24	0,0	1,8	0,346	-0,1	1,4	0,346	-0,1	1,2	0,346	-0,1	1,0	0,346	0,0	1,8	0,346	0,0	1,4	0,346	0,0	1,2	0,346	0,0	1,1	0,346
Mózg	15	-1,1	2,4	0,078	-1,0	2,2	0,078	-0,9	2,0	0,078	-0,9	1,9	0,078	-1,1	2,4	0,078	-1,0	2,1	0,078	-0,9	2,0	0,078	-0,8	1,8	0,078
Opony 1	18	-3,1	5,4	0,002	-2,9	5,1	0,002	-2,7	4,9	0,002	-2,6	4,7	0,002	-3,1	5,4	0,002	-2,9	5,1	0,002	-2,7	4,9	0,002	-2,6	4,7	0,002

Opony2	18	-4,9	7,6	0,001	-4,5	7,1	0,001	-4,3	6,7	0,001	-4,0	6,4	0,001	-4,9	7,5	0,001	-4,5	7,0	0,001	-4,2	6,6	0,001	-4,0	6,3	0,001
Opony3	18	-1,2	11,8	0,122	-1,1	10,9	0,122	-1,0	10,2	0,122	-0,9	9,7	0,122	-1,1	11,6	0,122	-1,1	10,7	0,122	-1,0	10,0	0,122	-0,9	9,5	0,122
Opony4	18	-1,6	4,4	0,170	-1,5	4,1	0,170	-1,4	3,8	0,170	-1,3	3,6	0,170	-1,6	4,3	0,170	-1,4	4,0	0,170	-1,3	3,7	0,170	-1,3	3,5	0,170
Opony5	18	-0,7	3,3	0,122	-0,6	3,0	0,122	-0,5	2,7	0,122	-0,5	2,6	0,122	-0,7	3,3	0,122	-0,6	2,9	0,122	-0,5	2,7	0,122	-0,5	2,5	0,122
Siodło tureckie	9	117,8	364,4	0,051	115,9	359,2	0,051	112,9	350,3	0,051	110,0	341,5	0,051	117,7	364,3	0,051	115,3	357,5	0,051	112,1	347,9	0,051	109,1	338,8	0,051
Skrzyżowanie wzrokowe	9	-5,3	8,3	0,052	-5,0	7,9	0,052	-4,7	7,6	0,052	-4,5	7,3	0,052	-5,3	8,2	0,052	-4,9	7,9	0,052	-4,6	7,5	0,052	-4,4	7,3	0,052
Ucho zewnętrzne	9	-0,4	6,6	0,515	-0,5	6,3	0,515	-0,6	6,0	0,515	-0,7	5,8	0,515	-0,4	6,5	0,515	-0,5	6,2	0,515	-0,6	5,9	0,515	-0,7	5,7	0,515
Strop nosogardła	9	-0,9	2,8	0,214	-0,8	2,4	0,214	-0,8	2,2	0,214	-0,7	2,0	0,214	-0,9	2,7	0,214	-0,8	2,3	0,214	-0,7	2,1	0,214	-0,7	1,9	0,214
Płuco 1	8	-0,6	7,3	0,012	-0,4	6,7	0,012	-0,2	6,3	0,012	-0,2	5,9	0,012	-0,5	7,2	0,012	-0,3	6,6	0,012	-0,2	6,2	0,012	-0,1	5,8	0,012
Płuco 2	8	-1,8	17,3	0,123	-1,6	16,2	0,123	-1,5	15,4	0,123	-1,4	14,7	0,123	-1,8	17,2	0,123	-1,6	16,1	0,123	-1,5	15,2	0,123	-1,4	14,5	0,123
Płuco 3	8	8,8	25,0	0,674	8,4	24,3	0,674	8,1	23,5	0,674	7,8	22,8	0,674	8,8	25,0	0,674	8,4	24,2	0,674	8,0	23,3	0,674	7,7	22,6	0,674
Skóra 1	12	-35,4	74,8	0,041	-34,1	72,8	0,041	-32,7	70,4	0,041	-31,6	68,3	0,041	-35,3	74,6	0,041	-33,8	72,3	0,041	-32,4	69,9	0,041	-31,3	67,7	0,041
Skóra 2	12	-65,0	163,9	0,084	-63,7	159,8	0,084	-61,9	154,8	0,084	-60,2	150,2	0,084	-64,9	163,6	0,084	-63,3	158,8	0,084	-61,4	153,5	0,084	-59,7	148,9	0,084
Skóra 3	12	-8,3	24,2	0,010	-7,4	21,8	0,010	-6,8	20,0	0,010	-6,3	18,7	0,010	-8,2	23,8	0,010	-7,3	21,4	0,010	-6,6	19,7	0,010	-6,1	18,4	0,010
Optymalizacja objętościowa																									
Punkty	N	BED_{k-RV}	SD	P	BED_{k-RV}	SD	P	BED_{k-RV}	SD	P	BED_{k-RV}	SD	P	BED_{k-RV}	SD	P	BED_{k-RV}	SD	P	BED_{k-RV}	SD	P	BED_{k-RV}	SD	P
Płuco 1	8	-2,4	3,0	0,012	-2,1	2,6	0,012	-1,9	2,4	0,012	-1,7	2,2	0,012	-2,4	2,9	0,012	-2,0	2,6	0,012	-1,8	2,3	0,012	-1,7	2,1	0,012
Płuco 2	8	-0,7	4,2	0,161	-0,8	3,4	0,161	-0,8	2,9	0,161	-0,8	2,6	0,161	-0,7	4,1	0,161	-0,8	3,3	0,161	-0,8	2,8	0,161	-0,8	2,5	0,161
Płuco 3	8	-1,7	6,1	0,123	-1,6	5,3	0,123	-1,5	4,8	0,123	-1,4	4,4	0,123	-1,7	6,0	0,123	-1,6	5,2	0,123	-1,5	4,7	0,123	-1,4	4,3	0,123
Skóra 1	8	-6,3	25,1	0,260	-6,2	23,1	0,260	-6,0	21,7	0,260	-5,9	20,5	0,260	-6,3	24,8	0,260	-6,1	22,8	0,260	-6,0	21,3	0,260	-5,8	20,2	0,260
Skóra 2	8	-46,1	153,8	0,314	-46,6	152,2	0,314	-46,1	148,8	0,314	-45,3	145,3	0,314	-46,3	153,9	0,314	-46,5	151,6	0,314	-45,9	147,8	0,314	-45,1	144,2	0,314
Skóra 3	8	-0,6	2,8	0,753	-0,5	2,4	0,753	-0,5	2,2	0,753	-0,5	2,0	0,753	-0,6	2,8	0,753	-0,5	2,4	0,753	-0,5	2,1	0,753	-0,5	1,9	0,753

