



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ – СКОПЈЕ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Соња Николче Роголева Ѓуровски

**ЕВАЛУАЦИЈА НА САЛИВАРНА ХИПОФУНКЦИЈА ВО
КОРЕЛАЦИЈА СО ТИПОТ НА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ
СО МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ НА ГЛАВА И ВРАТ**

Докторска дисертација

Ментор: Проф. д-р Владимир Поповски

Скопје, 2024

Докторанд:

СОЊА НИКОЛЧЕ РОГОЛЕВА ЃУРОВСКИ

Тема:

ЕВАЛУАЦИЈА НА САЛИВАРНА ХИПОФУНКЦИЈА ВО КОРЕЛАЦИЈА СО ТИПОТ НА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ НА ГЛАВА И ВРАТ

Ментор:

Проф. д-р Владимир Поповски

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“ - Скопје

Комисија за одбрана:

Проф.д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ (претседател)

Установа од која доаѓа

Проф.д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,

Установа од која доаѓа

Проф.д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,

Установа од која доаѓа

Проф.д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,

Установа од која доаѓа

Проф.д-р ИМЕ И ПРЕЗИМЕ,

Установа од која доаѓа

Научна област:

СТОМАТОЛОШКИ НАУКИ

Датум на одбрана:



Соња Николче Роголева Ѓуровски

ЕВАЛУАЦИЈА НА САЛИВАРНА ХИПОФУНКЦИЈА ВО КОРЕЛАЦИЈА СО ТИПОТ НА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ НА ГЛАВА И ВРАТ

- А п с т р а к т -

Радиотерапијата кај пациенти со малигни неоплазми на глава и врат несомнено ги афектира и саливарните жлезди при што пациентите се соочуваат со тешки последици како што е енорно нарушување на функцијата на жлездите, последователно на тоа и изразен степен на хипосаливација која води до субјективно чувство на ксеростомија. Различната техника, како и различниот интензитет, доза и временски интервал на радијацијата имаат различна реперкусија во однос на негативното влијание врз саливарниот проток, постирадијационите компликации, како и во однос на промените во биохемискиот состав на саливата кај овие пациенти.

Цел: Да се утврди влијанието на 3DCRT споредено со влијанието на VMAT врз функцијата на саливарните жлезди, следено преку степенот на саливарен проток и постирадијационите компликации. Воедно да се утврдат промените во електролитниот состав на салива и нивото на лактоферин како одличен показател за инфламација и оштетување кај пациенти со малигни неоплазми на глава и врат третирани со различен тип на радиотерапија, споредено со контролната група на испитаници.

Материјали и методи: Во истражувачкиот примерок беа евалуирани вкупно 90 испитаници и тоа по 30 испитаника за двете испитувани групи на пациенти третирани со една од двете техники на радиотерапија (3DCRT /VMAT) и 30 испитаника за контролната група на здрави индивидуи. Селекцијата на пациентите беше врз основа на прецизирани инклузии и ексклузии критериуми направена на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија – Скопје. Прегледот на пациентите и колектирањето на примероци од салива беше изведено на Универзитетската клиника за максилофацијална хирургија – Скопје. Протоколот за работа вклучуваше пополнување формулар за информација, согласност и пополнување на анкетен прашалник. Во објективниот клинички наод беше нотирано присуство, односно отсуство на орален мукузитис и ксеростомија евидентирани според соодветни градуси според NCI CTCAE (Version 4. 03). Субјективниот наод се однесуваше на евидентирање присуство, односно отсуство на отежната мастикација, дисфагија, дисгеузија и дисфонија. Понатаму со мерење на протокот на нестимулирана и стимулирана салива и колектирање на примероците, најпрво беше одреден протокот на нестимулирана мешана односно целокупна салива преку исплукување во специјални колектори (spitting method) кои имаат можност за одржување и стабилност на саливата – SimplOFy. Влажноста на оралната лигавица беше одредена со модифициран метод за мерење на влажноста на устата по Schirmer. Понатаму беше одредена стимулирана мешана саливарната секреција по пауза од половина час, исто така во SimplOFy епруветите, а воедно се колектираа примероци за понатамошните биохемиски анализи. Стимулацијата се изведуваше со помош на електростимулирачки уреди SaliPen, а мерење на протокот на стимулирана салива од паротидните жлезда со уреди изработени по принципот на модифицирани Lashley cups. Биохемиската анализа за составот на стимулирана салива беше направена на Институтот за медицинска и експериментална биохемија, Медицински факултет, УКИМ – Скопје каде што се направи квантитативно испитување на електролитни компоненти (натриум, калиум и хлорид) и лактоферин. Лактоферинот како посебен параметар квантитативно беше одреден со ELISA метода со помош на комерцијалниот ELISA Kit – ab 200015-Human Lactoferrin Simple Step, од фирмата Abcam (ab200015 – Human Lactoferrin SimpleStep ELISA® Kit). Електролитниот состав на салива беше одреден со метод на директна потенциометрија, со ISE (јон-селективни електроди) модул – Na^+ , K^+ , Cl^- (mmol/l). Добиените податоци, односно резултати од испитаниците беа статистички обработени во SPSS software package, version 26.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

Резултати: Просечната вредност на нестимулирана саливарна секреција со исплукување (ml/min) во целиот примерок на пациенти во испитуваната група изнесуваше $0,11 \pm 0,08$ ml/min со мин/мак вредност од 0,0/ 0,4 ml/min и 50% пациенти кај кои оваа вредност беше $\leq 0,09$ ml/min за Median IQR=0,09 (0,07-0,14). Просечната вредност на стимулирана саливарна секреција (ml/min) во целиот примерок на пациенти во испитуваната група изнесуваше $0,41 \pm 0,20$ ml/min со мин/мак вредност од 0,1/ 1,2 ml/min и 50% пациенти кај кои оваа вредност беше $\leq 0,40$ ml/min за Median IQR =0,40 (0,25-0,50). Беше утврдена сигнификантно повисока нестимулирана саливарна секреција кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,461$; $p=0,00001$). Исто така, сигнификантно повисока стимулирана саливарна секреција кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,276$; $p=0,00001$), а воедно сигнификантно



повисоко стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,490$; $p=0,00001$). Во однос на влажноста на оралната лигавица според модифицираниот Schirmer метод, беше утврдена сигнификантно повисока влажност на орална лигавица кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT. Пропорцијата на испитаници за орален мукозитис беше (100%) во групата 3DCRT и (90%) во групата VMAT. Отсуство на орален мукозитис како постирадијациона компликација беше утврдено кај (10%) пациенти од групата VMAT и кај ниеден од групата 3DCRT. Тежок степен – Gradus III на орален мукозитис беше регистриран само во групата 3DCRT и тоа кај (8,33%) пациенти, а истиот отсуствува во групата VMAT. Ксеростомија беше присутна кај (100%) пациенти во групата 3DCRT и кај (86,67%) во групата VMAT. Кај (13,13%) пациенти од групата VMAT немаше појава на ксеростомија. Тежок степен – Gradus III на постирадијациона ксеростомија беше регистриран само во групата 3DCRT. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на отежната мастикација како постирадијациона компликација со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Fisher exact test: $p=0,00001$. Исто така, утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на дисфагија како постирадијациона компликација со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Pearson Chi-square test: $X^2=15,017$; $df=1$; $p=0,0001$. Воедно беше утврдена сигнификантна асоцијација на присуство на дисгезија како постирадијациона компликација со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Fisher exact test: $p=0,00001$. Сигнификантна асоцијација на присуство на дисфонија како постирадијациона компликација беше со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Fisher exact test: $p=0,00001$; Со радијациските оштетувања на натриумовите, хлоридните и калиумовите канали од каналниот систем, се нарушува функцијата на реалсорпцијата на натриум и хлорид, а излучувањето на калиум, што резултираше во зголемена количина на натриум и хлорид и намалена количина на калиум. Највисока просечна вредност на Na^+ имаше во групата 3DCRT - $161,7 \pm 54,88$ mmol/L. Дополнителната анализа со Mann-Whitney U Test укажува на: а) сигнификантно повисока вредност на Na^+ во групата 3DCRT споредено со групата VMAT ($Z=6,483$; $p=0,00001$); б) сигнификантно повисока вредност на Na^+ во групата 3DCRT споредено со групата KONT ($Z=6,653$; $p=0,00001$); Најниска просечна вредност на K^+ има во групата 3DCRT - $10,59 \pm 17,89$ mmol/L. Анализа со Mann-Whitney U Test укажува на: а) сигнификантно пониска вредност на K^+ во групата 3DCRT споредено со групата VMAT ($Z=-4,354$; $p=0,00001$); б) сигнификантно пониска вредност на K^+ во групата 3DCRT споредено со групата KONT ($Z=-5,411$; $p=0,00001$); Највисока просечна вредност на Cl^- имаше во групата 3DCRT - $111,59 \pm 27,97$ mmol/L. Mann-Whitney U Test укажува на: а) сигнификантно повисока вредност на Cl^- во групата 3DCRT споредено со групата VMAT ($Z=5,928$; $p=0,00001$); б) сигнификантно повисока вредност на Cl^- во групата 3DCRT споредено со групата KONT ($Z=6,653$; $p=0,00001$); Во однос на концентрацијата на лактоферинот како антиинфламаторна компонента и добар индикатор за инфламација, добиените резултати покажаа, највисока просечна вредност на Lactoferrin во групата 3DCRT - $28,44 \pm 14,79$ ng/mL. Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите групи во однос на висината на Lactoferrin (Kruskal-Wallis H test: $X^2(90)=76,164$; $p=0,00001$). Дополнителната анализа со Mann-Whitney U Test укажува на: а) сигнификантно повисока вредност на Lactoferrin во групата 3DCRT споредено со групата VMAT ($Z=6,579$; $p=0,00001$); б) сигнификантно повисока вредност на Lactoferrin во групата 3DCRT споредено со групата KONT ($Z=6,652$; $p=0,00001$); и в) сигнификантно повисока вредност на Lactoferrin во групата VMAT споредено со групата KONT ($Z=6,217$; $p=0,00001$). Воедно беше утврдена сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу концентрацијата на Lactoferrin и дозата на зрачење ($R(60)=0,451$; $p=0,0003$) - со растењето на дозата на зрачење ($<60Gy \rightarrow \leq 70Gy$) на пациентите сигнификантно се зголемува и концентрацијата на Lactoferrin.

Заклучок: Евалуацијата на саливарната хипофункција кај пациенти третирани со различен тип на радиотерапија води до заклучок кој оди во прилог за примената на VMAT техниката која придонесува да се зачува функцијата на саливарните жлезди и до извесен степен да се превенира појавата на постирадијациони компликации, да се минимизираат промените во квалитетот и да се одржи протокот на салива, а со тоа да се спречи нарушувањето на квалитетот на животот кај пациентите кои имаат потреба од радиотерапија.

Клучни зборови: хипосаливација, ксеростомија, саливарен проток, малигни неоплазми на глава и врат, волуметриски модулирана зрачна терапија, ирадијациони компликации.



Sonja Nikolche Rogoleva Gjurovski

EVALUATION OF SALIVARY GLANDS HYPOFUNCTION IN CORRELATION WITH THE TYPE OF RADIATION THERAPY IN PATIENTS WITH MALIGNANT NEOPLASMS OF THE HEAD AND NECK

- A b s t r a c t -

Radiotherapy in patients with malignant head and neck tumors undoubtedly affects the salivary glands, resulting in severe consequences such as significant glandular dysfunction, which subsequently leads to a pronounced degree of hyposalivation and a subjective feeling of xerostomia. Different techniques, as well as varying intensity, dose, and timing of radiation, have different impacts regarding the negative effect on salivary flow, post-radiation complications, and changes in the biochemical composition of saliva in these patients.

Aim: To determine the impact of 3DCRT compared to VMAT on the function of the salivary glands, monitored through salivary flow rate and post-radiation complications. Additionally, to establish changes in the electrolyte composition of saliva and the level of lactoferrin as an excellent indicator of inflammation and damage in patients with malignant head and neck tumors treated with different radiotherapy, compared to the control group of subjects.

Materials and Methods: A total of 90 participants were evaluated in the research sample, with 30 participants in the two groups of patients treated with one of the two radiotherapy techniques (3DCRT/VMAT) and 30 participants in a control group of healthy individuals. Patients were selected based on specified inclusion and exclusion criteria conducted at the University Clinic for Radiotherapy and Oncology – Skopje. Patient examination and saliva sample collection were conducted at the University Clinic for Maxillofacial Surgery – Skopje. The protocol includes completing an information form, consent form, and questionnaire. The clinical observations noted whether oral mucositis and xerostomia were present or not, based on their respective grades following NCI CTCAE (Version 4.03). Subjective observations noted whether there were problems with chewing, swallowing, taste, and speaking. The process also included monitoring the rate of saliva flow, both unstimulated and stimulated, and gathering samples. The initial assessment of unstimulated mixed or total saliva flow was conducted by spitting into specialized collectors (SimpliOFy) to maintain the preservation and stability of the saliva. A modified Schirmer's test was used to evaluate the moisture of the oral mucosa. Stimulated mixed salivary secretion was then measured after a half-hour pause, also in SimpliOFy tubes, with samples collected for further biochemical analyses. Stimulation was performed using the SaliPen electrostimulation devices, and the flow rate of stimulated saliva from the parotid glands was measured with devices based on the modified Lashley cup method. The biochemical analysis of the stimulated saliva composition was conducted at the Institute for Medical and Experimental Biochemistry, Medical Faculty, UKIM – Skopje, where the quantitative assessment of electrolyte components (sodium, potassium, and chloride) and lactoferrin was performed. Lactoferrin, as a specific parameter, was quantitatively determined by the ELISA method using the commercial ELISA Kit – ab200015-Human Lactoferrin Simple Step by Abcam. The electrolyte composition of saliva was determined using the direct potentiometry method, with an ISE (ion-selective electrode) module – Na⁺, K⁺, Cl⁻ (mmol/l). The collected data were statistically processed using the SPSS software package, version 26.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

Results: The mean unstimulated saliva flow rate with spitting was 0.11±0.08 ml/min for the entire study group, ranging from 0.0 to 0.4 ml/min. Approximately half of the patients had values equal to or less than 0.09 ml/min, with a median interquartile range of 0.09 (0.07-0.14). In the overall sample, the mean stimulated salivary secretion rate was 0.41±0.20 ml/min, ranging from 0.1 to 1.2 ml/min, with half of the patients having rates equal to or less than 0.40 ml/min. The median interquartile range was 0.40 (0.25-0.50). There was a significantly greater amount of saliva produced without stimulation in the VMAT group compared to the 3DCRT group (Mann-Whitney U Test: Z=-6.461; p=0.00001). Similarly, the VMAT group showed notably elevated levels of stimulated salivary secretion compared to the 3DCRT group (Mann-Whitney U Test: Z=-6.276; p=0.00001), as well as significantly higher levels of stimulated parotid gland salivary secretion (Mann-Whitney U Test: Z=-6.490; p=0.00001). Regarding oral mucosa moisture assessed by the modified Schirmer method, significantly higher moisture was observed in the VMAT group compared to the 3DCRT group. The incidence of oral mucositis was 100% in the 3DCRT group and 90% in the VMAT group. Absence of oral mucositis as a post-radiation complication was observed in 10% of the VMAT group and none of the 3DCRT group. Severe Grade III oral mucositis was recorded only in the 3DCRT group (8.33% of patients) and was absent in the VMAT group. Xerostomia was present in 100% of the 3DCRT group and 86.67% of the VMAT group, with 13.13% of VMAT patients showing no signs of xerostomia. Severe Grade III post-radiation



xerostomia was recorded only in the 3DCRT group. Severe Grade III xerostomia after radiation therapy was only seen in the group treated with 3DCRT. A strong correlation was observed between experiencing challenging chewing post-radiation and being assigned to the 3DCRT group, as indicated by Fisher's exact test: $p=0.00001$. Likewise, a strong link was found between dysphagia as a complication after radiation treatment and being part of the 3DCRT group, as indicated by Pearson Chi-square test results: $X^2=15.017$; $df=1$; $p=0.0001$. Furthermore, there was a notable correlation detected between dysgeusia as a post-radiation complication in the 3DCRT group, as indicated by Fisher's exact test: $p=0.00001$, and dysphonia in the 3DCRT group, also shown to be significant with Fisher's exact test: $p=0.00001$. Radiation-induced damage to sodium, chloride, and potassium channels within the canalicular system impairs the reabsorption of sodium and chloride while increasing potassium excretion, resulting in elevated sodium and chloride levels and reduced potassium levels. The highest average Na^+ concentration was in the 3DCRT group, at 161.7 ± 54.88 mmol/L. Further evaluation through the Mann-Whitney U Test revealed: (a) a notably elevated Na^+ level in the 3DCRT group versus the VMAT group ($Z=6.483$; $p=0.00001$); and (b) a markedly higher Na^+ level in the 3DCRT group compared to the control group ($Z=6.653$; $p=0.00001$). The 3DCRT group had the lowest mean K^+ concentration at 10.59 ± 17.89 mmol/L. The Mann-Whitney U Test demonstrated: (a) a significantly lower K^+ level in the 3DCRT group compared to the VMAT group ($Z=-4.354$; $p=0.00001$); and (b) a significantly lower K^+ value in the 3DCRT group compared to the control group ($Z=-5.411$; $p=0.00001$). In the 3DCRT group, the average Cl^- concentration was highest at 111.59 ± 27.97 mmol/L. Using the Mann-Whitney U Test, it was found that the Cl^- value was significantly higher in the 3DCRT group compared to both the VMAT group ($Z=5.928$; $p=0.00001$) and the control group ($Z=6.653$; $p=0.00001$). In terms of lactoferrin concentration, a potent anti-inflammatory substance and a dependable indicator for inflammation, findings show the 3DCRT group had the highest average lactoferrin level at 28.44 ± 14.79 ng/mL. A marked variation was noted in lactoferrin levels among the three groups (Kruskal-Wallis H test: $X^2(90)=76.164$; $p=0.00001$). Further examination using the Mann-Whitney U Test indicates (a) a notably elevated lactoferrin level in the 3DCRT group versus the VMAT group ($Z=6.579$; $p=0.00001$); (b) a markedly higher lactoferrin level in the 3DCRT group compared to the control group ($Z=6.652$; $p=0.00001$); and (c) a significantly increased lactoferrin level in the VMAT group compared to the control group ($Z=6.217$; $p=0.00001$). Additionally, there was a noteworthy moderate positive linear relationship discovered between lactoferrin levels and radiation dosage ($R(60)=0.451$; $p=0.0003$), suggesting that as the radiation dose escalated ($<60\text{Gy} \rightarrow \leq 70\text{Gy}$), lactoferrin concentration rose significantly as well.

Conclusion: Evaluating salivary hypofunction in patients treated with different types of radiotherapy leads to the conclusion that supports the use of the VMAT technique. This approach helps to preserve the function of the salivary glands, partially prevent post-radiation complications, minimize changes in saliva quality, and maintain salivary flow. Consequently, it contributes to preventing a decline in quality of life for patients who require radiotherapy.

Keywords: *hyposalivation, xerostomia, salivary flow, head and neck malignancies, volumetric modulated arc therapy, radiation complications.*



Благодарност

Со огромно задоволство и позитивна емоција овој пишан збор за почит и неизмерна благодарност ја упатувам до мојот ценет ментор, професор Д-р Владимир Поповски, великан во максилофацијалната хирургија, професор со извонредно знаење и човек со големо срце кој е одличен пример за прекрасен ментор и професор. Гордоста да се биде негов кандидат беше уште поголем мотив за мене, да изработам квалитетен труд кој ќе ја оправда неговата доверба и залагање. Ви благодарам професоре за знаењето што ми го пруживте, за секој совет, секоја конструктивна забелешка, секоја насока што ми ја дадовте и што бевте мој мотив и инспирација за успех.

Голема благодарност до мојата драга доц. д-р Ленче Костадинова за целокупната помош во обезбедување на истражувачкиот примерок, за поддршката и споделеното знаење од областа на радиотерапија и онкологија, при што ми го олесни патот кон процесот на подготовка за оваа докторска дисертација.

Исто така изразувам голема благодарност до почитуваната проф. д-р Катерина Тошеска – Трајковска за помошта при обезбедувањето на дел од материјалот за работа, како и огромна благодарност за биохемиските анализи и обработка на примероците без која не би можела да го реализирам тој дел.

Благодарност и до сите мои колеги и пријатели кои ми беа поддршка во текот на докторските студии.

Зборовите се малку за да се заблагодарам на мојата најголема поддршка и најголем мотив за напредок во животот, на оние кои се моја љубов и мој живот. Во знак на безусловната љубов оваа докторска дисертација ја посветувам на центарот на мојот свет - моето семејство, на мојата новородена ќерка Мила, која со првите денови од својот живот ми даде енергија да го финализирам овој труд, на сопругот Драган кој ми дава сила за секој чекор, на мојата мајка Сузана, која ми го олеснува патот до секоја замислена цел и како лавица се бори за мене и на мојот брат Душко кој секогаш е достапен и од помош во реализирањето на моите цели.

Ви благодарам од срце!



Изјавувам дека докторскиот труд е оригинален труд што го изработив самостојно, со уредно цитирана користена литература и извори. Трудот не е применуван во рамките на други универзитетски студии за стекнување на друго звање.

Потпис на авторот, с.р
Д-р Соња Роголева Ѓуровски

Изјавувам дека електронската верзија на докторскиот труд е идентична со отпечатениот докторски труд.

Потпис на авторот, с.р
Д-р Соња Роголева Ѓуровски



СОДРЖИНА

Апстракт.....	3
Abstract.....	5
СПИСОК НА КРАТЕНКИ.....	10
1.ВОВЕД.....	12
2.ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД НА НАУЧНИ ДОСТИГНУВАЊА ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ.....	17
3.ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	31
4.ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ.....	33
5.ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА.....	35
6.ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ.....	54
7.ДИСКУСИЈА - ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ.....	117
8.ЗАКЛУЧОЦИ.....	160
9.КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА.....	164
10.ПРИЛОЗИ.....	182
11.СПИСОК НА ОБЈАВЕНИ ТРУДОВИ.....	187



СПИСОК НА КРАТЕНКИ

Радиотерапија - RT

Тридимензионална конформална радиотерапија - 3D CRT

Радиотерапија со модулиран интензитет - IMRT

Волуметриски модулирана радиотерапија - VMAT

Остерадионекроза - ORN

Орален мукозитис – OM

Карцином на глава и врат - HNC

Назофарингеален карцином - NPC

Органи изложени на ризик - OAR



ВОВЕД



1. ВОВЕД

Правилната и непречена функција на саливарните жлезди овозможува продукцијата на салива да биде во потребната количина, што претставува еден од основните фактори кои се потребни за правилно извршување на функциите на стоматогнатниот систем. Саливата остварува повеќе витални функции. Таа се состои во најголем дел од вода, ензими, електролити и протеини, кои во комбинација заедно овозможуваат олеснување на голтањето, мастикацијата, говорот, преработката на храната и навлажнување на слuzницата¹.

Субмандибуларната жлезда и паротидната жлезда се главните произведувачи на протокот на салива, а покрај нив малите саливарни жлезди кои се сместени во оралната мукоза и фаринксот секретираат околу 10% од вкупниот волумен. Паротидната жлезда продуцира салива која е серозна, субмандибуларната жлезда продуцира серомукозна салива, додека сублингвалната жлезда продуцира доминантно мукозна салива. Во нестимулирани услови најголемиот дел од салива е произведен од субмандибуларните жлезди, додека при стимулација најголемиот дел од салива се произведува од паротидните жлезди. Целосниот проток на салива кај здрави луѓе варира и може да изнесува до 1.5 литри во еден ден, односно саливарниот проток за нестимулирана салива може да варира од 0.3 до 0.5ml/min, додека стимулираниот целосен саливарен проток од 1-2ml/min^{2,3}.

Во одредени случаи и состојби саливарните жлезди се афектирани од различни влијанија и последователно на тоа може да биде алтерирана нивната функција. Во абнормални услови кога станува збор за хипофункција на саливарните жлезди тогаш саливарниот проток е значително намален и тоа за нестимулирана салива < 0.1ml/min, а за стимулиран саливарен проток <0.5ml/min.

Кај пациентите со малигни неоплазми на глава и врат кои се изложени на терапија со радијација и покрај тоа што аплицирањето на зраците е врз туморското ткиво, несомнено се афектира и околното здраво ткиво. Така што, во голема мера се афектирани и саливарните жлезди и во најголем број од случаите пациентите се соочуваат со тешки последици како што е енорно намалување на функцијата на жлездите, последователно на тоа и изразен степен на ксеростомија. Со оглед на тоа, ксеростомијата најчесто е и главен предизвикувач на појавите: орален мукозитис, промени во оралната микрофлора, дисфагија, воспаленија на грлото, промена и губење на вкусот, кариес, промени во квалитетот на гласот, халитоза, дискомфорт, отежнато цвакање и голтање кои потоа доведуваат до нутритивни компликации и губење на телесната тежина³.

Поради високата осетливост на саливарните жлезди на радијација, најчесто протокот на салива е намален за 50-60% по првата недела од терапијата. Ова исто така влијае и на составот на саливата, што се забележува во промената на нејзината вискозност, нивото на електролити, пуферскиот капацитет и рН вредноста. Исто така доаѓа до промена и на мукогликопротеините во саливата кои ја овозможуваат нејзината



вискозно-еластична особина, лубрикација и адхезија за епителот¹. Покрај сите обиди да се избегне оштетувањето на околните здрави ткива при радиотерапијата, поради нивната блиска локација саливарните жлезди неизбежно се изложени на зрачење и последици од истото. Консеквенците и нивниот интензитет воглавно се поврзани со: тоталната доза на радијација, дозата на радијација по фракција, зрачниот волумен, дистрибуцијата на дозата во ткивниот волумен, комбинацијата со хемотерапија и траењето на третманот².

Механизмот со кој настанува влијанието на терапијата со радијација врз саливарните жлезди сè уште не е целосно разјаснет, покрај тоа што големите саливарни жлезди се изложени на големи и значителни дози на радијација. На хистолошки наод често се забележани промени од типот на атрофија и дегенерација на ацинусите^{2,3}.

Оштетувањето на саливарните жлезди од радиотерапија се одвива во 4 различни фази: прва фаза, настанува од 1. до 10. ден, доаѓа до исцрпување на водената компонента во ткивото, но не се афектирани ацинарните клетки и секрецијата на амилаза; втора фаза, од 10. до 120. ден, ацинарните клетки страдаат од мембранска дегенерација и ја губат способноста да произведуваат амилаза; трета фаза, од 120. до 240. ден, позната како фаза на задоцнет токсичитет која се карактеризира со губење на функцијата на ацинарните клетки како резултат на губитокот на матичните клетки; и четврта фаза, е позната како регенеративна фаза меѓутоа сепак влошувањето на функцијата на клетките продолжува и во оваа фаза како последица од оштетувањето на нервите за каналите на жлездите и крвните садови^{4,5}.

Во главно сè уште се смета дека ксеростомијата и намалениот проток на салива се чести и може да бидат иреверзибилни компликации кои зависат од дозата на радијација. Ксеростомијата е мултифакторски процес кој се состои од неколку компоненти и тоа: намален волумен на салива; намалена рН вредност и зголемена вискозност на саливата. Кај овие пациенти настануваат и промени во карактеристиките на саливата, како што се: промени на рН вредноста, нивоата на имуноглобулини, електролитниот баланс, вискозноста и бојата². Како последица на радиотераписки индуцираната ксеростомија, настанува промена и во микробиолошката флора во оралната празнина, што може да резултира со зголемен ризик од појава на орални инфекции и кариес.

Примарно се потенцирало дека степенот на саливарна хипофункција е исклучиво зависен од дозата на радијација, но во новите истражувања постојат евидентни докази кои одат во прилог дека поголемо влијанието врз појавата на ксеростомија имаат регионите каде се аплицира радиотерапијата односно регионите на саливарните жлезди кои содржат матични клетки. Радијацијата на овие места резултира со значително изменета количина на произведена салива^{6,7}.

Тридимензионалната конформална радиотерапија и волуметриски модулираната радиотерапија се две различни техники кои имаат за цел да овозможат прецизно и ефикасно третирање на малигните неоплазми. Тридимензионалната конформална радиотерапија е стандардна и добро етаблирана техника на радиотерапија, од друга страна волуметриски модулираната радиотерапија е напредна и иновативна техника



која применува модулација на интензитетот на зрачење преку ротација на зракот околу целното место. Во истражувањата од нов датум се цели кон докажување за примената на новиот пристап на модифицираната зрачна терапија (волуметриски модулирана зрачна терапија - VMAT) која се смета дека ја намалува инциденцата на ксеростомијата, а воедно и го подобрува квалитетот на животот на пациентите кои биле третирани со овој метод на радиотерапија⁸.

Што се однесува до составот на саливата, таа е составена од најголем дел вода 99% и 0,5% до 1% растворени материи (неоргански соли и протеини)⁹. Од неорганските материи во саливата со најголема концентрација се застапени натриум и калиум, во форма на хлориди, фосфати и бикарбонати. Содржината на органските материи се состои од белковини и ензими, од кои муцин, лактоферин и албумин, а од ензимите амилаза и малтаза⁹.

Лактоферинот според својот хемиски состав припаѓа во групата на гликопротеини, и најзначајна улога има во одржување на хомеостазата на железото во организмот поради неговата способност да се врзува со истото. На тој начин лактоферинот во саливата има антиоксидативно дејство, што доколку не би постоело, слободното железо во тек на оксидациони реакции би предизвикувало произведување на слободни радикали кои подоцна можат да направат оксидативна модификација на некои молекули^{9,10}.

Лактоферинот поседува антибактериско, антивирусно и антифунгално дејство. Покрај тоа, тој остварува и повеќе други функции како што се: регулација на растот на клетките и нивна диференцијација; коскена формација; регулација на нивото на леукоцити во крвта; регулација на адхезија на клетките и продукција и ослободување на цитокини¹⁰. Покрај тоа неговата улога како добар индикатор на инфламација во оралната празнина, може да се примени при квантитативно одредување на неговата концентрација во салива. Лактоферинот има и радиопротективна функција на саливарните жлезди, но механизмите сè уште не се целосно дефинирани. Еден од механизмите преку кој се остварува радиопротективното дејство е влијанието на лактоферинот врз пролиферацијата на клетките и циклин Д1 – посредувана прогресија на клеточен циклус. Покрај тоа лактоферинот ги афектира и ацинарните клеточни структури и нивната функција по радијацијата. Од овие причини лактоферинот се смета дека може да биде корисна компонента за превенција на ефектите од терапијата со радијација на саливарните жлезди^{10,11}.



МОТИВ: Имајќи ја во предвид зголемената инциденца на малигни неоплазми во регија на главата и вратот и фреквентноста на потребата од радиотерапија, од големо значење е детерминирање на факторите кои влијаат на редукцијата на ксеростомија и постирадијационите компликации воопшто, како и утврдување колку новиот иновативен пристап VMAT овозможува зачувување на функцијата на саливарните жлезди, а со тоа и подобрување на квалитетот на живот кај овие пациенти.



ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД



2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД НА НАУЧНИ ДОСТИГНУВАЊА ПОВРЗАНИ СО ПРЕДМЕТОТ НА ИСТРАЖУВАЊЕ

Познато за радијацијата е тоа што предизвикува оштетување на ДНК на жлездените клетки, што подоцна води до опструкции во правилната делба на клетките и резултира со нивна смрт. Ваквата повреда на саливарните жлезди која е предизвикана од радијација прави губење на специфичните ацинарни клетки кои продуцираат салива, а исто така и изводните канали во најголемиот број од случаите се дисфункционални и покрај тоа што најчесто останува да наликуваат како здрави и цели. Во бројни истражувања е докажано дека доколку дозата на радијација е мала (помала од 30 Gy, во фракции по 2 Gy) оштетувањето кое следи по тоа е реверзибилно до извесен степен. Но доколку дозите се кумулативни (поголеми од 75 Gy) последиците се големи оштетувања и дегенерација на ацинарните клетки проследено со инфламација и фиброза во интерстициумот на саливарните жлезди¹². Оштетувањето на саливарните жлезди како последица на терапија со радијација се одвива во неколку фази и тоа: во првата фаза кога постои дехидратација на ацинарните клетки, втора фаза во која ацинарните клетки страдаат од мембранска дегенерација, трета фаза во која доаѓа до дисфункција и четврта фаза во која се активираат регенераторните процеси, но сепак продолжува дисфункцијата на клетките како последица од оштетување на крвните садови и оштетувањето на нервите одговорни за каналите на жлездите^{4,5}.

Покрај фокусот примарно на просечната доза на зрачење при радиотерапијата, во понови истражувања е покажано дека постојат докази кои тврдат дека поголемо влијание врз појавата на ксеростомија има и регијата каде е аплициранта радиотерапијата, односно регионите во саливарните жлезди кои содржат матични клетки. Се смета дека матичните и прогениторските клетки на паротидната жлезда се сместени во регионот кој ги содржи главните изводни канали. Зрачењето на овие места резултирало со значително изменета количина на произведена салива^{6,7}.

Од тоа може да се потенцира дека главната цел при експонирањето на зрачната терапија е да се посвети најмногу внимание на зачувување на специфичните региони на ткивото од жлездите. Ова би можело да резултира со подобри резултати во зачувувањето на функцијата на саливарните жлезди во споредба со пристапот да се намали просечната доза на радијација на паротидната жлезда при радиотерапијата. Сепак, поради недоволните податоци, за понатамошно истражување во иднина треба да бидат земени во предвид трансплантација на саливарни матични клетки, молекуларна регулација на паротидните матични клетки и зачувување на матичните клетки при третман со радиотерапија^{6,7,8}.

Ксеростомијата не секогаш е поврзана со намалување на протокот на салива, таа исто така може да се манифестира и независно. Кога ксеростомијата е предизвикана од терапија со радијација во голем број на случаи за жал е иреверзибилна и трајна^{13,14}.

Со воведувањето на новата метода на радиотерапија со модулиран интензитет – Intensity modulated radiation therapy (IMRT), ксеростомијата која следи по радијацијата кај пациентите е редуцирана на значително ниво, што исто така придонесува кон подобрување на квалитетот на животот кај пациенти кои се третирани со



радиотерапија. Ваквиот тип на терапија овозможува дозите на зрачење да бидат аплицирани на прецизно одреденото место. Последиците по радијацијата, како што е ксеростомијата, е докажано дека е директно поврзана со дозата на радијација која се аплицира на саливарните жлезди во текот на радиотерапијата^{15,16}.

Intensity modulated radiation therapy (IMRT) овозможува високи дози на зрачење да бидат аплицирани на прецизно одреденото место, а околните ткива да бидат заштитени. Интензитет модулираната радиотерапија и волуметриски модулираната радиотерапија (VMAT) како нејзин напреден облик се две современи техники во областа на радиотерапијата кои го дозволуваат прецизно интензитетно и временски модулирање на зрачењето за третман на малигни неоплазми. Volumetric Intensity Modulated Arc Therapy се заснова на модулирање на интензитетот на зраците на радијација во повеќекратни помали делови. Овој метод исто така помага повисоките дози на радијација да бидат фокусирани на целното место, а околните здрави ткива да бидат колку е можно помалку изложени на штетното дејство од радијацијата^{17,18}.

Тридимензионалната конформална радиотерапија кај малигните неоплазми на глава и врат (3DCRT) овозможува приказ на анатомските структури и спроведување на планот на зрачење односно третман во три димензии. Со овој тип на конформална радиотерапија полињата на третман може да бидат индивидуално обликувани според формата и големината на туморот за да ја испорача точната доза во туморот со ограничување на дозата која ја примаат нормалните ткива, а со тоа да се постигне и намалување на несаканите ефекти на третманот¹⁹.

Клучни разлики помеѓу тродимензионалната конформална радиотерапија и волуметриски модулираната радиотерапија се: 1. Техника на доставување на радијација - 3DCRT користи статични полиња на радијација за да обликува дозата на радијација врз туморот додека, VMAT користи динамичка техника на доставување на радијација, каде што зракот на радијација се движи околу пациентот во текот на третманот (Слика 1.); 2. Време на третман - 3DCRT обично бара подолго време за доставување на дозата на радијација поради користењето на статични полиња на радијација. VMAT обезбедува побрзо доставување на радијацијата, бидејќи користи динамичка техника на доставување; 3. Прецизност на дозата - 3DCRT поседува добра прецизност, но не секогаш може да обезбеди истата прецизност како VMAT; 4. Ефикасност на дозата - 3DCRT може да биде ефикасен метод за лечење, но не обезбедува истата флексибилност како VMAT за адаптирање на дозата. VMAT овозможува поголема флексибилност и ефикасност во адаптирањето на дозата на радијација според потребите на пациентот. Овие разлики придонесуваат за VMAT да се истакне како посебно корисен метод во третманот на малигните неоплазми, особено кога се бара посебна прецизност и флексибилност во доставувањето на радијацијата^{19,20,21}.



Слика 1. Споредба помеѓу тридимензионална конформална радиотерапија (а) и волуметриски модулирана радиотерапија (b)

Од големо значење за зачувување на функцијата на саливарните жлезди е да се заштитат во текот на третманот. Посебно заштитувањето на субмандибуларните жлезди во текот на радијацијата е потешко отколку заштитувањето на паротидните жлезди, од причина што субмандибуларните жлезди се локализирани на исто место како и афектираните лимфни јазли. Употребата на интензитет модулирана радиотерапија поради напредната технологија е попрецизна во споредба со конвенционалните методи, се заснова на употреба на компјутерски контролирани линеарни акцелератори кои ги аплицираат прецизно дозите на зрачење на точно специфицираното место кое е афектирано од малигна промена^{21,22}.

Честопати потребната количина на радијација е голема и има потреба да се афектира голем дел од ткивото кое што е зафатено со малигна промена и околните лимфни јазли, поради што во таквите случаи е потребно да се направи билатерална радијација на вратната регија^{22,23}.

Во истражувањето од Christopher Hoynes и сор. со цел да се зачува функцијата на субмандибуларната жлезда, биле применети методите на IMRT и VMAT. Во истражувањето биле вклучени 10 пациенти. Главната доза на радијацијата била значително намалена од 34.5 ± 4.8 Gy на 31.5 ± 5.5 Gy, со употреба на техниката на радијациона терапија со модулиран интензитет (IMPT). Од добиените резултати по терапијата било заклучено дека е возможно да се зачува функцијата на саливарната жлезда со употреба на новите методи IMRT и VMAT на оваа терапија²⁴.

Во трудот изработен од William M. Mendenhall, Charles M. Mendenhall и Nancy P. Mendenhall, било утврдено дека ксеростомијата е една од најтешките последици кои настануваат по радијационата терапија, при што субмандибуларната жлезда обезбедува



просечно 70% од нестимулираната салива, што претставува околу 95% од протокот на салива во тек на 24 часа. За да се намали дозата на радијацијата била употребена IMRT и за да се намали последицата на ксеростомија. Од добиените резултати секоја доза на радијација која надминува 39 Gy предизвикувала трајна аблација на протокот на салива и со стимулација и без стимулација. Исто така од резултатите било заклучено дека употребата на IMRT со заобиколување на субмандибуларните жлезди резултира со намалена ксеростомија на долг период без зголемување на ризикот од локални-регионални рецидиви²⁵.

Радиотерапијата со модулиран интензитет (IMRT) и волуметриски модулираната зрачна терапија (VMAT) овозможуваат дозата на радијација да биде аплицирана попрецизно во тридимензионална форма на третираното малигно место, со модулирање на интензитетот на зраците на радијација во повеќекратни помали делови. Овој метод исто така помага повисоките дози на радијација да бидат фокусирани стриктно на туморот, а околните здрави ткива да бидат колку е можно помалку изложени на штетното дејство од зрачењето. Третманот внимателно се планира со употреба на 3D слики од компјутерска томографија или магнетна резонанца на пациентите, кои се комбинирани со пресметаната доза на радијација, со цел да се дефинира конкретниот интензитет и дозирање на зрачењето кои би овозможиле најдобри резултати за секој пациент индивидуално^{27,28}.

Nutting C. M, Morden J. P докажале дека 40 % од испитаниците имале последица ксеростомија по третманот со VMAT. Главната разлика во пристапот со зачувување на паротидната жлезда во тек на третманот била во тоа што следел период на обновување на паротидните жлезди по извесен период. Се докажало дека оштетените паротидни жлезди се способни да се регенерираат до извесен степен во период од 2 години по VMAT третманот, што во споредба со пациентите кои биле третирани со тридимензионална конформална радиотерапија, ксеростомијата била трајна. По следење од 12 месеци на третираните пациенти, ксеростомија била регистрирана кај 73 од вкупниот број 82 испитаници. Напреден степен на ксеростомија било докажано дека е значително поретка појава во групата на испитаници кои биле третирани со интензитет модулирана радиотерапија (38%), во споредба со групата на пациенти третирани со тридимензионална конформална радиотерапија каде изнесувало 74%^{28,29}.

Од резултатите добиени од истражувањето на Schmitt, C. и сор. каде испитаниците биле третирани или со IMRT или со тридимензионална конформална радиотерапија, по 2 години од третманот кај испитаниците третирани со радиотерапија со модулиран интензитет ксеростомијата била застапена кај 29% од испитаниците како, а кај испитаниците третирани со тридимензионална конформална радиотерапија застапеноста на ксеростомија како последица на зрачењето била со 83%. Покрај тоа што и кај двете групи на испитаници ксеростомијата била неизбежна последица во периодот на следење по 12 и по 24 месеци од последната радиотерапија, во втората група на испитаниците третирани со класичната радиотерапија степенот на хипофункција на саливарните жлезди бил во значително понапреден стадиум³⁰.

Во истражувањето од Zhong- He W. и Chao Yan, опфатени биле вкупно 52 пациенти, кои примиле IMRT со зачувување на барем една од паротидните жлезди. Од нив 26



пациенти кои имале низок ризик за рецидив имале зачувување на двете субмандибуларни жлезди, додека кај другите 26 пациенти со висок ризик за рецидив субмандибуларните жлезди не биле зачувани. Ксеростомијата и протокот на салива биле следени во 5 интервали (пред IMRT и по 2, 6, 12 и 18 месеци). Било употребувано зрачење со интензитет од 30 Gy кај првата група, а 57,4 Gy кај втората група на пациенти. Од добиените резултати ксеростомијата била значително на пониско ниво по 2 и 6 месеци од IMRT кај групата со зачувани субмандибуларни жлезди, но немало значителна разлика во резултатите за ксеростомија кај двете групи на испитаници по 12 и 18 месеци од терапијата. Исто така кај групата со зачувани субмандибуларни жлезди, бил регистриран просечно подобар проток на салива и полесно лачење при нестимулирана саливација во период од 2 месеци по интензитет модулираната радиотерапија ³¹.

Chottetanaprasith во испитувањето на 33 пациенти третирани со VMAT, добил резултати кои покажале дека стапката на преживување по 3 години со овој пристап е 81%, акутни симптоми како последици од терапијата биле мукозитис со застапеност од 36% кај испитаниците, прв степен на ксеростомија со 57,6%, а втор степен на ксеростомија со застапеност од 24,2%. Од ова е заклучено дека пристапот VMAT на третирање на пациентите со назофарингеален карцином е прифатлив и овозможува добри резултати со висока стапка на преживување и прифатливи негативни последици ³².

Во истражувањето на Taoran Cui и сор., биле евалуирани 222 пациенти кои биле третирани со IMRT и VMAT радиотерапија, кои ги следиле во период од 23 месеци и 7 месеци. Со употребата на VMAT резултатите биле значително унапредени, што резултирало во значително помали стапки на втор степен на дисфагија и ксеростомија кај пациентите по радиотерапијата ³³.

Анализа на електролитниот состав на саливата била направена во истражувањето од Xinmiao Lan и Jason Y.K.Chan, при што саливата била колектирана пред IMRT, 1, 3, 6 и 12 месеци по IMRT. Од добиените резултати биле добиени податоци дека протокот на салива значително бил намален по терапијата со IMRT, а исто така била регистрирана и намалена просечна вредност на pH, но со незначителна разлика. Концентрацијата на калиум, јод и калциум биле намалени, додека концентрацијата на хлориди била зголемена по IMRT. Концентрацијата на натриум, магнезиум, бакар и цинк биле задржани на исто ниво пред и по третманот. Ксеростомијата била значително индуцирана од радиотерапијата со модулиран интензитет, но делумно била вратена во нормални вредности по 1 година ^{34,35}.

Составот на салива по радиотерапијата бил анализиран во истражувањето од Richards T. M. И сор. каде биле опфатени 26 испитаници третирани со интензитет модулирана радиотерапија. По 3 и 6 месеци од радиотерапијата стимулираната и нестимулираната салива биле со значително намален проток, намалена тотална секреција на протеини, намалено ниво на фосфати и зголмено ниво на концентрација на лактоферин. Додека примероците од стимулирана салива имале покачено ниво на



лактоферин и зголемена концентрација на бета - 2 микроглобулин, а намалено ниво на калциум и магнезиум. По 12 месеци од третманот, зголемената концентрација на лактоферин и намаленото ниво на магнезиум во стимулирана и нестимулирана слива останале исти како и во претходниот период, а во стимулирана слива концентрацијата на калиум и магнезиум биле намалени. Како заклучок се зема фактот дека по 12 месеци од радиотерапијата со модулиран интензитет постои добра функционална рахабилитација^{36,37,38}.

Кај индивидуи со нормален саливарен проток, концентрацијата на натриум како и на бикарбонатите се во позитивна корелација со степенот на стимулирана саливарна секреција, додека концентрацијата на калиум е независна од брзината и количината на саливарен проток^{39,40}.

Dreizen и сор. посочуваат дека сите пациентите третирани со радиотерапија во пределот на главата и вратот несомнено се соочуваат со намален саливарен проток односно хипосаливација, па така кај нив концентрацијата на саливарен натриум и хлориди во стимулирана мешана слива се зголемени споредено со здрави лица со нормална саливарна секреција. Меѓутоа концентрацијата на калиум кај пациентите со хипосаливација индуцирана од терапија со радијација не покажува значителни разлики од концентрацијата на калиум измерен во саливата на пациентите пред да започнат со радиотерапија. Кај индивидуи со нормална саливарна секреција концентрацијата на калиум во слива е независна од степенот на саливарниот проток⁴¹.

Во истражувањето на Annica Almstahl и Maude Wikstrom во кое биле опфатени повеќе групи на пациенти со хипосаливација од различно потекло, резултатите од групата пациенти кои биле третирани со радиотерапија укажуваат на значително намален нестимулиран и стимулиран саливарен проток, а што се однесува до концентрацијата на саливарните електролитни компоненти, кај оваа група испитаниците имале повисоки вредности на калиум и калциум споредено со другите групи на пациенти со хипосаливација од поинакво потекло. Во нивното истражување саливарните електролити биле одредени во стимулирана слива затоа што нестимулираната саливарна секреција била во толку мали количини што биле недоволни за одредување и анализа на електролитните компоненти. Електролитите кои се одредени во слива која потекнува од инфламирани саливарни жлезди и мукозни ткива учествуваат значително во измената на составот на самата мешана слива и всушност електролитните компоненти, односно нивната концентрација зависи од причината за хипосаливација и степенот на оштетување на саливарните жлезди⁴².

При нормален саливарен проток, натриумот се реапсорбира во каналите на саливарните жлезди. Зголемената концентрација на натриум во слива кај пациентите после радиотерапија се должи на намалената реапсорпција, а друга причина може да биде придонес на натриум од плазмата. Концентрацијата на натриумот во плазмата е за седум пати повисока од концентрацијата во слива.

Funegard и сор. Докажале дека концентрацијата на натриум во стимулирана паротидна слива една година после завршена радиотерапија била со помали вредности споредено со концентрацијата на натриум пред третманот. Исто така нивните резултати укажуваат на слични вредности во концентрацијата на калиум во



стимулирана паротидна салива пред третманот со радиотерапија и една година по негово завршување⁴³.

Но, всушност во истражувањето на Annica Almstahl и Maude Wikstrom, пациентите третирани со радиотерапија имале повисоки вредности на калиум за 30% една година по завршувањето на терапијата споредено со контролната група на здрави индивидуи. Во плазмата, концентрацијата на калиум е пет пати помала од концентрацијата во салива. Субмандибуларната салива содржи 15% повисока концентрација на калиум споредено со паротидна салива⁴².

Улогата на лактоферинот во функцијата на саливарните жлезди, покрај радиопротективното дејство, влијае значително врз морфогенезата на субмандибуларните жлезди. Во експерименти правени *ex vivo*, е докажано дека лактоферинот го индуцира разгранувањето на субмандибуларната жлезда во периодот на морфогенеза. Со оглед на тоа дека рацепторите за лактоферин (LRP1) се во висока концентрација во раните развојни стадиуми кога субмандибуларната жлезда активно се зголемува и разгранува, се претпоставува дека лактоферинот влијае врз ембрионалниот развој на саливарните жлезди. Исто така лактоферинот ја индуцира и пролиферацијата на клетки во *ex vivo* органска култура во тек на морфогенезата¹⁰. Во саливата лактоферинот настанува како продукт од епителните клетки од оралната мукоза и од леукоцитите во крвта. Во зависност од саливарната секреција, концентрацијата на лактоферинот варира. Во саливата од паротидната жлезда измерено е ниво на лактоферин од 4,7 до 12 г/мл во стимулирана салива, а 6,8 до 20 г/мл во нестимулирана салива. Додека концентрацијата на лактоферин во секретот од субмандибуларната и сублингвалната салива, кај стимулирана изнесува 11 г/мл, а во нестимулирана е 13 г/мл⁹.

Радиопротективното дејство на лактоферинот е докажано најпрво со радијација со 2-10 Gy на субмандибуларните жлезди што по 72 часа резултирало со значително афектирање на органот во директна релација со дозата на зрачење која била администрирана. Од таа причина во сите експериментални обиди било користено зрачење со 4 Gy бидејќи оваа доза се покажала како најидеална за да можат да се детектираат морфолошките промени во субмандибуларните жлезди. По 48 часа, на афектираната субмандибуларна жлезда бил регистриран зголемен интерцелуларен простор. Исто така пролиферативниот клеточно - јадрен антиген (PCNA) кој е есенцијален за клеточната ДНК синтеза и е поврзан со пролиферативната фаза на клетките, бил намален по радијацијата во директна корелација со дозата на зрачењето. Овие резултати покажуваат дека субмандибуларните жлезди се осетливи на зрачење така што ја афектира нивната ДНК синтеза и пролиферативниот стадиум на клетките¹⁰. Во експерименти правени *ex vivo* на субмандибуларни жлезди биле добиени резултати дека аплицирањето на лактоферин има радиопротективно дејство, но само доколку се аплицира непосредно веднаш пред или по радијацијата. Ваквата заштитна улога на лактоферинот се потврдила со тоа што кај жлездата кај која што бил ставен лактоферин веднаш пред зрачењето, бројот на разграноци бил зачуван и после радијацијата, во споредба со жлездите кај кои што не бил аплициран лактоферин. Исто така интерцелуларниот простор и бројот на ацинарни клетки бил спореден кај жлезди кај



кои што бил аплициран лактоферин и жлезди кај кои не било аплицирано ништо, при што кај жлездите третирани со лактоферин интерцелуларниот простор бил намален, а ацинарните клетки биле зголемени. Ова покажува дека лактоферинот ја задржува ацинарната клеточна структура и овозможува радиопротективно дејство на субмандибуларните жлезди, во експерименти правени *ex vivo*^{10,11}.

Истражувањето спроведено од Keskin е анализа за нивото на лактоферин пред, за време и после радиотерапија при што е докажано дека вредностите на лактоферин во слива се зголемени сигнификантно за време на третманот, а после радиотерпијата значително опаѓаат, но напоменуваат и дека во литературата не се достапни други истражувања за да се направи споредба⁴⁴. Сепак се напоменува за радиопротективниот ефект на лактоферинот кој покрај како антиинфламаторен протеин може да биде корисен за превенција на постирадијационите ефекти врз саливарните жлезди. Eliasson и сор. истакнуваат за зголемени вредности на лактоферин кај сите испитувани примероци слива⁴⁵. Исто така во истражувањето на Marangoni-Lopes и сор. се потенцирани резултатите кои укажуваат на низок саливарен проток, а зголемени вредности на протеини меѓу кои и лактоферин кај сите испитаници после радиотерапија⁴⁶.

Оралните компликации предизвикани од радиотерапија се сложени, динамични и патабиолошки процеси кои го намалуваат и нарушуваат квалитетот на животот, а воедно се предиспонирачки состојби за понатамошни сериозни клинички нарушувања. Оштетувањето на оралната мукоза предизвикано од радиотерапија е резултат на штетните ефекти на зрачењето, не само на самата орална слузница, туку и на соседните ткива како што се, саливарни жлезди, коските, мастикаторната мускулатура како и самите заби и нивниот забнопотпорен апарат. Намалената влажност и оштетената слузокожа ја зголемуваат веројатноста за развој на инфекции во устата. Од тие причини е потребно да се имплементира протокол за превентивни и терапевтски цели во справувањето со различните постирадијациони компликации⁴⁷.

Една од најраните компликации на терапијата со зрачење е развојот на орален мукозитис. Меките ткива во полето на третман, по една или две недели, покажуваат знаци на умерен еритем. Како што продолжува зрачењето, слузницата може да покаже различни степени на десквамација и улцерации, што резултира со болка и дисфагија, го ја отежнуваат исхраната на пациентот, а тоа последователно доведува до значително губење на тежината и неухранетост. Акутниот мукозитис започнува во текот на втората или третата недела од терапијата со зрачење и се смирува во рок од 8 до 10 недели по завршувањето на третманот⁴⁸.

Истражувањето на Iovoli AJ и соработниците за присуството на орален мукозитис како постирадијациона компликација покажува дека кон крајот на третманот, 360 пациенти (62,5%) развиле тешка форма на орален мукозитис додека 568 (98,6%) развиле одреден степен на орален мукозитис. Линеарните модели не покажале сигнификантни разлики во застапеноста на орален мукозитис кај различна локализација на карциномот на глава и врат⁴⁹.



Тридимензионалната конформална радиотерапија обично создава стриктни граници на зрачење, што може да предизвика локализирани, но интензивни симптоми на мукозитис и се јавува во зоните што се директно изложени на радијацијата. Иако радиотерапијата со модулиран интензитет е попрецизна и помалку агресивна во споредба со конвенционалните методи, сепак може да се јави орален мукозитис како резултат на високите дози на зрачење⁵⁰.

Примарните тумори на усната шуплина примаат високи дози на радиотерапија и се очекува подолго перзистирање на орален мукозитис додека, кај пациенти со назофарингеален карцином, Orlandi и сор. откриле дека просечната доза на радиотерапија која минува во усната шуплина била поврзана со времетраењето на оралниот мукозитис. Имено, билатералната радиотерапија е поврзана со поголема сериозност на орален мукозитис⁵¹.

Ова било докажано и во една студија на Chin R и сор. за карцином на орофаринкс, каде што се покажало дека унилатералниот IMRT ги намалува акутните токсични ефекти од третманот⁵².

Ramirez-Amador и сор. објавиле дека преваленцата на Candida кај пациентите се зголемила од 43% во првата посета на лекар на 62% за време на радиотерапија и до 75% за време на контролните посети по радиотерапија⁵³.

Студијата на Grotz и сор. ја анализираше колонизацијата од Candida кај пациенти третирани со радиотерапија, при што потврдиле дека максималната стапка на колонизација се случила шест месеци по радиотерапијата, а 12 месеци по радиотерапијата вредностите се вратиле кон нормалните⁵⁴.

Дисгеузијата е најчестиот несакан ефект што се јавува во текот на 1 до 2 недели по радиотерапијата, но постепено се враќа во нормала по завршувањето на третманот. Најчести фактори кои придонесуваат се оштетени густативни папили, нарушени инервации и намален проток на слива⁵⁵.

Во студијата на Specht Lena се покажало дека дисгеузијата е субјективен чувство на кое се пожалиле приближно 70% од пациентите кои се подложени на радиотерапија, што исто така имплицира губење на апетит и тежина, што е непријатната компликација за повеќето пациенти на терапија со радијација. Specht L. Истакнува дека дисгеузијата ги погодува пациентите од втората или третата недела од радиотерапијата па натаму, и може да трае неколку недели или месеци. Се јавува поради тоа што густативните папили се многу осетливи на радијација па така настанува дегенерација на нивната нормална хистолошка структура. Зголемувањето на вискозност на протокот на слива и биохемиската промена создава механичка бариера што го отежнува физичкиот контакт помеѓу јазикот и храната. Закрепнувањето до постигнување речиси нормални нивоа генерално се одвива околу 60 до 120 дена по завршувањето на зрачењето⁵⁶.

Радиотерапија може да влијае на структурите како што се фарингсот, ларингсот и околните ткива, што може да доведе до воспаление, констрикција и промени во анатомските структури кои се важни за голтањето. Дисфагијата може да вклучува болка при голтање, чувство на блокада или стегане во грлото, и потешкотии при преработка на храната⁵⁷.



Servagi и сор. заклучиле дека ограничувањата на дозата зрачење на структурите вклучени во голтањето, според местото на туморот, е во прилог да се намали застапеноста на дисфагија⁵⁸.

Промените во количината и квалитетот односно составот на саливата како резултат на зрачење се добро документирани во литературата преку бројни истражувања, па така ксеростомијата и нејзините последователни состојби се добро познати⁵⁹.

Почнувајќи од првата зрачна терапија, степенот на протокот на салива се намалува, што кај некои пациенти на крајот од третманот достигнува 1% од нормалниот проток⁶⁰.

Ефикасен начин за превенција на ксеростомија после радиотерапија се стентови за зрачење може да се изработат за да се заштити ипсилатералната страна кога е потребен унилатерален третман⁶¹.

Меѓутоа во повеќето случаи е потребен билатерален третман на зрачење и најефикасен начин за да се заштити функцијата на саливарните жлезди сепак е радиотерапијата со модулирање на интензитетот, така што пациентите развиваат помал степен на ксеростомија, кое секако влијае и на подобар квалитет на живот спореден со пациентите третирани со конвенционална радиотерапија⁶².

Во однос на припрема пред радијација како што е профилактичка екстракција на заби и реставративни процедури во регијата која ќе биде изложена на високи дози на радијација, Nguyen и сор. ја потенцираат важноста на припремата со цел да се превенира потенцијална остеорадионекроза доколку постои индикација за ургентна екстракција после радиотерапија⁶². Во истражувањето на Vishnup и сор. е наведено дека кај 66%од испитаниците е изведена припрема со екстракција пред радиотерапија и тоа просечно од 4.1 ± 5.6 екстрахирани заби по пациент⁶³.

Сеопфатна стоматолошка проценка на потенцијалните орални извори на инфекција како што се заби со лоша прогноза, пред да се започне со радиотерапија е пример за профилактички режим, припрема и подобрување на оралното здравје. Во Холандија, препораките за орално здравје пред радиотерапија се засноваат на протокол кој датира од 1992 година, кој е повторно разгледан во 2018 година. Екстракцијата на забите со лоша прогноза кои се идентификувани како потенцијален орален извор на инфекција е препорака за превенцијата на остеорадионекроза.

Сепак, реализирањето на препораките може да биде и контроверзно и сложено. Екстракцијата на забите резултира со намален број на функционални единици и ја нарушува способноста за мастикација и го отежнува голтањето, што придонесува за намален квалитет на живот(QoL). Воедно, ова нарушување на мастикацијата е поврзано со орофарингеална дисфагија, а исто така е докажано дека орофарингеалната дисфагија е значително поврзана со неволното губење на тежината^{63,64}.

Остеорадионекрозата (ORN) е сериозна компликација која може да се појави по радиотерапија во пределот на главата и вратот, особено кога зрачењето со својата



тотална доза на радијација ги афектира виличните коски. Оваа состојба се карактеризира со некроза на коскениот ткиво, што може да биде последица на нарушена циркулација и оштетување на коскениот ткиво од зрачењето, а воедно и нарушена способност на коската да се заздравува⁶⁵.

ORN е компликација која може да се појави и со VMAT, иако оваа техника на радиотерапија има предности во однос на конвенционалните методи заради подобро насочување на зрачењето кон целното место. Така што, VMAT техниката има за цел да ја намали дозата на зрачење што ја примаат здравите ткива и органите, но ризикот од ORN не е целосно елиминиран, особено ако коските во зоната на третманот се изложени на значителни дози на радијација. Иако VMAT може да ја намали дозата и интензитетот на зрачење преку модулирање на третманот, сепак големите дози на зрачење (обично над 60 Gy) се поврзани со зголемен ризик од ORN. Предиспонирачки фактори за развој на остеорадионекроза се хроничните инфекции, претходни оралнохируршки интервенции или постоечки стоматолошки проблеми кои го зголемуваат ризикот за ORN^{65,66,67,68}.

Watson и сор. како насоки и сугестија посочуваат кои заби треба да се екстрахираат пред радиотерапија врз основа на локацијата (максила или мандибула), регијата (предна, премоларна или моларна регија), факторите на ризик за пациентот (пушење, лоша орална хигиена, и целокупна здравствена прогноза) и состојбата на забите (кариес, периапикални лезии, пародонтална болест). Сите заби со напредната пародонтална болест препорачуваат да се екстрахираат, додека за делумно еруптираните трети молари се препорачува да се екстрахираат само доколку би постоело соодветно време на заздравување помеѓу екстракцијата и датумот на почеток на радиотерапијата⁶⁹.

Имено, критериум за вклучување во проспективната студија на Al-Bazie и сор. се однесува на пациенти кои биле подложени на радиотерапија поради малигна неоплазма на глава и врат и притоа примиле доза на зрачење поголема од 60 Gy, додека минимална доза на зрачење не била евидентирана. Така што базирано на резултатите од нивната студија, без разлика на големата доза на зрачење, преоперативната припрема со антибиотици и антибактериски препарати за испирање се ефикасни во превенција на остеорадионекроза после екстракција кај зрачени пациенти и тоа 6 месеци после радиотерапија. Препораките генерално се однесуваат да се прилагоди времетраењето на предоперативно ординирање антибиотици врз основа на тоа дали пациентот има историја за претходно постоечка инфекција. И двете студии сугерираат за ординирање на антибиотици 3 или 10 дена предоперативно, додека други експерти од областа препорачуваат пократко предоперативно времетраење со ударна доза пеницилински препарати и тоа 1 час или 1 ден пред процедурата^{70,71}.

Во неколку ретроспективни литературни прегледи кои се однесуваат на оваа проблематика се потенцира дека радиотерапијата со модулирање на интензитетот значително ја намалува дозата на околните ткива, меѓутоа контурирањето на третманот треба да биде врз основа на консензусните упатства⁷².

Неколку компаративни прегледи на техниките IMRT со тридимензионална конформална радиотерапија покажуваат значително намалување на застапеност на



остеорадионекроза кај пациенти третирани со IMRT, додека во други студии не се покажало разлика помеѓу двете техники земајќи ги предвид другите ризик фактори. Во студијата на Maesschalck и сор. не се покажало помала стапка на застапеност на остеорадионекроза кај пациенти третирани со радиотерапија со модулиран интензитет^{73,74}. Сепак, застапеноста на ORN се намалувала со текот на времето, за што авторите сметаат дека е делумно поради зголемената употреба на IMRT⁶⁷.

Најголемата студија која ги истражувала параметрите на дозиметрија за штедење и превенција на коските била студија на 1.259 пациенти со HNC третирани со хеморадијација. Студијата покажала дека ограничувањето на не повеќе од 30% од мандибулата за примање доза од 35 Gy или повеќе дава <5% ризик од остерадионекроза кај пациенти кои се подложени на екстракции пред започнување со радиотерапија. Додека кај пациенти кои немале индикација за екстекција, ограничувањето на не повеќе од 30% од мандибулата за примање доза од 42 Gy или повеќе, дава <5% ризик од ORN⁷⁵.

Студијата на Van Dijk и сор. како и неколку други покажале дека мандибулата која прима волумен од најмалку 50 Gy (V50Gy) има значително голем ризик за ORN. Друг дозиметриски параметар идентификуван со помал ризик од ORN во неколку студии е намалувањето на целниот волумен во третираната регија. Иако ова важи квалитативно во неколку студии, апсолутната квантитативна цел на планирање е помалку јасна. Слично на тоа, преглед на повеќе релевантни студии демонстрира различни дозиметриски параметри поврзани со ORN на мандибулата, како што се средната доза <37 Gy, V44Gy <42% и V58Gy <25%^{75,76,77,78}.

Chang и сор. во нивното испитување кое било насочено кон профилатичка екстракција на заби кои би можеле да бидат ризик за појава на остеорадионекроза докажале дека дозата на зрачење од 70 Gy е значително поврзана со зголемен ризик од ORN⁷⁹.

Во истражувањето на авторот Hiramine K. и соработниците кои правеле споредба помеѓу техниките на радиотерапија IMRT и 3D-CRT дошле до констатација дека не постои сигнификантна разлика помеѓу исходот од третманот меѓутоа, IMRT придонесува за значително намалување на присуство на ксеростомијата како доцна појава и значително намалена стапка на ORN кај пациенти со орофарингеален карцином. Со оваа студија воедно е докажано дека IMRT зрачењето преку модулирање на интензитетот и намалување на дозата на зрачење која ја афектира мандибулата го намалува ризикот од остеорадионекроза, а со тоа се намалува и инциденцата на ORN. IMRT техниката може значително да придонесе за одржување на квалитетот на живот за пациентите со орофарингеален карцином⁸⁰.

Reuther и сор. во нивната долгогодишна студија за времето на појавување на остеорадионекроза, објавиле дека меѓу 830 пациенти следени во период од 30 години, просечното време за појава на ORN било 13 месеци (опсег од 2 до 122 месеци)⁸¹.



Просечното времетраење на следењето на појава на остеорадионекроза во истажувањето на Nigamini K. и сор. било значително пократко, а сепак докажале дека постои значителна разлика во инциденцата на ORN помеѓу двете техники на радиотерапија⁸⁰.

Montplet CM и соработниците во нивното истражување за ORN на мандибулата кај пациенти со карцином на глава и врат биле третирани со техниката на радиотерапија VMAT, со доза од 70 Gy, а во самото истажување биле вклучени 106 пациенти. Нивните резултати покажуваат дека прв степен на асимптоматска остеорадионекроза се појавила кај 3 пациенти, а во однос на дозата на радијација ORN се појавил над 77, 69 и 72 Gy. Исто така локализацијата на појава на ORN е во корелација со местата кои се експонирани на повисоки нивоа на дози на зрачењето. Меѓутоа не докажале поврзаност помеѓу инциденцата на остеорадионекроза и други предиспонирачки фактори⁸².

Сепак Montplet и сор. заклучиле дека остеорадионекрозата е релативно невообичаена за пациентите кои се третирани со волуметриски модулирана радиотерапија (VMAT)⁸².

Во секој случај мултидисциплинарниот пристап е потребен за превенција и третман за да се минимизираат и доколку е можно да се спречи појавата на таквите компликации кои произлегуваат од радиотерапијата⁸³.

Во истражувањето Wolff Andy и сор. заклучиле дека стимулацијата на нервите со електрични импулси е одличен начин да ги реактивира и регенерира жлездите без притоа да нема никаков негативен ефект. Билатералната електростимулација на лингвалниот нерв во голема мера е ефикасно и дава одлични резултати кои водат до зголемен саливарен проток⁸⁴. Со подолготрајна примена на електростимулација се овозможува ослободување од чувството на сувост и значително зголемување на саливарниот проток. Во најновите истражување се потенцира дека електростимулацијата нуди едноставен, флексибилен и економичен начин да се поттикнат самите клетки да се регенерираат на природен начин преку стимулација на нервите и пренесувањето на електричните импулси до ткивото, а исто така може да се применува и во синергија со други методи на третман. Сепак прашањето за регенерација на иреверзибилно оштетеното жлездено ткиво после радијација останува отворено поле за уште поголеми понатамошни истражувања.



ЦЕЛИ НА ИСТАЖУВАЊЕТО



3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Главната цел на истражувањето е да се утврди влијанието на тридимензионалната конформална радиотерапија споредено со влијанието на волуметриски модулираната зрачна терапија врз функцијата на саливарните жлезди, следено преку степенот на саливарен проток, постирадијационите компликации, електролитниот состав на салива и нивото на лактоферин како одличен показател за инфламација и оштетување кај пациенти со малигни неоплазми на глава и врат, споредено со контролната група на испитаници. Од овде произлегуваат и специфичните цели:

- да се компарира количеството на нестимулирана салива кај испитаници кои биле третирани со тридимензионална конформална радиотерапија и пациенти кои биле третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија;
- да се компарира количеството на стимулирана салива кај испитаници кои биле третирани со 3D CRT и пациенти кои биле третирани со VMAT;
- да се утврди застапеноста и степенот на постирадијационите компликации кај двете техники на радиотерапија;
- да се дефинираат промените и концентрацијата на електролитните компоненти во саливата кои настанале како последица на терапија со двете техники на радијација, споредено со контролната група на здрави испитаници;
- да се утврди нивото на лактоферин кај испитаниците кои биле изложени на радиотерапија во споредба со контролна група на испитаници.



ХИПОТЕЗИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО



4. ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ

X₀ Општетувањето, а следствено на тоа и хипофункцијата на саливарните жлезди е помала кај испитаници кои се третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија споредено со испитаници кои се третирани со тридимензионална конформална радиотерапија.

X₁ Количеството на нестимулирана салива е поголемо кај испитаници кои се третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија (VMAT) во споредба со испитаниците третирани со тридимензионална конформална радиотерапија.

X₂ Количеството на стимулирана салива е поголемо кај испитаници кои се третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија со споредба со испитаниците третирани со тридимензионална конформална радиотерапија.

X₃ Постирадијационите компликации се почесто застапени и со поизразен степен кај пациенти кои се третирани со тридимензионална конформална радиотерапија.

X₄ Електролитниот состав на салива има поголеми варијации од нормалните вредности кај испитаниците третирани со тридимензионална конформална радиотерапија, отколку кај испитаници третирани со волуметриска модулирана зрачна терапија споредено со контролната група на испитаници.

X₅ Концентрацијата на лактоферин во салива е поголема кај испитаниците кои се третирани со радиотерапија особено кај испитаниците третирани со тридимензионална конформална радиотерапија во споредба со испитаници кои не биле изложени на радиотерапија.



МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ НА РАБОТА



5. ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА

Научниот труд претставува проспективно клиничко истражување кое се заснова на одлична соработка помеѓу Универзитетската клиника за максилофацијална хирургија, Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија и Институтот за медицинска и експериментална биохемија при УКИМ, Скопје во период на 2022 и 2023 година. Врз основа на претходно приложена документација Етичката комисија на Стоматолошкиот факултет – Скопје, го одобри реализирањето на ова истражување.

Пред започнување на испитувањето и спроведување на протоколот за работа на сите испитаници им беше образложена постапката и доброволното партиципирање го потврдија со писмена согласност со цел податоците добиени со методот на истражување, анонимно да бидат употребени за изработка на оваа докторска дисертација. На испитаниците им беа доделени анкетни прашалници кои содржеа прашања за возраст, пол, штетни навики и други основни податоци и дополнителни прашања за нотирање и евиденција на добиени параметри (Прилог 1, 2 и 3).

5.1. Селекција на пациенти и протокол на работа

Селекцијата на пациентите беше направена на Универзитетската клиника за радиотерапија и онкологија – Скопје, од каде што се добиени и податоците за типот на радиотерапија, дозите на зрачење и други потребни податоци евидентирани во прашалникот. Всушност пациентите беа третирани со една од двете техники на зрачење и тоа: тридимензионална конформална радиотерапија и волуметриски модулирана радиотерапија. Селекцијата на пациентите се засноваше на претходно дефинирани инклузии и ексклузии критериуми.

- Инклузии критериуми:
 - испитаници над 18 години;
 - испитаници од двата пола;
 - испитаници со дијагностицирани малигни неоплазми на глава и врат кои се третирани со радиотерапија (VMAT или 3D конформална радиотерапија) независно дали се оперативно третирани или станува збор за иноперабилен случај.
- Ексклузии критериуми:
 - испитаници со нарушување на функцијата на саливарните жлезди од други причини;
 - испитаници со вродени автоимуни заболувања (Lupus erythematosus);
 - испитаници со Sjogren синдром;
 - испитаници со метаболни нарушувања;
 - испитаници со сијалолитијаза и сијалоаденитис;



- испитаници со ксеростомија предизвикана од друга причина, а не од радиотерапија, како на пример пациенти на антихипертензивни, антидепресиви и пациенти со дијабетес мелитус.

За исполнување на поставените цели за овој докторски труд, во истражувањето беа вклучени 90 испитаници и тоа 60 испитаници ја претставуваа испитуваната група со дијагностицирани малигни неоплазми од кои 30 испитаници третирали со 3D CRT, а 30 третирали со VMAT, додека 30 испитаници ја сочинуваа контролната група на здрави индивидуи за споредба на биохемиските параметри.

Од испитуваната група половина од пациентите со малигни неоплазми на глава и врат имаа примена на конкурентна радиотерапија со користење на 3D CRT како стандарден протоколарен третман додека другата половина од 30 испитаника со дијагностицирана орофарингеална малигна неоплазма, имаа примена на умерена акцелерација на зрачен третман преку примена на VMAT со конкурентна администрација на неделен цисплатин.

Прва постапка пред самото планирање на зрачната терапија и кај двете техники на зрачење е компјутерска симулација (CT simulation), со претходно позиционирање и имобилизација со термопластична маса. Пациентот е поставен во легната положба на грб, а за имобилизирање се применува термопластична маска за фиксирање на главата, вратот и рамениците за во текот на третманот да се овозможи и репродуцира идентична позиција на пациентот со позицијата за време на компјутерската симулација. CT симулацијата кај 3D CRT техниката (Слика 2) е изведувана со трансверзални пресеци на растојани од 0.5cm, додека кај VMAT техниката со трансверзални пресеци на растојание од 0.25cm (Слика 3 и 4).

Без разлика дали пациентот е претходно оперативнo третиран со патохистолошки верифицирана дијагноза или станува збор за иноперабилен случај, по направена имобилизација со термопластична маска и направената КТ симулација за планирање на третманот, се спроведува радиотерапија со Halcyon според претходно подготвен VMAT план и се остварува тотална доза од 60 Gy во 30 фракции, 2 Gy во фракција во планираниот целен волумен (PTV60) кој се однесува на лежиштето на примарниот тумор, тотална доза до 66 Gy или до 70 Gy зависно за секој пациент индивидуално. Додека за другата техника по имобилизацијата се започнува со радиотерапијата на линеарен акцелератор според изготвениот 3D конформален план и се остварува тоатална доза на радијација зависно од поедините карактеристики на состојбата, па така и кај двете техники:

- до 60 Gy местото на самиот тумор кај пациентите кои не се оперативнo третирали односно оние кои имаат видлива Ту маса, клинички или со имагинациона дијагностика (КТ, NMR, PET КТ).
- до 66 Gy пациенти кои се оперативнo третирали, но имаат позитивна ресекциона маргина, блиска ресекциона маргина, екстракапсуларна нодална инвазија L1, V1.
- до 70 Gy кај пациенти кои се оперативнo третирали, но со уредна ресекциона



маргина и без лоши прогностички фактори.

Сите три групи во регијата на глава и врат подлежат на елективна нодална ирадијација до 50Gy во нивоа на вратот определени за делинеација и ирадијација според DANANCA консензус (Danish Head and Neck Cancer од 1976) за елективна нодална ирадијација.

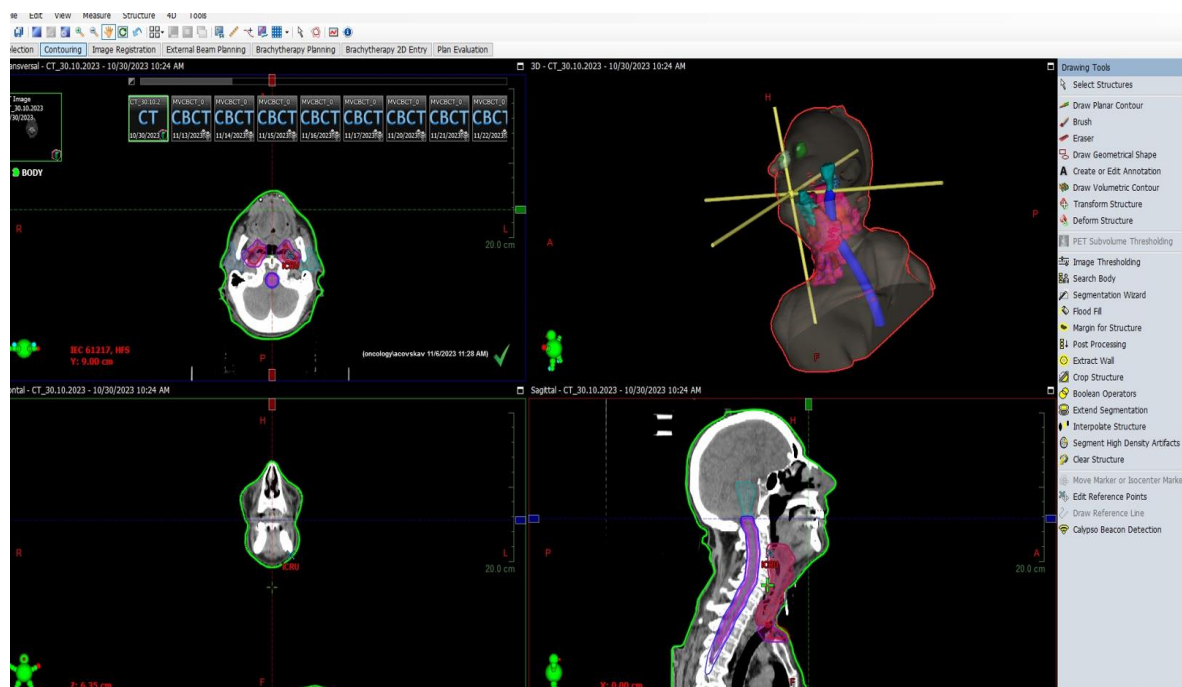
Која техника ќе се примени е во зависност од тоа како можат да се вклопат полињата (Слика 5) на зрачење за најдобар терапевтски бенефит и всушност претставува одлука на онкологот. Во ново време препораките се насочени кон новите техники на радиотерапија со модулиран интензитет се со цел да се заштитат околните ткива колку што е можно повеќе.

После селектирањето на пациентите беше нотиран податок, за применетата техника на радиотерапија, дали станува збор за оперативно третиран пациент или иноперабилен случај, а според точната дијагноза на малигната неоплазма секој испитаник беше класифициран според местото односно примарната локација на малигната неоплазма, на две поголеми групи и тоа: група 1 -Lip, oral cavity (tongue, floor of the mouth, buccal mucosa, retromolar fossa, hard palate, maxilla, mandible) и група 2 -Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx. Всушност Oral cavity ги опфаќа предните две третини на оралната празнина, а oropharynx задната третина (меко непце, тонзили, база на јазик) регија која е најекспонирана на влијанието на канцерогените ризик фактори или уште наречена hoof shape region. Кое е многу важно за планирање на онколошкиот третман и за процентот на очекувани регионални цервикални метастази.

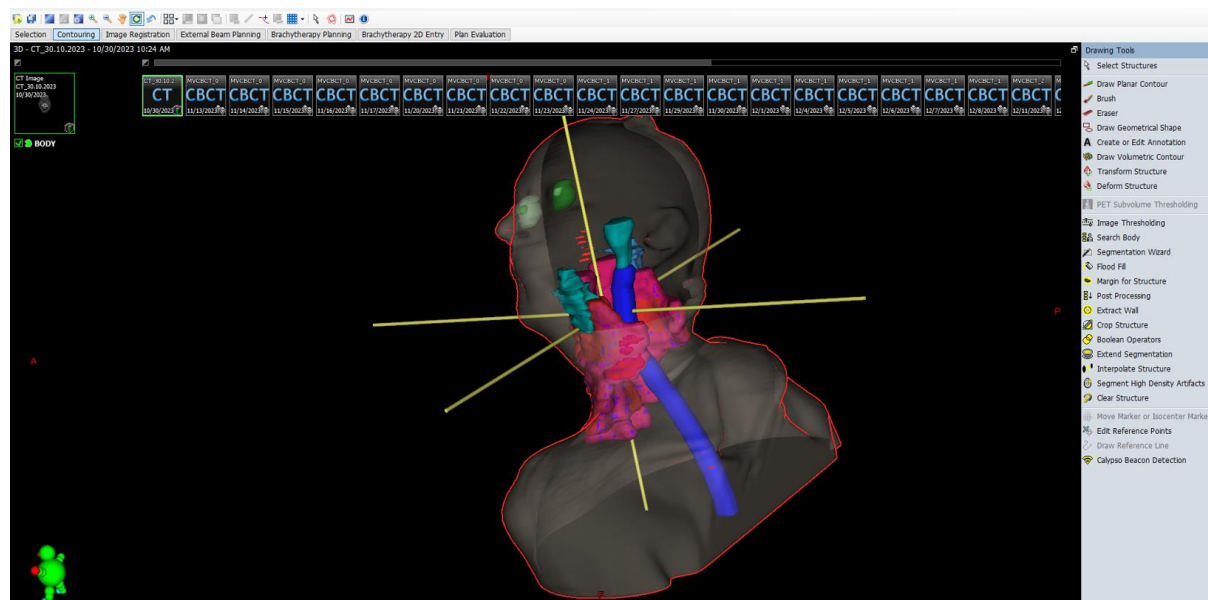


Слика 2. 3D конформално планирање на третманот



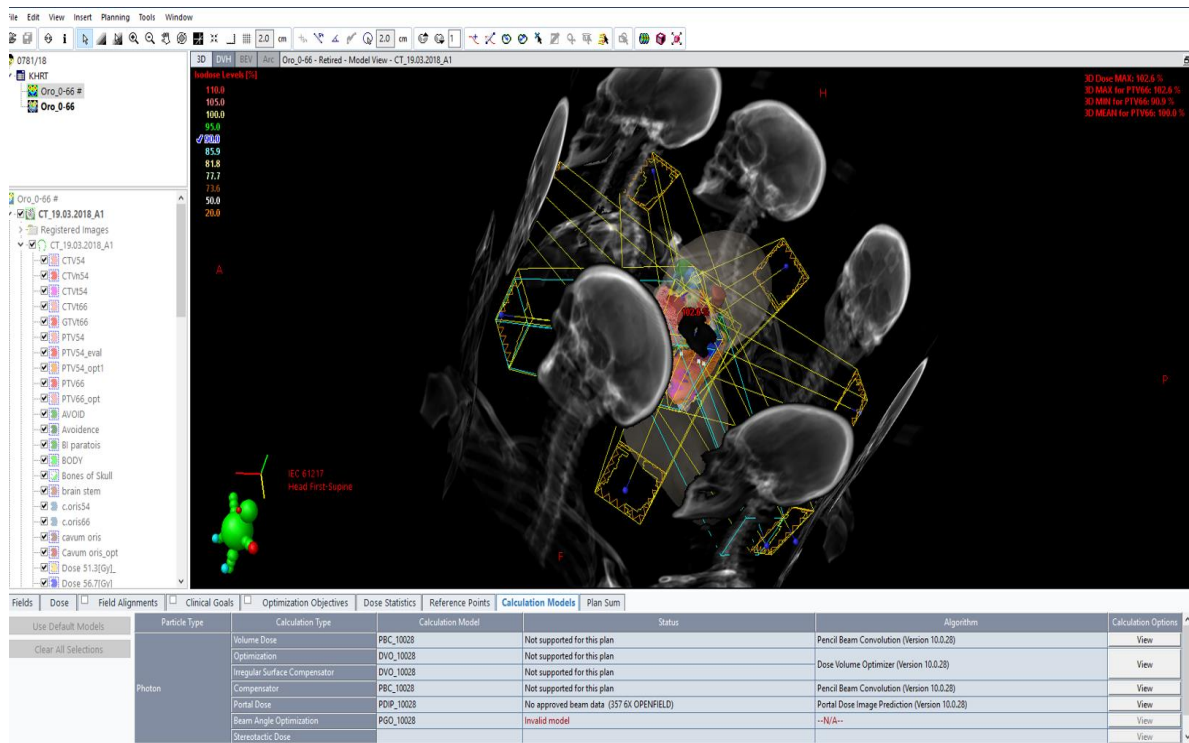


Слика 3. VMAT планирање на третманот



Слика 4. VMAT планирање на третманот





Слика 5. 3D полиња

5.2. Понатамошен протокол на работа

Прегледот на пациентите и колектирањето на примероци од салива се изведуваше на Универзитетската клиника за максилофацијална хирургија – Скопје (Слика 6 и 7).

Веднаш после првата контрола од завршена радиотерапија на УК за радиотерапија и онкологија, која по протокол се изведува од два до четири месеци од завршувањето на третманот, селектираните пациенти доаѓаа на УК за максилофацијална хирургија – Скопје. За да се минимизира можноста за варијации, селекцијата и изборот на пациентите беше во рамките после два до три месеци од завршен третман.

Во протоколот за работа беше вклучено пополнување формулар за информација, согласност (Прилог 1 и 2) и пополнување на анкетен прашалник (Прилог 3), кој секако ги содржеше основните податоци како податоци за пушење, конзумирање на алкохол, суплементација, дали имало припрема пред радиотерапија итн.

Понатаму во објективниот клинички наод беше нотирано присуство односно отсуство на орален мукузитис и ксеростомија евидентирани според соодветни градуси, па така критериуми кои се применуваа за оценување на степенот на орален мукузитис и ксеростомија беа според National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse NCI CTCAE (Version 4. 03).

И за двете постирадијациони компликации градирањето според NCI CTCAE беше во четири степени (Gradus I, II, III, IV) и тоа: првиот градус како благ степен (mild),



вториот како умерен (moderate), третиот градус како тежок (severe) и четвртиот, онеспособувачки (life threatening, disabling).

Субјективниот наод што го добивме како податок од секој пациент се однесуваше на евидентирање присуство односно отсуство на отежната мастикација, дисфагија, дисгеузија и дисфонија.

Во продолжение следувахе мерење на протокот на нестимулирана и стимулирана салива и колектирање на примероците.



Слика 6. Клинички наод со евидентна ксеростомија (букална лигавица која е мазна, сјајна, сува, црвена, со изглед како полирана, јазик со знаци на атрофични промени)



Слика 7. Колектирање на салива во градуирани спрувети

- Најпрво се одредуваше протокот на нестимулирана мешана односно целокупна салива преку исплукување во специјални колектори (spitting method) кои имаат можност за одржување и стабилност на саливата – SimplOFy (Слика 8). Овие уреди се фабрички изработени, имаат капацитет за акумулирање на максимум 2 mL на салива, наликуваат на градуирани епрувети со инка за полесна примена. Пред колектирањето испитаниците добија насоки и препораки дека не смеат да внесуваат храна, да пушат или да користат продукти за орална хигиена најмалку 30 минути пред користењето на уредот. Непосредно пред колектирањето, пациентот устата ја промива со вода и се чека 5 минути. Пациентот седи во исправена положба со отворени очи и главата поставена во антерофлексија, притоа му се даваат насоки да се воздржи од орални движења и голтање во тек на колектирањето, а потоа се почнува со колектирањето на салива. За да се минимизира влијанието на дневните варијации во продукцијата на салива, колектирањето се изведуваше во исто време од денот кај сите испитаници и тоа од 9 часот до 12 часот. Количината на саливата се отчитува на градуираната лента која се наоѓа на самиот уред, а вредностите ги изразуваме во mL/мин така што колектирањето е во времетраење од 5 минути, а вредноста се дели на 5 за да се добие вредноста во минута (mL/min).



Слика 8. SimplOFy градуирани епрувети за евидентирање на количината на салива

- Влажноста на оралната лигавица се мереше со модифициран метод за мерење на влажноста на устата по Schirmer, лентите за мерење на влажност по Schirmer се аплицираа на дното од усната празнина на секој испитаник, а читањето на резултатите беше по 3 минути од апликацијата (Слика 9). Читањето и евидентирањето на резултатот се прави веднаш така што вредностите на лентата се изразени во милиметри и тоа започнувајќи од 0мм до 35мм. Вредностите се нотираат во зависност од тоа до кој



милиметар лентата е навлажнета кое лесно се забележува како потемна навлажнета зона која се разликува од сувиот дел на лентата.



Слика 9. Модифицирана метода за мерење на влажноста на устата

- Понатаму се мереше стимулирана мешана саливарната секреција по пауза од половина час, исто така во SimplOFy епруветите, а воедно се колектираа примероците за понатамошните биохемиски анализи. Стимулацијата се изведуваше со помош на електростимулирачки уреди SaliPen (Слика 10 и 11), а испитаниците беа така селектирани за да постои можност и индикација за примена на овие уреди. Тоа се



иновативни медицински направи наменети за стимулација на продукцијата на салива кај пациенти со намалена секреција. Уредот испраќа електрични импулси со специфични обрасци кои се повторувачки и кои ги стимулираат нервите кои се одговорни за продукција на салива од саливарните жлезди. Нервите кои се стимулираат со овој уред испраќаат сигнали до саливарните жлезди за да продуцираат повеќе салива, а исто така го стимулираат центарот за секреција на салива во мозокот за да испраќа наредби да се продуцира повеќе салива; Уредот поседува интраорален продолжеток кој содржи две електроди кои се поставуваат од лингвалната страна и на најдисталната точка од алвеоларниот продолжеток.

Количината на стимулиран мешан саливарен проток, исто така се отчитува на градуираната лента која се наоѓа на самиот уред, а вредностите ги изразуваме во мл/мин така што колектирањето е во времетраење од 5 минути, а вредноста се дели на 5 за да се добие вредноста во минута (ml/min). Потоа епруветата се затвора и се протресува во траење од 1 минута за да се стабилизира примерокот. Овие уред содржат сретство за стабилизирање на саливата кое се наоѓа на капачето и се активира откако ќе се затвори и протресе епруветата (Слика 12). Ова овозможува саливата да остане стабилна и до десет месеци од колектирањето. За обезбедување на стабилноста на примероците и овозможување на биолошки интегритет на примероците за понатамошни биохемиски испитувања, примероците беа складирани и замрзнати на температура од – 80 степени;

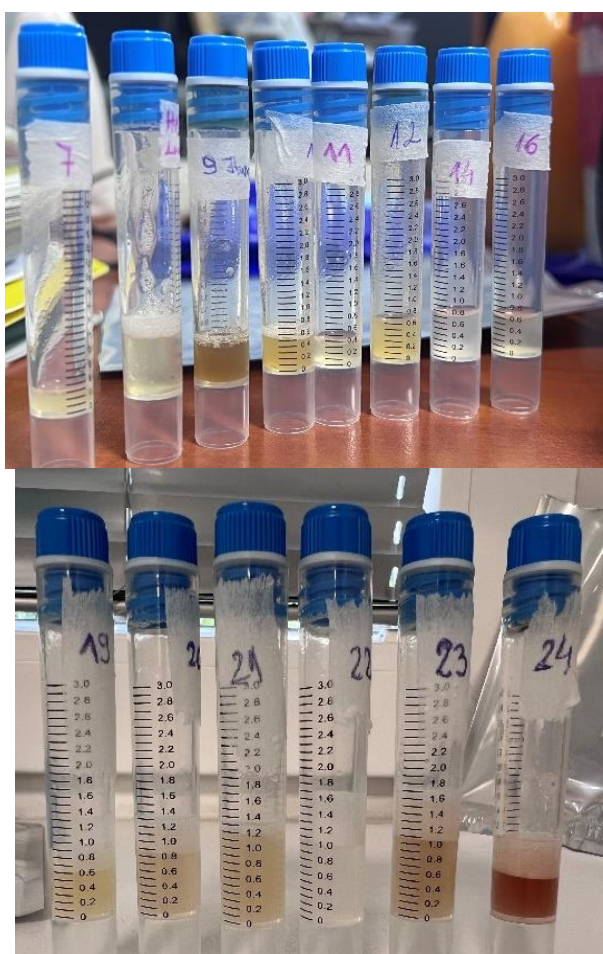


Слика 10. SaliPen – Електростимулирачки уред





Слика 11. SaliPen аплициран во устата на пациентот



Слика 12. Епрувети со колектирана салива



- Последната постапка во истата посета беше мерење на протокот на стимулирана салива од паротидните жлезда со уреди изработени по принципот на модифицирани Lashley cups (Слика 13) изработени во заботехничка лабораторија од силиконска маса за дублирање и поврзани со систем на цевчиња кои овозможуваат колектирање на салива од двете паротидни жлезди истовремено, уредот се аплицира во горниот вестибулум каде што е изводниот канал на паротидната жлезда (ductus Stenoni) и се фиксира со помош на создавање на вакуум. Од каналчето саливата истекува во овалниот дел од уредот од каде полека преку системот од цевчињата истекува и се колектира, а со помош на градуираниот шприц се одредува количината на салива. Оваа постапка претставуваше предизвик особено поради исклучителната сензитивност кон овие пациенти и времетраењето кое е потребно за да се исполни целта на постапката. За стимулација се применуваше цитрична киселина, аплицирана со микропипета на дорзумот на јазикот односно на дорзолатералните рабови од јазикот и тоа 5 пати во времетраење од 2 минути, а постапката се изведуваше во време од 30 мин, така што вкупната количина се делеше на 30 за да се добие вредноста во минута. Кај пациентите кај кои после колектирањето на мешовита нестимулирана и стимулирана салива не можевме да измериме вредност ги закажувавме за следниот ден.



Слика 13. Модифицирани Lashley cups



- Биохемиската анализа за составот на стимулирана салива на Институтот за медицинска и експериментална биохемија, Медицински факултет, УКИМ – Скопје каде што се направи квантитативно испитување на електролитни компоненти (натриум, калиум и хлорид) и лактоферин.

5.3. Биохемиски анализи

- Лактоферинот како посебен параметар квантитативно беше одреден со ELISA метода.

Комерцијалниот ELISA Kit – ab 200015-Human Lactoferrin Simple Step (Слика 14), од фирмата Abcam (*ab200015 – Human Lactoferrin SimpleStep ELISA® Kit*) беше применет за квантитативно одредување на концентрацијата на хуман лактоферин во салива според упатствата дадени од производителот (www.abcam.com/ab200015).

Материјали кои ги содржи китот:

- Human Lactoferrin Capture Antibody 10X
- Human Lactoferrin Detector Antibody 10X
- Human Lactoferrin Lyophilized Purified protein
- Antibody Diluent 5B1
- Wash Buffer PT 10X
- TMB Development Solution
- Stop Solution
- Sample Diluent NS
- SampleStep Pre-Coated 96 – Well Microplate
- Plate Seal

Дополнителни потребни материјали за успешна анализа кои не се содржани во китот:

- Microplate reader (capable of measuring absorbance at 450 or 600 nm).
- Method for determining protein concentration (BCA assay recommended).
- Deionized water.
- Multi-and single-channel pipettes.
- Tubes for standard dilution.
- Plate shaker for all incubation steps.
- Optional: Phenylmethylsulfonyl Fluoride (PMSF)(or other protease inhibitors).





Слика 14. Human Lactoferrin SimpleStep ELISA® Kit

Подготовка на реагенс

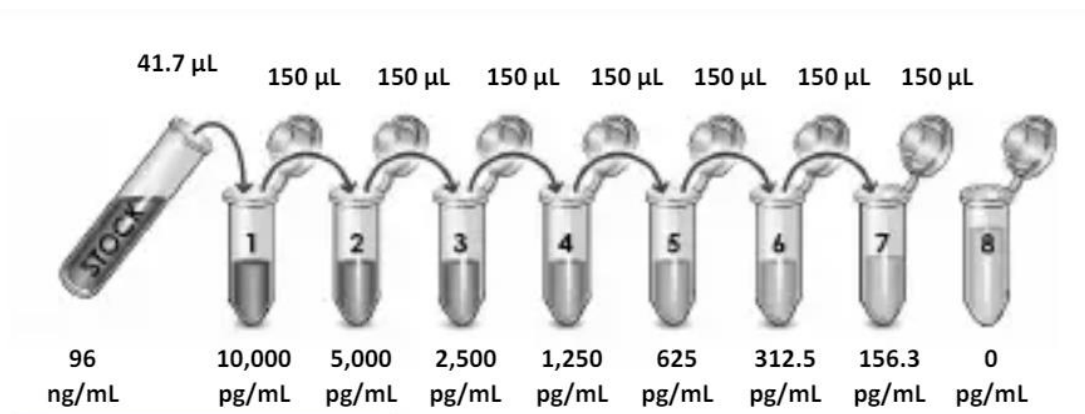
Непосредно пред употребата, реагенсите се поставуваат на собна температура со цел реагенсот да се адаптира на температурните услови во лабораторијата.

Реагенсот се состои од детектирачки и заробувачки антитела, а принципот на детекција е сендвич ELISA.

Подготовка на стандард

358,3 μL од дилуентот за примерокот се додадоа во киветите означена со број 1, а 150 μL од истиот дилуент се додадоа во киветите означени со броевите од 2 до 8. Концентрираниот стандарден раствор (96ng/mL) се додава според (Слика 15 и 16).

Киветата со реден број 8 не содржи стандард (протеин) и затоа се користеше како слепа проба.



Слика 15. Подготовка на стандард



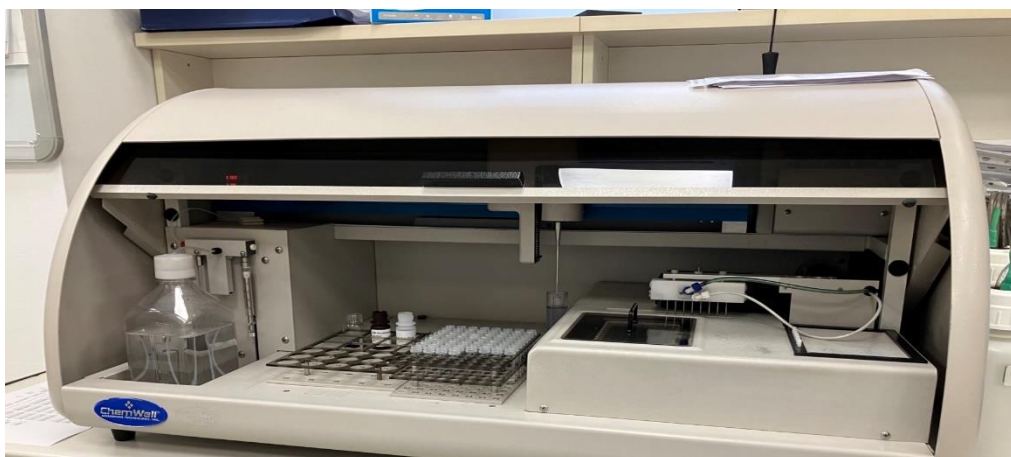
Слика 16. Подготовка на стандард

Подготовка на примерок

Саливата се центрифугираше на 800 x g за време од 10 мин. Супернатантот се собираше и се разредуваше со соодветниот дилуент во сооднос 1:10,000. Не разредените примероци се чуваа на -20°C.

Мерењата беа извршени на биохемискиот анализатор Awareness Technology, Inc. ChemWell 2910 Chemistry Analyzer (Слика 17 и 18) кој поседува и ELISA модул. Сите примероци беа анализирани во дупликат и споредени со осум стандарди од китот. Апсорбанците беа измерени на бранова должина од 450 nm.





Слика 17. Биохемиски анализатор за мерење на лактоферин



Слика 18. Подготвени примероци за анализа



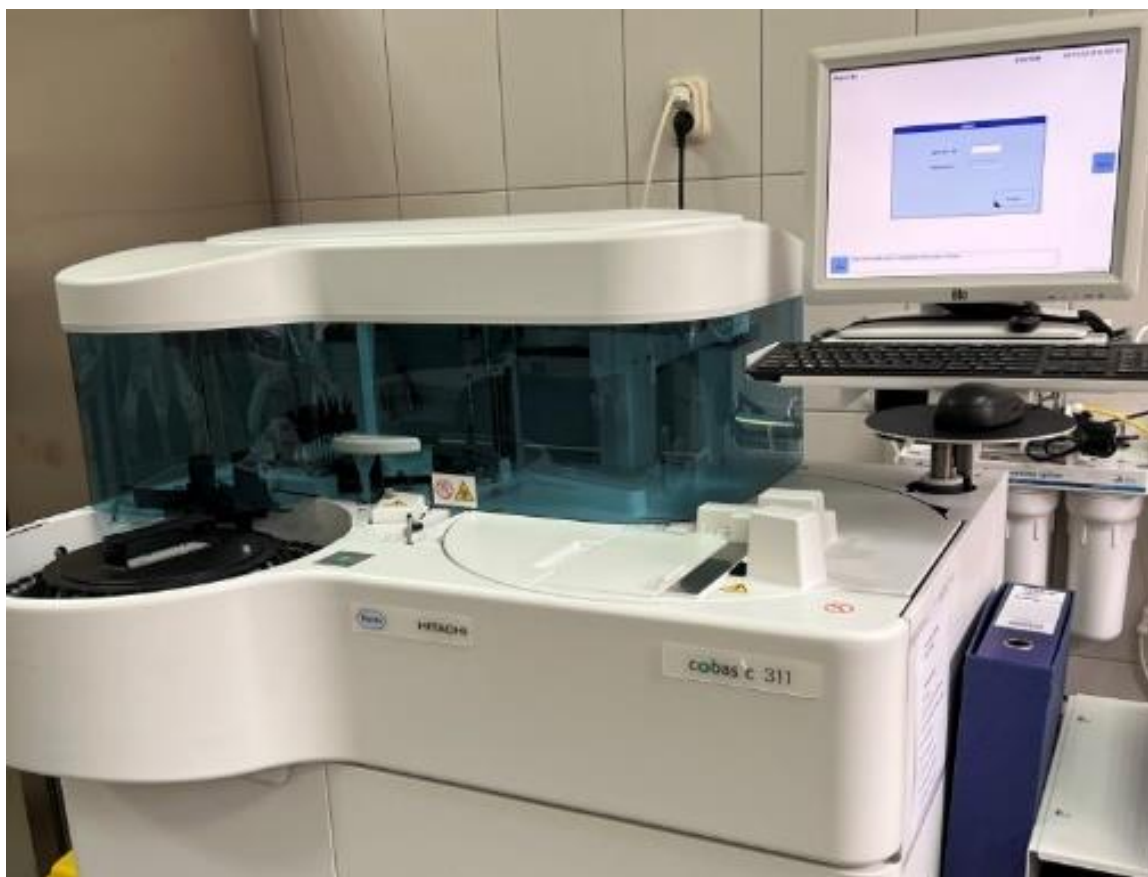
- Електролитниот состав на салива се одредува со метод на директна потенциометрија, со ISE (јон-селективни електроди) модул – Na^+ , K^+ , Cl^- (mmol/l).

Примероците од салива беа одмрзнати на собна температура. По класичната припрема, промешување (вортексирање на најголема брзина) и центрифугирање (10 мин. на 8x100RFC xg), (Слика 19) од добиениот супернатант со помош на микропипетор, секој примерок салива се пренесуваше во епрувети, а анализата односно концентрацијата на натриум, калиум и хлорид се определуваше со јон-селективна електрода со помош на апаратот Cobas c311 – Roche HITACHI (Слика 20) со методот на директна потенциометрија.

Јон-селективните електроди се потенциометриски електроди кои имаат мембрана која е специфична затоа што е селективно пропуслива за еден јонски вид. Како резултат на интеракцијата меѓу мембраната и примерокот за анализа (во овој случај салива), потенцијалот што се создава е пропорционален на логаритамот од јонска активност, при што всушност ја дава концентрацијата на испитуваниот јон. Калибрацијата се заснова на стандарди со позната концентрација и таа е автоматизирана. Примерокот се пренесуваше до мерната електрода без претходна дилуција.



Слика 19. Центрифугирање на примероците



Слика 20. Анализатор Cobas c311 – Roche

5.4 Добиените податоци од испитаниците беа статистички обработени во SPSS software package, version 26.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Податоците добиени со истражувањето беа обработени во SPSS software package, version 26.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA) и прикажани табеларно и графички. Категоричните варијабли беа анализирани со коефициент на односи, пропорции и стапки.

Тестовите за хомогеност како Pearson Chi square test, Fisher exact test и Fisher Freeman Halton exact test беа користени за утврдување на асоцијацијата меѓу групи со различна радијациона терапија и селектирани квалитативни параметри.

Правилноста на дистрибуцијата на фреквенциите на добиените вредности за квантитативните клинички и биохемиски параметри беше одредувана со Shapiro-Wilk W тест. Континуираните варијабли беа анализирани со мерките на централна тенденција (просек, разлика на просеци, медијана, IQR, минимум и максимум вредности) и со мерките на дисперзија (стандардна девијација).

Процентуалната разлика помеѓу две пропорции кај исти и различни примероци беше одредувана со Difference test.

Ординалните и континуираните варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенции беа анализирани со Mann Whitney U тест за два независни примероци и Kruskal Wallis H test за повеќе независни примероци.

Spearman коефициентот на ранг корелација беше употребен за утврдување на правецот и јачината на линеарната поврзаност помеѓу нумеричките варијабли со неправилна дистрибуција на фреквенциите како селектирани демографски, клинички и биохемиски параметри.

За утврдување на статистичка значајност користена беше двострана анализа со ниво на сигнификантност од $p < 0,05$.



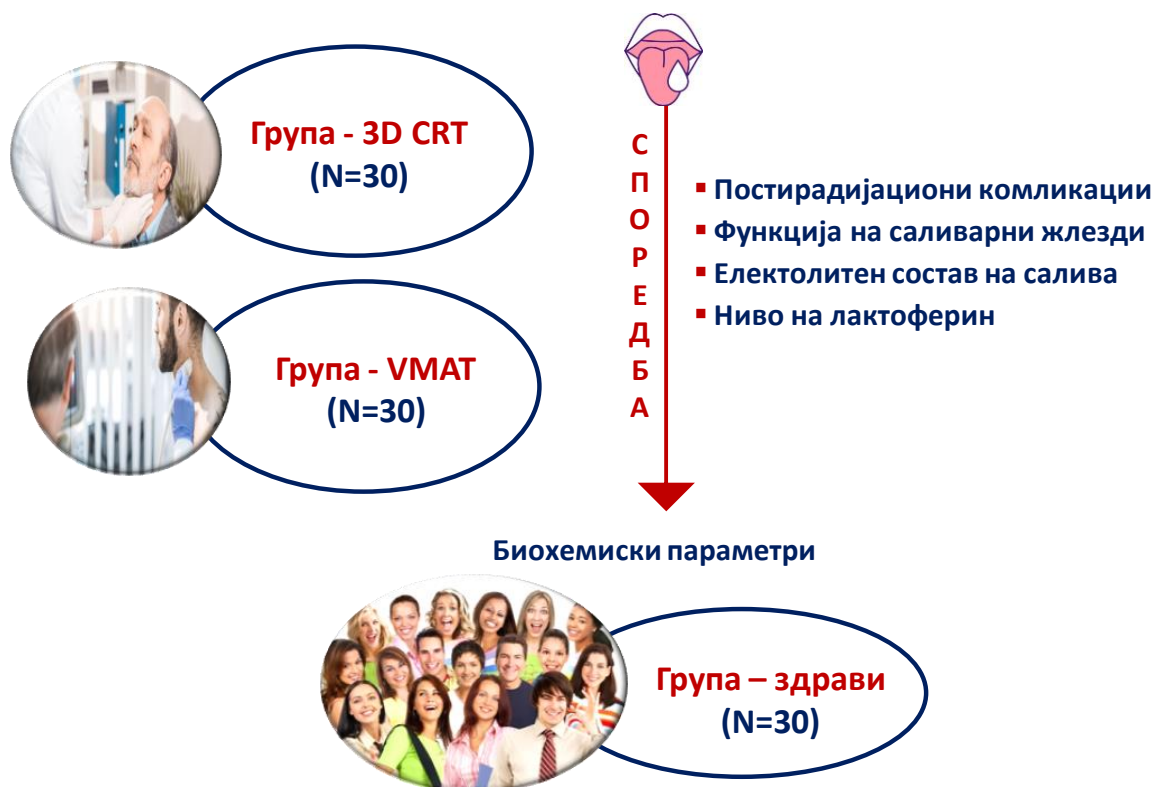
РЕЗУЛТАТИ



6. ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ

Студијата преставуваше проспективно клиничко истражување кое беше спроведено на Универзитетската клиника за Максилофацијална хирургија, Стоматолошки факултет, УКИМ – Скопје во соработка со Институтот за медицинска и експериментална биохемија, Медицински факултет, УКИМ, Скопје и со поддршка на ЈЗУ Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија, Скопје. Истражувањето беше спроведено во периодот на 2022-2023 година.

Согласно претходно поставените инклузии и ексклузии критериуми, примерокот на истражувањето го сочинуваа вкупно 90 испитаници. Во испитувана група имаше 60 пациенти со дијагностицирани малигни неоплазми на глава/врат од кои 30 беа третирани со тридимензионална конформална радиотерапија (3DCRT), а 30 со волуметриски модулирана зрачна терапија (VMAT). Контролната група ја сочинуваа 30 здрави испитаници. Испитувано беше влијанието на двата вида на зрачна терапија (3DCRT / VMAT) врз функцијата на саливарните жлезди, електролитниот состав на слива и нивото на лактоферин, селектирани постирадијациони компликации итн. Во однос на добиените биохемиски параметри направена беше и споредба на пациенти со малигни неоплазми на глава и врат (испитувана група) со здрави испитаници (контролна група) (Слика 1).



Слика 21. Приказ на спроведување на истражувањето



6.1. Генерални карактеристики

Генералните карактеристики на пациентите од испитуваната група – 60 (100%) беа анализирани според видот на зрачната терапија (тридимензионална конформална радиотерапија - 3DCRT и волуметриски модулирана зрачна терапија – VMAT) како и според демографските карактеристики пол и возраст на пациентите.

ПОЛ: Во целиот примерок на вкупно 60 (100%) испитаници, од машки пол беа 37 (61,67%), а од женски пол 23 (38,33%) со однос помеѓу половите 1,6:1. Анализата во секоја од двете групи поединечно укажа дека пропорцијата на испитаници од машки односно од женски пол изнесуваше (Табела 1 и График 1):

- 22 (73,33%) vs 8 (26,67%) во групата 3DCRT
- 15 (50,00%) vs 15 (50,00%) во групата VMAT

Табела 1. Анализа според групи (вид на зрачна терапија) и пол

Параметри	Пол			p
	Маж N (%)	Жени N (%)	Вкупно N (%)	
Групи ¹				
3DCRT	22 (73,33%)	8 (26,67%)	30 (50%)	X ² =3,455; df=1; p=0,0631
VMAT	15 (50,00%)	15 (50,00%)	30 (50%)	
Вкупно	37 (61,67%)	23 (38,33%)	60 (100%)	
¹ 3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; ¹ VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија; X ² =Pearson Chi-square test				

Односот помеѓу половите (мажи:жени) во групата 3DCRT изнесуваше 2,7:1, а во групата VMAT тој изнесуваше 1:1 (Табела 1).

За p>0,05, анализата не укажа на сигнификантна асоцијација на полот на пациентите и групата на која ѝ припаѓаат (3DCRT / VMAT) за Pearson Chi-square test: X²=3,455; df=1; p=0,0631(Табела 1 и График 1).



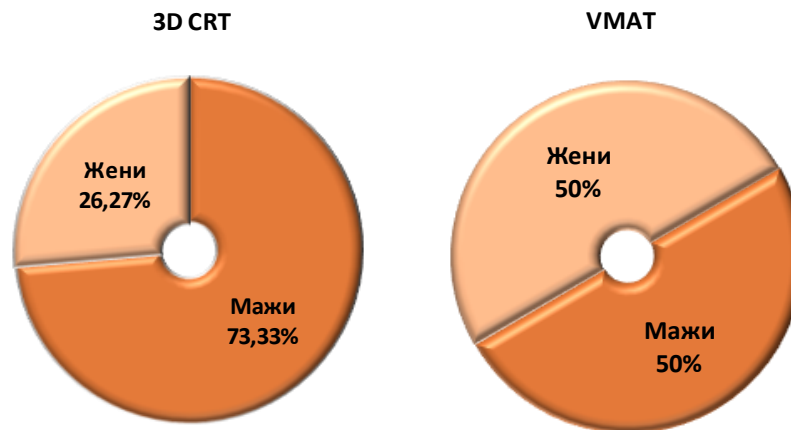


График 1. Дистрибуција според групи на тип на радијација и пол

ВОЗРАСТ: Согласно поставените инклузиони критериуми во истражувањето беа вклучени испитаници на возраст ≥ 18 години. Анализата на фреквенциите на вредностите за возраста на испитаниците изразена во години, укажа на постоење на неправилна дистрибуција за Shapiro-Wilk $W=0,9563$; $p=0,0313$ (График 2). Согласно утврдената дистрибуција, во понатамошната анализа беа користени соодветни тестови.

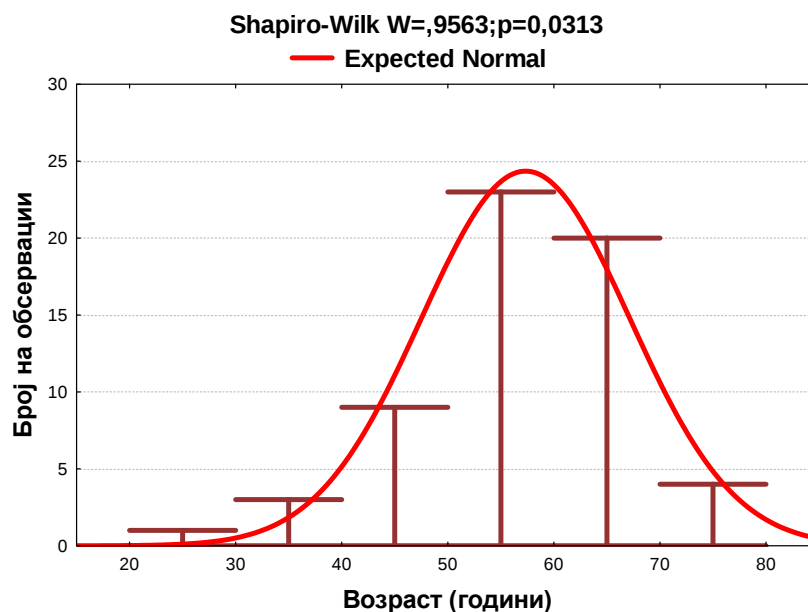


График 2. Дистрибуција на фреквенциите на возраст (години) во испитувана група



Просечната возраст на пациентите од целата испитувана на истражувањето изнесуваше $57,33 \pm 9,83$ години со минимална односно максимална возраст од 26/72 години. Анализата укажа дека 50% од испитаниците од целиот примерок беа на возраст ≤ 58 години, односно 25% од нив беа ≥ 65 година за Median IQR=58 (51-65) (Табела 2).

Табела 2. Анализа според групи на радиотерапија и возраст во години

Параметри	Возраст (години)						1p
	N	Mean±SD	Min/Max	Percentiles			
				25th	50th (Median)	75th	
Групи1							
3DCRT	30	62,57±7,21	50/ 72	57	63,5	69	Z=4,184; p=0,00003*
VMAT	30	52,10±9,37	26/ 65	48	53	60	
Вкупно	60	57,33±9,83	26/ 72	51	58	65	

¹3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; ¹VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија;
Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/Max=Мин/Мак; Percentiles=Перцентилен
¹Mann-Whitney U test *сигнификантно за p<0,05

Во рамките на истражувањето направена беше поединечна анализа на двете испитувани групи со различна радиотерапија (3DCRT / VMAT) според возраста на пациентите при што беше согледано дека во (Табела 2 и График 3):

- **ТРИДИМЕНЗИОНАЛНА КОНФОРМАЛНА РАДИОТЕРАПИЈА (3DCRT)** - просечната возраст на испитаниците во групата 3DCRT изнесуваше $62,57 \pm 7,21$ години со минимална возраст од 50 и максимална возраст од 72 години. Возраста на 50% од испитаниците од оваа група беше $\leq 63,5$ години, а 25% од нив беа на возраст ≥ 69 години за Median IQR = 63,5 (57-69).
- **ВОЛУМЕТРИСКИ МОДУЛИРАНА ЗРАЧНА ТЕРАПИЈА (VMAT)** - просечната возраст на испитаниците во групата VMAT изнесуваше $52,10 \pm 9,37$ години. Минималната односно максималната возраст на пациентите од оваа група изнесуваше 26/65 години. Кај 50% од пациентите во оваа група возраст беше ≤ 53 години, а 25% од нив беа ≥ 60 години за Median IQR = 53 (48-60).

Анализата укажа на присуство на сигнификантно постари пациенти во групата третирана со 3DCRT споредено со групата на пациенти третирана со VMAT за Mann-Whitney U Test: Z=4,184; p=0,00003 (Табела 2 и График 3).



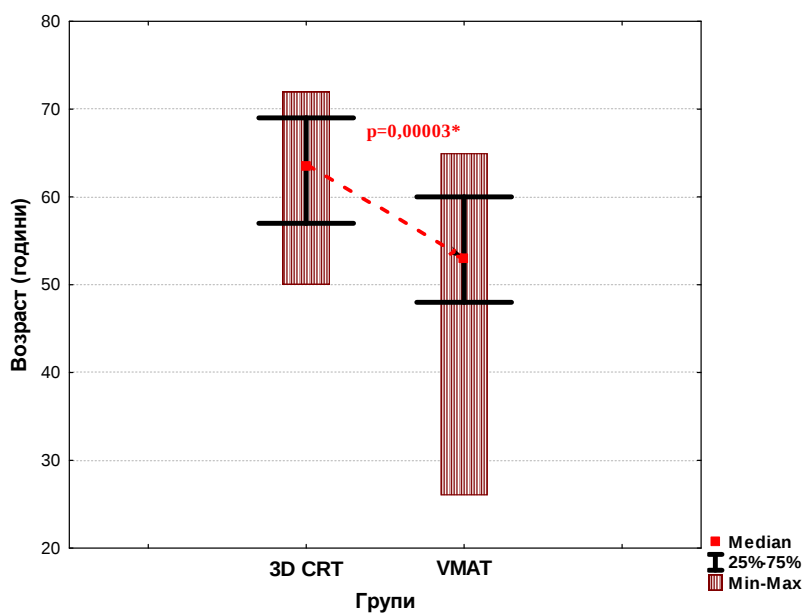


График 3. Анализа според групи на радиотерапија (3DCRT / VMAT) и возраст



6.2. Ризик фактори – испитувана група

Пациентите од двете испитувани групи согласно типот на примена радиотерапија (3DCRT / VMAT) беа анализирани во однос на присуство на ризик фактори како консумирање на алкохол, пушење цигари и комбинирано консумирање и на алкохол и цигари (Табела 3 и График 4).

Табела 3. Анализа на групи на радиотерапија (3DCRT / VMAT) според ризик фактори

Ризик фактори	3DCRT N=30	VMAT N=30	Вкупно N=60	p
Консумирање алкохол				X ² =0,113; df=1; p=0,7386
Не	24 (80%)	25 (83,33%)	49 (81,67%)	
Да	6 (20%)	5 (16,67%)	11 (18,33%)	
Пушење цигари				¹ p=0,0015*
Не	15 (50%)	27 (90%)	42 (70%)	
Да	15 (50%)	3 (10%)	18 (30%)	
Алкохол и цигари				¹ p=0,3532
Не	26 (86,67%)	29 (96,67%)	55 (91,67%)	
Да	4 (13,33%)	1 (3,33%)	5 (8,33%)	
3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија; ¹ Fisher exact test X ² =Pearson Chi-square test *сигнификантно за p<0,05				

Консумирање алкохол – Во целиот примерок на испитуваната група пациенти со малигном на глава/врат (N=60) позитивна анамнеза за консумирање на алкохол имаа 11 (18,33%) од пациентите. Во група пациенти со 3DCRT односно VMAT радиотерапија алкохол консумираше 6 (20%) vs 5 (16,67%). Не беше утврдена сигнификантна асоцијација на консумирањето на алкохол и групата на радиотерапија на која ѝ припаѓаа испитаниците (Pearson Chi-square test: $X^2=0,113$; $df=1$; $p=0,7386$) (Табела 3 и График 4).

Пушачки статус – Од испитаниците во целиот примерок на испитуваната група (N=60) позитивен пушачки статус имаа 15 (50%) од пациентите од група 3DCRT и 3 (10%) од оние од групата VMAT. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на пушењето на цигари и групата на која ѝ припаѓаат пациентите, односно пушењето цигари беше сигнификантно асоцирано со пациентите од групата 3DCRT (Fisher exact test: $p=0,0015$) (Табела 3 и График 4).



Консумирање алкохол и цигари – Од сите пациенти од испитуваната група во истражувањето, и алкохол и цигари изјавија дека консумираат вкупно 5 (8,33%), и тоа 4 (13,33%) пациенти од група 3DCRT и 1 (3,33%) од групата VMAT. Направената анализа не укажа на сигнификантна асоцијација помеѓу група на која ѝ припаѓаат испитаниците и консумирањето на алкохол & цигари (Fisher exact test: $p=0,3532$) (Табела 3 и График 4).

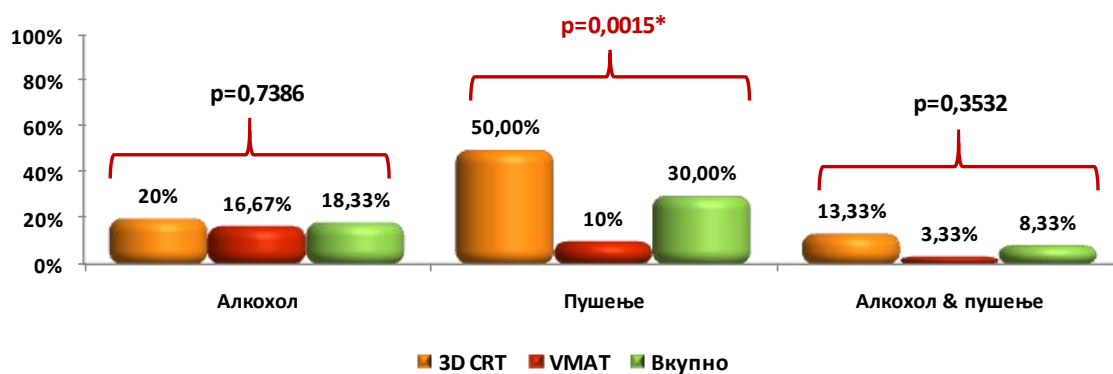


График 4. Анализа на групи на радиотерапија (3DCRT / VMAT) според присутен ризик фактори



6.3. Суплементи – испитувана група

Во рамките на истражувањето направена беше анализа на пациентите од двете испитувани групи (3DCRT / VMAT) во однос на единечната / заедничката примена на суплементите Vit.A и/или Vit.B (Табела 4 и График 5).

Табела 4. Анализа на групи на радиотерапија (3DCRT / VMAT) според примена на суплементи

Примена на суплементи	3DCRT N=30	VMAT N=30	Вкупно N=60	p
Vit. A				-
He	30 (100%)	22 (73,33%)	52 (86,67%)	
Да	0 (0%)	8 (26,67%)	8 (13,33%)	
Vit. B				X ² =7,936; df=1; p=0,0048*
He	14 (46,67%)	4 (13,33%)	18 (30%)	
Да	16 (53,33%)	26 (86,67%)	42 (70%)	
Vit.A & Vit. B				-
He	30 (100%)	23 (76,67%)	53 (88,33%)	
Да	0 (0%)	7 (23,33%)	7 (11,67%)	
3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија; ¹ Fisher exact test X ² =Pearson Chi-square test *сигнификантно за p<0,05				

Vit.A – Во двете испитувани групи заедно имаше вкупно 8 (13,33%) пациенти кои користеле Vit.A како суплемент. Пациентите корисници на Vit.A беа од групата со VMAT радиотерапија – 8 (26,67%) (Табела 4 и График 5).

Vit.B – Вкупно 42 (70%) од пациенти во двете испитувани групи примеле Vit. B како суплемент. Во група пациенти со 3DCRT, односно VMAT радиотерапија корисници на Vit.B беа консеквентно 16 (53,33%) vs 26 (86,67%). Утврдена беше сигнификантна асоцијација на конзумирањето на Vit. B и групата на која ѝ припаѓаат испитаниците (Pearson Chi-square test: $\chi^2=7,936$; $df=1$; $p=0,0048$). Пациентите од групата VMAT користеа Vit.B 5,69 [$p=0,0048$; 95% CI (1,59-20,33)] пати почесто во однос на оние од групата 3DCRT (Табела 4 и График 5).

Vit.A & Vit.B – Само 7 (11,68%) од пациентите во целата испитувана група истовремено ги користеле двата витамина (Vit.A & Vit.B). Анализата по групи укажа дека сите пациенти корисници на двата суплемента беа од иста група односно припаѓаа на групата VMAT – 7 (23,33%) (Табела 4 и График 5).



Дополнителната анализа укажа дека во групата 3DCRT немаше ниеден пациент кој користеше Vit.A односно кој истовремено користеше комбинацијата на двата суплементи Vit.A & Vit.B. Графичкиот приказ на анализата на примена на суплементи според двете групи на радиотерапија (3DCRT / VMAT) е дадена на График 5.

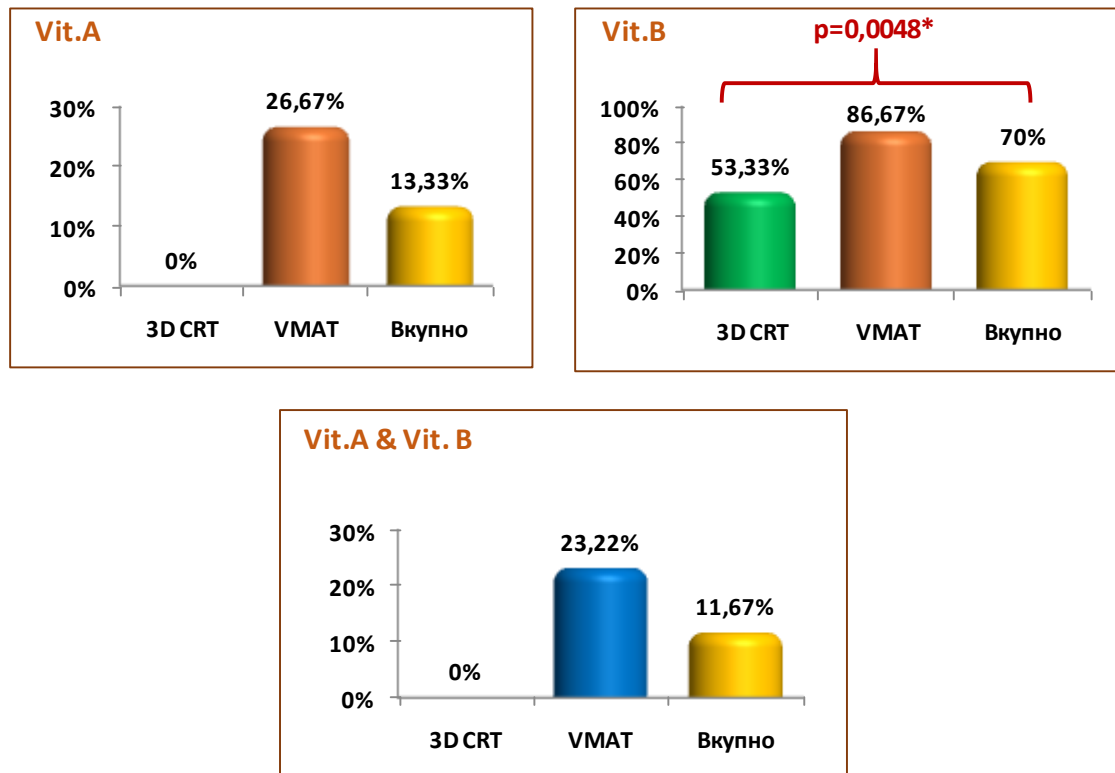


График 5. Анализа на групи на радиотерапија (3DCRT / VMAT) според примена на суплементи



6.4. Локација на тумор – испитувана група

Пациентите од двете испитуваните групи (3DCRT / VMAT) беа анализирани во однос на локацијата на туморот групирани како: а) Lip, Oral cavity (tongue, floor of the mouth, buccal mucosa, retromolar fossa, hard palate, maxilla, mandible); и б) Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx (Табела 5 и График 6).

Табела 5. Анализа на групи на радиотерапија (3DCRT / VMAT) според локација на тумор

Параметри	3DCRT N=30	VMAT N=30	Вкупно N=60	Р
Локација на тумор				
Lip, oral cavity	9 (26,47%)	25 (73,53%)	34 (56,67%)	X ² =17,376; df=1; p=0,00003*
Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx	21 (80,77%)	6 (19,23%)	26 (43,33%)	

3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија;
X²=Pearson Chi-square test

*сигнификантно за p<0,05

Во групата на пациенти третирана со 3DCRT односно VMAT пропорцијата на карциноми со локација на Lip, Oral cavity беше консеквентно 9 (26,47%) vs 21 (80,77%),. Со карцином на локација Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx беа 25 (73,53%) пациенти од групата 3DCRT и 6 (19,23%) од групата VMAT (Табела 5 и График 6).

Имаше сигнификантна асоцијација на локацијата на малигномот и групата на радиотерапија на која ѝ припаѓаат пациентите (Pearson Chi-square test: $X^2=17,376$; $df=1$; $p=0,00003$). Пациентите со малигноми на локација Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx сигнификантно асоцираа со групата 3DCRT (Табела 5).

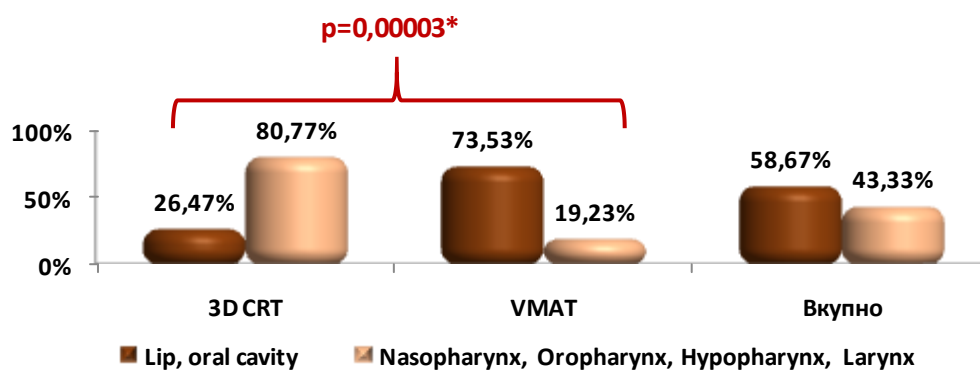


График 6. Анализа на групи на радиотерапија (3DCRT / VMAT) според локација на тумор



6.5. Оперативен зафат и радиотерапија – испитувана група

Двете испитувани групи според вид на радиотерапија (3DCRT / VMAT) беа анализирани во однос на оперативниот зафат (нема/има), припремата за радиотерапија (нема/има) и дозата на зрачење групирана како: а) <60 Gy; б) > 60 - ≤ 66 Gy; и в) >66 - ≤ 70 Gy (Табела 6 и График 7-9).

Табела 6. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според оперативен зафат и доза на зрачење

Параметри	3DCRT N=30	VMAT N=30	Вкупно N=60	p
Оперативен зафат				
Не	5 (16,67%)	6 (20%)	11 (18,33%)	X ² =0,111; df=1; p=0,7386
Да	25 (83,33%)	24 (80%)	49 (81,67%)	
Припрема пред радиотерапија				
Не	25 (83,33%)	27 (90%)	52 (86,67%)	¹ p=0,7065
Да	5 (16,67%)	3 (10%)	8 (13,33%)	
Доза на зрачење – меѓугрупна споредба				
≤60 Gy	1 (3,33%)	12 (40%)	13 (21,67%)	² p=0,0026*
>60 - ≤66 Gy	16 (53,33%)	10 (33,33%)	26 (43,33%)	
>66 - ≤70 Gy	13 (43,33%)	8 (26,67%)	21 (35%)	
Доза на зрачење – интрагрупа споредба ³				
≤60 Gy vs >60 - ≤66 Gy	p=0,0001*	p=0,5950	p=0,0117*	-
≤60 Gy vs >66 - ≤70 Gy	p=0,0003*	p=0,2775	p=0,0003*	
>60 - ≤66 Gy vs >66 - ≤70 Gy	p=0,4422	p=0,5767	p=0,3520	
3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија; ¹ Fisher exact test; ² Fisher Freeman Halton test; ³ Difference test; X ² =Pearson Chi-square test *сигнификантно за p<0,05				

Оперативен зафат – Во целата испитувана група од 60 (100%) пациенти иноперабилни случаи беа 11 (18,33%), а оперативен зафат беше направен кај 49 (81,67%) од нив. Поединечната анализа според групи на радиотерапија (3DCRT / VMAT) укажа дека во секоја од нив иноперабилни случаи беа консеквентно 5 (16,67%) vs 6 (20%) додека оперативен зафат беше изведена кај 25 (83,33%) пациенти од групата 3DCRT и кај 24 (80%) од групата VMAT.



Немаше сигнификантна асоцијација помеѓу имање/немање на оперативниот зафат и групата на која ѝ припаѓаа пациентите за Pearson Chi-square test: $X^2=0,111$; $df=1$; $p=0,7386$ (Табела 6 и График 7).

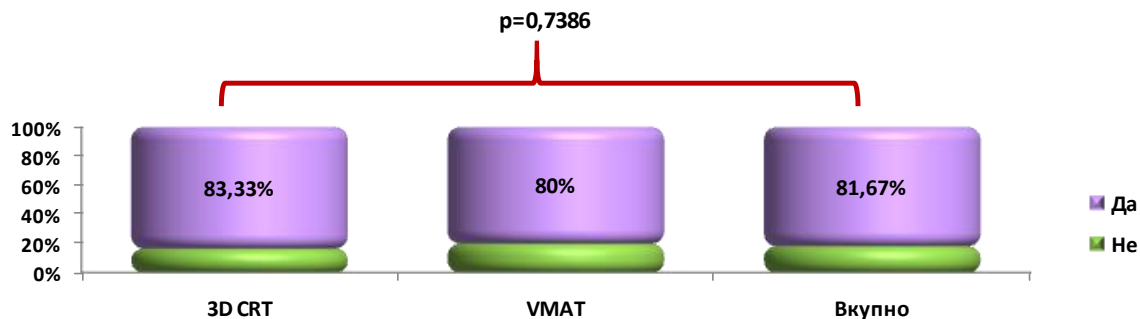


График 7. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според оперативен зафат

Припрема пред радиотерапија – Припрема пред радиотерапија беше направена кај **вкупно** 8 (13,33%) пациенти од 60 (100%) на целата испитувана група на истражувањето. Во испитуваната група 3DCRT припрема пред радиотерапија беше направена кај 5 (16,67%) пациенти, а без оваа припрема беа 25 (83,33%). Во групата VMAT припрема пред радиотерапија беше направено кај 3 (10%) пациенти, а без оваа припрема беа 27 (90%).

Немаше сигнификантна асоцијација помеѓу имање/немање на припремата пред радиотерапија и групата на која ѝ припаѓаат пациентите за Fisher exact test: $p=0,7065$ (Табела 6 и График 7).

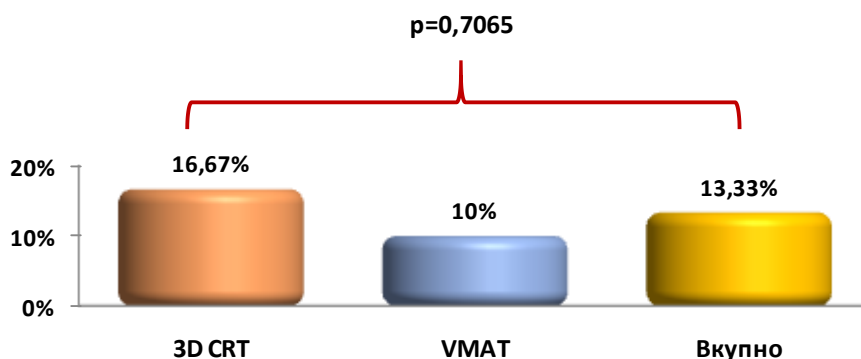


График 8. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според направена припрема пред радиотерапија



Доза на зрачење – Анализата според дозата на зрачење беше направена согласно 3 категории и тоа: а) <60 Gy (негативна ресекциона маргина); б) >60 Gy - ≤ 66 Gy (позитивна ресекциона маргина); и в) >66 Gy - ≤ 70 Gy (иноперабилен случај). Во целата испитувана група најголема беше пропорцијата на пациенти со доза на зрачење <66 Gy применета кај 26 (43,33%) пациенти, следено со доза на зрачење >66 Gy - ≤ 70 Gy кај 21 (35%) пациенти и доза на зрачење >60 Gy - ≤ 66 Gy кај 13 (21,67%) пациенти (Табела 6 и График 9).

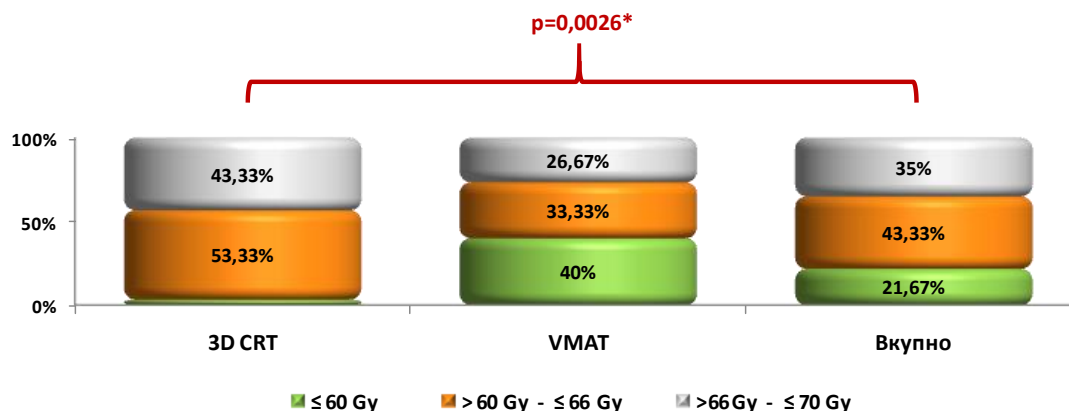


График 9. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според доза на радиотерапија

Меѓугрупната споредба укажа дека дистрибуцијата на дозата на зрачење за групите 3DCRT и VMAT изнесуваше консеквентно за: а) <60 Gy - 1 (3,33%) vs 12 (40%); б) >60 Gy - ≤ 66 Gy - 16 (53,33%) vs 10 (33,33%); и в) >66 Gy - ≤ 70 Gy - 13 (43,33%) vs 8 (26,67%). Утврдена беше сигнификантна асоцираност на дозата на зрачење и групата на која ѝ припаѓаат испитаниците за Fisher Freeman Halton test: $p=0,0026$ - оваа сигнификантност се должеше на сигнификантната асоцираност на повисоките дози на радиотерапија во групата 3DCRT во однос на групата VMAT (Табела 6).

Интрагрупната споредба во 3DCRT укажа на сигнификантно помала процентуалната застапеност на пациенти со доза на зрачење ≤ 60 Gy споредено со доза >60 - ≤ 66 Gy односно доза >66 - ≤ 70 Gy за консеквентно Difference: 50% [(28,24-66,66) CI 95%]; $p=0,0001$ vs Difference: 40% [(19,21-57,68) CI 95%]; $p=0,0003$). Во оваа група на пациенти немаше сигнификатна разлика во процентуалната застапеност на дозата >60 - ≤ 66 Gy и доозата >66 - ≤ 70 Gy согласно Difference 40% [(-14,51-32,91) CI 95%]; $p=0,4422$) (Табела 6).



Интрагрупната споредба во VMAT укажа дека нема сигнификантна разлика во процентуалната застапеност на пациенти со: а) доза на зрачење ≤ 60 Gy споредено со доза $> 60 - \leq 66$ Gy за Difference 6,67% [(16,94-29,28) CI 95%]; $p=0,59501$); б) доза на зрачење ≤ 60 Gy споредено со доза $>66 - \leq 70$ Gy за Difference 13,33% [(-10,19-34,97) CI 95%]; $df=1$; $p=0,2775$); и в) доза на зрачење на пациентите $> 60 - \leq 66$ Gy споредено со доза $>66 - \leq 70$ Gy за Difference 6,55% [(-16,03-28,47) CI 95%]; $p=0,5767$) (Табела 6).

Интрагрупната споредба во цела испитувана група укажа дека нема сигнификантна разлика во процентуалната застапеност на пациенти со: а) доза на зрачење ≤ 60 Gy споредено со доза $> 60 - \leq 66$ Gy за Difference 21,66% [(4,89-36,85) CI 95%]; $df=1$; $p=0,0117$); б) доза на зрачење ≤ 60 Gy споредено со доза >66 Gy - ≤ 70 Gy за Difference 13,33% [(-2,80-28,58) CI 95%]; $p=0,1066$); и в) доза $> 60 - \leq 66$ Gy споредено со доза на зрачење $>66 - \leq 70$ Gy за Difference 6,55% [(-16,03-28,47) CI 95%]; $p=0,5767$) (Табела 6).



6.6. Постирадијациони компликации – испитувана група

Во рамките на истражувањето во целата испитувана група како и поединечно во секоја од двете групи според вид на радиотерапија (3DCRT / VMAT) направена беше анализа на селектирани постирадијациони компликации и тоа: орален мукозитис, ксеростомија, отежната мастикација, дисфагија, дисгеузија, и дисфонија. Кај пациентите кај кои постирадијационите компликации како орален мукозитис и ксеростомија беа присутни истите беа анализирани и во однос на 4 градуси (Gradus I, II, III, IV). Градусите беа толкувани како: Gradus I - слаб, Gradus II - умерен, Gradus III - тежок и Gradus IV – онеспособувачки (Табела 7-8 и График 10-12).

Табела 7. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според постирадијациони компликации

Постирадијациони компликации	3DCRT N=30	VMAT N=30	Вкупно N=60	P
Орален мукозитис				-
Не	0 (0%)	3 (10%)	3 (5%)	
Да	30 (100%)	27 (90%)	57 (95%)	
Ксеростомија				-
Не	0 (0%)	4 (13,33%)	4 (6,67%)	
Да	30 (100%)	26 (86,67%)	56 (93,33%)	
Отежната мастикација				¹ p=0,00001*
Не	4 (13,33%)	26 (86,67%)	30 (50%)	
Да	26 (86,67%)	4 (13,33%)	30 (50%)	
Дисфагија				X ² =15,017; df=1; ¹ p=0,0001*
Не	8 (26,67%)	23 (76,67%)	31 (51,67%)	
Да	22 (73,33%)	7 (23,33%)	29 (48,33%)	
Дисгеузија				¹ p=0,00001*
Не	1 (3,33%)	22 (73,33%)	23 (38,33%)	
Да	29 (96,67%)	8 (26,67%)	37 (61,67%)	
Дисфонија				¹ p=0,00001*
Не	1 (3,33%)	19 (63,33%)	20 (33,33%)	
Да	29 (96,67%)	11 (36,67%)	40 (66,67%)	
3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија; ¹ Fisher exact test X ² =Pearson Chi-square test *сигнификантно за p<0,05				

Анализата на 6-те селектирани постирадијационите компликации (орален мукозитис, ксеростомија, отежната мастикација, дисфагија, дисгеузија, и дисфонија) направена според двете групи на радиотерапија (3DCRT / VMAT) како и вкупно за сите пациенти од испитуваната група укажа за:



- **Орален мукозитис** – Пропорцијата на испитаници со орален мукозитис изнесуваше 30 (100%) во групата 3DCRT и 27 (90%) во групата VMAT. Отсуство на орален мукозитис како постирадијациона компликација беше утврдено кај 3 (10%) пациенти од групата VMAT и кај ниеден од групата 3DCRT. Во целиот примерок на испитаници – 60 (100%) орален мукозитис беше присутна кај 57 (95%) од случаите, а отсуство на оваа постирадијациона компликација имаше кај 4 (6,67%) од случаите (Табела 7 и График 10);
- **Ксеростомија** – Постирадијационата компликација – ксеростомија беше присутна кај 30 (100%) пациенти во групата 3DCRT и кај 26 (86,67%) во групата VMAT. Кај 4 (13,13%) пациенти од групата VMAT немаше појава на ксеростомија. Во целиот примерок на испитуваната група – 60 (100%) за ксеростомија како постирадијационата компликација имаше кај 56 (93,33%), а таа отсуствуваше кај 4 (6,67%) од случаите (Табела 7 и График 10);

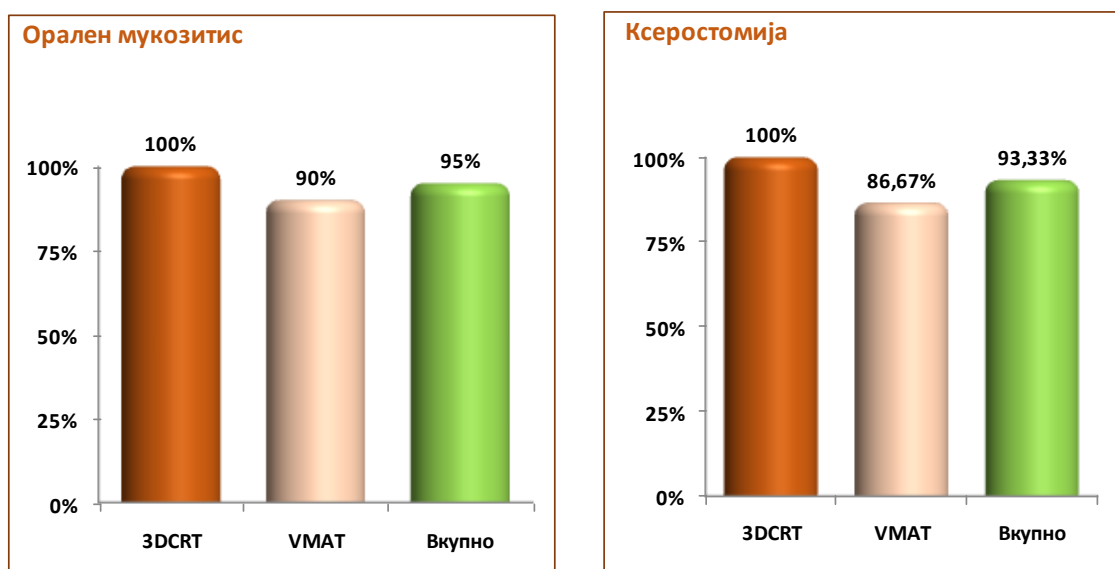


График 10. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според присуство на орален мукозитис и ксеростомија

- **Отежната мастикација** – Во целиот примерок на пациенти од испитуваната група, пропорциите на оние кои имаа односно немаа отежната мастикација како постирадијациона компликација беа подеднакви и изнесуваа по 30 (50%). Во групата 3DCRT пропорцијата на пациенти со присутна отежната мастикација како постирадијациона компликација изнесуваше 26 (86,67%), а истата беше отсутна кај 4 (13,33%) од случаите. Во групата VMAT беше утврдена сосема поинаква состојба со само 4 (13,33%) пациенти со присутна отежната мастикација како постирадијациона компликација и мнозинство од нив - 26 (86,67%) кај кои таа не беше регистрирана. Утврдена беше сигнификантна



асоцијација на присуство на отежната мастикација како постирадијациона компликација со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Fisher exact test: $p=0,00001$ (Табела 7 и График 11);

- Дисфагија** – Во примерокот на пациенти од испитуваната група, пропорциите на оние кои немаа односно имаа дисфагија како постирадијациона компликација изнесуваше консеквентно 31 (51,67%) vs 29 (48,33%). Во групата 3DCRT пропорцијата на пациенти со дисфагија како постирадијациона компликација изнесуваше 22 (73,33%), а истата беше отсутна кај 8 (26,67%) од случаите. Во групата VMAT согледана беше поинаква состојба со само 7 (23,33%) пациенти со присутна дисфагија како постирадијациона компликација и мнозинство од нив - 23 (76,67%) кај кои истата не беше регистрирана. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на дисфагија како постирадијациона компликација со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Pearson Chi-square test: $X^2=15,017$; $df=1$; $p=0,0001$ (Табела 7 и График 11);

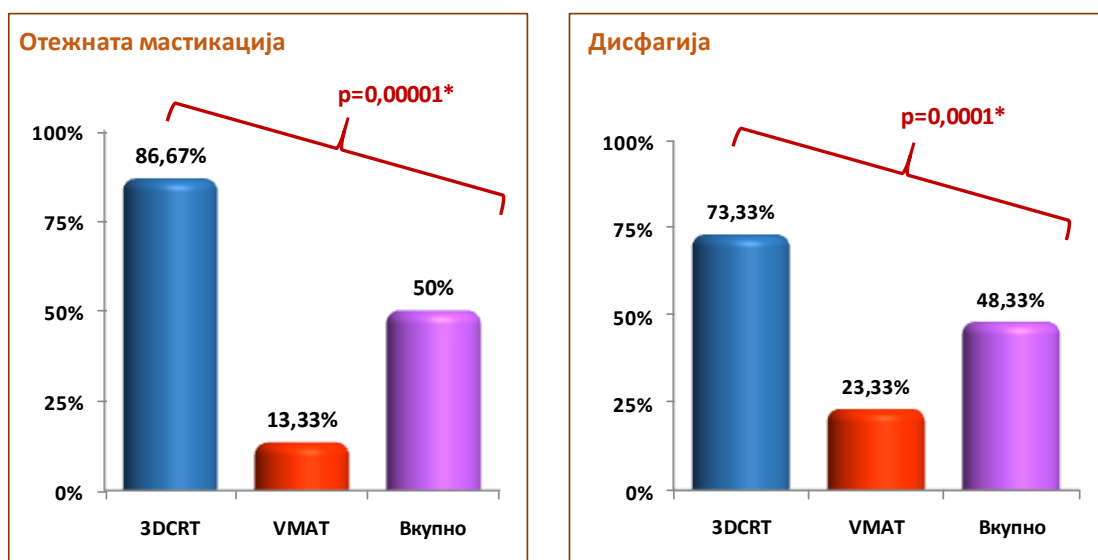


График 11. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според присуство на отежната мастикација и дисфагија

- Дисгеузија** – Во целата испитуваната група на пациенти, пропорциите на оние кои немаа односно имаа дисгеузија како постирадијациона компликација изнесуваше консеквентно 23 (38,33%) vs 37 (61,67%). Во групата 3DCRT пропорцијата на пациенти со дисгеузија како постирадијациона компликација изнесуваше 29 (96,67%), а истата беше отсутна само кај 1 (3,33%) случај. Во групата VMAT согледана беше состојба со само 8 (26,67%) пациенти со присутна дисгеузија како постирадијациона компликација и мнозинство од нив - 22 (73,33%) кај кои истата не беше регистрирана. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на дисгеузија како постирадијациона компликација со



припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Fisher exact test: $p=0,00001$ (Табела 7 и График 12);

- Дисфонија** – Вкупно во испитуваната група – 60 (100%), пропорциите на оние кои немаа односно имаа дисфонија како постирадијациона компликација изнесуваше консеквентно 20 (33,33%) vs 40 (66,67%). Во групата 3DCRT пропорцијата на пациенти со присутна дисфонија како постирадијациона компликација изнесуваше 29 (96,67%), а истата беше отсутна само кај 1 (3,33%) случај. Во групата VMAT состојбата беше различна со 11 (36,67%) пациенти со присутна дисфонија како постирадијациона компликација и 19 (63,33%) кај кои истата не беше присутна. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на дисфонија како постирадијациона компликација со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Fisher exact test: $p=0,00001$ (Табела 7 и График 12);

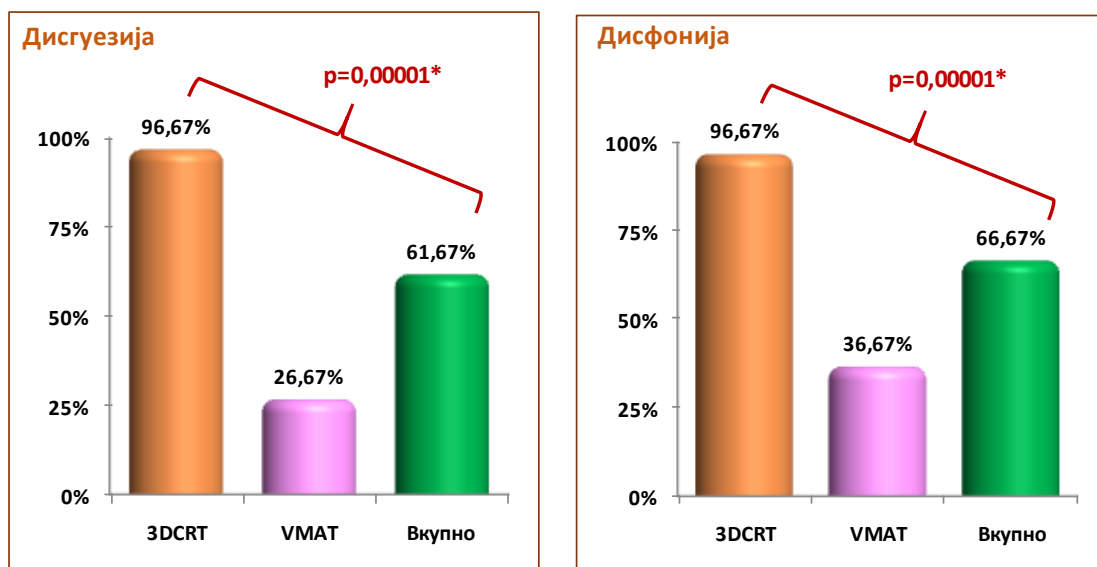


График 12. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според присуство на дисгеузија и дисфонија



6.6.1. Постирадијационен орален мукозитис и ксеростомија – градуси

Кај пациентите од двете групи (3DCRT / VMAT) кај кои беа присутни постирадијационен орален мукозитис и ксеростомија направена беше и дополнителна анализа во однос на 4 градуси и тоа: Gradus I - слаб, Gradus II - умерен, Gradus III - тежок и Gradus IV – онеспособувачки (Табела 7-8 и График 10-12).

Табела 8. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според градуси на постирадијациони орален мукозитис и ксеростомија

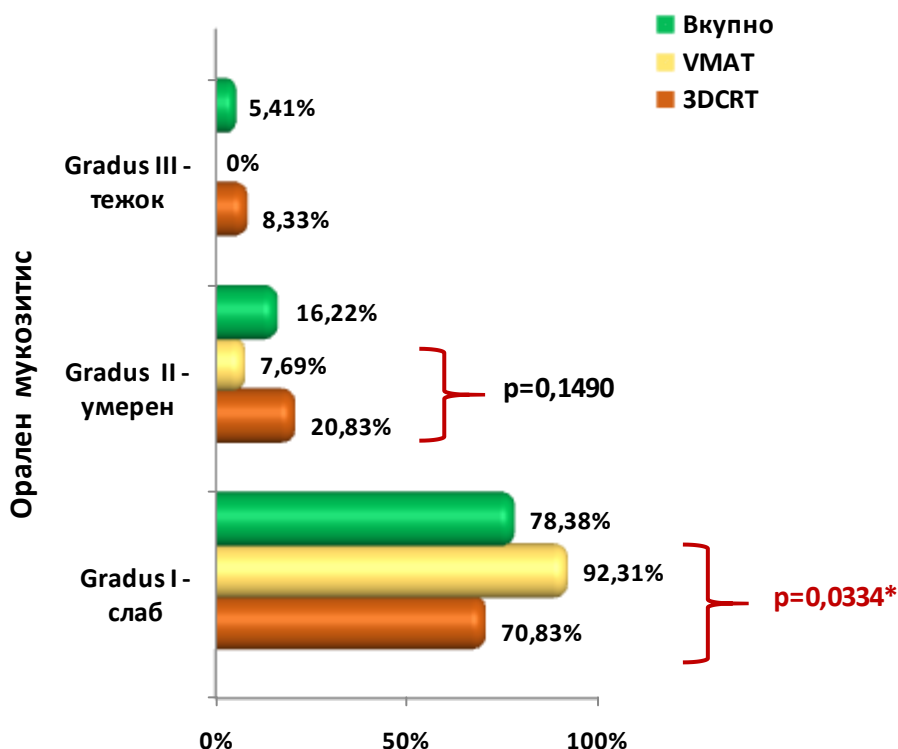
Постирадијациони компликации	3DCRT N=30	VMAT N=30	Вкупно N=60	¹ p
Орален мукозитис - градуси				
Gradus I - слаб	17 (70,83%)	12 (92,31%)	29 (78,38%)	p=0,0334*
Gradus II - умерен	5 (20,83%)	1 (7,69%)	6 (16,22%)	p=0,1490
Gradus III - тежок	2 (8,33%)	0 (0%)	2 (5,41%)	-
Gradus IV – онеспособувачки	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Ксеростомија - градуси				
Gradus I - слаб	2 (6,67%)	20 (76,92%)	22 (39,29%)	p=0,0001*
Gradus II - умерен	15 (50%)	6 (23,08%)	21 (37,50%)	p=0,0318*
Gradus III - тежок	13 (43,33%)	0 (0%)	13 (23,21%)	-
Gradus IV – онеспособувачки	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модулarna зрачна терапија; ¹ Difference test; *сигнификантно за p<0,05				

Орален мукозитис (градуи) – Согласно анализа беше согледано дека (Табела 8 и График 13):

- **Gradus I** - слаб степен на орален мукозитис како постирадијациона компликација имаше кај вкупно 29 (78,38%) од сите пациенти во испитуваната група и поединечно кај 17 (70,83%) од пациентите од група 3DCRT и кај 12 (92,31%) од оние од групата VMAT. Утврдена беше сигнификантно поголема процентуална застапеност на постирадијациониот слаб степен на оралниот мукозитис во групата VMAT споредено со 3DCRT (p=0,0334).
- **Gradus II** - умерениот степен на орален мукозитис во целата испитувана група беше застапен кај вкупно 6 (16,22%) пациенти и тоа кај 5 (20,83%) во групата 3DCRT и кај 1 (7,69%) во групата VMAT без сигнификантна процентуална разлика во застапеноста (p=0,1490).



- **Gradus III** - тежок степен на орален мукозитис беше регистриран само во групата 3DCRT и тоа кај 2 (8,33%) пациенти, а истиот отсутствуваше во групата VMAT.
- **Gradus IV** - во ниедна од двете групи не беше регистриран случај со онеспособувачки степен на постирадијационен орален мукозитис.



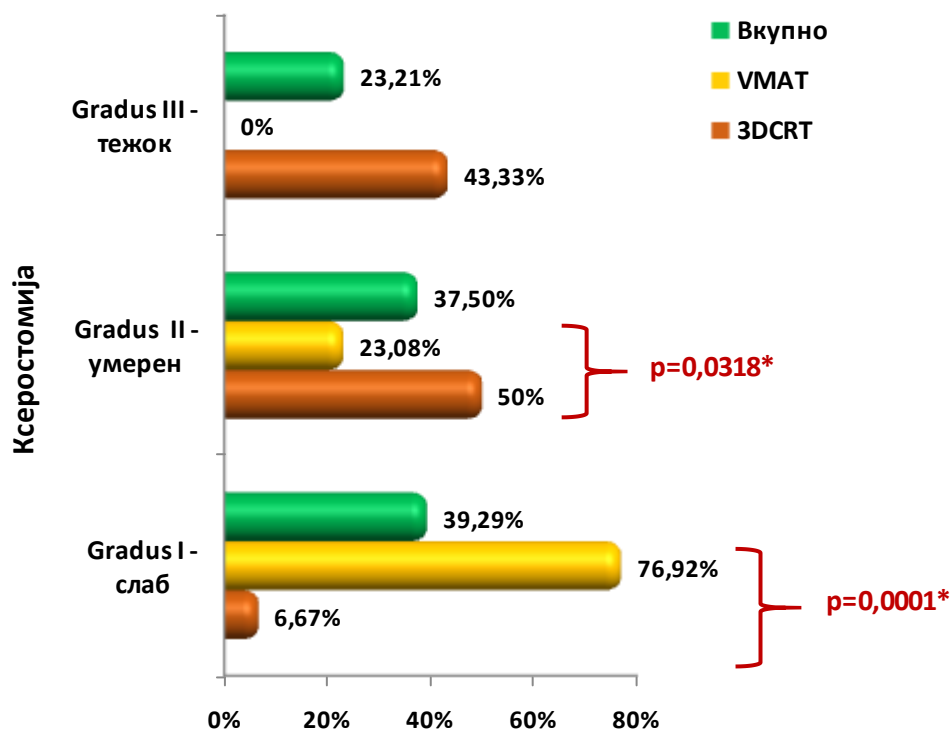
Ксеростомија (градуси) – Согласно направената анализа беше согледано дека (Табела 8 и График 14):

- **Gradus I** - Слаб степен на постирадијациона ксеростомија имаше кај вкупно 22 (39,29%) од сите пациенти во испитуваната група. Согласно поединечната анализа, слаб градус на ксеростомија имаше кај 2 (6,67%) пациенти од група 3DCRT и кај 20 (76,92%) од оние од групата VMAT. Утврдена беше сигнификантно поголема процентуална застапеност на слаб степен на постирадијациона ксеростомија во групата VMAT споредено со 3DCRT ($p=0,0001$).
- **Gradus II** – умерен степен на ксеростомија во целата испитувана група имаше кај вкупно 21 (37,50%) пациенти и тоа кај 15 (50%) во групата 3DCRT и кај 6 (23,08%) во групата VMAT. Утврдена беше сигнификантно процентуално поголема



застапеност на умерен степен на постирадијациона ксеростомија во групата 3DCRT споредено со VMAT ($p=0,0318$).

- **Gradus III** - тежок степен на постирадијациона ксеростомија беше регистриран само во групата 3DCRT и тоа кај 13 (43,33%) пациенти, а истиот отсутствуваше во групата VMAT.
- **Gradus IV** - во ниедна од двете групи не беше регистриран случај со онеспособувачки степен на постирадијациона ксеростомија (Табела 8 и График 13).



6.6.2. Поврзаност на постирадијациони компликации и доза на зрачење

Во рамките на целата испитувана група на пациенти анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу дозата на зрачење и селектирани постирадијациони компликации. Дозата на зрачење беше групирана во 3 категории како $<60\text{Gy}/ >60 - \leq 66\text{Gy}/ >66 - \leq 70\text{Gy}$. Селектираните постирадијациони компликации се однесуваа на 6 параметри и тоа орален мукозитис (Gradus I, II, III, IV), ксеростомија (Gradus I, II, III, IV), отежната мастикација (не/да), дисфагија (не/да), дисгеузија (не/да) и дисфонија (не/да) (Табела 9 и График 15).

Табела 9. Корелација меѓу постирадијациони компликации и доза на зрачење во испитувана група

Постирадијациони компликации	Испитувана група Spearman Rank Order Correlation (R)
	Доза на зрачење (Gy) ¹
Орален мукозитис (Gradus I $\rightarrow$ IV) ²	$R_{(37)}=0,472$; $p=0,0032^*$
Ксеростомија (Gradus I $\rightarrow$ IV)	$R_{(56)}=0,680$; $p=0,00001^*$
Отежната мастикација (не $\rightarrow$ да)	$R_{(60)}=0,440$; $p=0,0004^*$
Дисфагија (не $\rightarrow$ да)	$R_{(60)}=0,546$; $p=0,00001^*$
Дисгеузија (не $\rightarrow$ да)	$R_{(60)}=0,310$; $p=0,0157^*$
Дисфонија (не $\rightarrow$ да)	$R_{(60)}=0,217$; $p=0,0955$
¹ Дози на зрачење: <60 ; $> 60 - \leq 66\text{ Gy}/ >66 - \leq 70\text{ Gy}$; ² Gradus I $\rightarrow$ IV: слаб, умерен, тежок, онеспособувачки*	
*сигнификантно $p<0,05$	

Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на 6 селектирани постирадијациони компликации во целата испитувана група на пациенти укажа на (Табела 9 и График 15):

- сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу дозата на зрачење и степенот на постирадијационен орален мукозитис ($R_{(37)}=0,472$; $p=0,0032$) – со растењето на дозата на зрачење сигнификантно се зголемуваше и степенот на постирадијационен орален мукозитис;
- сигнификантна линеарна позитивна јака корелација помеѓу дозата на зрачење и степенот на постирадијациона ксеростомија ($R_{(56)}=0,680$; $p=0,00001$) - со растењето на дозата на зрачење сигнификантно се зголемуваше и степенот на постирадијациона ксеростомија;



- сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу дозата на зрачење и постирадијациона отежната мастикација ($R_{(60)}=0,440$; $p=0,0004$) – со растењето на дозата на зрачење сигнификантно се зголемуваше и појавата на постирадијациона отежната мастикација;
- сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу дозата на зрачење и постирадијациона дисфагија ($R_{(60)}=0,546$; $p=0,00001$) – со растењето на дозата на зрачење сигнификантно се зголемуваше и појавата на постирадијациона дисфагија;
- сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу дозата на зрачење и постирадијациона дисгеузија ($R_{(60)}=0,310$; $p=0,0157$) – со растењето на дозата на зрачење сигнификантно се зголемуваше и појавата на постирадијациона дисгеузија;
- гранично несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу дозата на зрачење и постирадијациона дисфонија ($R_{(60)}=0,217$; $p=0,0955$) – со растењето на дозата на зрачење несигнификантно се зголемуваше и појавата на постирадијациона дисфонија.

Spearman Rank Order Correlation (R)

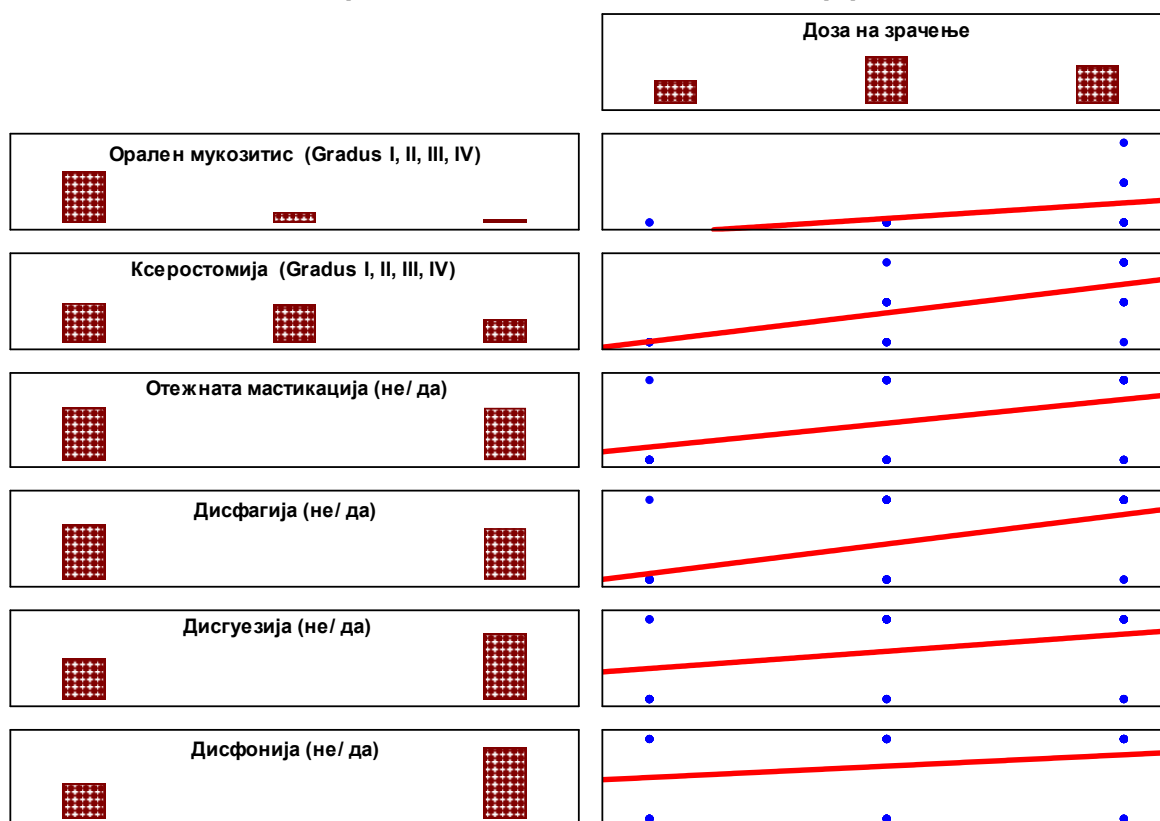


График 15. Корелација меѓу постирадијациони компликации и доза на зрачење во испитувана група



6.7. Функција на саливарни жлезди

Во рамките на истражувањето кај пациентите од испитуваната група беше направена анализа на функцијата на саливарните жлезди преку колектирани примероци од салива во однос на 5 параметри и тоа: 1) нестимулирана саливарна секреција со исплукување (ml/min); 2) стимулирана саливарната секреција (ml/min); 3) стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда (ml/min); 4) влажноста на орална лигавица по Schirmer (mm); и 5) субјективно чувство на зголемена саливарна секреција по стимулација со SaliPen (веднаш, после 2 часа и после 8 часа). Во однос на овие параметри, анализиран беше целиот примерок на испитуваната група на пациенти - 60 (100%), а направена беше и поединечна анализа и споредба на секоја од двете испитувани групи (3DCRT / VMAT) (Табела 10-11 и График 17-21).

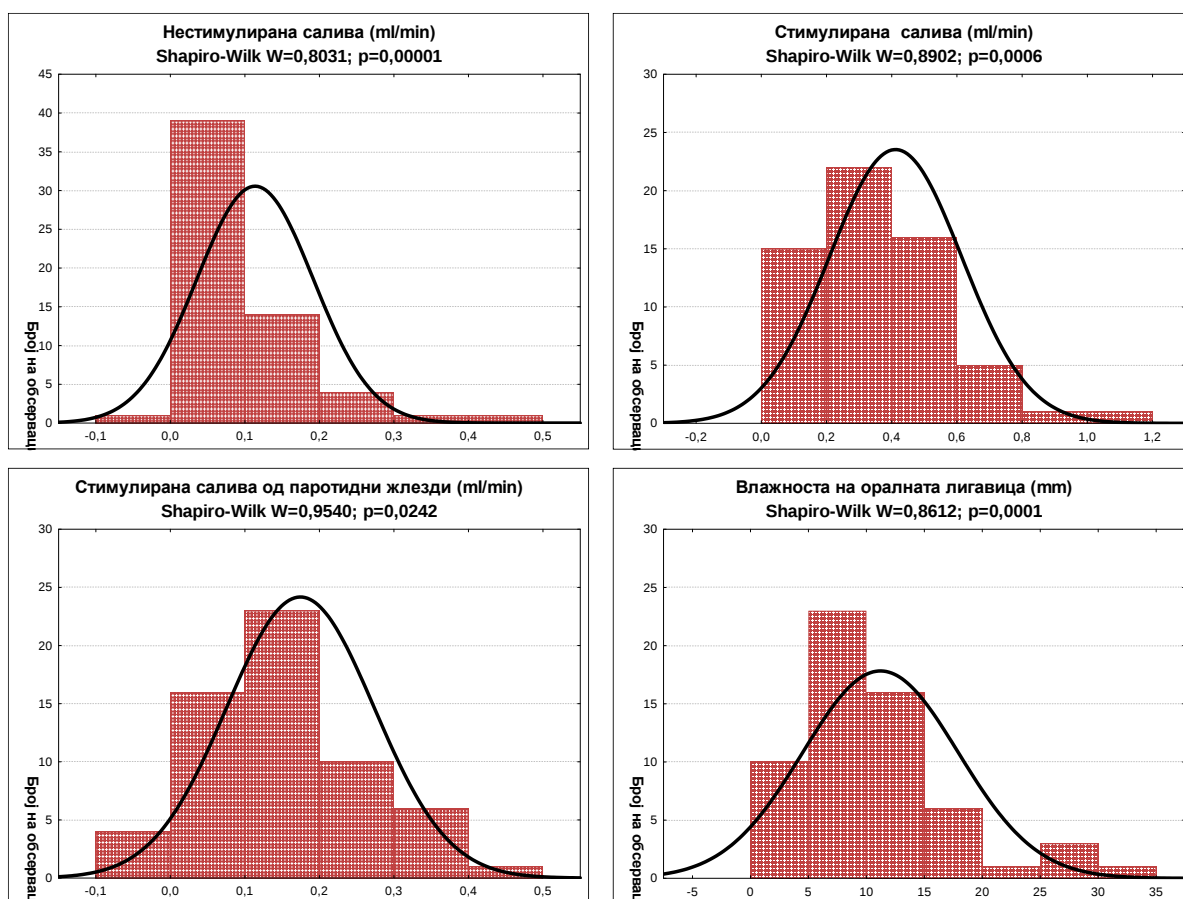


График 16. Анализа на селектирани параметри за функција на саливарни жлезди



Анализата на добиените вредности за селектираните квантитативни параметри за функцијата на саливарните жлезди укажа на постоење на неправилна дистрибуција на фреквенциите и тоа за: 1) нестимулирана салива - Shapiro-Wilk $W=0,8031$; $p=0,00001$; 2) стимулирана салива - Shapiro-Wilk $W=0,8902$; $p=0,0006$; 3) стимулирана салива од паротидна жлезда - Shapiro-Wilk $W=0,9540$; $p=0,0242$; и 4) влажноста на орална лигавица - Shapiro-Wilk $W=0,8612$; $p=0,0001$ (График 16). Согласно утврдената дистрибуција на фреквенциите за четирите посочени квантитативни параметри, во понатамошната анализа беа користени соодветни тестови.

Табела 10. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според селектирани квантитативни параметри за функција на саливарни жлезди

Параметри	N	Mean±SD	Min / Max	Percentiles			¹ p
				25th	50th (Median)	75th	
Нестимулирана саливарна секреција (ml/min)							
3DCRT	30	0,06±0,02	0,0/ 0,1	0,05	0,07	0,08	Z=-6,461; p=0,00001*
VMAT	30	0,16±0,08	0,1/ 0,4	0,10	0,14	0,20	
Вкупно	60	0,11±0,08	0,0/ 0,4	0,07	0,09	0,14	
Стимулирана саливарна секреција (ml/min)							
3DCRT	30	0,26±0,08	0,2/ 0,5	0,20	0,25	0,30	Z=-6,276; p=0,00001*
VMAT	30	0,56±0,18	0,4/ 1,2	0,40	0,50	0,60	
Вкупно	60	0,41±0,20	0,1/ 1,2	0,25	0,40	0,50	
Стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда (ml/min)							
3DCRT	30	0,11±0,04	0,0/ 0,2	0,09	0,10	0,12	Z=-6,490; p=0,00001*
VMAT	30	0,25±0,07	0,1/ 0,5	0,20	0,24	0,29	
Вкупно	60	0,17±0,10	0,0/ 0,5	0,10	0,17	0,24	
Влажност на орална лигавица (mm)							
3DCRT	30	7,00±3,84	2/ 25	5	7	8	Z=-6,246; p=0,00001*
VMAT	30	15,43±6,34	9/ 33	11	13	18	
Вкупно	60	11,21±6,71	2/ 33	7	10	13	
3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија; Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/Max=Мин/Мак; Percentiles=Перцентилен Z=Mann-Whitney U Test *сигнификантно за p<0,05							

Субјективното чувство на зголемена саливарна секреција по стимулација со SaliPen како петти параметар за функцијата на саливарните жлезди поради квалитативната природа беше дополнително соодветно анализиран.



- Нестимулирана саливарна секреција (ml/min)** – Просечната вредност на нестимулирана саливарна секреција со исплукување (ml/min) во целиот примерок на пациенти во испитуваната група изнесуваше $0,11 \pm 0,08$ ml/min со мин/мак вредност од 0,0/ 0,4 ml/min и 50% пациенти кај кои оваа вредност беше $\leq 0,09$ ml/min за Median IQR=0,09 (0,07-0,14). Во групата 3DCRT просечната вредност на нестимулирана саливарна секреција беше пониска споредено со истата во групата VMAT за консеквентно $0,06 \pm 0,02$ со мин/мак 0,0/ 0,1 ml/min vs $0,16 \pm 0,08$ со мин/мак 0,1/ 0,4 ml/min. Кај 50% пациенти во групите 3DCRT вредноста на нестимулирана салива беше $\leq 0,07$ ml/min односно кај 25% таа беше $\geq 0,08$ ml/min за Median IQR=0,07 (0,05-0,08). Во групата VMAT, кај 50% пациенти вредноста на нестимулирана салива беше $\geq 0,14$ ml/min односно кај 25% таа беше $\geq 0,20$ ml/min за Median IQR=0,14 (0,10-0,20). Утврдена беше сигнификантно повисока нестимулирана саливарна секреција кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,461$; $p=0,00001$) (Табела 10 и График 17).

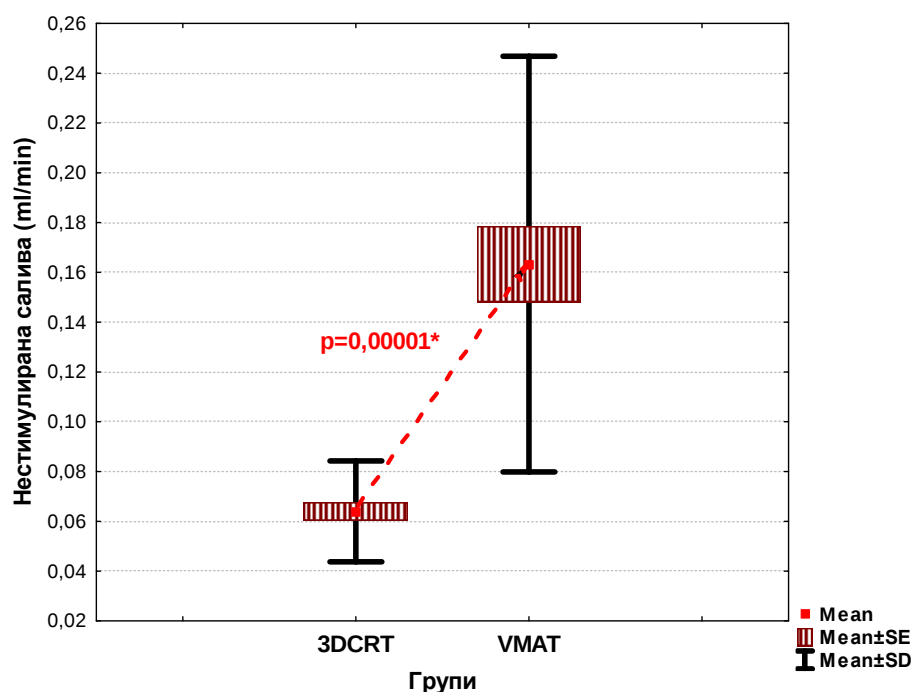


График 17. Анализа според групи (3DCRT / VMAT) и нестимулирана салива

- Стимулирана саливарна секреција (ml/min)** – Просечната вредност на стимулирана саливарна секреција (ml/min) во целиот примерок на пациенти во испитуваната група изнесуваше $0,41 \pm 0,20$ ml/min со мин/мак вредност од 0,1/ 1,2 ml/min и 50% пациенти кај кои оваа вредност беше $\leq 0,40$ ml/min за Median IQR =0,40 (0,25-0,50). Во групата 3DCRT просечната вредност на стимулирана саливарна секреција беше пониска споредено со истата во групата VMAT за консеквентно $0,26 \pm 0,08$ со мин/мак 0,2/ 0,5 ml/min vs $0,56 \pm 0,18$ со мин/мак 0,4/ 1,2 ml/min. Кај 50% пациенти во групите 3DCRT вредноста на стимулирана салива беше $\leq 0,25$ ml/min



односно кај 25% таа беше $\geq 0,30$ ml/min за Median IQR=0,25 (0,20-0,30). Во групата VMAT, кај 50% пациенти вредноста на стимулирана салива беше $\geq 0,50$ ml/min односно кај 25% таа беше $\geq 0,60$ ml/min за Median IQR=0,50 (0,40-0,60). Утврдена беше сигнификантно повисока стимулирана саливарна секреција кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,276$; $p=0,00001$) (Табела 10 и График 18).

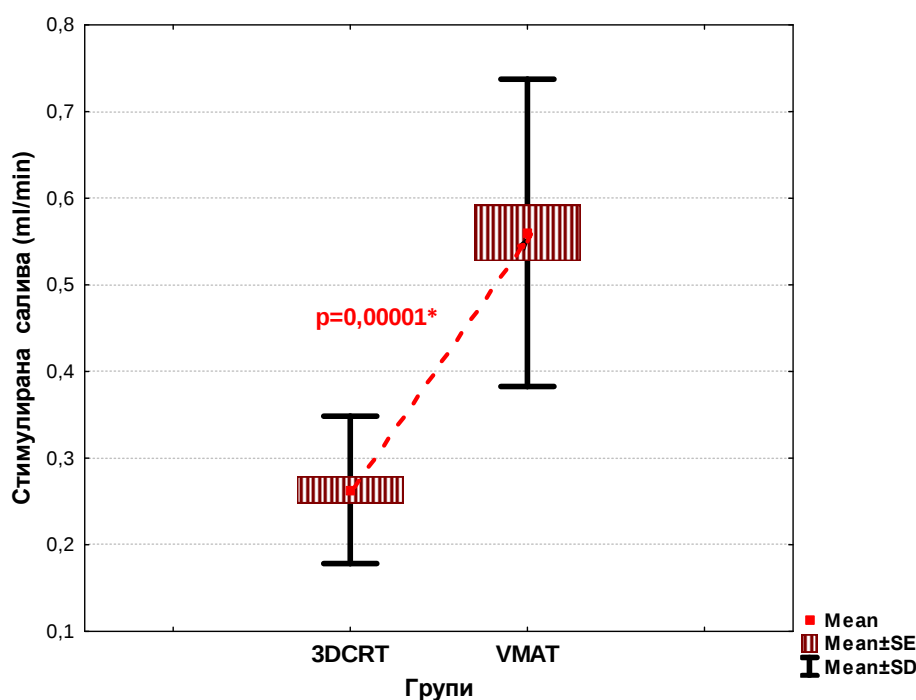


График 18. Анализа според групи (3DCRT / VMAT) и стимулирана салива

- Стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда (ml/min)** – Во целиот примерок на пациенти во испитуваната група, просечната вредност на стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда (ml/min) изнесуваше $0,17 \pm 0,10$ ml/min со мин/мак вредност од 0,0/ 0,5 ml/min и 50% пациенти кај кои оваа вредност беше $\leq 0,17$ ml/min за Median IQR =0,17 (0,10-0,24). Во групата 3DCRT просечната вредност на стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда изнесуваше $0,11 \pm 0,04$ со мин/мак 0,0/ 0,2ml/min и беше пониска споредено со истата во групата VMAT каде изнесуваше $0,25 \pm 0,07$ со мин/мак 0,1/0,5ml/min. Кај 50% пациенти во групите 3DCRT вредноста на стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда беше $\leq 0,10$ ml/min односно кај 25% таа беше $\geq 0,12$ ml/min за Median IQR=0,10 (0,09-0,12). Во групата VMAT, кај 50% пациенти вредноста на стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда беше $\geq 0,24$ ml/min односно кај 25% таа беше $\geq 0,29$ ml/min за Median IQR=0,24 (0,20-0,29). Утврдена беше сигнификантно повисоко стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда кај пациентите од групата VMAT



споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,490$; $p=0,00001$) (Табела 10 и График 19).

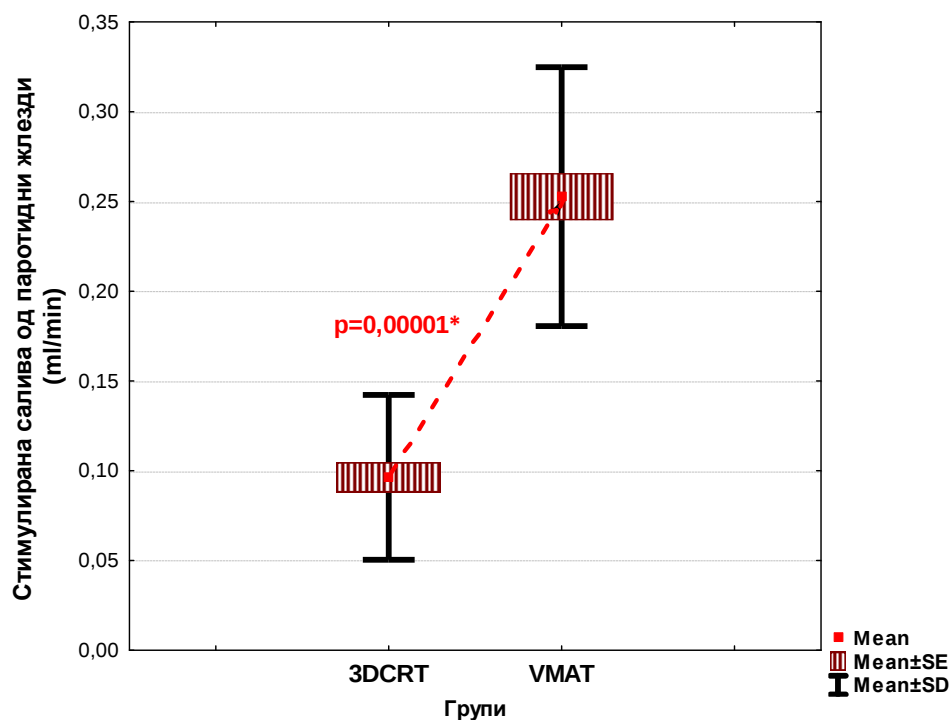


График 19. Анализа според групи (3DCRT / VMAT) и стимулирана салива од паротидна жлезда

- Влажност на орална лигавица (mm)** – Просечната вредност на влажност на орална лигавица (mm) во целиот примерок на испитуваната група изнесуваше $11,21 \pm 6,71$ mm со мин/мак вредност од 2/ 33 mm и 50% пациенти кај кои оваа вредност беше ≤ 10 mm за Median IQR =10 (7-13). Во групата 3DCRT просечната вредност на влажност на орална лигавица беше пониска споредено со истата во групата VMAT за консеквентно $7,00 \pm 3,84$ со мин/мак 2/ 25 mm vs $15,43 \pm 6,34$ со мин/мак 9/ 33 mm. Кај 50% пациенти во групите 3DCRT вредноста на влажност на орална лигавица беше ≤ 7 mm односно кај 25% таа беше ≥ 8 mm за Median IQR =7 (5-8). Во групата VMAT, кај 50% пациенти вредноста на стимулирана салива беше ≥ 13 mm односно кај 25% таа беше ≥ 18 mm за Median IQR =13 (11-18). Утврдена беше сигнификантно повисока влажност на орална лигавица кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,246$; $p=0,00001$) (Табела 10 и График 20).



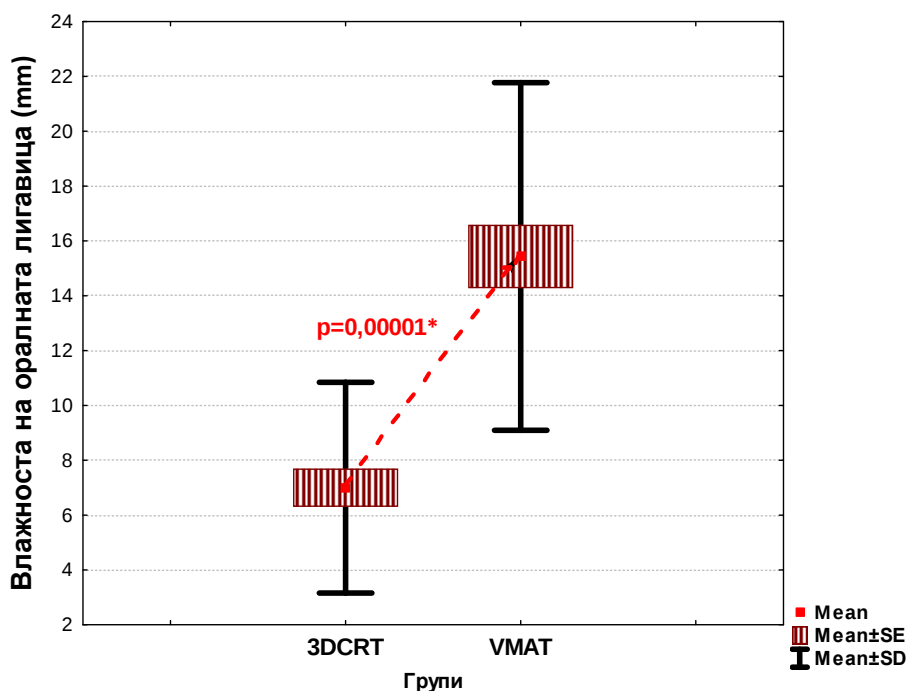


График 20. Анализа според групи (3DCRT / VMAT) и влажност на орална лигавица

- **Субјективно чувство на зголемена саливарна секреција** - по стимулација со SaliPen направена беше анализа на пациентите од двете групи (3DCRT / VMAT) во однос на субјективното чувство за зголемена саливарна секреција (веднаш, после 2 часа и после 8 часа) (Табела 11 и График 21)

Табела 11. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според субјективно чувство за зголемена саливарна секреција

Параметар	3DCRT N=30	VMAT N=30	Вкупно N=60	p
Субјективно чувство за зголемена саливарна секреција по стимулација со SaliPen				
Веднаш	6 (20,69%)	22 (73,33%)	28 (47,46%)	p=0,0003*
После 2 часа	18 (62,07%)	6 (20%)	24 (40,68%)	
После 8 часа	5 (17,24%)	2 (6,67%)	7 (11,86%)	
3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија; Fisher Freeman Halton exact test				



Вкупно во целиот примерок на пациенти од испитуваната група субјективното чувство за зголемена саливарна секреција по стимулација со SaliPen „веднаш“ имале 28 (47,46%) од пациенти, „после 2 часа“ имале 24 (40,68%), а „после 8 часа“ имале 7 (11,86%) пациенти.

Во група 3DCRT односно VMAT субјективното чувство за зголемена саливарна секреција „веднаш“ имаше консеквентно кај 6 (20,69%) vs 22 (73,33%), „после 2 часа“ консеквентно 18 (62,07%) vs 6 (20%) и „после 8 часа“ консеквентно 5 (17,24%) vs 2 (6,67%) пациенти. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на времето до субјективното чувство за зголемена саливарна секреција и групата на која ѝ припаѓаат испитаниците за Fisher Freeman Halton exact test: $p=0,0003$ - субјективното чувство за зголемена саливарна секреција веднаш сигнификантно асоцираше со пациентите од групата VMAT (Табела 11 и График 21).

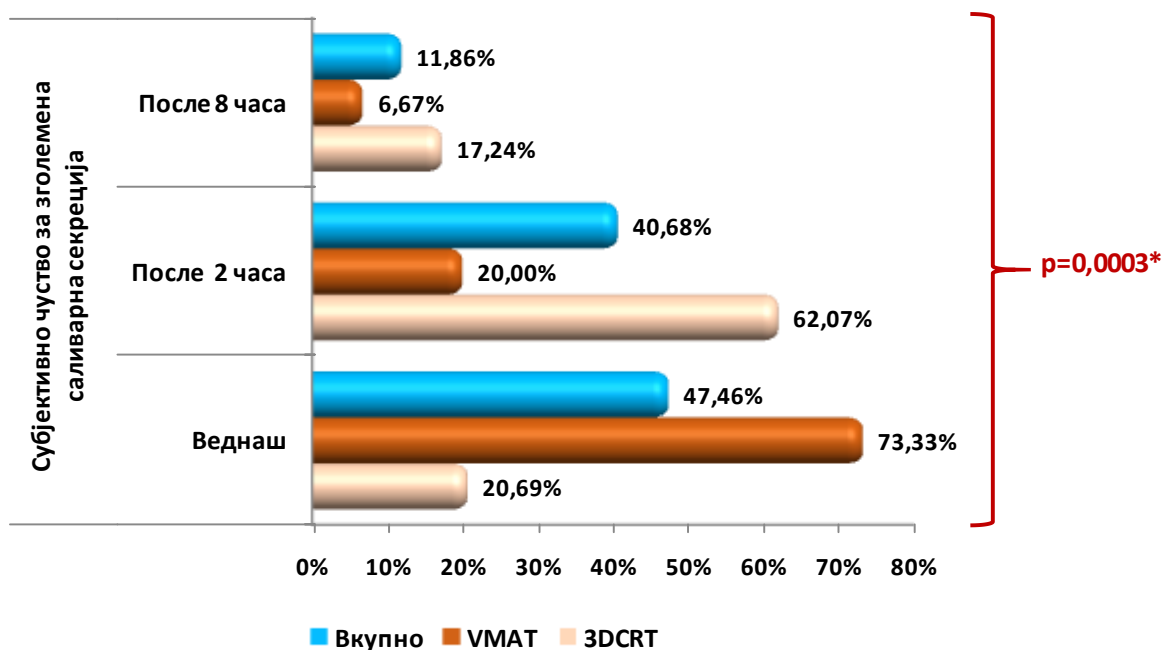


График 21. Анализа на групи (3DCRT / VMAT) според субјективно чувство за зголемена саливарна секреција по стимулација



6.7.1. Нестимулирана саливарна секреција - селектирани параметри

Во рамките на двете испитувани групи на пациенти (3DCRT / VMAT) направена беше анализа на нестимулираната саливарна секреција според 5 селектирани параметри и тоа локација на тумор, оперативен зафат, припрема пред радиотерапија, доза на зрачење и примена на Vit. B (Табела 12 и График 22 - 26).

Табела 12. Анализа на нестимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и селектирани параметри

Параметри	Нестимулирана саливарна секреција (ml/min)				
	Група	N	Mean±SD	Median	p
Локација на тумор					
Lip, oral cavity	3DCRT	9	0,07±0,01	0,07	Z=-4,354; p=0,0001*
	VMAT	25	0,15±0,07	0,13	
Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx	3DCRT	21	0,06±0,02	0,06	Z=-3,315; p=0,001*
	VMAT	5	0,20±0,13	0,15	
Оперативен зафат					
Не	3DCRT	5	0,06±0,02	0,05	Z=-2,559; p=0,009*
	VMAT	6	0,11±0,02	0,10	
Да	3DCRT	25	0,06±0,02	0,07	Z=-5,891; p=0,0001*
	VMAT	24	0,18±0,09	0,15	
Припрема пред радиотерапија					
Не	3DCRT	25	0,07±0,02	0,07	Z=-6,040; p=0,0001*
	VMAT	27	0,16±0,08	0,13	
Да	3DCRT	5	0,05±0,03	0,05	Z=-2,100; p=0,036*
	VMAT	3	0,19±0,10	0,19	
Доза на зрачење					
≤60 Gy	3DCRT	1	0,05±0,00	0,05	Z=-1,606; p=0,108
	VMAT	12	0,20±0,10	0,18	
>60 - ≤66 Gy	3DCRT	16	0,07±0,14	0,07	Z=-4,070; p=0,0001*
	VMAT	10	0,16±0,07	0,14	
>66 - ≤70 Gy	3DCRT	13	0,05±0,02	0,05	Z=-3,697; p=0,0001*
	VMAT	8	0,11±0,02	0,10	
Vit. B					
Не	3DCRT	14	0,06±0,02	0,06	Z=-3,002; p=0,003*
	VMAT	4	0,11±0,03	0,11	
Да	3DCRT	16	0,07±0,02	0,07	Z=-5,203; p=0,0001*
	VMAT	26	0,17±0,09	0,14	

3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија;

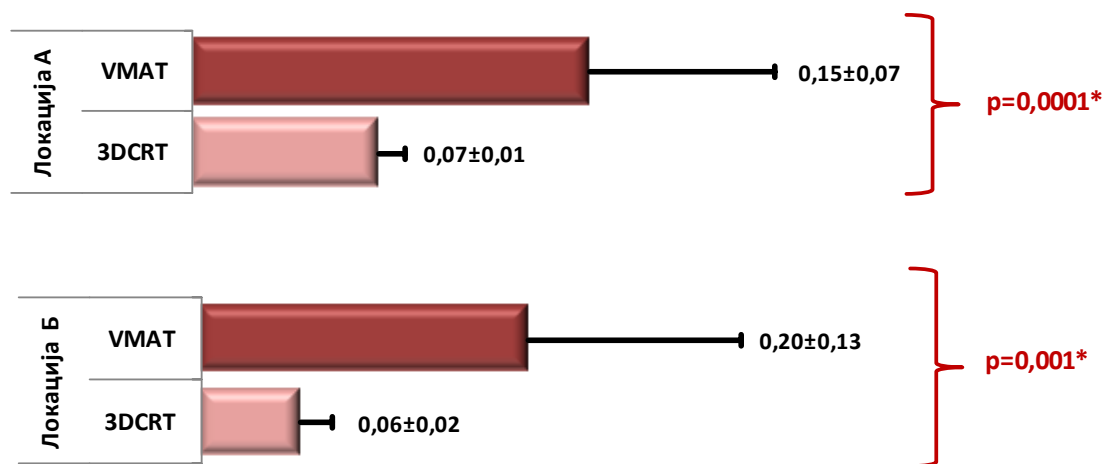
Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана;

Z=Mann-Whitney U Test

*сигнификантно за p<0,05



Локализација на тумор и нестимулирана саливарна секреција - Просечната количина на нестимулирана саливарна секреција кај пациентите со карциноми на локација Lip/ Oral cavity од групата 3DCRT изнесуваше $0,07 \pm 0,01$ ml/min и беше помала од онаа излучена кај пациентите со иста локација на тумор во групата VMAT - $0,15 \pm 0,07$ ml/min. Кај 50% пациенти со карцином на локација Lip/ Oral cavity од групата 3DCRT односно VMAT просечната количина на нестимулираната саливарна секреција беше консеквентно $\leq 0,07$ vs $\leq 0,15$ ml/min. Утврдена беше сигнификантно поголема количина на нестимулирана саливарна секреција кај пациентите со карциноми на Lip/ Oral cavity од групата VMAT споредено со одние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -4,354$; $p = 0,0001$ (Табела 12 и График 22).



Локација А: Lip/ Oral cavity; Локација Б: Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx

График 22. Анализа на нестимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и локација на тумор

Пациентите со малигноми на локација Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx од групата 3DCRT односно VMAT имаа просечната количина на нестимулирана саливарна секреција од консеквентно $0,06 \pm 0,02$ ml/min со 50% каде количината беше $\leq 0,06$ ml/min vs $0,20 \pm 0,13$ ml/min со 50% каде количината беше $\leq 0,15$ ml/min. Пациентите со малигноми на локација Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx од групата VMAT имаа сигнификантно поголема количина на нестимулирана саливарна секреција споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -3,315$; $p = 0,001$ (Табела 12 и График 22).



Оперативен зафат и нестимулирана саливарна секреција - Просечната количина на нестимулирана саливарна секреција кај пациентите без оперативен зафат од групата 3DCRT изнесуваше $0,06 \pm 0,02 \text{ ml/min}$ и беше помала од онаа излучена кај пациентите во групата VMAT - $0,11 \pm 0,02 \text{ ml/min}$. Кај 50% пациенти без оперативен зафат од групата 3DCRT односно VMAT просечната количина на нестимулираната саливарна секреција беше консеквентно $\leq 0,05$ vs $\leq 0,10 \text{ ml/min}$. Утврдена беше сигнификантно поголема количина на нестимулирана саливарна секреција кај пациентите без оперативен зафат од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z=-2,559$; $p=0,009$ (Табела 12 и График 23).

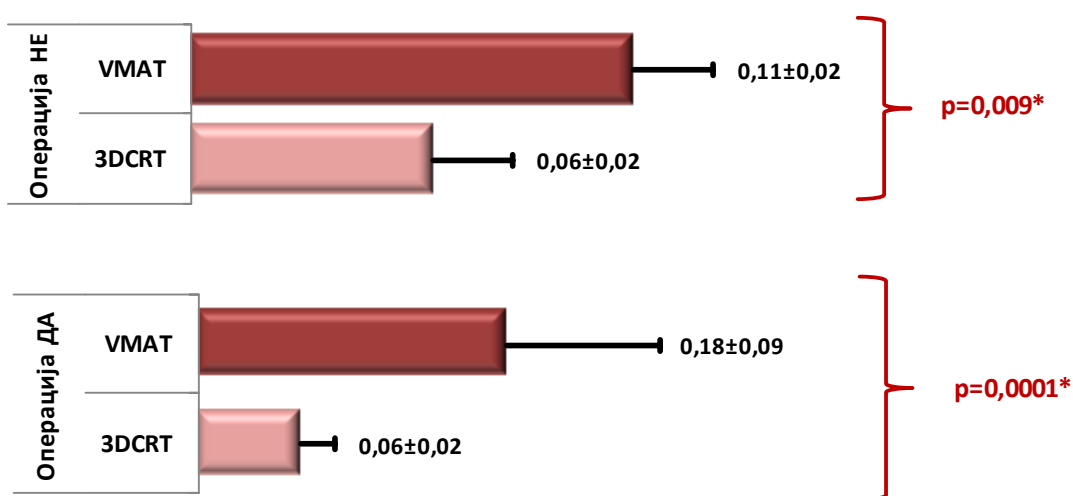


График 23. Анализа на нестимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и оперативен зафат

Пациентите со оперативен зафат од групата 3DCRT односно VMAT имаа просечната количина на нестимулирана саливарна секреција од консеквентно $0,06 \pm 0,02 \text{ ml/min}$ со 50% каде количината беше $\leq 0,07 \text{ ml/min}$ vs $0,18 \pm 0,09 \text{ ml/min}$ со 50% каде количината беше $\leq 0,15 \text{ ml/min}$. Пациентите со оперативен зафат од групата VMAT имаа сигнификантно поголема количина на нестимулирана саливарна секреција споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z=-5,891$; $p=0,0001$ (Табела 12 и График 22).



Припрема пред радиотерапија и нестимулирана саливарна секреција -

Просечната количина на нестимулирана саливарна секреција кај пациентите без припрема пред радиотерапија од групата 3DCRT изнесуваше $0,07 \pm 0,02 \text{ ml/min}$ и беше помала од онаа излучена кај пациентите во групата VMAT - $0,16 \pm 0,08 \text{ ml/min}$. Кај 50% пациенти беа припрема пред радиотерапија од групата 3DCRT односно VMAT просечната количина на нестимулираната саливарна секреција беше консеквентно $\leq 0,07$ vs $\leq 0,13 \text{ ml/min}$. Утврдена беше сигнификантно поголема количина на нестимулирана саливарна секреција кај пациентите без припрема пред радиотерапија од групата VMAT споредено со одние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -6,040$; $p = 0,0001$ (Табела 12 и График 24).

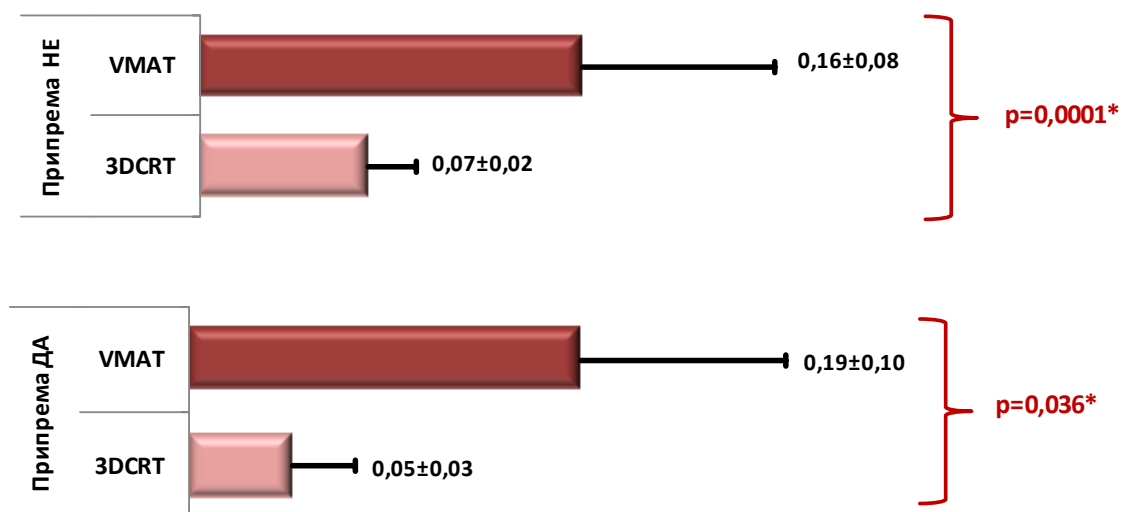


График 24. Анализа на нестимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и припрема пред радиотерапија

Пациентите со припрема пред радиотерапија од групата 3DCRT односно VMAT имаа просечната количина на нестимулирана саливарна секреција од консеквентно $0,05 \pm 0,03 \text{ ml/min}$ со 50% каде количината беше $\leq 0,05 \text{ ml/min}$ vs $0,19 \pm 0,10 \text{ ml/min}$ со 50% каде количината беше $\leq 0,19 \text{ ml/min}$. Пациентите со припрема пред радиотерапија од групата VMAT имаа сигнификантно поголема количина на нестимулирана саливарна секреција споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -2,100$; $p = 0,036$ (Табела 12 и График 24).



Доза на зрачење и нестимулирана саливарна секреција - Просечната количина на нестимулирана саливарна секреција при доза на зрачење <60 Gy изнесуваше $0,05 \pm 0,00$ ml/min во групата 3DCRT и истата беше помала од онаа излачена кај пациентите во групата VMAT - $0,20 \pm 0,10$ ml/min. Кај 50% од пациентите во двете групи количината на нестимулирана салива беше $\leq 0,05$ ml/min во 3DCRT односно $\leq 0,18$ ml/min во VMAT. Немаше сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двете групи третирани со доза на зрачење <60 Gy во однос на количината на нестимулирана саливарна секреција за Mann-Whitney U Test: $Z=-1,606$; $p=0,108$ (Табела 12 и График 25).

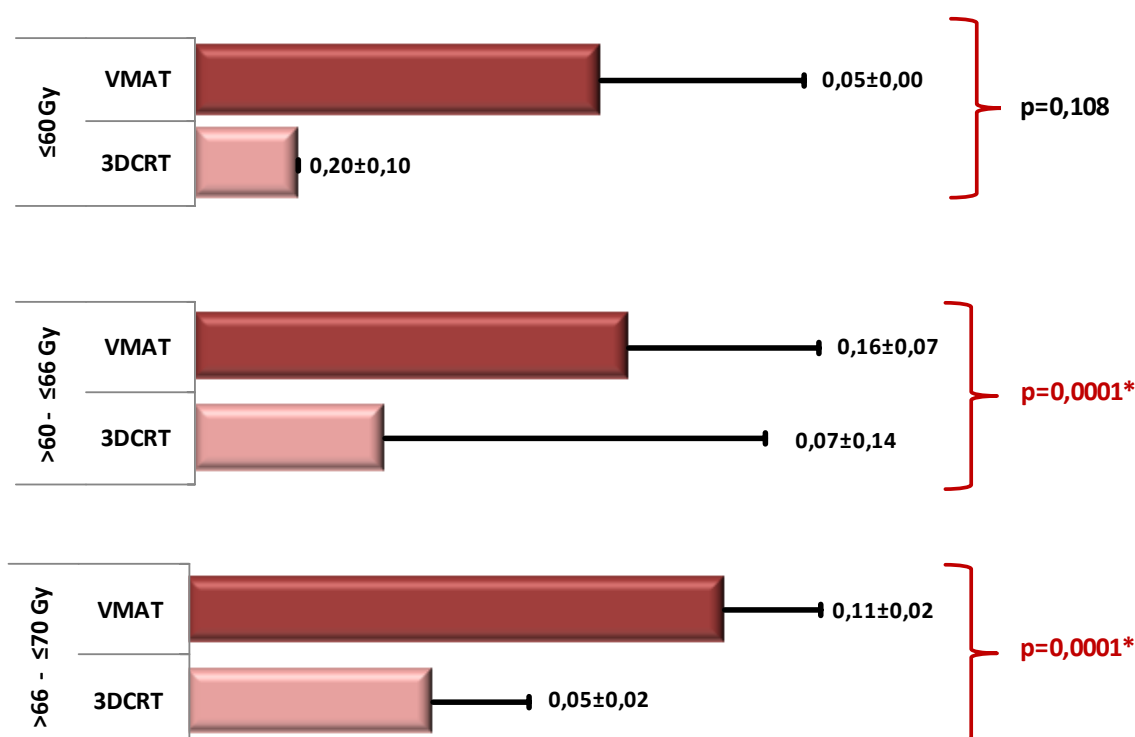


График 25. Анализа на нестимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и доза на зрачење

При доза на зрачење $>60 - \leq 66$ Gy, во групата 3DCRT односно VMAT, количината на нестимулирана салива изнесуваше консеквентно $0,05 \pm 0,00$ vs $0,16 \pm 0,07$ ml/min со сигнификантно поголема количина во групата VMAT за Mann-Whitney U Test: $Z=-4,070$; $p=0,0001$. Кај пациентите со највисока доза на зрачење $>66 - \leq 70$ Gy, количината на нестимулирана салива во групата 3DCRT односно VMAT изнесуваше консеквентно $0,05 \pm 0,02$ vs $0,11 \pm 0,02$ ml/min со сигнификантно поголема количина на во групата VMAT за Mann-Whitney U Test: $Z=-3,697$; $p=0,0001$ (Табела 12 и График 25).



Vit. B и нестимулирана саливарна секреција - Просечната количина на нестимулирана саливарна секреција кај пациентите кои не користеле Vit. B од групата 3DCRT изнесуваше $0,06 \pm 0,02 \text{ ml/min}$ и беше помала од онаа излачена кај пациентите во групата VMAT - $0,11 \pm 0,03 \text{ ml/min}$. Кај 50% пациенти без Vit. B суплемент од групата 3DCRT односно VMAT просечната количина на нестимулираната саливарна секреција беше консеквентно $\leq 0,06$ vs $\leq 0,11 \text{ ml/min}$. Утврдена беше сигнификантно поголема количина на нестимулирана салива кај пациентите кои не користеле Vit. B суплемент од групата VMAT споредено со ние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test $Z = -3,002$; $p = 0,003$ (Табела 12 и График 23).

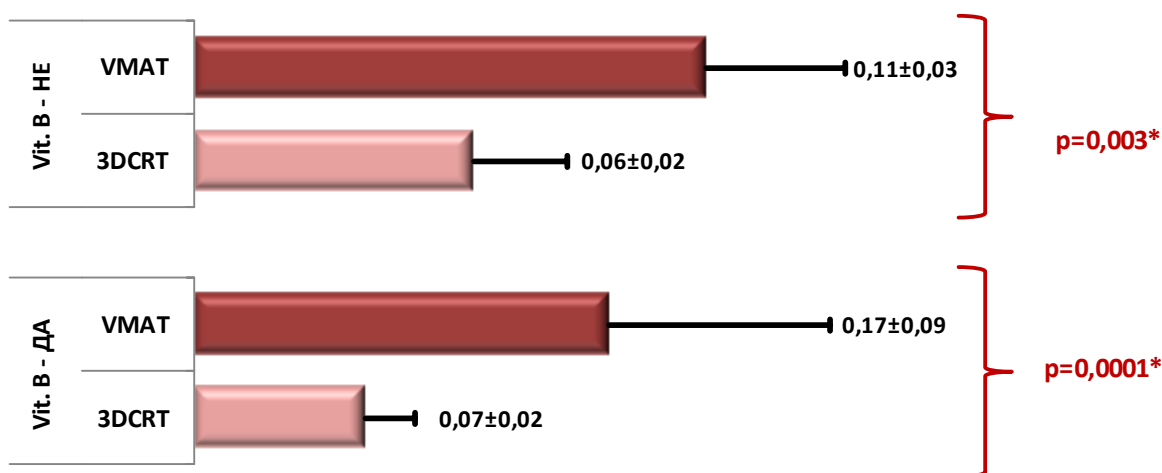


График 26. Анализа на нестимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и користење на Vit. B суплемент

Пациентите со Vit. B суплемент од групата 3DCRT односно VMAT имаа просечна количина на нестимулирана саливарна секреција од консеквентно $0,07 \pm 0,02 \text{ ml/min}$ со 50% каде количината беше $\leq 0,07 \text{ ml/min}$ vs $0,17 \pm 0,09 \text{ ml/min}$ со 50% каде количината беше $\leq 0,14 \text{ ml/min}$. Пациентите со Vit. B суплемент од групата VMAT имаа сигнификантно поголема количина на нестимулирана саливарна секреција споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -5,203$; $p = 0,0001$ (Табела 12 и График 26).



6.7.2. Стимулирана саливарна секреција - селектирани параметри

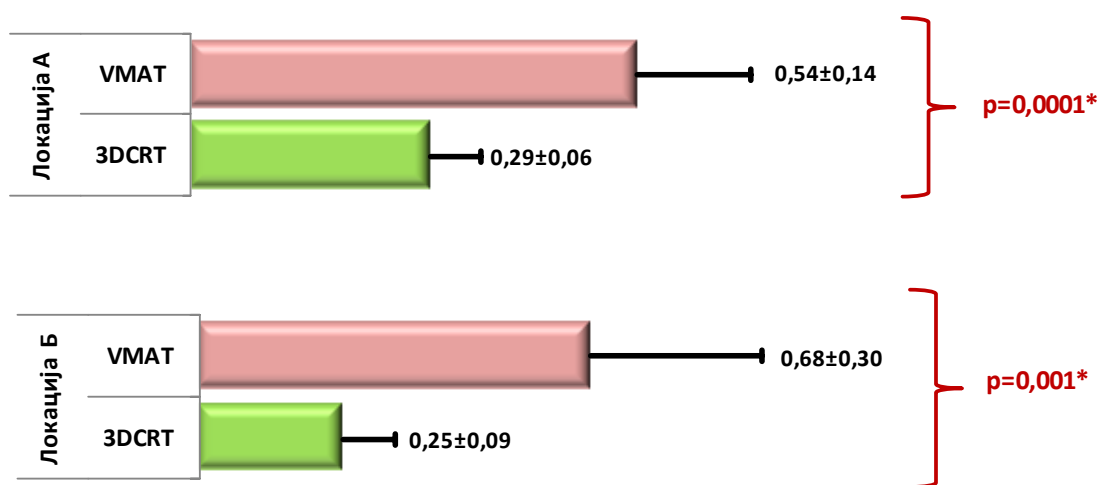
Во двете испитувани група на пациенти (3DCRT / VMAT) направена беше анализа на стимулираната саливарна секреција според 5 селектирани параметри и тоа локација на тумор, оперативен зафат, припрема пред радитерапија, доза на зрачење и примена на Vit. B (Табела 13 и График 27-31).

Табела 13. Анализа на стимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и селектирани параметри

Параметри	Стимулирана саливарна секреција (ml/min)				
	Група	N	Mean±SD	Median	p
Локација на тумор					
Lip, oral cavity	3DCRT	9	0,29±0,06	0,30	Z=-4,320; p=0,0001*
	VMAT	25	0,54±0,14	0,50	
Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx	3DCRT	21	0,25±0,09	0,20	Z=-3,514; p=0,001*
	VMAT	5	0,68±0,30	0,50	
Оперативен зафат					
Не	3DCRT	5	0,24±0,05	0,20	Z=-2,796; p=0,005*
	VMAT	6	0,50±0,13	0,45	
Да	3DCRT	25	0,27±0,09	0,30	Z=-5,746; p=0,0001*
	VMAT	24	0,57±0,19	0,50	
Припрема пред радиотерапија					
Не	3DCRT	25	0,27±0,08	0,30	Z=-5,934; p=0,0001*
	VMAT	27	0,55±0,18	0,50	
Да	3DCRT	5	0,22±0,11	0,20	Z=-2,152; p=0,031*
	VMAT	3	0,60±0,20	0,60	
Доза на зрачење					
≤60 Gy	3DCRT	1	0,20±0,00	0,20	Z=-1,746; p=0,081
	VMAT	12	0,62±0,23	0,50	
>60 Gy - ≤66 Gy	3DCRT	16	0,30±0,09	0,30	Z=-3,752; p=0,0001*
	VMAT	10	0,54±0,14	0,55	
>66 Gy - ≤70 Gy	3DCRT	13	0,22±0,06	0,20	Z=-3,897; p=0,0001*
	VMAT	8	0,50±0,11	0,50	
Vit. B					
Не	3DCRT	14	0,24±0,07	0,20	Z=-2,995; p=0,003*
	VMAT	4	0,45±0,06	0,45	
Да	3DCRT	16	0,28±0,09	0,30	Z=-5,034; p=0,0001*
	VMAT	26	0,58±0,18	0,50	
3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија; Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Z=Mann-Whitney U Test *сигнификантно за p<0,05					



Локализација на тумор и стимулирана саливарна секреција - Просечната количина на стимулирана саливарна секреција кај пациентите со карциноми на локација Lip/ Oral cavity од групата 3DCRT изнесуваше $0,29 \pm 0,06$ ml/min и беше помала од онаа излучена кај пациентите со иста локација на тумор во групата VMAT - $0,54 \pm 0,14$ ml/min. Кај 50% пациенти со карцином на локација Lip/ Oral cavity од групата 3DCRT односно VMAT просечната количина на стимулираната саливарна секреција беше консеквентно $\leq 0,30$ vs $\leq 0,50$ ml/min. Утврдена беше сигнификантно поголема количина на стимулирана саливарна секреција кај пациентите со карциноми на Lip/ Oral cavity од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -4,320$; $p = 0,0001$ (Табела 13 и График 27).



Локација А: Lip/ Oral cavity; Локација Б: Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx

График 27. Анализа на стимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и локација на тумор

Пациентите со малигноми на локација Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx од групата 3DCRT односно VMAT имаа просечната количина на стимулирана саливарна секреција од консеквентно $0,25 \pm 0,09$ ml/min со 50% каде количината беше $\leq 0,20$ ml/min vs $0,68 \pm 0,30$ ml/min со 50% каде количината беше $\leq 0,50$ ml/min. Пациентите со малигноми на локација Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx од групата VMAT имаа сигнификантно поголема количина на стимулирана саливарна секреција споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -3,514$; $p = 0,001$ (Табела 12 и График 27).



Оперативен зафат и стимулирана саливарна секреција - Просечната количина на стимулирана саливарна секреција кај пациентите без оперативен зафат од групата 3DCRT изнесуваше $0,24 \pm 0,05$ ml/min и беше помала од онаа излачена кај пациентите во групата VMAT - $0,50 \pm 0,13$ ml/min. Кај 50% пациенти без оперативен зафат од групата 3DCRT односно VMAT просечната количина на стимулираната саливарна секреција беше консеквентно $\leq 0,20$ vs $\leq 0,45$ ml/min. Утврдена беше сигнификантно поголема количина на стимулирана саливарна секреција кај пациентите без оперативен зафат од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -2,796$; $p = 0,005$ (Табела 12 и График 28).

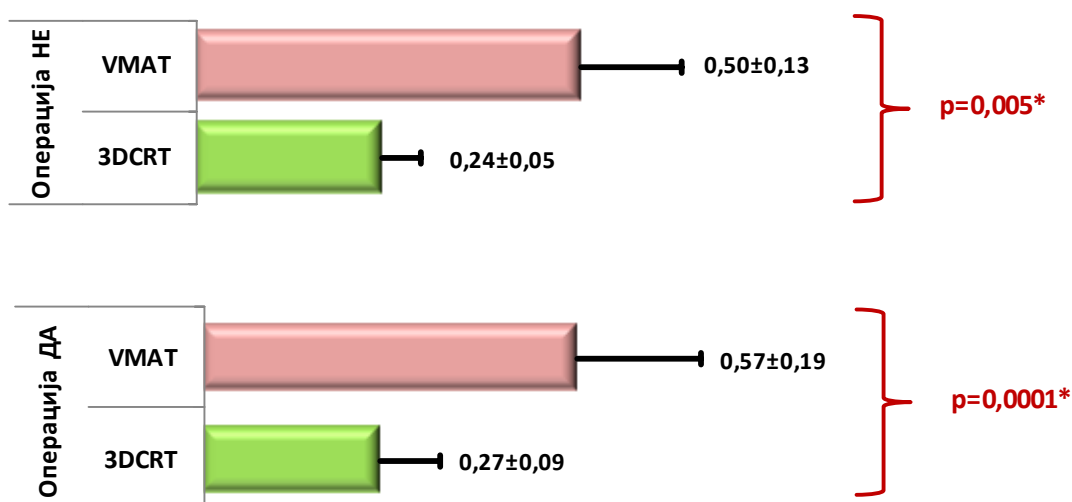


График 28. Анализа на стимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и оперативен зафат

Пациентите со оперативен зафат од групата 3DCRT односно VMAT имаа просечната количина на стимулирана саливарна секреција од консеквентно $0,27 \pm 0,09$ ml/min со 50% каде количината беше $\leq 0,30$ ml/min vs $0,57 \pm 0,19$ ml/min со 50% каде количината беше $\leq 0,50$ ml/min. Пациентите со оперативен зафат од групата VMAT имаа сигнификантно поголема количина на стимулирана саливарна секреција споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -5,746$; $p = 0,0001$ (Табела 12 и График 28).



Припрема пред радиотерапија и стимулирана саливарна секреција -

Просечната количина на стимулирана саливарна секреција кај пациентите без припрема пред радиотерапија од групата 3DCRT изнесуваше $0,27 \pm 0,08 \text{ ml/min}$ и беше помала од онаа излучена кај пациентите во групата VMAT - $0,55 \pm 0,18 \text{ ml/min}$. Кај 50% пациенти без припрема пред радиотерапија од групата 3DCRT односно VMAT просечната количина на стимулираната саливарна секреција беше консеквентно $\leq 0,30$ vs $\leq 0,50 \text{ ml/min}$. Утврдена беше сигнификантно поголема количина на стимулирана саливарна секреција кај пациентите без припрема пред радиотерапија од групата VMAT споредено со одние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -5,934$; $p = 0,0001$ (Табела 12 и График 29).

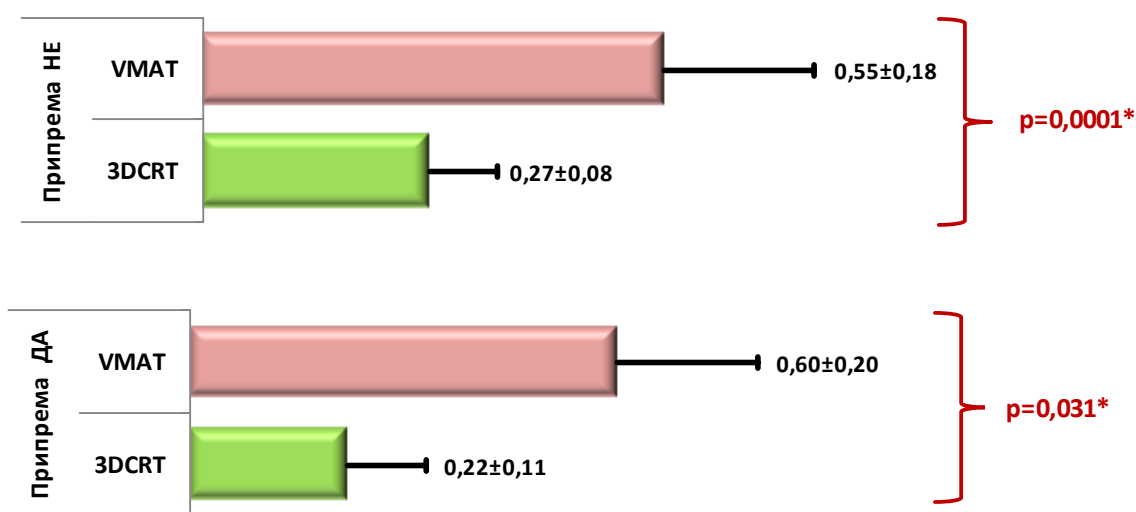


График 29. Анализа на стимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и припрема пред радиотерапија

Пациентите со припрема пред радиотерапија од групата 3DCRT односно VMAT имаа просечна количина на стимулирана саливарна секреција од консеквентно $0,22 \pm 0,11 \text{ ml/min}$ со 50% каде количината беше $\leq 0,20 \text{ ml/min}$ vs $0,60 \pm 0,20 \text{ ml/min}$ со 50% каде количината беше $\leq 0,60 \text{ ml/min}$. Пациентите со припрема пред радиотерапија од групата VMAT имаа сигнификантно поголема количина на стимулирана саливарна секреција споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -2,152$; $p = 0,031$ (Табела 12 и График 29).



Доза на зрачење и стимулирана саливарна секреција - Просечната количина на стимулирана саливарна секреција при доза на зрачење <60 Gy изнесуваше $0,20 \pm 0,00$ ml/min во групата 3DCRT и истата беше помала од онаа излачена кај пациентите во групата VMAT - $0,62 \pm 0,23$ ml/min. Кај 50% од пациентите во двете групи количината на стимулирана салива беше $\leq 0,20$ ml/min во 3DCRT односно $\leq 0,50$ ml/min во VMAT. Немаше сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двете групи третирани со доза на зрачење <60 Gy во однос на количината на стимулирана саливарна секреција за Mann-Whitney U Test: $Z=-1,746$; $p=0,081$ (Табела 12 и График 30).

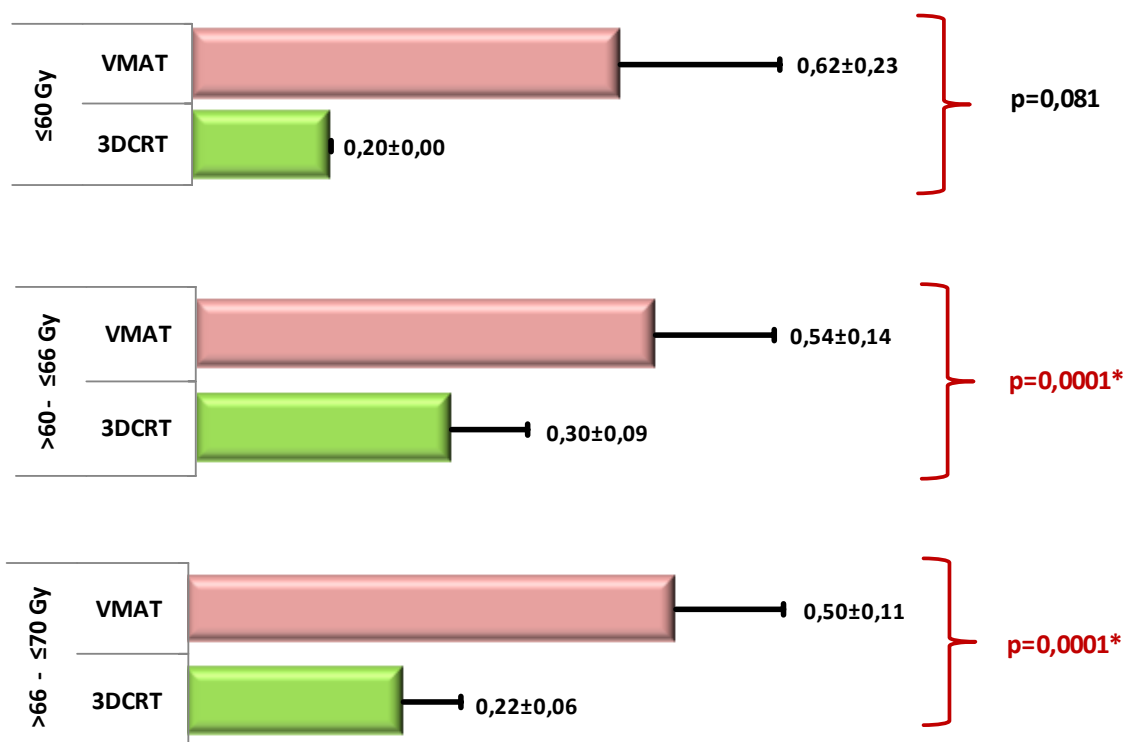


График 30. Анализа на стимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и доза на зрачење

При доза на зрачење $>60 - \leq 66$ Gy, во групата 3DCRT односно VMAT, количината на стимулирана салива изнесуваше консеквентно $0,30 \pm 0,09$ vs $0,54 \pm 0,14$ ml/min со сигнификантно поголема количина во групата VMAT за Mann-Whitney U Test: $Z=-3,752$; $p=0,0001$. Кај пациентите со највисока доза на зрачење $>66 - \leq 70$ Gy, количината на стимулирана салива во групата 3DCRT односно VMAT изнесуваше консеквентно $0,22 \pm 0,06$ vs $0,50 \pm 0,11$ ml/min со сигнификантно поголема количина во групата VMAT за Mann-Whitney U Test: $Z=-3,897$; $p=0,0001$ (Табела 12 и График 30).



Vit. B и стимулирана саливарна секреција - Просечната количина на стимулирана саливарна секреција кај пациентите кои не користеле Vit. B од групата 3DCRT изнесуваше $0,24 \pm 0,07$ ml/min и беше помала од онаа излачена кај пациентите во групата VMAT - $0,45 \pm 0,06$ ml/min. Кај 50% пациенти без Vit. B суплемент од групата 3DCRT односно VMAT просечната количина на стимулираната саливарна секреција беше консеквентно $\leq 0,20$ vs $\leq 0,45$ ml/min. Утврдена беше сигнификантно поголема количина на стимулирана саливарна секреција кај пациентите кои не користеле Vit. B суплемент од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test $Z = -2,995$; $p = 0,003$ (Табела 12 и График 31).

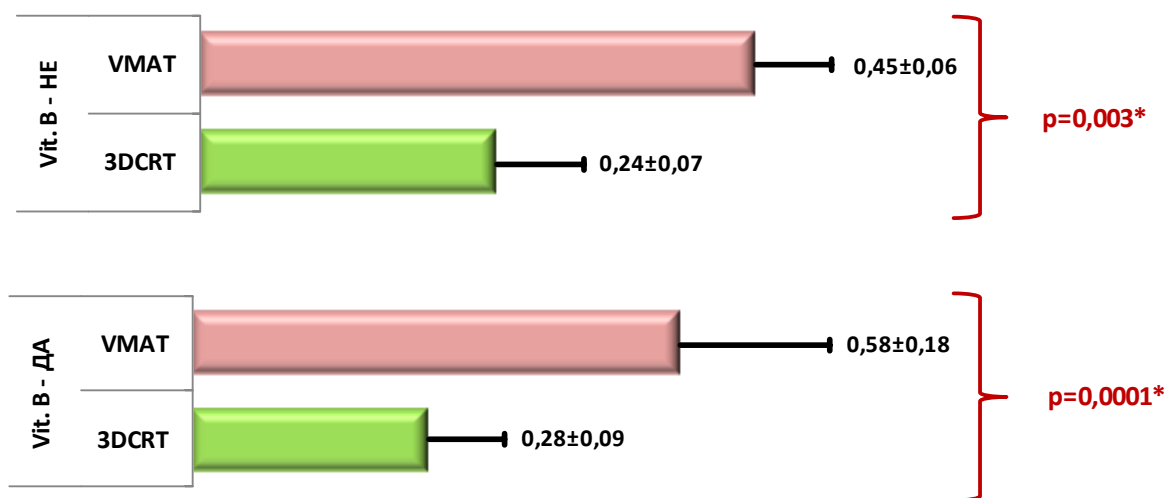


График 31. Анализа на стимулирана саливарна секреција според групи (3DCRT / VMAT) и користење на Vit. B суплемент

Пациентите кои користеле Vit. B суплемент од групата 3DCRT односно VMAT имаа просечната количина на стимулирана саливарна секреција од консеквентно $0,28 \pm 0,09$ ml/min со 50% каде количината беше $\leq 0,30$ ml/min vs $0,58 \pm 0,18$ ml/min со 50% каде количината беше $\leq 0,50$ ml/min. Пациентите кои користеа Vit. B суплемент од групата VMAT имаа сигнификантно поголема количина на стимулирана саливарна секреција споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z = -5,034$; $p = 0,0001$ (Табела 12 и График 26).



6.7.3. Поврзаност на постиреадикациона саливарна секреција и селектирани параметри

Во рамките на целата испитувана група на пациенти со малигна неоплазма на глава/врат анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу 9 селектирани параметри и утврдената количина на нестимулирана односно стимулирана саливарна секреција после ирадикациона терапија.

Од селектираните параметри беа опфатени: пол (мажи → жени), возраст (години), алкохол (не → да), цигари (не → да), припрема пред радиотерапија (не → да), Vit. В (не → да), примарна локација на малигном (Lip/ Oral cavity → Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx), оперативен зафат (не → да) и доза на зрачење (<60Gy/ >60 - ≤66Gy/ >66 - ≤70Gy) (Табела 14 и График 32-33).

Табела 14. Корелација меѓу постиреадикациона саливарна секреција и селектирани параметри во испитувана група

Селектирани параметри	Испитувана група Spearman Rank Order Correlation (R)	
	Нестимулирана саливарна секреција (ml/min)	Стимулирана саливарна секреција (ml/min)
Пол (мажи → жени)	$R_{(60)}=0,079$; $p=0,5462$	$R_{(60)}=0,082$; $p=0,5306$
Возраст (години)	$R_{(60)}=(-0,473$; $p=0,0001^*$	$R_{(60)}=(-0,466$; $p=0,0002^*$
Алкохол (не → да)	$R_{(60)}=(-0,084$; $p=0,5254$	$R_{(60)}=0,006$; $p=0,9617$
Цигари (не → да)	$R_{(60)}=(-0,487$; $p=0,00001^*$	$R_{(60)}=(-0,469$; $p=0,0001^*$
Припрема пред радиотерапија (не → да)	$R_{(60)}=(-0,143$; $p=0,2742$	$R_{(60)}=(-0,127$; $p=0,3347$
Vit. В (не → да)	$R_{(60)}=0,432$; $p=0,0006^*$	$R_{(60)}=0,428$; $p=0,0006^*$
Примарна локација на малигном ¹	$R_{(60)}=(-0,516$; $p=0,00002^*$	$R_{(60)}=(-0,457$; $p=0,0002^*$
Оперативен зафат (не → да)	$R_{(60)}=0,122$; $p=0,3519$	$R_{(60)}=0,054$; $p=0,6798$
Доза на зрачење ²	$R_{(60)}=(-0,521$; $p=0,00002^*$	$R_{(60)}=(-0,431$; $p=0,0005^*$
¹ Lip/ Oral cavity → Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx ² Дози на зрачење: <60; > 60 - ≤ 66 Gy; >66 - ≤ 70 Gy; *сигнификантно $p<0,05$		



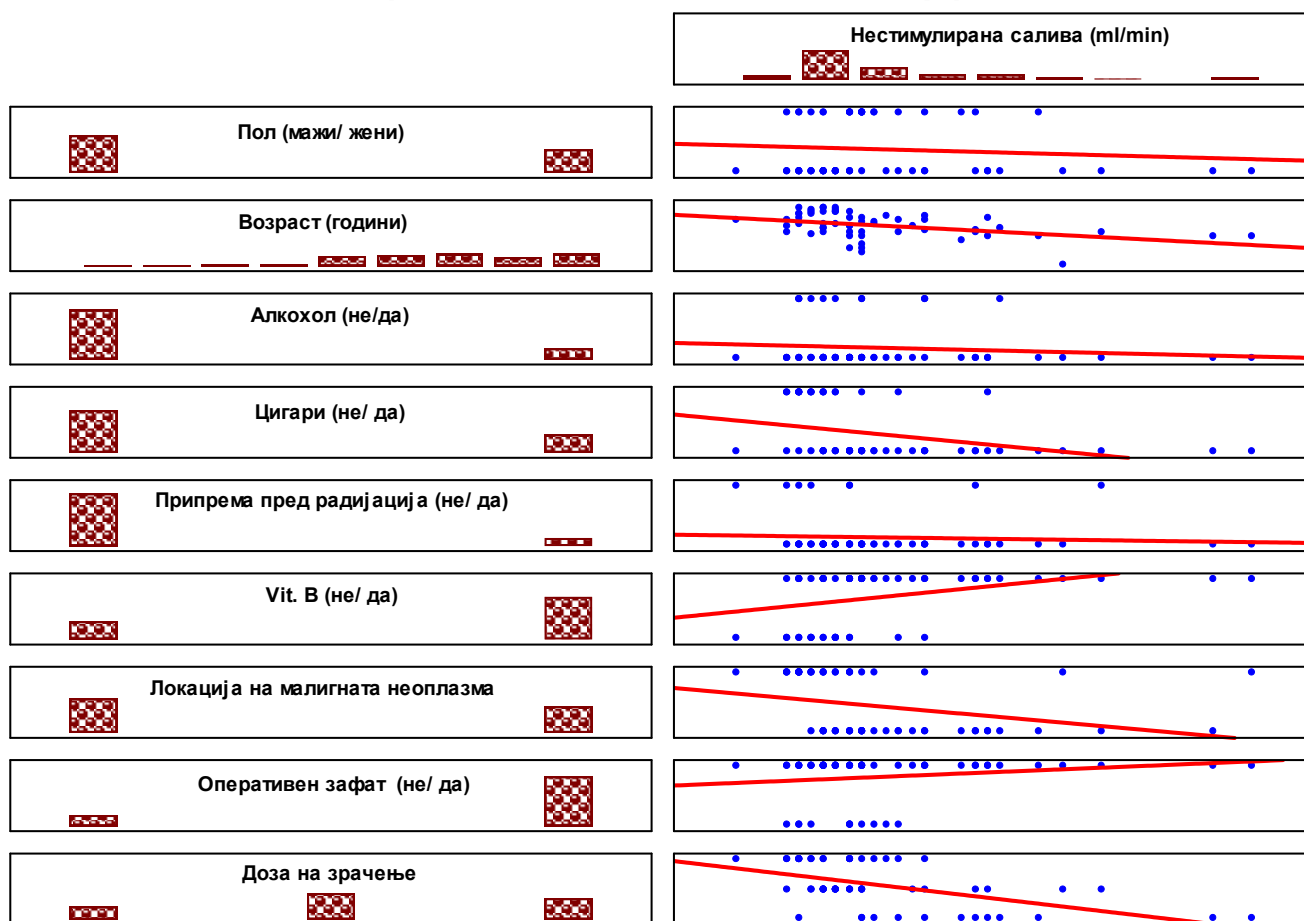
Нестимулирана постирадијациона саливарна секреција и селектирани параметри - Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на селектирани параметри во целата испитувана група на пациенти укажа на (Табела 14 и График 32):

- несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу количина на нестимулирана саливарна секреција (mil/min) и полот на пациентите ($R_{(60)}=0,079$; $p=0,5462$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше несигнификантно поголема кај пациентите од женскиот пол;
- сигнификантна линеарна негативна умерена корелација помеѓу количина на нестимулирана саливарна секреција (mil/min) и возраста на пациентите ($R_{(60)}=-0,473$; $p=0,0001$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше сигнификантно пониска кај повозрасните пациентите;
- несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу количина на нестимулирана саливарна секреција (mil/min) и консумирање на алкохол ($R_{(60)}=-0,084$; $p=0,5254$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше несигнификантно пониска кај пациентите кои консумираат алкохол;
- сигнификантна линеарна негативна умерена корелација помеѓу количина на нестимулирана саливарна секреција (mil/min) и пушење на цигари ($R_{(60)}=-0,487$; $p=0,00001$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше сигнификантно пониска кај пациентите кои пушат цигари;
- несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу количина на нестимулирана саливарна секреција (mil/min) и припрема пред радиотерапија ($R_{(60)}=-0,143$; $p=0,2742$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше несигнификантно пониска кај пациентите со припрема пред радиотерапија;
- сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу количина на нестимулирана саливарна секреција (mil/min) и употреба на Vit. B ($R_{(60)}=0,432$; $p=0,0006$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше сигнификантно повисока кај пациентите кои употребуваат Vit. B суплемент;
- сигнификантна линеарна негативна умерена корелација помеѓу количина на нестимулирана саливарна секреција (mil/min) и примарната локација на малигномот ($R_{(60)}=-0,516$; $p=0,00002$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше сигнификантно повисока кај пациентите со малигном на локација Lip/ Oral cavity;



- несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу количина на нестимулирана саливарна секреција (ml/min) и оперативен зафат пред радиотерапија ($R_{(60)}=0,122$; $p=0,3519$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше несигнификантно повисока кај пациентите со оперативен зафат;
- сигнификантна линеарна негативна умерена корелација помеѓу количина на нестимулирана саливарна секреција (ml/min) и дозата на зрачење ($R_{(60)}=-0,521$; $p=0,00002$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше сигнификантно пониска кај пациентите третирани со повисока доза на зрачење;

Spearman Rank Order Correlation (R)



Локација на малигном (Lip/ Oral cavity → Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx);
Доза на зрачење (<60Gy/ >60 - ≤66Gy/ >66 - ≤70Gy)

График 32. Корелација меѓу постирадијациона нестимулирана саливарна секреција и селектирани параметри во испитувана група



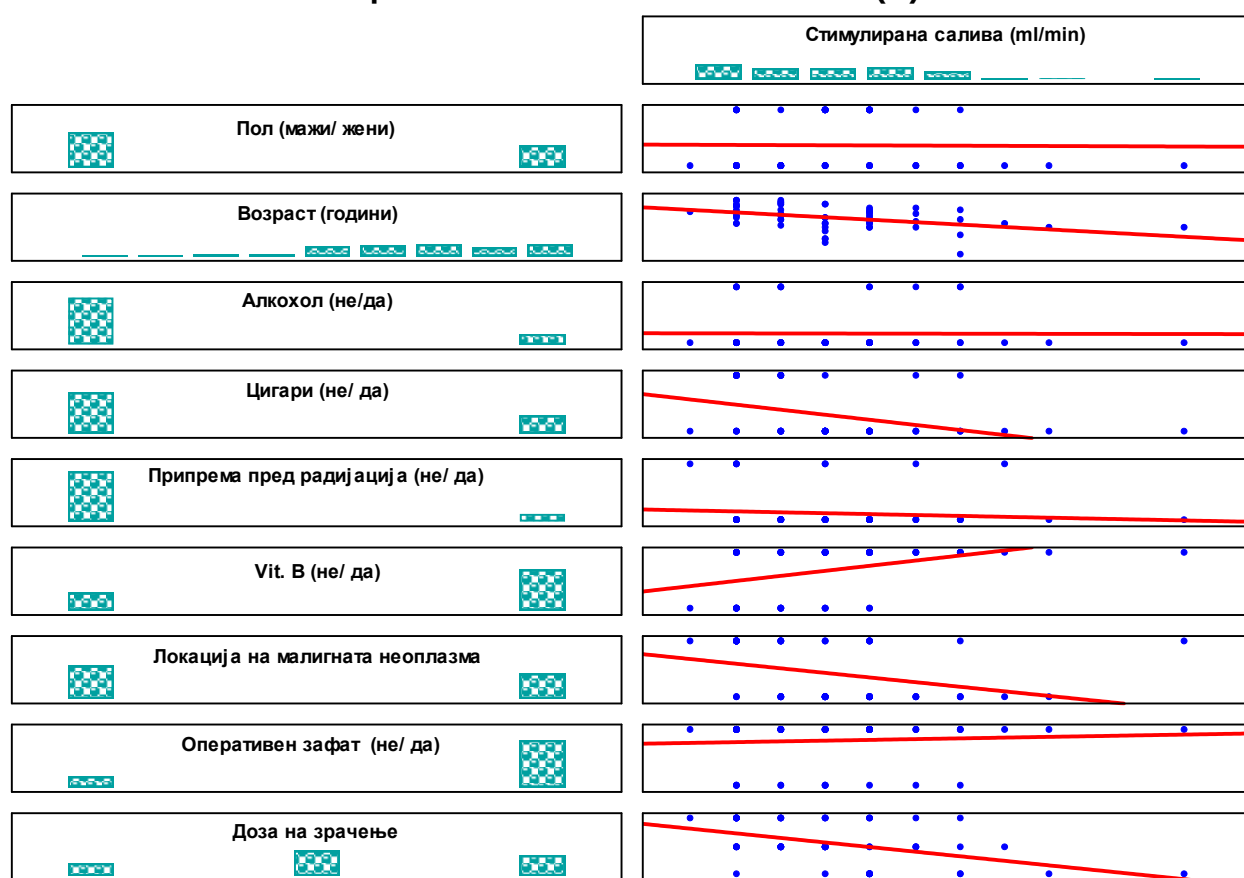
Стимулирана постирадијациона саливарна секреција и селектирани параметри - Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) на селектирани параметри во целата испитувана група на пациенти укажа на (Табела 14 и График 33):

- несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу количина на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и полот на пациентите ($R_{(60)}=0,082$; $p=0,5306$) – после ирадијациона терапија количината на стимулирана саливарна секреција беше несигнификантно поголема кај пациентите од женскиот пол;
- сигнификантна линеарна негативна умерена корелација помеѓу количина на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и возраста на пациентите ($R_{(60)}=-0,466$; $p=0,0002$) – после ирадијациона терапија количината на стимулирана саливарна секреција беше сигнификантно пониска кај повозрасните пациентите;
- несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу количина на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и консумирање на алкохол ($R_{(60)}=0,006$; $p=0,9617$) – после ирадијациона терапија количината на стимулирана саливарна секреција беше несигнификантно повисока кај пациентите кои консумираат алкохол;
- сигнификантна линеарна негативна умерена корелација помеѓу количина на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и пушење на цигари ($R_{(60)}=-0,469$; $p=0,0001$) – после ирадијациона терапија количината на стимулирана саливарна секреција беше сигнификантно пониска кај пациентите кои пушат цигари;
- несигнификантна линеарна негативна корелација помеѓу количина на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и припрема пред радиотерапија ($R_{(60)}=-0,127$; $p=0,3347$) – после ирадијациона терапија количината на стимулирана саливарна секреција беше несигнификантно пониска кај пациентите со припрема пред радиотерапија;
- сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу количина на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и употреба на Vit. B ($R_{(60)}=0,428$; $p=0,0006$) – после ирадијациона терапија количината на стимулирана саливарна секреција беше сигнификантно повисока кај пациентите кои употребуваат Vit. B суплемент;
- сигнификантна линеарна негативна умерена корелација помеѓу количина на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и примарната локација на малигномот ($R_{(60)}=-0,457$; $p=0,0002$) – после ирадијациона терапија количината на стимулирана саливарна секреција беше сигнификантно повисока кај пациентите со малигном на локација Lip/ Oral cavity;



- несигнификантна линеарна позитивна корелација помеѓу количина на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и оперативен зафат пред радиотерапија ($R_{(60)}=0,054$; $p=0,6798$) – после ирадијациона терапија количината на стимулирана саливарна секреција беше несигнификантно повисока кај пациентите со оперативен зафат;
- сигнификантна линеарна негативна умерена корелација помеѓу количина на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и дозата на зрачење ($R_{(60)}=-0,431$; $p=0,0005$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше сигнификантно пониска кај пациентите третирани со повисока доза на зрачење;

Spearman Rank Order Correlation (R)



Локација на малигном (Lip/ Oral cavity → Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx);
Доза на зрачење (<60Gy/ >60 - ≤66Gy/ >66 - ≤70Gy)

График 33. Корелација меѓу постирадијациона стимулирана саливарна секреција и селектирани параметри во испитувана група



6.8. Биохемиски параметри

Кај пациентите од двете испитувани групи (3DCRT / VMAT) и контролната група на здрави испитаници (KONT) аплицирана беше биохемиската анализа за електролитниот состав на стимулирана салива преку утврдување на концентрацијата на 4 бихемиски параметри и тоа: а) Na^+ (mmol/L); б) K^+ (mmol/L); в) Cl^- (mmol/L); и г) Lactoferrin (ng/mL). Во однос на селектираните параметри направена беше меѓугрупна споредба на двете испитувани и контролната група (3DCRT / VMAT/ KON) (Табела 15 и График 35-38).

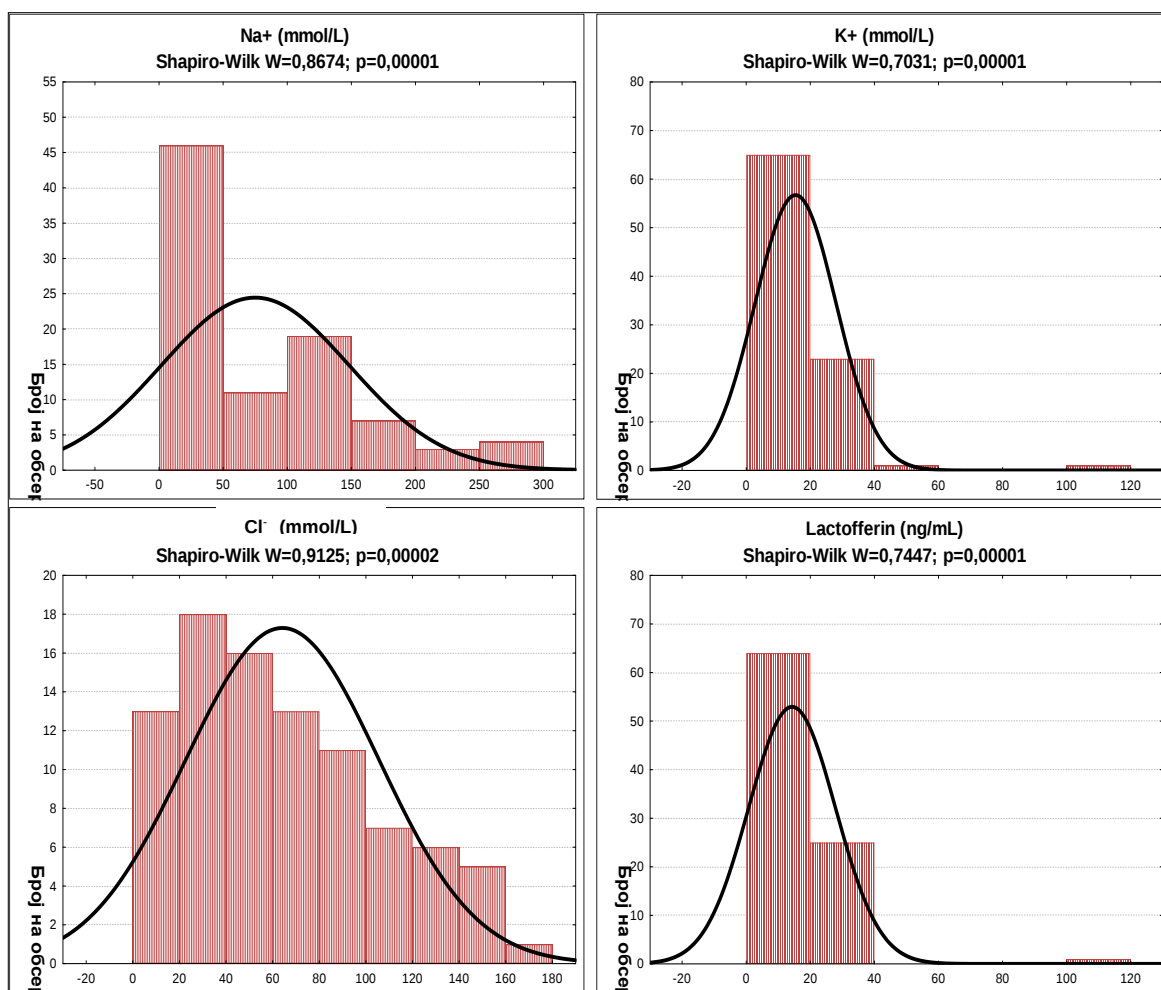


График 34. Анализа на селектирани биохемиски параметри за состав на стимулирана салива

Анализата на добиените вредности за селектираните биохемиски параметри за состав на стимулирана салива укажа на постоење на неправилна дистрибуција на фреквенциите и тоа за: 1) Na^+ - Shapiro-Wilk $W=0,8774$; $p=0,00001$; 2) K^+ - Shapiro-Wilk



W=0,7031; p=0,00001; 3) Cl⁻ - Shapiro-Wilk W=0,9125; p=0,00002; и 4) Lactoferrin - Shapiro-Wilk W=0,7447; p=0,00001 (График 34). Согласно утврдената дистрибуција на фреквенциите за четирите биохемиски параметри, во понатамошната анализа беа користени соодветни статистички тестови.



Табела 15. Анализа на групи (3DCRT / VMAT/ KONT) според селектирани биохемиски параметри на стимулирана салива

Параметри	N	Mean±SD	Min / Max	Percentiles			¹ p
				25th	50th (Median)	75th	
Na ⁺ (mmol/L)							
3DCRT	30	161,7±54,88	101/ 298	119,0	146,5	195,0	X ² ₍₉₀₎ =78,045; p=0,00001*
VMAT	30	55,37±26,32	20/ 114	35,0	49,0	68,0	
KONT	30	7,99±4,83	2/ 23	4,5	7,0	10,0	
K ⁺ (mmol/L)							
3DCRT	30	10,59±17,89	2,7/ 101	4,4	6,2	8,7	X ² ₍₉₀₎ =39,662; p=0,00001*
VMAT	30	13,92±6,06	5,9/ 27,1	9,2	10,5	19,1	
KONT	30	21,59±8,38	7,4/ 45,2	16,0	20,4	26,7	
Cl ⁻ (mmol/L)							
3DCRT	30	111,59±27,97	47,6/ 162,3	97,2	108,1	134,0	X ² ₍₉₀₎ =72,096; p=0,00001*
VMAT	30	57,61±18,66	19,8/ 98,2	42,6	53,2	67,2	
KONT	30	23,27±7,73	12,7/ 43,6	18,2	21,4	27,0	
Lactoferrin (ng/mL)							
3DCRT	30	28,44±14,79	13,2/ 101,0	21,5	26,2	30,8	X ² ₍₉₀₎ =76,164; p=0,00001*
VMAT	30	10,58±2,56	4,1/ 15,2	9,1	10,7	12,2	
KONT	30	3,90±2,44	0,15/ 8,40	1,5	4,1	5,9	
Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Min/Max=Мин/Мак; Percentiles=Перцентилен 3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија; KONT=контролна група Kruskal-Wallis H test *сигнификантно за p<0,05							

- **Na⁺ (mmol/L)** – Највисока просечна вредност на Na⁺ имаше во групата 3DCRT - 161,7±54,88 mmol/L со мин/мак вредност од 101/ 298 mmol/L, следено со групата VMAT - 55,37±26,32 mmol/L со мин/мак од 20/ 114 mmol/L и најниска во контролната група KONT - 7,99±4,83 mmol/L со мин/мак од 2/ 23 mmol/L. За 50% пациенти во групата 3DCRT вредноста на Na⁺ беше ≥146,5 mmol/L, а кај 25% таа беше >195 mmol/L за Median IQR =146,5 (119-195). Кај 50% од пациентите од групата VMAT вредноста на Na⁺ беше ≥49 mmol/L со 25% пациенти со вредност >68 mmol/L за Median IQR=49 (35-68). Во групата KONT кај 50% испитаници вредноста на Na⁺ беше ≥7 mmol/L, а кај 25% таа беше >10 mmol/L за Median IQR=7 (4,5-10). Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите групи во однос на висината на Na⁺ (Kruskal-Wallis H test: X²₍₉₀₎=78,045; p=0,00001). Дополнителната анализа со Mann-Whitney U Test укажа на: а) сигнификантно повисока вредност на Na⁺ во групата 3DCRT споредено со групата VMAT (Z=6,483; p=0,00001); б) сигнификантно повисока вредност на Na⁺ во групата 3DCRT споредено со групата KONT (Z=6,653; p=0,00001); и в) сигнификантно повисока вредност на Na⁺ во групата VMAT споредено со групата KONT (Z=6,638; p=0,00001) (Табела 15 и График 35).



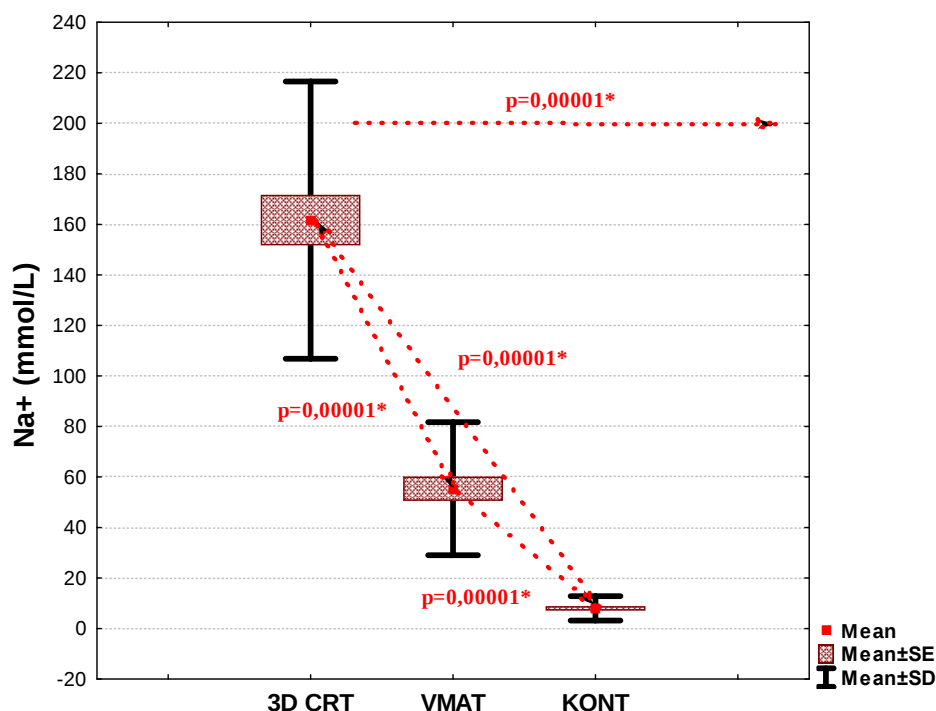


График 35. Анализа на Na⁺ според групи (3DCRT / VMAT/ KONT)

- K⁺ (mmol/L)** – Најниска просечна вредност на K⁺ имаше во групата 3DCRT - 10,59±17,89 mmol/L со мин/мак вредност од 2,7/ 101 mmol/L, следено со групата VMAT - 13,92±6,06 mmol/L со мин/мак од 5,9/ 27,1 mmol/L и највисока во контролната група KONT - 21,59±8,38 mmol/L со мин/мак од 7,4/ 45,2 mmol/L. За 50% пациенти во групата 3DCRT вредноста на K⁺ беше ≥6,2 mmol/L, а кај 25% таа беше >8,7 mmol/L за Median IQR =6,2 (4,4-8,7). Кај 50% од пациентите од групата VMAT вредноста на K⁺ беше ≥10,5 mmol/L со 25% пациенти со вредност >19,1 mmol/L за Median IQR=10,5 (9,2-19,1). Во групата KONT на здрави испитаници кај 50% вредноста на K⁺ беше ≥20,4 mmol/L, а кај 25% таа беше >26,7 mmol/L за Median IQR=20,4 (16-26,7). Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите групи во однос на висината на K⁺ (Kruskal-Wallis H test: $X^2_{(90)}=39,662$; $p=0,00001$). Дополнителната анализа со Mann-Whitney U Test укажа на: а) сигнификантно пониска вредност на K⁺ во групата 3DCRT споредено со групата VMAT ($Z=-4,354$; $p=0,00001$); б) сигнификантно пониска вредност на K⁺ во групата 3DCRT споредено со групата KONT ($Z=-5,411$; $p=0,00001$); и в) сигнификантно пониска вредност на K⁺ во групата VMAT споредено со групата KONT ($Z=-3,622$; $p=0,0003$) (Табела 15 и График 36).

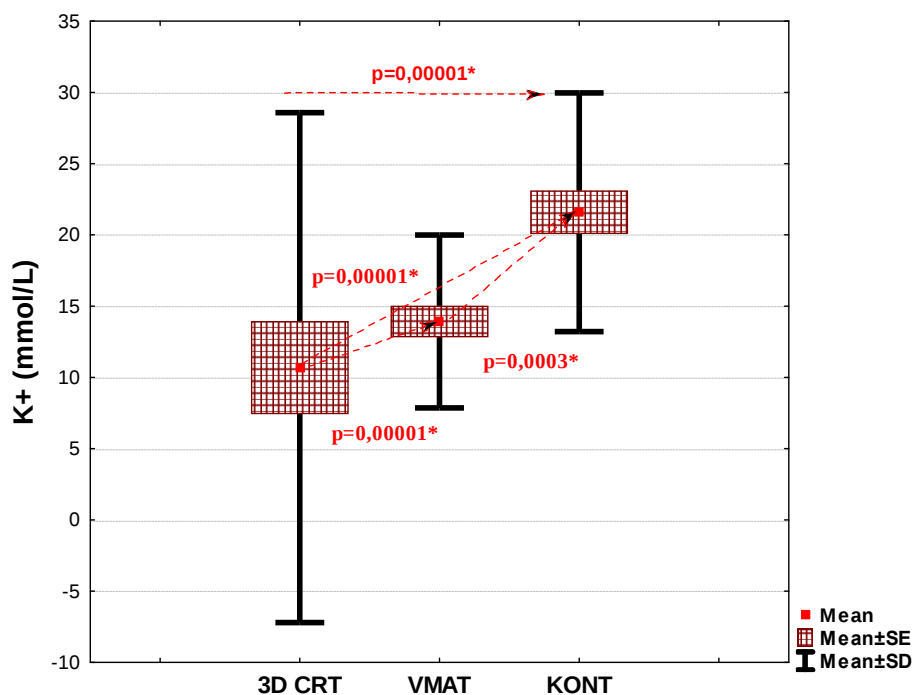


График 36. Анализа на K^+ според групи (3DCRT / VMAT/ KONT)

- Cl^- (mmol/L)** – Највисока просечна вредност на Cl^- имаше во групата 3DCRT - $111,59 \pm 27,97$ mmol/L со мин/мак вредност од 47,6/ 162,3 mmol/L, следено со групата VMAT - $57,61 \pm 18,66$ mmol/L со мин/мак од 19,8/ 98,2 mmol/L и најниска во контролната група KONT - $23,27 \pm 7,73$ mmol/L со мин/мак од 12,7/ 43,6 mmol/L. За 50% пациенти во групата 3DCRT вредноста на Cl^- беше $\geq 108,1$ mmol/L, а кај 25% таа беше > 134 mmol/L за Median IQR = 108,1 (97,2-134). Кај 50% од пациентите од групата VMAT вредноста на Cl^- беше $\geq 53,2$ mmol/L со 25% пациенти со вредност $> 67,2$ mmol/L за Median IQR = 53,2 (42,5-67,2). Во групата KONT кај 50% испитаници вредноста на Cl^- беше $\geq 21,4$ mmol/L, а кај 25% таа беше > 27 за Median IQR = 21,4 (18,2-27). Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите групи во однос на висината на Cl^- (Kruskal-Wallis H test: $X^2_{(90)} = 72,096$; $p = 0,00001$). Дополнителната анализа со Mann-Whitney U Test укажа на: а) сигнификантно повисока вредност на Cl^- во групата 3DCRT споредено со групата VMAT ($Z = 5,928$; $p = 0,00001$); б) сигнификантно повисока вредност на Cl^- во групата 3DCRT споредено со групата KONT ($Z = 6,653$; $p = 0,00001$); и в) сигнификантно повисока вредност на Cl^- во групата VMAT споредено со групата KONT ($Z = 6,165$; $p = 0,00001$) (Табела 15 и График 37).



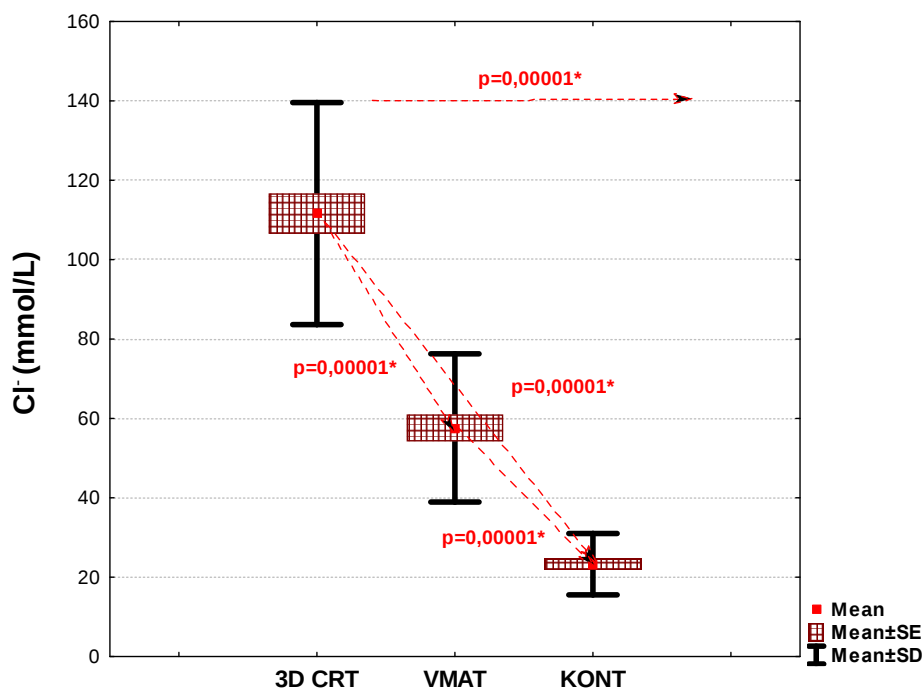


График 37. Анализа на Cl⁻ според групи (3DCRT / VMAT / KONT)

Lactoferrin (ng/mL) – Највисока просечна вредност на Lactoferrin имаше во групата 3DCRT - $28,44 \pm 14,79$ ng/mL со мин/мак вредност од 13,2/ 101 ng/mL, следено со групата VMAT - $10,58 \pm 2,56$ ng/mL со мин/мак од 4,1/ 15,2 ng/mL и најниска во контролната група KONT - $3,90 \pm 2,44$ ng/mL со мин/мак од 0,15/ 8,40 ng/mL. За 50% пациенти во групата 3DCRT вредноста на Lactoferrin беше $\geq 26,2$ ng/mL, а кај 25% таа беше $> 30,8$ ng/mL за Median IQR = 26,2 (21,5-30,8). Кај 50% од пациентите од групата VMAT вредноста на Lactoferrin беше $\geq 10,7$ ng/mL со 25% пациенти со вредност $> 12,2$ ng/mL за Median IQR = 10,7 (9,1-12,2). Во групата KONT кај 50% испитаници вредноста на Lactoferrin беше $\geq 4,1$ ng/mL, а кај 25% таа беше $> 5,9$ ng/mL за Median IQR = 4,1 (1,5-5,9). Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите групи во однос на висината на Lactoferrin (Kruskal-Wallis H test: $X^2_{(90)} = 76,164$; $p = 0,00001$). Дополнителната анализа со Mann-Whitney U Test укажа на: а) сигнификантно повисока вредност на Lactoferrin во групата 3DCRT споредено со групата VMAT ($Z = 6,579$; $p = 0,00001$); б) сигнификантно повисока вредност на Lactoferrin во групата 3DCRT споредено со групата KONT ($Z = 6,652$; $p = 0,00001$); и в) сигнификантно повисока вредност на Lactoferrin во групата VMAT споредено со групата KONT ($Z = 6,217$; $p = 0,00001$) (Табела 15 и График 38).



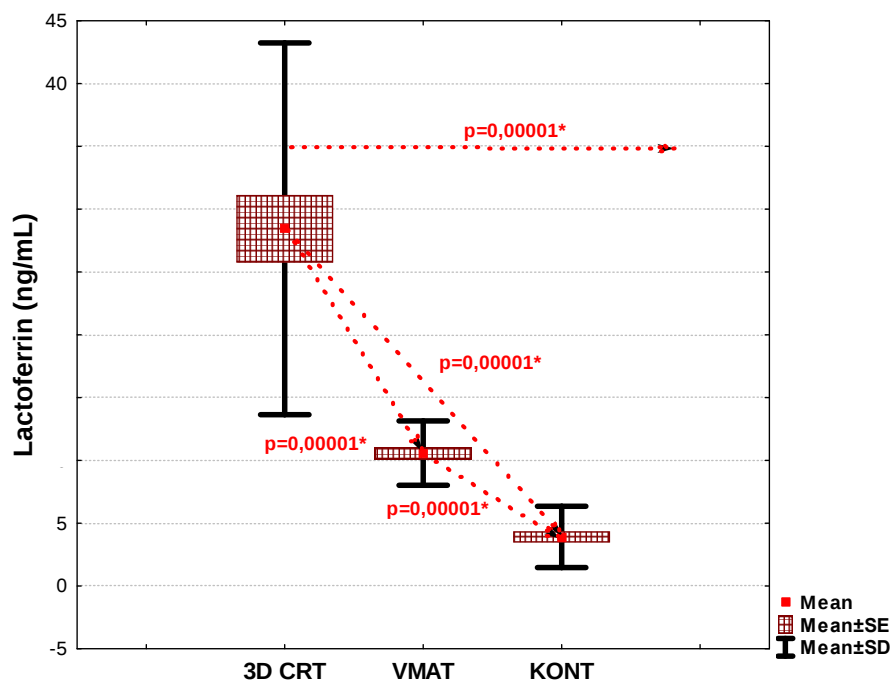


График 38. Анализа на Lactoferrin според групи (3DCRT / VMAT/ KONT)



6.8.1. Lactoferrin – селектирани параметри

Во двете испитувани група на пациенти (3DCRT / VMAT) направена беше анализа на концентрацијата на lactoferrin според примарна локација на тумор и доза на зрачење (Табела 16 и График 39-40).

Табела 16. Анализа на Lactoferrin според групи (3DCRT / VMAT) и локација и доза на зрачење

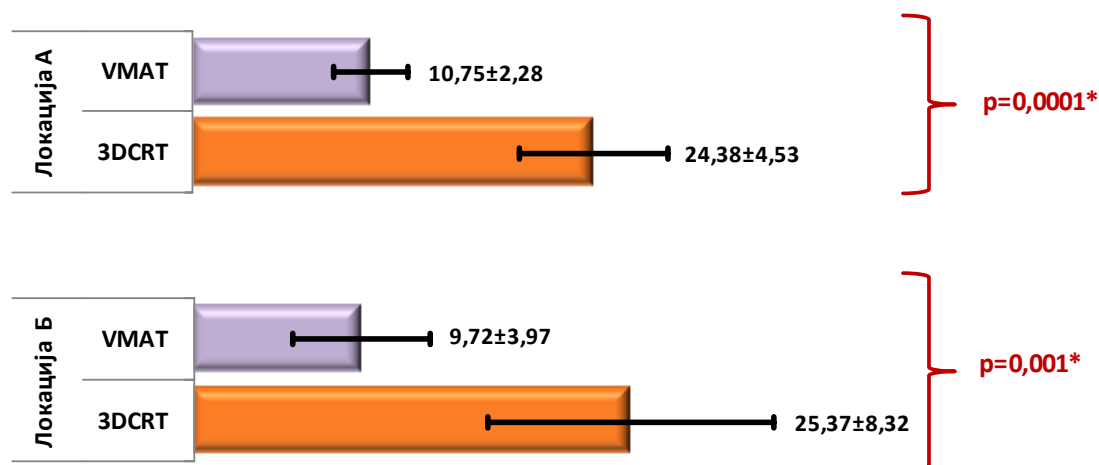
Параметри	Lactoferrin (ng/mL)				
	Група	N	Mean±SD	Median	p
Локација на тумор					
Lip, oral cavity	3DCRT	9	24,38±4,53	22,6	Z=-4,393; p=0,0001*
	VMAT	25	10,75±2,28	10,5	
Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx	3DCRT	21	25,37±8,32	26,4	Z=-3,025; p=0,001*
	VMAT	5	9,72±3,97	11,1	
Доза на зрачење					
≤60 Gy	3DCRT	1	22,80±0,00	22,8	Z=-1,604; p=0,109
	VMAT	12	9,47±2,76	9,6	
>60 Gy - ≤66 Gy	3DCRT	16	25,75±5,96	27,7	Z=-4,164; p=0,0001*
	VMAT	10	10,52±2,20	10,9	
>66 Gy - ≤70 Gy	3DCRT	13	24,41±9,14	25,4	Z=-3,187; p=0,0001*
	VMAT	8	12,31±1,84	12,8	
3DCRT=тридимензионална конформална радиотерапија; VMAT=волуметриска модуларна зрачна терапија; Mean = Просек; SD = Стандардна девијација; Median = Медијана; Z=Mann-Whitney U Test *сигнификантно за p<0,05					

Локализација на тумор и Lactoferrin - Просечната концентрација на Lactoferrin кај пациентите со карциноми на локација Lip/ Oral cavity од групата 3DCRT изнесуваше 24,38±4,53 ng/mL и беше повисока од онаа излачена кај пациентите со иста локација на тумор во групата VMAT - 10,75±2,28 ng/mL. Кај 50% пациенти со карцином на локација Lip/ Oral cavity од групата 3DCRT односно VMAT просечната концентрација на Lactoferrin беше консеквентно ≤22,6 vs ≤10,5 ng/mL. Утврдена беше сигнификантно помала концентрација на Lactoferrin кај пациентите со карциноми на Lip/ Oral cavity од групата VMAT споредено со одние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: Z=-4,393; p=0,0001 (Табела 16 и График 39).

Пациентите со малигноми на локација Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx од групата 3DCRT односно VMAT имаа просечната концентрација на Lactoferrin од консеквентно 25,37±8,32 ng/mL со 50% каде количината беше ≤26,4 ng/mL vs 9,72±3,97 ng/mL со 50% каде количината беше ≤11,1 ng/mL. Пациентите со малигноми на локација Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx од групата



VMAT имаа сигнификантно помала концентрација на Lactoferrin споредено со оние од групата 3DCRT за Mann-Whitney U Test: $Z=-3,025$; $p=0,001$ (Табела 16 и График 39).



Локација А: Lip/ Oral cavity; Локација Б: Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx

График 39. Анализа на концентрација на Lactoferrin според групи (3DCRT / VMAT) и локација на тумор

Доза на зрачење и Lactoferrin - Просечната концентрација на Lactoferrin при доза на зрачење <60 Gy изнесуваше $22,80 \pm 0,00$ ng/mL во групата 3DCRT и истата беше поголема од онаа излучена кај пациентите во групата VMAT - $9,47 \pm 2,76$ ng/mL. Кај 50% од пациентите во двете групи концентрацијата на Lactoferrin беше $\leq 22,8$ ng/mL во 3DCRT односно $\leq 9,6$ ng/mL во VMAT. Немаше сигнификантна разлика помеѓу пациентите од двете групи третирани со доза на зрачење <60 Gy во однос на концентрацијата на Lactoferrin за Mann-Whitney U Test: $Z=-1,604$; $p=0,109$ (Табела 16 и График 40).

При доза на зрачење $>60 - \leq 66$ Gy, во групата 3DCRT односно VMAT, концентрацијата на Lactoferrin изнесуваше консеквентно $25,75 \pm 5,96$ vs $10,52 \pm 2,20$ ng/mL со сигнификантно помала количина во групата VMAT за Mann-Whitney U Test: $Z=-4,164$; $p=0,0001$. Кај пациентите со највисока доза на зрачење $>66 - \leq 70$ Gy, концентрацијата на Lactoferrin во групата 3DCRT односно VMAT изнесуваше консеквентно $24,41 \pm 9,14$ vs $12,31 \pm 1,84$ ng/mL со сигнификантно помала количина во групата VMAT за Mann-Whitney U Test: $Z=-3,187$; $p=0,0001$ (Табела 16 и График 40).



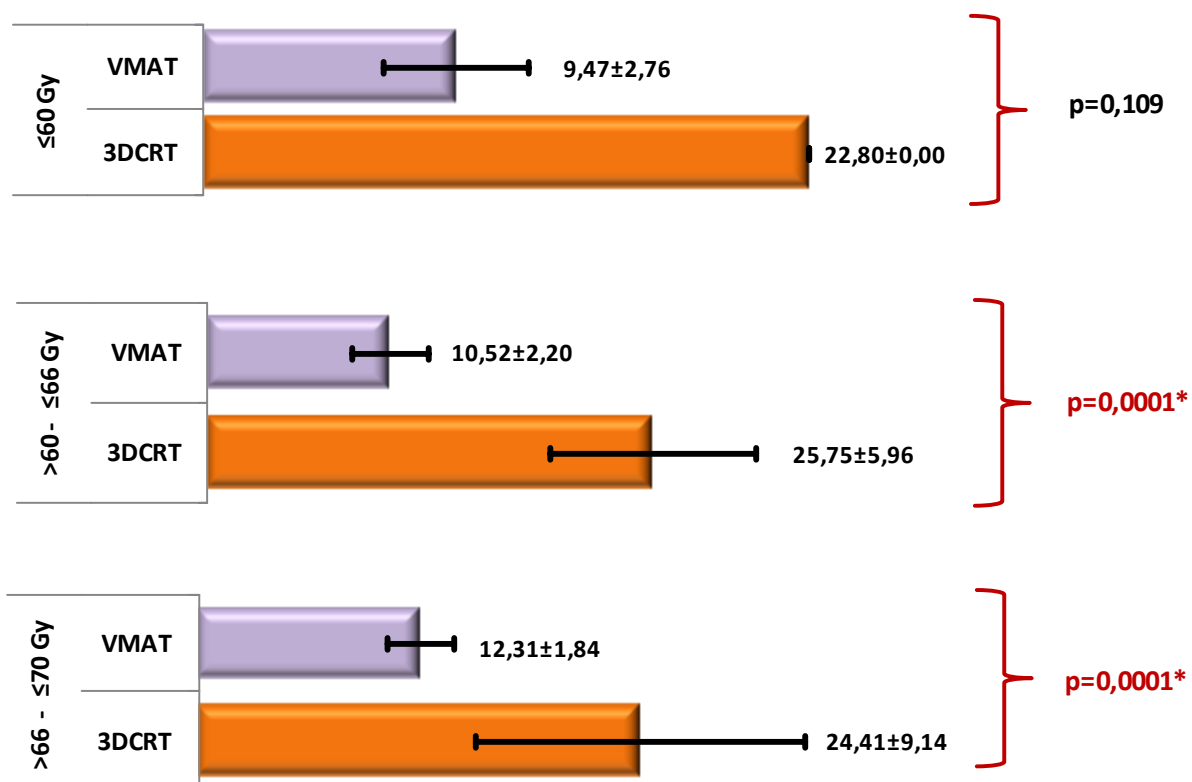


График 40. Анализа на концентрација на Lactoferrin според групи (3DCRT / VMAT) и доза на зрачење



6.8.2. Поврзаност на Lactoferrin со примарна локација/ доза на зрачење

Во рамките на целата испитувана група на пациенти анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу концентрацијата на Lactoferrin и примарната локација на туморот односно дозата на зрачење. Примарната локација на туморот се однесуваше на локација Lip/ Oral cavity и локација Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx, а дозата на зрачење беше групирана во 3 категории како $<60\text{Gy}$ / $>60 - \leq 66\text{Gy}$ / $>66 - \leq 70\text{Gy}$ (Табела 17 и График 41).

Табела 17. Корелација помеѓу концентрација на Lactoferrin и локација на тумор односно доза на зрачење - испитувана група

Постирадијациони компликации	Испитувана група Spearman Rank Order Correlation (R)
	Lactoferrin (ng/mL)
Локација на тумор ¹	$R_{(60)}=0,511$; $p=0,00002^*$
Доза на зрачење ²	$R_{(60)}=0,451$; $p=0,0003^*$
¹ Lip/ Oral cavity $\rightarrow$ Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx ² Дози на зрачење: <60 ; $> 60 - \leq 66 \text{ Gy}$ / $>66 - \leq 70 \text{ Gy}$ [*] сигнификантно $p<0,05$	

Непараметарската Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) во целата испитувана група на пациенти укажа на (Табела 17 и График 41):

- сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу концентрацијата на Lactoferrin и примарната локација на туморот ($R_{(60)}=0,511$; $p=0,00002$) – концентрацијата на Lactoferrin сигнификантно растеше кај примарна локација на туморот на Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx односно таа опаѓаше кај примарна локација на туморот на Lip/ Oral cavity;
- сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу концентрацијата на Lactoferrin и дозата на зрачење ($R_{(60)}=0,451$; $p=0,0003$) - со растењето на дозата на зрачење ($<60\text{Gy} \rightarrow \leq 70\text{Gy}$) на пациентите сигнификантно се зголемуваше и концентрацијата на Lactoferrin;



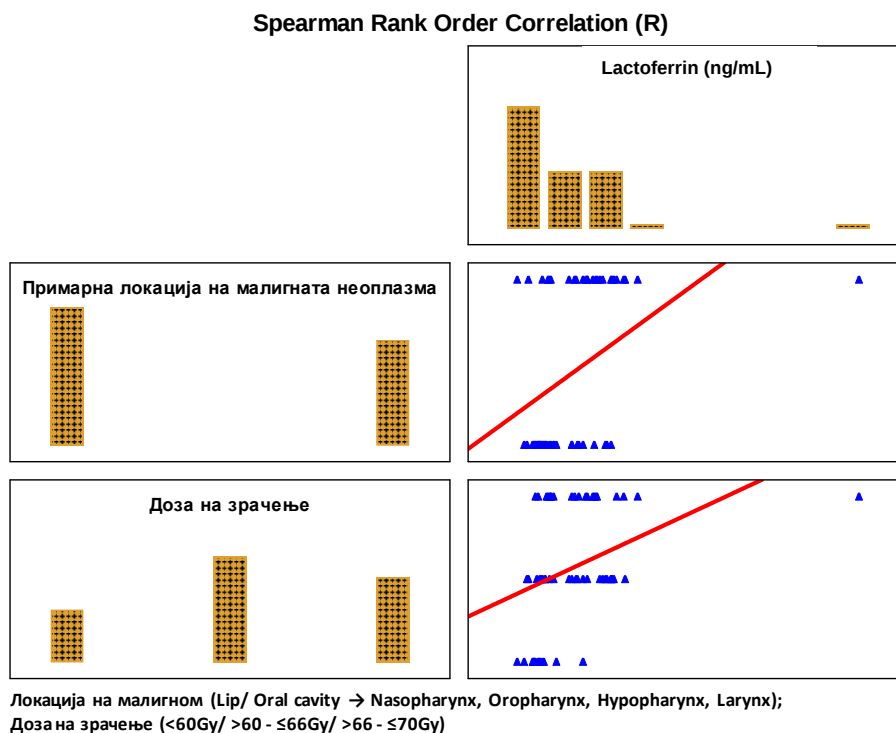


График 41. Корелација помеѓу Lactoferrin и локација на тумор односно доза на зрачење - испитувана група



6.8.3. Поврзаност на постирадијациона саливарна секреција и биохемиски параметри

Во испитуваната група на пациенти со малигна неоплазма на глава/врат – 60 (100%), анализирана беше јачината и правецот на поврзаноста (корелацијата) помеѓу 4 биохемиски параметри како Na^+ (mmol/L), K^+ (mmol/L), Cl^- (mmol/L), Lactoferrin (ng/mL) и утврдената концентрација на нестимулирана односно на стимулирана саливарна секреција после ирадијациона терапија (Табела 18 и График 42-43).

Табела 18. Корелација меѓу постирадијациона саливарна секреција и селектирани биохемиски параметри во испитувана група

Селектирани биохемиски параметри	Испитувана група Spearman Rank Order Correlation (R)	
	Нестимулирана саливарна секреција (ml/min)	Стимулирана саливарна секреција (ml/min)
Na^+ (mmol/L)	$R_{(60)}=(-0,818; p=0,00001^*$	$R_{(60)}=(-0,752; p=0,00001^*$
K^+ (mmol/L)	$R_{(60)}=0,557; p=0,00001^*$	$R_{(60)}=0,461; p=0,00001^*$
Cl^- (mmol/L)	$R_{(60)}=(-0,681; p=0,00001^*$	$R_{(60)}=(-0,693; p=0,00001^*$
Lactoferrin (ng/mL)	$R_{(60)}=(-0,881; p=0,00001^*$	$R_{(60)}=(-0,888; p=0,00001^*$
¹ Lip/ Oral cavity → Nasopharynx, Oropharynx, Hypopharynx, Larynx ² Дози на зрачење: <60; > 60 - ≤ 66 Gy; >66 - ≤ 70 Gy; *сигнификантно $p<0,05$		

Нестимулирана постирадијациона саливарна секреција и селектирани биохемиски параметри - Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) во целата испитувана група на пациенти укажа на (Табела 18 и График 42):

- сигнификантна линеарна негативна јака корелација помеѓу количината на нестимулирана саливарна секреција (ml/min) и концентрацијата на Na^+ (mmol/L) ($R_{(60)}=-0,818; p=0,00001$) – после ирадијациона терапија, концентрацијата на Na^+ сигнификантно растеше со опаѓање на нестимулираната саливарна секреција;
- сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу количината на нестимулирана саливарна секреција (ml/min) и концентрацијата на K^+ (mmol/L) ($R_{(60)}=0,557; p=0,00001$) – после ирадијациона терапија, концентрацијата на K^+ сигнификантно растеше со растење на нестимулираната саливарна секреција;



- сигнификантна линеарна негативна јака корелација помеѓу количината на нестимулирана саливарна секреција (ml/min) и концентрацијата на Cl^- (mmol/L) ($R_{(60)} = -0,681$; $p = 0,00001$) – после ирадијациона терапија, концентрацијата на Cl^- сигнификантно растеше со опаѓање на нестимулираната саливарна секреција;
- сигнификантна линеарна негативна јака корелација помеѓу количината на нестимулирана саливарна секреција (ml/min) и концентрацијата на Lactoferrin (ng/mL) ($R_{(60)} = -0,881$; $p = 0,00001$) – после ирадијациона терапија, концентрацијата на Lactoferrin сигнификантно растеше со опаѓање на нестимулираната саливарна секреција;

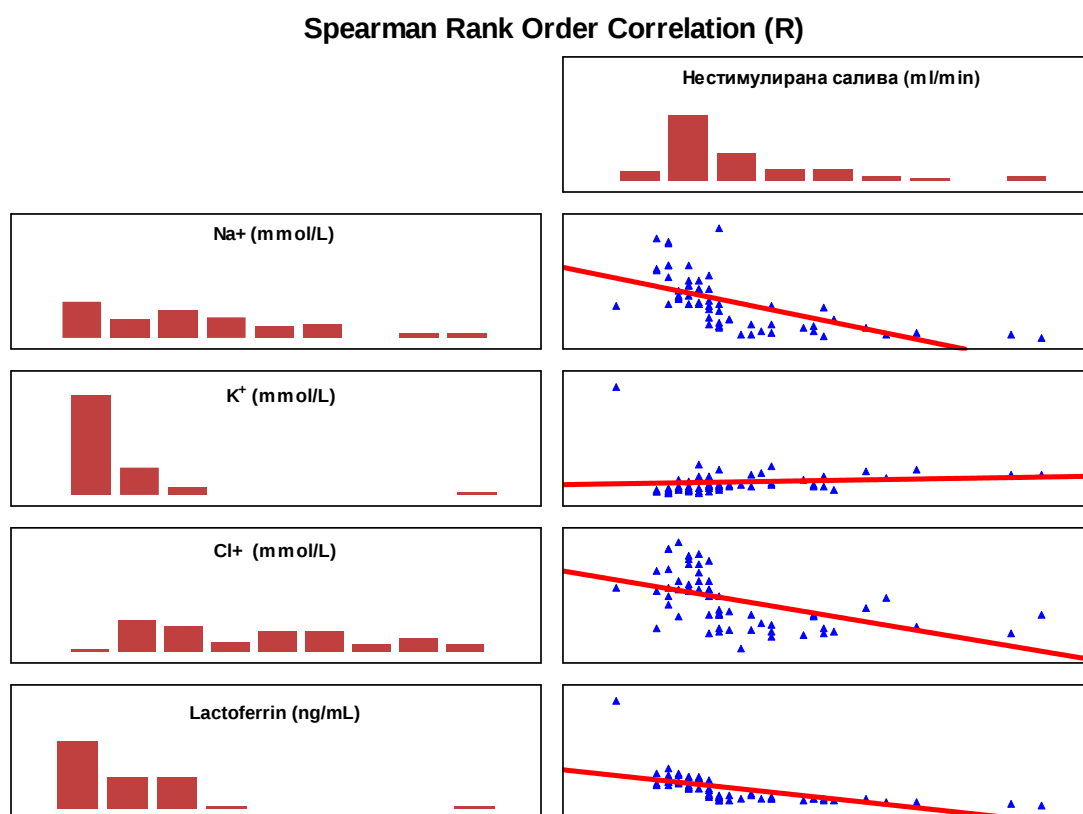


График 42. Корелација меѓу постирадијациона нестимулирана саливарна секреција и селектирани биохемиски параметри во испитувана група

Стимулирана постирадијациона саливарна секреција и селектирани биохемиски параметри - Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) во целата испитувана група на пациенти укажа на (Табела 18 и График 43):

- сигнификантна линеарна негативна јака корелација помеѓу количината на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и концентрацијата на Na^+ (mmol/L)



($R_{(60)} = -0,752$; $p = 0,00001$) – после ирадијациона терапија, концентрацијата на Na^+ сигнификантно растеше со опаѓање на стимулираната саливарна секреција;

- сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу количината на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и концентрацијата на K^+ (mmol/L) ($R_{(60)} = 0,461$; $p = 0,00001$) – после ирадијациона терапија, концентрацијата на K^+ сигнификантно растеше со растење на стимулираната саливарна секреција;
- сигнификантна линеарна негативна јака корелација помеѓу количината на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и концентрацијата на Cl^- (mmol/L) ($R_{(60)} = -0,693$; $p = 0,00001$) – после ирадијациона терапија, концентрацијата на Cl^- сигнификантно растеше со опаѓање на стимулираната саливарна секреција;
- сигнификантна линеарна негативна јака корелација помеѓу количината на стимулирана саливарна секреција (ml/min) и концентрацијата на Lactoferrin (ng/mL) ($R_{(60)} = -0,888$; $p = 0,00001$) – после ирадијациона терапија, концентрацијата на Lactoferrin сигнификантно растеше со опаѓање на стимулираната саливарна секреција;

Spearman Rank Order Correlation (R)

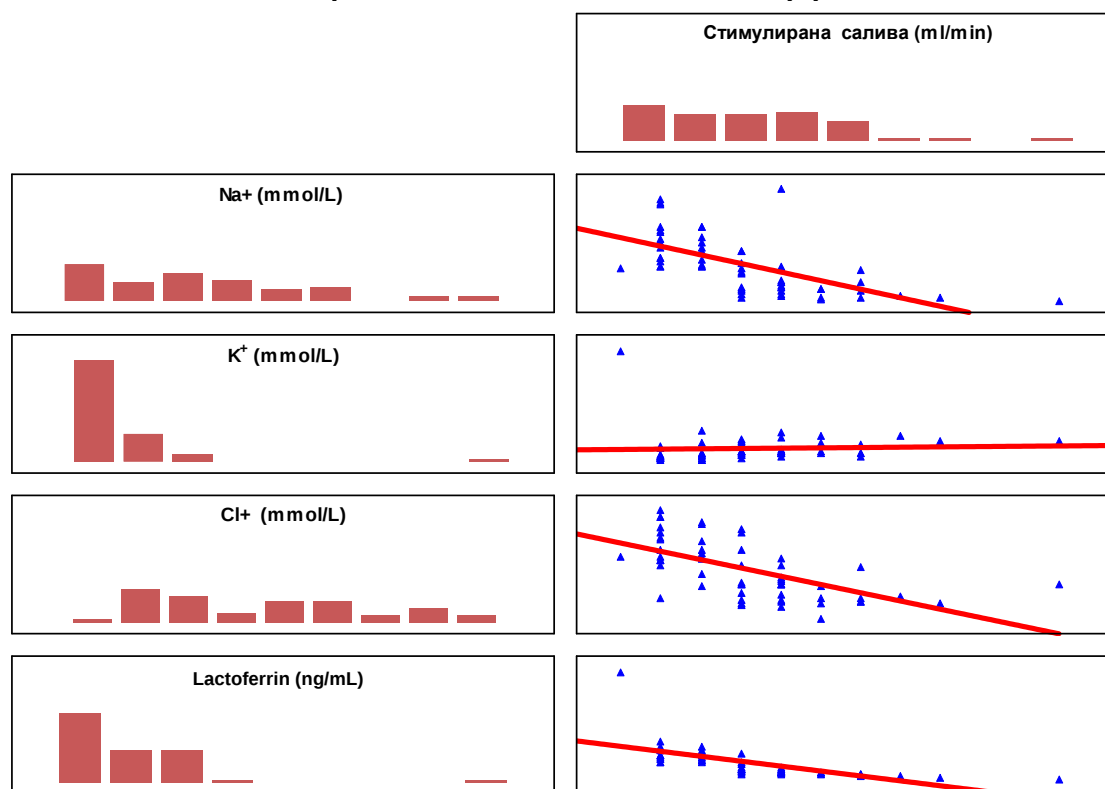


График 43. Корелација меѓу постирадијациона стимулирана саливарна секреција и селектирани биохемиски параметри во испитувана група



ДИСКУСИЈА



7. ДИСКУСИЈА - ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ

Пациентите кои се третирани со радиотерапија поради малигни неоплазми во регијата на главата и вратот се исклучиво сензитивна група на пациенти кога станува збор за нивниот понатамошен квалитет на живот пред сè поради тоа што се соочуваат со тежок психолошки момент знаејќи за својата дијагноза, па се до постирадијационите рани и доцни последици односно компликации кои го афектираат нивното секојдневие и ја отежнуваат нормалната функционалност на стоматогнатниот систем.

Современата медицина е во постојан напор и подвиг да се пронајдат адекватни решенија како би се зачувала функцијата на ткивата и органите после радиотерапијата и да се превенираат и третираат постирадијационите компликации.

Имплементацијата на современите и напреднати техники на радиотерапија како што се IMRT и VMAT за третман на малигните неоплазми на глава и врат, можат да придонесат до значително намалување на дозите што се дистрибуираат до саливарните, а особено паротидните жлезди и во отсуство на контурирање како органи и ткиво изложени на ризик. На тој начин се намалува оштетувањето, а со тоа се намалува и степенот на саливарна хипофункција со што ксеростомијата може да се сведе на минимум и се овозможува подобар квалитет на живот на овие пациенти²⁰.

VMAT техника претставува уште пософистициран тип на IMRT, применувајќи динамички колиматор за фокусирање на зракот кон целното место и овозможува континуирано, ротационо зрачење со различен волумен и интензитет на дозите и значително намалување на времето на зрачење, а притоа зголемена удобност на пациентот. Во однос на здравите органи и ткива кои се изложени на штетното влијание на радијацијата, VMAT техника има предност или еквивалентноста со техниката IMRT, при што многу автори доаѓаат до заклучок за значително намалени дози на зрачење и дефинитивно штедење на околните ткива вклучително и штедење на паротидните жлезди. Волуметриски модулиранта радиотерапија покажува особена предност и супериорност над тридимензионалната конформална радиотерапија^{85,86,87}.

Прилично е познато за употребата односно злоупотребата на алкохолот и цигарите и нивниот негативен исход врз целокупното здравје, а со тоа и врз оралното здравје, па така тие го попречуваат и исходот на радиотерапијата, имаат поврзаност со токсичноста, локалната регионална контрола на радиотерапијата и преживувањето на овие пациенти. Според евалуацијата на Dirk Rades и сор. за влијанието на пушењето и алкохолот врз исходот од хеморадиотерапијата поради карцином на глава и врат, добиени се резултати кои укажуваат на поврзаност помеѓу пушењето и втор степен на дерматитис, додека пушењето за време на радиотерапијата било значително поврзано со појава на мукозитис од трет степен. Пушењето за време на радиотерапијата било значително асоцирано со намалување на процентот на преживување кај овие пациенти и поврзано со зголемена токсичност на самата радиотерапија⁸⁸.



Исто така, во истражувањето на Chen и соработниците во студијата која опфатила 2450 пациенти со назофарингеален карцином заклучиле дека пушењето е лош прогностички фактор кој го супримира имунолошкиот систем на пациентот, па така групата пациенти кои пушеле цигари, имале помал процент на преживување и тоа помалку од 5 години споредено со пациентите кои не биле пушачи^{89,90}.

Кога станува збор за асоцираноста на пушењето и ксеростомијата со радиотерапија, треба да се нагласи дека пушењето може да предизвика хронично воспаление на саливарните жлезди, што резултира во намалена продукција на салива и може да ги влоши симптомите на веќе присутната ксеростомија поради радиотерапија. Од друга страна хемикалиите во цигарите можат да го зголемат воспалението и да ја влошат структурата на ткивата во устата, што дополнително го влошува ефектот на радиотерапијата. Пушачите кои примаат радиотерапија имаат поголема веројатност да развијат посилно изразени и подолготрајни симптоми на ксеростомија. Пушењето може да ја намали способноста на ткивата да се регенерираат, што може да ги зголеми негативните ефекти од радиотерапијата и да ги зголеми ризиците од дополнителни компликации⁹¹.

Во однос на асоцираноста на алкохолот со ксеростомија, се знае дека алкохолот има диуретички ефект, што може да предизвика дехидратација. Дехидратацијата дополнително ја влошува ксеростомијата. Алкохолот може да има иритирачки ефекти на мукозните мембрани во устата празнина, што може да ги влоши симптомите на ксеростомија и да го зголеми ризикот од воспаленија и инфекции, а воедно секојдневната злоупотреба на алкохол го зголемува и ризикот од развој на орофарингеален карцином⁹².

Алкохолот може да ја зголеми иритацијата на оралната слузокожа и да го намали капацитетот на саливарните жлезди за да се опорават од оштетувањата предизвикани од радиотерапијата. Ова може да доведе до поголема осетливост на инфекциите и уште поголеми проблеми со квалитетот на животот⁹³.

Во нашето истражување и во двете големи групи на пациенти кои примаат радиотерапија од различен тип, добивме позитивна анамнеза за консумирање на алкохол и цигари и покрај препораките дека пушењето и алкохолот претставуваат ризик фактори кои треба да се елиминираат бидејќи ја влошуваат целокупната здравствена состојба, а исто така ги влошуваат и постирадијационите компликации. За консумирањето алкохол не беше утврдена сигнификантна асоцијација со ниту една од групите на различен тип радиотерапија, додека пушачкиот статус сигнификантно асоцираше со пациенти третирани со 3DCRT (Fisher exact test: $p=0,0015$). Следствено, повисоките дози на радиотерапија беа асоцирани во групата пациенти третирани со 3DCRT, па од овде можеше да се очекува дека токму таа група на пациенти кои што се пушачи и примиле поголеми дози на радијација, ќе има зголемена појава и степен на постирадијациони компликации, што е соодветно и кореспондира со резултатите на повеќе студии.

Секојдневно се спроведуваат научни истражувања за да се разберат ефектите на радиотерапијата, ксеростомијата и улогата на витамините А и В во овие процеси,



бидејќи сè повеќе се става акцент на важноста од витаминската суплементација, особено кај пациентите со нарушен имунолошки систем. Витаминот А е важен за здравјето на кожата, видот и имунолошкиот систем. Тој игра улога и во регенерацијата на клетките и може да биде ефективен за поправка на ткивото оштетено од радиотерапијата. Сепак, прекумерниот внес на витамин А, особено во форма на суплементи, може да биде токсичен, така што е важна соодветната пропишана доза⁹⁴.

Витамин А е важен за здравјето и на усната шуплина. Недостатокот на витамин А може да предизвика проблеми со видот и да ја намали способноста на организмот за регенерација на оштетените ткива. За време на радиотерапија, ако се појави ксеростомија, може да биде корисно да се осигура доволна консумација на витамин А за поддршка на здравјето на слузокожата и подобрување на заздравувањето на усната празнина. Недостатокот на витамин А може да предизвика проблеми со слузокожата, што може да ги влоши симптомите на ксеростомија предизвикана од радиотерапија. Студиите не покажуваат директни резултати од суплентирањето со витамин А кај пациенти со ксеростомија поради радиотерапија, но исто така ја истакнуваат важноста на витамин А за здравјето на слузокожата и заздравувањето на ткивата⁹⁵.

Bairati I и сор. за суплементацијата со високи дози на алфа-токоферол и бета-каротен за време на терапија со зрачење, заклучиле дека тоа може да ја намали сериозноста на негативните ефекти од третманот. Сепак, ова испитување сугерира дека употребата на високи дози на антиоксиданси како адјувантна терапија може да влијае и на ефикасноста на третманот со зрачење^{94,95}.

Во истажувањето на Millis E. суплементацијата со бета каротен резултирала со помал степен на мукозитис кај групата пациенти кои го примале после радиотерапија⁹⁶.

Со резултатите од истажувањето на Allenby е докажано дека витаминот Ц и β-каротен може да ја намалат ксеростомијата кај пациенти со малигни неоплазми на главата и вратот, но ниту една суплементација не влијае врз процентот на преживување. Но сепак податоците и истажувањата се ограничени кога станува збор за ефикасноста од примената на витаминска суплементација^{97,98,99}.

Групата на витамини В, вклучувајќи В1 (тиамин), В2 (рибофлавин), В3 (ниацин), В6 (пиридоксин), В12 (кобаламин), фолат и биотин, има важни улоги во метаболизмот и здравјето на нервниот систем. За време на радиотерапија, пациентите може да имаат зголемени потреби од некои витамини В, но исто така можат да бидат подложни на недостаток поради промени во исхраната или губење на апетитот. Не се сите комбинации на витамини после радиотерапија добро проучени, па е разумно пациентите да бидат внимателни и да ги следат советите на лекарот. Витамините В, особено В2 (рибофлавин), В6 (пиридоксин) и В12 (кобаламин), играат улога во здравјето на нервниот систем и можат да помогнат во ублажување на симптомите на ксеростомија. Нивниот недостаток може да доведе до: проблеми со кожата и усната слузокожа, вклучувајќи пукнатини во аглите на устата, промени во вкусот и способноста за варење како и зголемен ризик од инфекции^{100,101}.



Недостатокот на витамин В2 и В12 може да предизвика орални проблеми како што се рагади и фисури на аглите на устата и воспаление на оралната слузокожа. Овие проблеми можат да се влошат кај пациенти со ксеростомија. Воедно во истражувањата е докажано и дека топичната локална примена на Б витамини може да даде одличен резултат во третманот на орален мукозитис индуциран од радиотерапија и да биде корисен во клиничката пракса¹⁰². Исто така е докажано дека витаминот В6 и В12 играат улога во одржувањето на здравјето на слузокожата и можат да помогнат во ублажувањето на симптомите поврзани со недостаток на салива¹⁰³.

При испитување на ефектите на витамин А во однос на радиотерапија и способноста на витамин А да ја намали сериозноста на мукозитисот, како и суплементирање со витамин В комплекс резултатите на голем број студии покажале дека овие витамини можат да имаат антиинфламаторни ефекти и да помогнат во ублажувањето на симптомите на ксеростомија, орален мукозитис, а со тоа и намалување на болката. Истражувањата потврдуваат дека витамините А и В играат важна улога во поддршката на здравјето на слузокожата и можат да помогнат во управувањето со симптомите на ксеростомија по радиотерапија.

Со нашето истражување увидовме дека и покрај препораките и пропишаната потреба за суплементација која докажано позитивно влијае на оралното здравје, пациентите не се придржуваат на препораките, така што анализата укажа дека во групата на пациенти кои примаат тридимензионална конформална радиотерапија нема ниту еден пациент кој користел витамин А како суплементација, додека само 11,6% од целиот истажувачки примерок користеле како суплементација истовремено Б комплекс витамини и витамин А.

Студијата на Beata Szeszko и сор. презентира резултати кои укажуваат на 50% од пациентите третирани со IMRT со развиен орален мукозитис од трет и четврти степен, но ниту еден од пациентите третирани со 3DCRT не развиле висок степен на орален мукозитис и мукозна токсичност со резултат ($p < 0,001$), односно сигнификантна поврзаност помеѓу инциденцата на трет и четврт степен на мукозитис со факторите поврзани со типот на терапија.

Споредено со резултатите од нашето истражување кои се спротивни од резултатите на посочените автори, утврдивме дека отсуство на орален мукозитис како постирадијациона компликација беше утврдено кај 10% пациенти од групата VMAT и кај ниеден од групата 3DCRT, всушност сите пациентите третирани со тридимензионална конформална радиотерапија развиле одреден степен на орален мукозитис. Тежок степен на орален мукозитис беше регистриран само во групата 3DCRT и тоа кај 28,33% пациенти, а истиот отсуствуваше во групата VMAT. Меѓутоа, според нивната студија авторите посочуваат дека ограничувањата во резултатите не се поради типот на техниката туку поради многу други фактори.

Во нивната студија повеќе пациенти кои биле иноперабилен случај и биле третирани само со радиотерапија имале орален мукозитис од повисок степен во споредба со оние пациенти кои биле третирани оперативно и со радиотерапија. Додека



во нашето истражување иноперабилни случаи беа 18,33%, а оперативен зафат беше направен кај 81,67% од нив. Авторите заклучиле дека пушењето за време на радиотерапија не е поврзано со раната акутна токсичност на мукозата, сепак појавата на тежок акутен мукозитис зависи од техниката на зрачење односно обемот на третман со зрачење и локализацијата на малигната неоплазма^{104,105}. Но негативните ефекти на пушењето се реперкуираат врз процентот на преживување и затоа пациентите треба целосно да се откажат од лошата навика и покрај тоа што во оваа студија не е потврдена хипотезата за ефектот на пушењето врз појавата на тешка форма на орален мукозитис^{104,105,106,107}.

Пропишаната доза до примарниот целен волумен била: >73 Gy во 12%, 68 Gy во 69%, 66 Gy во 8%, и 50 Gy во 9%. Дозата по фракција 2,2 Gy за групата со највисока доза и 2,0 Gy за другите групи во истражувањето на Ева Онјукка и сор. за појавата на различен степен на ксеростомија после радиотерапија поради малигни неоплазми на глава и врат¹⁰⁸. Па така, во нивната студија била земена предвид средната доза за ипсилатералните и контралатералните паротидни жлезди одделно, како и средната доза за двете жлезди заедно. Испитуваните варијабли кај сите пациенти биле: средните аплицирани дози на зрачење, локација на туморот, Т стадиум, N стадиум, статус на пушење, примена на хемотерапија, пол, возраст и др. Од 753 пациенти вклучени во анализата, нивните резултати покажуваат 366 (49%) пациенти со доцна ксеростомија од степен ≥ 2 и 40 (5,3%) со доцна ксеростомија од степен ≥ 3 . Просечното следење било шест месеци соодветно. Техниката на 3D конформална радиотерапија наспроти радиотерапија со модулиран интензитет, не ја сметале за влијателна променлива бидејќи секој параметар бил индиректно вклучен во резултатот, но секако ризикот од ксеростомија зависел од целната доза и унилатерално односно билатерално зрачење¹⁰⁸.

Спротивно на ова, во нашето истражување техниката на радиотерапија се смета за влијателна променлива, но секако и други параметри се вклучени за различен исход од третманот. Во нашето истражување ксеростомија беше присутна кај 100% пациенти во групата 3DCRT и кај 86,67% во групата VMAT. Утврдена беше сигнификантно поголема процентуална застапеност на слаб степен на постирадијациона ксеростомија во групата VMAT споредено со 3DCRT ($p=0,0001$). Gradus III - тежок степен на постирадијациона ксеростомија беше регистриран само во групата 3DCRT и тоа кај 13 (43,33%) пациенти, а истиот отсуствуваше во групата VMAT.

Појавата и степенот на ксеростомија се намалува со превенирањето односно штедењето на паротидните жлезди прку новите техники со модулирање на интензитетот, меѓутоа веројатен придонес за перзистентна ксеростомија може да биде оштетувањето на другите саливарните жлезди предизвикано од зрачење, како што се субмандибуларните жлезди, сублингвалните жлезди и малите саливарни жлезди во усната шуплина. Студиите покажуваат корелација помеѓу дозата која ја примаат субмандибуларните жлезди и појавата на густа и вискозна салива^{108,109,110}.



Влијанието врз степенот на ксеростомијата, од малите саливарни жлезди во усната шуплина и орофарингсот е тешко да се проучи поради нивната анатомска позиција и големина. Исто така, во серијата студии на Beetz и сор. се сугерира дека паротидната жлезда е главниот ризик за ксеростомија (иако се користи малку поинаква дефиниција за тоа во споредба со нивната студија), покажувајќи дека само дозата која ја примаат паротидните жлезди, меѓу различните саливарни жлезди, била најзначаен предиктор за ксеростомија кај пациентите после радиотерапија^{6,111}. Согласно на тоа и во нашето истражување беше утврдена сигнификантна асоцираност на дозата на зрачење и групата на која и припаѓаат испитаниците за Fisher Freeman Halton test: $p=0,0026$ - оваа сигнификантност се должеше на сигнификантната асоцираност на повисоките дози на радиотерапија во групата 3DCRT во однос на групата VMAT, така што слаб степен на ксеростомија асоцираше со групата на пациенти третирани со VMAT, додека тежок степен беше регистриран само во групата на 3DCRT. Анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација (Spearman Rank Order correlation) укажа на сигнификантна линеарна позитивна јака корелација помеѓу дозата на зрачење и степенот на постирадијациона ксеростомија ($R(56)=0,680$; $p=0,00001$) - со растењето на дозата на зрачење сигнификантно се зголемуваше и степенот на постирадијациона ксеростомија.

Ксеростомијата обично се проценува со директно мерење на степенот на проток на салива преку различни методи корисни за таа намена. Степенот на саливарниот проток обезбедуваат важни информации за функцијата на саливарните жлезди и може да се изведи од секоја голема саливарна жлезда или од мешовит примерок од орални течности, честопати наречен целокупна салива. Сепак, ксеростомијата всушност е субјективно чувство на доживување на пациентот, и не е идентична со хипосаливација, бидејќи исто така зависи од промените во квалитетот на саливата и со непроменета степен на проток на салива. Затоа пациентите може да се жалат на сува уста и покрај адекватната саливација²⁸. Во студијата на Onjukka E и сор. онколозите сметаа дека ксеростомијата од втор степен е помалку непријатна за пациентите од степенот трет и четврти степен. Меѓутоа, бидејќи ксеростомијата од степен ≥ 2 е сепак компликација и го отежнува нормалното функционирање за пациентите, важно е да се превенира и овој степен на ксеростомија, доколку е можно^{108,112}.

Во истражувањето на Teng F. и сор. во кое биле опфатени 175 пациенти третирани со радиотерапија со модулирање на интензитетот и хеликална томографија, најголем процент од пациентите имале малигна неоплазма со локализација назофаринкс 73.14%, хипофаринкс 11.43%, орофаринкс 2,86%, орална празнина 2.86% итн. Спротивно на ова во нашето истражување, пациентите кои беа третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија која е тип на радиотерапија со модулиран интензитет, во најголем процент и тоа 73,53% имаа малигна неоплазма со локализација на усни и орална празнина. Во истражувањето на Teng F. и сор. дозирањето било ограничено на максимално возможни најниски дози, со средна вредност која ги афектира големите саливарни жлезди и тоа билатерално за паротидните жлезди, контралатералната субмандибуларна жлезда, оралната празнина соодветно средни дози од: 29.50 Gy (од 11.19 Gy до 46.53 Gy), 31.03Gy (од 10.29Gy до 49.26Gy) и 31,53Gy (од 13.55Gy до 54.10Gy). Во ова истражување е забележана значајна интеракција помеѓу



стимулираниот проток на салива и средната доза на зрачење. Всушност резултатите укажуваат дека степенот на саливараен проток се намалува постепено со зголемување на дозата на зрачење. Па така графиконите од добиените резултати за стимулиран саливарен проток после еден до три месеци пострадиотерапија укажуваат на вредности од 0,4 до 0,5 ml/min, а резултатите за нестимулиран мешан саливарен проток од еден до три месеци после радиотерапија е 0.32 до 0,4 ml/min соодветно.

Резултатите од нашето истражување се согласни со резултатите на посочените автори, така што поголемите дози на зрачење асоцираа со техниката на тридимензионална конформална радиотерапија од една страна, а од друга страна во групата 3DCRT просечната вредност на нестимулирана саливарна секреција беше пониска споредено со истата во групата VMAT, со мин/мак 0,0/ 0,1 ml/min vs со мин/мак 0,1/ 0,4 ml/min. Утврдена беше сигнификантно повисока нестимулирана саливарна секреција кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,461$; $p=0,00001$). Исто така, утврдена беше сигнификантно повисока стимулирана саливарна секреција кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,276$; $p=0,00001$).

Teng F. и сор. во добиените наоди од ова истражување покажале дека дозата на зрачење, возраста и стадиумот на туморот се главните фактори за тоа дали и каков степен на ксеростомија ќе се појави постирадијационо. Ксеростомијата обично е поврзана и со возраста па така помала е веројатноста дека состојбата би била реверзибилна кај повозрасната популација. Кај млади пациенти на возраст ≤ 35 години (23.67%) ксеростомијата е вратена на речиси нормала во време од една година после радиотерапија¹¹³. Повисоките дози на зрачење може да предизвикаат иреверзибилно оштетување на саливарните жлезди, а симптомите од ксеростомија да станат поизразени и подолготрајни, а во некои случаи и трајни^{114,115}.

Lin и сор. докажале дека ксеростомијата и квалитетот на живот биле значително подобрени со новите техники на радиотерапија со модулиран интензитет и со штедење на паротидните жлезди преку евалуација на 36 пациенти следено после една година од радиотерапија преку параметри за ксеростомија и преку прашалник за квалитетот на животот¹¹⁶. Слично на овие резултати и со нашето истражување се докажува дека степенот на ксеростомија освен од дозата на радиотерапија зависи и од техниката на радиотерапија, па така *gradus III* односно тежок степен на ксеростомија беше регистриран само во групата на тридимензионална конформална радиотерапија, додека истиот отсутствуваше во групата на волуетриски модулирана зрачна терапија.

Tribius и сор. изјавиле дека штедењето на двете паротидни жлезди во споредба со една, лево или десно може да ја намали ксеростомијата без да влијае на процентот на преживување¹¹⁷.

Saarilahti и сор. заклучиле дека штедењето на субмандибуларните жлезди резултирало со значително намалување на ксеростомијата и саливарната хипофункција во споредба со пациенти кај кои била поштедена само една паротидна жлезда¹¹⁸.

Со голем број на истражувања се докажува дека радиотерапијата со модулирање на интензитетот и волуменот е поврзана со помала инциденца на тешка ксеростомија во



споредба со 3D конформалната радиотерапија²⁸. И овој заклучок од повеќе истражувања е во согласност со нашите резултати. Во некои студии типот на техника е избран како критериум за вклучување, бидејќи секоја корелација се очекува да биде индиректна преку вклучување на различни фактори како што е просечната доза која ја примаат паротидните жлезди^{28,108}.

Во истражувањето на Saarilahti K и сор. главна цел било да се испита функцијата на саливарните жлезди после радиотерапија со модулирање на интензитетот. Во истражувачкиот примерок биле вклучени пациенти со малигна неоплазма локализирана во орофаринкс или назофаринкс, односно малигном локализиран во непосредна близина на големите саливарни жлезди со цел да се поштедат од зрачење со високи дози била применета таа техника на радијација, а исто така со цел да се намали ризикот од постирадијациона ксеростомија. Саливарниот проток бил мерен и пред третманот како и шест и дванаесет месеци после завршувањето на радиотерапијата. Резултатите покажуваат дека просечната вредност на нестимулирана салива шест месеци по завршувањето на третманот била 0,04 mL/min, а 0,07 mL/min дванаесет месеци по радиотерапијата. Просечната вредност на стимулиран на проток на салива бил 0,33 mL/min и 0,45 mL, соодветно после шест и дванаесет месеци. Само 12% од пациентите развиле ксеростомија од трет степени и ниту еден од четврти степен за следење од 24 месеци. Додека во нашето истражување, во групата на пациенти третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија, немаше ниту еден пациент кој развил трет степен на ксеростомија. Ниту еден од пациентите не пројавил локорегионален рецидив на малигна неоплазма после третирањето со оваа техника на радиотерапија. Авторите заклучиле дека голем дел од функцијата на саливарните жлезди може да се одржи со овие техники без да се загрози третманот на локално напреднатите малигни неоплазми во орофаринксот или назофаринксот¹¹⁹.

Во една студија од Eisbruch A и сор., е заклучено дека кумулативните дози на паротидната жлезда помали од 26 Gy биле поврзани со значително зачувување на степенот на проток на салива¹²⁰, додека во друга студија не се идентификува прагот на дозата, а саливарниот проток по зрачење заклучиле дека е зависен и од кумулативната доза која ја прима паротидната жлезда и од зрачниот волумен¹²¹.

Се препорачува ограничување на кумулативната доза на 39 Gy или помалку. Радиосензитивноста на паротидната и субмандибуларната/сублингвалните жлезди на зрачењето се смета дека се слични^{122,123}.

Најголем број од наодите за степенот на саливарна хипофункција и ксеростомија се во согласност со извршените мерења за саливарниот проток, кои покажале генерално и силна корелација помеѓу просечната кумулативна доза која ја прима паротидната жлезда и степенот на ксеростомија¹²⁴. Овие наоди се во согласност со нашето истражување во кое преку мерење на протокот на нестимулирана и стимулирана саливарна секреција се докажа дека постои сигнификантна линеарна негативна умерена корелација помеѓу количина на нестимулирана саливарна секреција (mL/min) и дозата на зрачење ($R(60)=-0,521$; $p=0,00002$) – после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше сигнификантно пониска кај



пациентите третирани со повисока доза на зрачење, а исто така после ирадијациона терапија количината на нестимулирана саливарна секреција беше сигнификантно пониска кај пациентите третирани со повисока доза на зрачење.

Превенција, оценување и менаџирање на постирадијационите компликации е особено важно за да се намали негативното субјективно чувство на пациентите и да се намали акутната симптоматологија¹²⁵.

Фактори на ризик вклучени во развој на ORN се поголема доза на радијација, зголемен волумен и зголемена вкупна доза која ја афектира мандибулата, како и други фактори вклучително и големината на туморот, неговата близина со коска односно коскената инвазија, и потребата од коскена ресекција пред зрачењето^{126,127}.

Мажи на возраст од 55 години или повеќе со историја за употребата на тутун и алкохол се почесто засегнати од остеорадионекроза¹²⁷. Така што мандибулата е почесто зафатена од максилата. Додека во повеќето случаи ORN се развиваат во првите три години по завршувањето на радиотерапијата, сепак може се јави во секое време по RT^{128,129,130}.

Истражувањата укажуваат на променлива инциденца на ORN помеѓу 4 и 37% со намален ризик кај пациентите третирани со современи техники на RT¹²⁸. Кога современите техники на радиотерапија со модулирање на интензитетот станале достапни просечната инциденца на остеорадионекроза се намалила на пониско од 5%. Постарите пациенти претставуваат карактеристична група на пациенти за кои акутните и доцните несакани последици од RT може да бидат особено предизвикувачки. Зголемувањето на возраста е поврзано со зголемен ризик од тешка доцна токсичност, дисфагија, пневмонија и долготрајна потреба за хранење со цевка кое води кон неухранетост^{127,128}. Повеќето споредбени резултати од ретроспективни серии на научни истражувања добиле спротивставени заклучоци. Па така во една студија на пациенти од 1980 до 1995 година, оние на возраст од 65 години и постари имале повисок степен (трет или четврт) на мукозитис за време на зрачење од помладите пациенти, но немало разлика во доцните компликации, вклучително и тризмус, ксеростомија или дисфагија. Сепак, други истражувања имаат резултат дека не постои разлика во акутните орални компликации за постари и помлади пациенти кои се подложени на радиотерапија^{127,128,131,132,133}.

Наодите на Nutting С. и сор. во нивната контролирана рандомизирана студија за примената на радиотерапија со модулирање на интензитетот за оптимизирана дисфагија, сугерираат дека оптимизирањето ја подобрува функцијата на голтање забележано од пациентот во споредба со стандардниот IMRT. Групата за оптимизирана дисфагија била со примена на целен волумен во регијата на фарингеалните констриктори од 50 Gy, додека стандардната доза која ја примале другата група на пациенти била од 65 Gy. Според овие автори оптимизирањето на дозата треба да се смета за нов стандард на грижа за пациентите кои примаат радиотерапија за малигни неоплазми во фарингеалната регија^{134,135}.

Поголемиот дел од пациентите со карцином на главата и вратот (HNC) доживуваат дисфункција на вкусот (TD) за време или по радиотерапија. Сепак, поновите студии за



дисфункција на вкусот се ограничени, особено во ерата на радиотерапија со модулиран интензитет и VMAT^{136,137}.

Во кохортна студија на Chen WC и сор. повеќето пациенти дале податок за дисгеузија за време и 3 месеци по RT. Само неколку пациенти доживеале долгорочна дисгеузија. Повисоката доза на зрачење била поврзана со промената во вкусот кај пациенти со карцином на глава и врат кои примале радиотерапија со модулирање на интензитетот. Така што намалувањето на дозата влијаело на рано обновување на функцијата на вкусот по IMRT¹³⁸.

Нашите резултати кореспондираат со добиените резултати во студијата на Chen WC и сор. Така што со нашите резултати утврдивме сигнификантна линеарна позитивна слаба корелација помеѓу дозата на зрачење и постирадијациона дисгеузија ($R(60)=0,310$; $p=0,0157$) – со растењето на дозата на зрачење сигнификантно се зголемуваше и појавата на постирадијациона дисгеузија.

Ribeiro Ln и сор. своето испитувањето за саливарната функција кај пациенти после радиотерапија на глава и врат го извеле на истражувачки примерок со 90% од пациенти кои дале податок за пушење и конзумирање на алкохол. 35% од малигните неоплазми биле локализирани во орофаринкс, додека 30% во ларингс. Сите пациенти биле третирани со тридимензионална конформална радиотерапија, а вклучително и оперативен третман кај 48% од испитаниците. Во однос на компликациите, ксеростомија била застапена кај 74% и тоа 47,8% со gradus 1, дисфагија кај 70%, а орален мукозитис кај 57%. Средната вреднос на целокупниот саливарен волумен и тоа после повеќе од еден месец по завршениот третман било 0.30ml/min¹³⁹.

Споредено со податоците од нашето истражување, и покрај тоа што овде станува збор за примена на две техники на радиотерапија, а не само на 3DCRT како што е случај во споменатиот труд, ние утврдивме дека ксеростомијата беше застапена кај 93,33% од целиот истражувачки примерок, орален мукозитис кај 95%, а дисфагија кај 48,33%.

Литературата достапна за оваа проблематика нагласува дека појавата на хипосаливација е поврзана со неколку фактори, меѓу кои најважни како што е докажано се дозата на зрачење и волуменот на озрачено ткиво за време на третманот^{140,141}.

Кога станува збор за односот помеѓу дозата на зрачење и дисфункцијата односно хипофункцијата на саливарните жлезди, во истражувачкиот примерок на Ribeiro Ln и сор., сите пациенти биле изложени на доза која може иреверзибилно да ги оштети ткивата и органите, бидејќи дозите варирале помеѓу 63Gy и 70Gy. Литературата презентира докази дека оштетувањето на саливарните жлезди станува иреверзибилно по кумулативни дози поголеми од 50 Gy^{139,142,143}.

Хипосаливацијата индуцирана од радиотерапија е поврзана со секундарни и доцни компликации како што се дентален кариес, дисгеузија, дисфагија, орежната мастикација и говор односно дисфонија кои значително влијаат на квалитетот на животот на пациентите¹⁴². Овие компликации влијаат и на апетитот пациентите, што може да доведе до несоодветни нивоа на енергија и хранливи материи, предизвикувајќи неухранетост. Една студија докажала дека ксеростомијата е



најважниот фактор поврзан со губење на тежината кај пациентите по завршувањето на радиотерапијата^{143,144}.

Оваа неухранетост може да доведе и до прекин на лекувањето со нарушена прогноза, и негативно влијание поради лошиот квалитет на животот на овие пациенти^{139,145}.

Според студијата на Matthijs H. Valstar и соработниците биле евидентирани и демонстрирани првите сознанија за парни макроскопски серозни формации во постеролатералниот дел на главата, кои имаат карактеристики на саливарни жлезди притоа прикажувајќи го нивното клиничко значење при радиотерапијата кај карциноми на глава и врат¹⁴⁶. Врз основа на доминантната локација над *torus tubarius*, тие го добиле името „тубаријални жлезди“. Овие жлезди биле присутни како макроскопски структури на PSMA PET/CT кај сите 100 испитани поединци. Микроскопски, кај нив било забележано ткиво од саливарни жлезди, лоцирано билатерално во близина на тубаријалниот торус, со макроскопски видливи отвори на дренажните канали кон носниот сид. Високите дози на радиотерапија на ова подрачје предизвикале значителна клиничка токсичност. Овие наоди ја поддржуваат дефиницијата на тубаријалните жлезди како нов анатомски и функционален дел од системот на саливарни жлезди.

Системот на саливарни жлезди се состои од три главни парни жлезди и околу 1000 помали жлезди, распоредени по субмукозата на аеродигестивниот тракт. Неговите серозни, мукозни или мешани екзокрини ацинарни клетки произведуваат салива, која е неопходна за цвакање, голтање, варење, густативно чувство и одржување на орална хигиена. Субмукозата на евстахиевата туба содржи микроскопски серомукозни жлезди (тубарни или евстахиеви). Неодамна воведената молекуларна слика, позитронска емисиона томографија/компјутеризирана томографија (PET/CT) со радиоозначени лиганди за простатно специфичен мембрански антиген (PSMA PET/CT), може со висока сензитивност и специфичност да ги визуелизира овие саливарни жлезди. Изненадувачки, PSMA PET/CT прикажала и непозната билатерална структура во задниот дел на назофаринксот, со привлекување на лиганди слично на познатите поголеми саливарни жлезди, со што според сознанијата опишани во оваа студија, станува збор за структура која не соодветствува на претходни анатомски описи. Се претпоставува дека содржи голем број серомукозни ацинарни клетки, со физиолошка улога во подмачкувањето на назофаринксот/орофаринксот и голтањето. Ова може да има клиничко значење во онкологијата, бидејќи радиотерапијата со високи дози врз саливарните жлезди при третманот на карциноми на глава и врат или мозок е позната по предизвикување оштетувања (токсичност, на пр. интерстицијална фиброза, атрофија итн). Освен тоа, може да предизвика и губење на функцијата со последователна ксеростомија и дисфагија. Кај афектираните пациенти се појавуваат нарушувања во внесувањето храна, варењето, тешкотии со говорот и зголемен ризик за појава на кариес и инфекции во усната празнина, што значително влијае врз квалитетот на нивниот живот. Затоа, големите саливарни жлезди се сметаат за органи на ризик (OAR) и треба да се зачуваат доколку е можно. Идентификацијата на претходно незабележани жлезди структури во задниот дел на назофаринксот би можела да помогне да се објаснат и избегнат несаканите ефекти предизвикани од зрачењето.



Имено, оваа мултиперспективна студија била опсежно спроведена со цел да се потврди присуството на оваа новооткриена жлезда, нејзин ентитет и да се оценат нејзините анатомски и хистолошки карактеристики, како и нејзиното клиничко значење при радиотерапија. Врз основа на опишаните анатомски и хистолошки карактеристики и докажаната поврзаност меѓу високите дози на радиотерапија и токсичноста (ксеростомија и дисфагија), авторите претпоставуваат дека физиолошката функција на тубаријалните жлезди е навлажнување и подмачкување на носот и грлото. Иако ова објаснување на физиологијата треба да се потврди со дополнителни истражувања, сепак укажува на можноста за зачувување на оваа област при радиотерапија кај пациенти третирани поради карциноми на глава и врат (HNC), со цел да се избегне токсичноста и последователните компликации.

Конвенционалните методи за снимање (ултразвук, СТ, MRI) никогаш не овозможиле визуализација на оваа субмукозна структура и не ја интерпретирале како саливарна жлезда, иако можела да биде навестена при ретроспективна проценка на разни претходни функционални методи на снимање. Современото мултипараметрично снимање со магнетна резонанца може да се користи само за идентификација на ткивниот дел кој ја содржи жлездата, по анализа на информациите добиени од PSMA PET/СТ и хистологија. Комбинирано со 3D-анатомска реконструкција на хистолошки информации, ова овозможило да се утврди дека овие клетки всушност формираат карактеристични макроскопски жлездени локации. Со ова се поставувало прашањето дали тубаријалните жлезди треба да се третираат како посебни органи и дали треба да се сметаат за големи или мали саливарни жлезди. Сепак, се верува дека овие квалификациски системи можеби не се соодветни за објаснување и проценка на ова откритие. Прифатената дефиниција на орган е дека тој е составен од повеќе видови ткиво, има одредена форма и структура и извршува специфични задачи. Студијата на одредени ефектирани пациенти го потврдило присуството на дефинирана структура која содржи ацинарни и секреторни канали, како и врската меѓу ксеростомијата и дисфагијата со дозите на радиотерапија кај клиничката група, што укажувала на специфична функција која може да биде нарушена.

Во споредба со познатите големи саливарни жлезди, тубаријалните жлезди покажуваат најмногу сличности со субмандибуларните жлезди врз основа на доминантните мукозни ацинуси (негативни при обојување со амилаза), сличен PSMA лигандски внес и присуство на бројни секреторни канали. Може да се утврди дека, за разлика од поголемите саливарни жлезди, тубаријалните жлезди немаат капсула, но и субмандибуларните жлезди имаат дел што не е обложен, кој се состои од 8-30 помали мешани жлезди. Освен тоа, видот и фреквенцијата на тумори на саливарните жлезди се чини дека се слични со оние кај туморите на носот и фарингсот и субмандибуларните жлезди, со ретка појава на бенигни тумори и аденоидно-цистичен карцином како најчест малигнен тумор. Поради овие фактори, интерпретација на тубаријалните жлезди би можела да следи класификацијата која се применува за субмандибуларните жлезди, поставувајќи ги како четврт пар големи саливарни жлезди. Од друга страна, тубаријалните жлезди имаат многу сличности со палаталната групација на микроскопски жлезди, кои се мали саливарни жлезди. Според овој



пристап, тубаријалните жлезди не би требало да се класифицираат како посебни органи или како мали или големи саливарни жлезди, туку би било подобро да се толкуваат како макроскопски делови од составениот систем на саливарните жлезди.

Сите 100 последователни пациенти (99 мажи и 1 жена; просечна возраст 69,5 години, опсег 53-84 години) покажале јасно разграничена билатерална PSMA-позитивна област на PSMA PET/CT. Оваа област се протегала од черепот надолу по постеролатералниот сид на фаринксот, на страната на горниот констриктор на фаринксот (PCM-superior), со PSMA-позитивна маса која главно го покривала *torus tubarius*. Просечната краниокаудална должина на откриената област била 3,9 см (опсег 1,0-5,7 см), при што самите резултати покажале корелација со претходно наведена и анализирана квантитативна проценка^{146,147,148,149,150}.

Според клиничката симптоматологија, најчестата нуспојава при радиотерапија на главата и вратот е појава на ксеростомија, односно субјективно чувство на сувост во устата предизвикана од хипофункција на саливарните жлезди како резултат на намален проток на салива, при што истото доведува до постојана сувост во устата, непријатни сензации во усната шуплина, непријатност при зборување и со трајно негативно влијание врз квалитетот на животот. Генерално се претпоставува дека функцијата на саливата се обновува со текот на времето со видливо подобрување на субјективните симптоми на ксеростомија.

Имено, од неколку литературни прегледи и обработени студии се воочува дека IMRT третманот значително дава подобар ефект во намалување на умерена до тешка ксеростомија, одржувајќи ја дури и 8-10 години по третманот, а освен тоа има голема улога во зачувување на паротидната жлезда при изложување на висок степен на радијација во споредба со 3DCRT третманот.

Студијата на Tejpal Gupta и сор., покажала дека доцна ксеростомија од 3-ти степен (Gragus III) на сериозност, која значително влијае врз квалитетот на животот, не била забележана кај ниту еден пациент третиран со IMRT третманот, но била документирана кај пациенти третирани со 3DCRT. Овие резултати се идентични со резултатите во нашето истажување каде трет степен на ксеростомија беше регистриран само кај пациентите третирани со 3DCRT, а кај пациенти третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија иститот отсутствуваше. Освен тоа, овие автори согледале дека трајната долгорочна предност од IMRT третманот, е поради моделите на дистрибуција на дозата до саливарните жлезди. Вклучувајќи ги и помалите дози на зрачење на матичните клетки на паротидната саливарна жлезда со потенцијал да влијаат на оштетувањето и обновувањето на жлездите, доведувајќи до подобра регенеративна способност по третманот и постепено прогресивно опоравување на функциите на самите жлезди.

Во оваа студија, било извршено комбинирање на податоците од сите испитаници за квантитативна синтеза во мета-анализа покажувајќи дека употребата на IMRT е поврзана со значително намалување на релативниот ризик (RR) од акутна ксеростомија ≥ 2 степен (RR = 0,64, 95%CI = 0,49-0,84; $p = 0,001$) во споредба со 2D RT/3D CRT техника на третман. Дополнително, видливо намалување на ризикот од ксеростомија од 2-ри степен или потешка со IMRT било забележано на сите временски интервали (6



месеци, 1 година, 2 години и 3 години по третманот). Нивните резултати се во согласност со резултатите од нашето истажување каде утврдивме дека кај пациентите кои се третирани со тип на радиотерапија со модулиран интензитет конкретно волуметриски модулирана зрачна терапија имаме значително намалување на присутна ксеростомија во споредба со пациентите кои се третирани со тридимензионална конформална радиотерапија.

Освен тоа, во истажувањето на Tejpal Gupta и сор., воочено било дека употребата на IMRT е директно поврзана и со релативно намалување на ризикот од локорегионален рецидив со однос на ризик (HR) од 0,76 (95%CI: 0,57-1,01; $p = 0,06$) и релативно намалување на ризикот од смрт (HR = 0,70, 95%CI = 0,57-0,88; $p = 0,002$) во споредба со 2D RT/3D CRT, иако со мала статистичка значајност поради недоволниот број пациенти¹⁵¹.

Во согласност со тогашните насоки и препораки, како ограничување на дозата и волуменот за контралатералната паротидна жлезда била поставена просечната доза од 26Gy, што укажува на тоа дека оваа доза е многу повеќе од сегашните насоки за квантифицирање на ефектите на нормалните ткива во клиника (QUANTEC-Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic), кои препорачуваат просечната доза за една паротидна жлезда да се одржува под 20Gy за време на оптимизацијата, за да се намали ризикот од појава на умерена до тешка ксеростомија^{151,152}.

Во слично истражувањето направено од Harnekar SH и сор. било констатирано дека покрај ксеростомијата, кај IMRT во споредба со 3DCRT третман било присутно и значително намалување на ризикот од умерена до тешка поткожна фиброза. Иако ограничувањата на дистрибуција на дозата во подволумените на саливарните жлезди не биле значително применети насекаде, сепак намалувањето на дозите на поткожното ткиво со IMRT довеле до подобро долгорочно обновување на васкуларноста во дермалниот и субдермалниот слој¹⁵³.

Во претходните обработени студии главниот фокус бил да се оценат дозите на зрачење на забните структури предизвикани од 3DCRT и IMRT третманот, но не биле целосно оценети дозите на зрачење што ја примаат забните структури при VMAT третманот без ограничување на дозата на забите.

Во студијата на Walker и соработниците била анализирана врската помеѓу сериозноста на забните лезии кај 93 пациенти со HNC и дозата на зрачење што ја примиле забите. Резултатите покажале дека при доза на зрачење < 30 Gy оштетувањата на забите биле минимални. Кога дозата на зрачење достигнала 30 до 60 Gy, ризикот од оштетување на забите бил 2-3 пати поголем отколку кај незрачени заби. Дополнително, во споредба со забите кои не биле изложени на зрачење, кај забите со доза > 60 Gy постоела 10 пати поголема веројатност за оштетување. Според оваа студија, при радиотерапија на пациенти со тумори на глава и врат, треба да се осигура дека дозата на зрачење на забите е < 60 Gy, по можност < 30 Gy, за значително да се намали ризикот од дентални оштетувања. Затоа, во оваа студија главниот фокус лежи на подрачјата каде што забната структура била изложена на доза > 30 Gy, со што согледано било дека при две различни техники на радиотерапија, забите на пациентите со карцином на



назофарингсот биле изложени на поголеми дози на зрачење во споредба со забите на пациентите со карцином на назофарингсот и забите на пациентите со тумори на други локации. Просекот на максималните дози надминала 60 Gy. Со анализирање на податоците за дозите аплицирани врз заби од различни квадранти, констатирано било дека областа со високи дози се наоѓа во моларите, што е во согласност со студијата на Parahyba и соработниците¹⁵⁴, кои констатирале дека со највисоките дози на радијација биле изложени забите од постканинскиот сектор на долната вилица, при што истите сепак примиле помали дози од коските, каде што (највисока доза, $p < .001$; просечна доза, $p < .001$). Додека пак, Dmax ($p < .001$) и Dmean ($p < .001$) имале големо значење од локацијата на примарниот тумор. Вооедно, максиларните коски и забите на пациентите со назофарингеални тумори примиле повеќе зрачење отколку коските и забите на пациентите со орофарингеални тумори. Имено, од добиените резултати од оваа студија било воочено дека врз основа на проценитуалната застапеност од примената доза, била изработена карта на распределба на дозите, која би можела да овозможи предвидување на подрачјата што се најмногу погодени од зрачењето и да го олесни понатамошното превенирање со забни компликации по радиотерапијата^{154,155}.

Исто така, според истражувањето направено на испитаници во оваа студија било констатирано дека освен просечните максимални дози за фронталните заби на долната вилица при IMRT технологијата, кои изнесувале нешто помалку од 60 Gy, дозите на зрачење што ги примиле забите во постериорна регија на долната вилица кај пациентите со орален карцином при IMRT и VMAT технологиите, надминале 60 Gy. Притоа, било исто така согледано дека мандибуларните молари кај пациентите со орален карцином, кои се наоѓаат во непосредна близина на областа на усната шуплина и лимфните јазли и често се вклучени во зрачното поле, примиле доза на зрачење >60 Gy. Затоа, при изработка на планови за IMRT и VMAT, треба да се земат предвид ограничувањата на дозата во оваа област.

Дополнително, било констатирано дека дозата на зрачење што ја имаат пренесено и двете техники на зрачење на забите на горната и долната вилица кај пациентите со фарингеален карцином не надминала 60 Gy, но сепак ја надминала дозата од 30 Gy, бидејќи PTV (Planning target volume) кај пациентите со фарингеален карцином било релативно далеку од забите во споредба со другите три типа на пациенти со HNC. Покрај тоа, во споредба со другите локализации на тумори, може да се посвети повеќе енергија на заштита на други OAR (Organ at risk), како што се паротидните жлезди, што може да помогне во намалувањето на појавата на кариес поврзан со зрачењето.

Со тоа било заклучено дека, кога нивото Ib било вклучено во PTV, дозата на зрачење дистрибуирана на забите на долната вилица, особено на долновиличните молари, била значително поголема отколку кај PTV без ниво Ib, што е во согласност со студијата на Polce и соработниците, кои констатирале дека сите пациенти биле третирани со пропишани дози од 50-70 Gy во фракции од 1,66-2 Gy. Меѓу пациентите биле и оние кои примиле просечни дози > 50 Gy во предел на забите, долната вилица и горната вилица, а притоа биле со присуство на напреднати тумори во оралната празнина и изразена лимфаденопатија од степен 1b¹⁵⁵.



Mary P. Walker и соработниците, во нивното испитување кое било насочено кон Ib level, при PTV кај пациенти со HNC, биле констатирани и докажани дозиметриските разлики помеѓу плановите за VMAT со различен број лакови и плановите за IMRT со различен број зраци и агли на зрачење. Што се однесувало и поврзувало со можноста за заштита на OAR, при што овие студии едногласно покажале дека VMAT е еднаков или малку подобар од IMRT. Присутното истражување ја споредило распределбата на дозата во забните структури помеѓу IMRT и VMAT без ограничувања на забите. Резултатите не покажале очигледни разлики во распределбата на дозата во забните структури помеѓу плановите за IMRT и VMAT кај испитанци со најчести тумори на глава и врат. Но, сепак според нивното знаење посочиле на тоа дека не постои истражување што ја споредува разликата во распределбата на дозата во забните структури помеѓу овие две техники на радиотерапија под услов на ограничена дентална доза. Затоа, препорачале идните истражувања да се фокусираат на овој аспект со цел да се постигне подобра заштита на забните структури за време на радиотерапијата, притоа намалувајќи го ризикот од несакани ефекти. Што се однесува до ограничувањето на дозата за забите, потребно било во идни студии да се оценат предностите и недостатоците на двете техники на радиотерапија за заштита на забите. Според тоа, донеле заклучок дека без оглед на тоа дали е во прашање IMRT или VMAT план на третман, забните структури треба да се дефинираат како дел од OAR. Во исто време, треба да се обрне внимание на забните структури кои врз основа на специфичната локација на туморот, можат да бидат изложени на високи дози на зрачење, со цел дозата на зрачење на забните структури да се ограничи во прифатливи граници. Според студиите на други научници, дозата на зрачење што била користена во оваа студија била контролирана помеѓу 30 и 60 Gy, при што ефектот од истражувањето се покажал како добар. Дозата на зрачење што била користена во оваа студија може да служи како референтна доза за пациентите со орален карцином при клиничката радиотерапија¹⁵⁶.

Студијата на Arash A. и соработниците, доказала дека VMAT и cIMRT покажале одлична локална контрола (LC) кај локално напреднат HNSCC (Head and neck squamous cell carcinoma), и покрај високата стапка на коморбидитети. VMAT била поврзана со значително подобро целокупно преживување (OS) во споредба со cIMRT. Овие резултати ги надминале претходните податоци и укажале на тоа дека техниката на VMAT може да доведе до подобри исходи за пациентите. Сепак, за да се потврдат овие наоди, потребни биле поголеми рандомизирани контролирани истражувања и дозиметриски студии.

Ова истражување е едно од првите кое ги оценило резултатите од третманот на локално напреднат HNSCC (Head and neck squamous cell carcinoma) (стадиум III-IVB) во периодот од 2009 до 2019 година, споредувајќи ги техниките VMAT и cIMRT. Додека претходни студии го истражувале влијанието на cIMRT и VMAT за одредени локации на HNSCC, како што е орофаринксот, или ги разгледувале овие методи за сите стадиуми на HNSCC, ова истражување се фокусираше на локално напреднат HNSCC, кој бил поврзан со полоши исходи. Сепак, во нивната анализа тригодишната локална контрола (LC) и целокупното преживување (OS) биле 80% и 70%, додека



петгодишниот LC и OS биле 79,5% и 56,7%, што е во согласност со вредностите наведени во литературата за третман на локално напреднат HNSCC со IMRT.

Имено, истражувањето покажало дека начинот на третман значително имал големо влијание само на петгодишното OS (VMAT 63,4% наспроти cIMRT 43,8%, $p=0,0003$), но не и на петгодишниот LC (VMAT 81% наспроти cIMRT 74,5%, $p=0,21$). Меѓутоа било забележано дека и студијата на Smet со сор. споредиле и прикажале 78 случаи на cIMRT и 79 случаи на VMAT кај локално напреднат HNSCC, при што речиси сите пациенти биле во стадиум III-IV, и не успеале да најдат значајни разлики во тригодишното OS (70,8% наспроти 57,3%, $p=0,219$) или LC (84,9% наспроти 72,7%, $p=0,118$) помеѓу двете групи. Оваа разлика во OS може да биде припишана на истото (или дури и помало) бројно застапување на пациенти во групите cIMRT и VMAT во споредба со сегашнава студија, каде што 75% од пациентите беа третирани со VMAT. Покрај тоа, во горе наведената студија не биле забележани значајни разлики во акутната или доцната токсичност помеѓу двата начина на третман (освен ксеростомија), што би можело да укаже дека разликата во OS можеби е резултат на влијанието на други коморбидитети кај пациентите. Еден од факторите кој би можел да ја објасни оваа аномалија е значително повисоката стапка на пушење во групата со cIMRT во споредба со VMAT, 60,6% наспроти 30,3%, што ја зголемува веројатноста за развој на повеќе коморбидитети поврзани со пушењето во иднина, кои би можеле да влијаат на OS. Со тоа, доаѓаме до констатација дека можно е да се работи за статистичка грешка која не е идентификувана во други поголеми студии. За жал, не било практично да се формира фаза III мултицентрична рандомизирана контролирана студија која ќе ги споредува VMAT и cIMRT, бидејќи VMAT нуди очигледни предности како што се поголема удобност на пациентот поради пократкото време на дистрибуција (во просек три минути за VMAT во споредба со 10-15 минути за cIMRT). Доколку се планира такво испитување во иднина, Arash A. и сор. препорачале дека ретроспективна кохортна студија можела да биде единствениот и најдобар начин да се споредат овие два третмани за локално напреднат HNSCC¹⁵⁷.

Студијата на XiaoShen Wang и сор. прикажала докази за ефикасноста на VMAT во споредба со cIMRT и нејзиниот ефект врз целокупното преживување кај пациенти со локално напреднат HNSCC. Резултатите докажале дека VMAT може да ги подобри долгорочните резултати за преживување. Дополнително, идентификувале сложена врска помеѓу модалитетите на лекување, карактеристиките на пациентот и исходите од третманот, нагласувајќи ја важноста на индивидуализираното планирање на третманот. Имено, тие ги признале ограничувањата на ретроспективните анализи, како што се потенцијалната пристрасност за селекција и менувањето на протоколите за третман. Сепак, забележаниот тренд на подобро преживување со VMAT го поддржува неговото разгледување во идното клиничко одлучување. Оваа истражување и согледување придонело на сè поголемиот број докази за усовршување на техниките за радиотерапија и ја нагласила потребата од потенцијално истражување за да се зголеми ефикасноста на третманот за малигни неоплазми на главата и вратот¹⁵⁸.

Во студијата на Mondai и сор. биле обработени податоци со главна цел истата да ги евалуира и спореди тридимензионалната конформална радиотерапија (3DCRT) и



хеликалната томотерапија (НТ) преку анализа на резултатите од планирањето на третманот и одредување на најсоодветниот метод за намалување на несаканите ефекти. Со внимателно оценување на дозиметриските разлики помеѓу 3DCRT и НТ, ова истражување имало за цел да утврди која техника нуди подобро зачувување на здравите ткива и органите во ризик (OARs) додека сè уште дистрибуира ефективни дози на целните тумори.

Главната цел на оваа студија била да се дадат препораки засновани на докази за избор на оптималниот метод на радиотерапија за да се минимизираат несаканите ефекти, со цел да се подобри квалитетот на животот на пациентите за време на третманот и по третманот.

Резултатите покажале подобрувања во квалитетот на таргетот кај НТ во споредба со 3DCRT, вклучувајќи дозиметриска покриеност на таргет волумените, индекси на хомогеност и конформност, како и намалување на волуменот на различни точки. Томотерапијата исто така се покажала подобро од 3DCRT во заштитата на органите во ризик (OARs). Вкупно земено, со задоволителните добиени резултати, НТ техниката покажала значителен потенцијал за лекување на карциноми на глава и врат со вклучување на регионални лимфни јазли. Томотерапијата покажала значително подобрување во споредба со 3DCRT во однос на D2%, D50%, Dmean, V95%, CI (индекс на конформност) и HI (индекс на хомогеност) за PTV (планиран волумен на таргетот) и во однос на D2%, D98%, Dmean, V95%, CI и HI за PTV Nodal. Просечната доза примена од 98% од PTV (D98%) се зголемила кај НТ во споредба со 3DCRT. Од друга страна, повисоки дози биле применети на органите во ризик (OARs) кај 3DCRT во споредба со НТ.

Според добиените резултати, НТ (хеликална томотерапија) значително подобро се покажала од 3DCRT во однос на покриеноста на целниот волумен. Според индексот на конформност (CI), идеалната состојба била целосно покривање на PTV (планираниот волумен на таргетот) со пропишаната изодозна крива во планот за третман, при што вредноста на CI би била 1, со што се воочило дека колку повеќе вредностите на овој индекс се приближувале до 1, толку истиот бил повреден, притоа констатирајќи дека индексот на сообразност за методата НТ (хелична томотерапија) бил значително поблизок до вредноста 1. Причината за тоа бил големиот градиент на дозата околу целната област, без поставени ограничувања во однос на бројот на полиња за обработка, нерамномерниот интензитет на зрачење од различни насоки, користењето на ограничувања на доза-волумен при планирање на третманот, користењето на интерактивни компјутерски алгоритми за наоѓање на оптималното решение, како и користењето на параметри важни за контрола на процесот на оптимизација¹⁵⁹.

Студијата на Austin и сор. за оралниот мукозитис (ОМ) како чест и исцрпувачки несакан ефект кај пациенти со карцином на глава и врат кои примаат радиотерапија, наведува и претходни студии што ја истражувале поврзаноста помеѓу ОМ и клиничките исходи што биле спроведени во времето на тридимензионално конформално планирање на радиотерапија, притоа со ниско ниво на комбинирана хемотерапија. Тежината на ОМ била проценета врз основа на највисоката пријавена оценка на болка во устата и грлото (MTS) за време на радиотерапија, во согласност со



спроведената анкета која се користела неделно за време на IMRT. Линеарните мешани модели биле користени за споредба на просечните оценки MTS во групите врз основа на местото на болеста и режимот на хемотерапија. За утврдување на поврзаноста помеѓу тежината на ОМ и клиничките исходи биле спроведени фишерови точни тестови и еднострани тестови на анализа на варијанса.

Во кохортната студија на пациенти, спроведена од страна на Austin и сор., било воочено дека со HNC, 62,5% од пациентите развиле тежок ОМ. Поголемата тежина на ОМ била поврзана со поставување на цевка за исхрана, хоспитализација, употреба на опиоиди и губење на телесната тежина, при што се констатирало дека се потребни подобрувања во превенцијата и управувањето со ОМ, со што овие неповолни клинички исходи придонеле за полош квалитет на живот⁴⁹.

Со анализата на линеарниот мешан модел во студијата на Austin и сор. не било можно да се утврдат инфицирани места поврзани со повисок степен на ОМ. Ова е во согласност со друга студија која утврдила дека ОМ е сличен кај пациенти со тумори на фаринкс или усната шуплина во споредба со туморите на фаринкс или хипофаринксот⁴⁹. Во спротивно, други студии откриле дека места во орофаринксот, усната шуплина, назофаринксот и синусната шуплина се поврзани со ОМ. Меѓу овие места, орофаринксот и усната шуплина биле најчесто идентификувани. Кај примарните тумори во усната шуплина, веројатно е дека дозата на RT во усната шуплина е висока, додека кај пациенти со карцином во носниот предел, Orlandi и соработниците утврдиле дека просечната доза во усната шуплина е поврзана со траењето на ОМ⁵¹. Важно е да се напомене дека во горе наведената студија на Austin и сор. било утврдено дека билатералното избрано покривање на вратот е поврзано со поголема тежина на ОМ, при што истото било покажано во студија за орален карцином, каде што било докажано дека едностраната IMRT ја намалува акутната токсичност на лекувањето. Поради токсичните ефекти на лекувањето, хоспитализацијата на пациентите за време на RT поради HNC е чест феномен. Во оваа истражување била согледана сериозноста на ОМ и нејзината поврзаност со хоспитализацијата, при што за пациенти со тежок ОМ, веројатноста за хоспитализација била двојно поголема (13,9% против 25,0%). Чести причини за хоспитализација кај оваа популација биле дехидрација и висок интензитет на болка.

Други студии покажале сличен степен на хоспитализација, и тоа 23% до 24% и 6% до 16% на пациентите, во зависност од развојот на тешка форма на ОМ. Додека, во едно друго истражување се утврдило дека 37% од пациенти со HNC биле хоспитализирани, а 30% од хоспитализациите биле како резултат на присутните симптоми на ОМ. Нивното известување за просечната должина на престојот од 5 дена се совпаднала со констатацијата на Jain и сор. со просечна должина на престој од 4 дена.

Меѓу 576 примарни пациенти, средна годишна возраст на испитаниците била 62,5 (IQR, 56,3-69,1) години, од кои 451 пациенти (78,3%) биле мажи. Најчесто место на третман бил орофаринксот (268 [46,5%]), од кои повеќето пациенти истовремено примале хемотерапија (464 [80,6%]). До крајот на третманот, 360 пациенти (62,5%) развиле тежок ОМ, а 568 (98,6%) пациенти имале некаков степен на ОМ, при што со



помош на линерни мешани модели не биле откриени значајни разлики во ОМ меѓу местата на заболување HNC.

Во групите со највисока пријавена сериозност на ОМ, била забележана повисока стапка на измерени исходи (наведени според оценките MTS 0, 1, 2, 3 и 4): спроведени методи за исхрана (0%, 3,6% [2 од 56], 6,6% [10 од 152], 14,7% [40 од 272] и 21,6% [19 од 88]; $P = .001$), хоспитализација (12,5% [1 од 8], 10,7% [6 од 56], 15,1% [23 од 152], 23,9% [65 од 272] и 28,4% [25 од 88]; $P = .02$), употреба на опиати (0%, 19,6% [11 од 56], 42,8% [65 од 152], 61,4% [167 од 272] и 64,8% [57 од 88]; $P < .001$) и поголема загуба на телесна тежина (медијана, -0,7 [IQR, -1,7 до -0,4] кг; медијана, 3,9 [IQR, 1,1 до 6,1] кг; медијана, 5,0 [IQR, 2,2 до 7,7] кг; медијана, 4,7 [IQR, 2,1 до 7,7] кг; и медијана, 7,7 [IQR, 2,8 до 10,6] кг; $P < .001$).

Истражувањето направено од страна на Jain и сор. придонело да се согледа и обезбеди сигурна проценка на ефектот на последователна IMRT кај постари пациенти со локално напреднати малигни неоплазми на глава и врат. Резултатите покажале дека дефинитивната IMRT со стандард на фракционирање била ефикасна во постигнување на ефективна локална контрола и прифатлива токсичност. Интересно е што нивните резултати не покажале значајни разлики во клиничките исходи, инциденцата на токсичност и усогласеноста со IMRT во споредба со литературата.

Во студијата биле вклучени 1589 пациенти, од кои 185 биле постари од 70 години (11,6 %). Иако постарите пациенти биле помалку застапени, апсолутниот број на постари пациенти се сметал за доволен за спроведување на анализата. Во целина, толеранцијата на радиотерапијата кај постарите пациенти била значително пониска отколку кај помладите, додека пак разлики меѓу старосните групи во однос на локалната контрола и вкупното преживување не биле евидентирани. Со ова, авторите заклучиле дека возраста не е пречка за спроведување на радикална радиотерапија кај пациенти со карцином на глава и врат.

Трите најважни делови на IMRT биле одредување на целта, планирање на третманот и обезбедување на квалитет. Како резултат на тоа, се постигнувале поостри градиенти на апсорбирана доза. Оптималната IMRT барала поточно разграничување на туморот и нормалното ткиво отколку конвенционалната радиотерапија, при што оптимизацијата била клучна точка во планирањето на радиотерапијата. Во овој процес биле разгледувани можностите за пронаоѓање на оптимален модел на интензитет за посакуваниот резултат, кој е одреден со ограничувања на дозата и волуменот.

Сепак, постоела значителна хетерогеност меѓу радиотерапевтите во одредувањето и пропишувањето на целите. Предложени биле и напори за стандардизирање и поедноставување на процесот на IMRT за практиката на третман на глава и врат. Органите кои не биле вклучени како органи во ризик можеле да примат значително висока доза.

Исто така, процесот на планирање можел да се резимира во три точки: прво, посакуваниот резултат се одредува во однос на ограничувањата и целите за дозата и волуменот за органите во ризик и целниот волумен на планирање, со користење на систем на приоритети. Второ, се составувала целна функција со која се одредувала точноста на планот. А, трето кога ќе се пронајде оптималната мапа на флуенца, таа се



претворала во сегменти на полиња за испорака, во согласност со избраниот метод на испорака. При што како заклучок било донесено дека оваа студија била корисна за одредување на вистинскиот терапевтски пристап кај постари пациенти со локално напреднат карцином на глава и врат. Употребата на IMRT била безбедна и ефикасна. Сепак, резултатите добиени од истата требало да се разгледуваат со претпазливост поради малиот примерок, што ги прави резултатите помалку сигурни, додека пак хомогеноста на популацијата на пациенти, терапевтските стратегии и прецизните податоци претставувале предности на ова истражување. За постарите пациенти со локално напреднат карцином на глава и врат не постојат дефинирани насоки за препораки за третман, па затоа оваа студија дала значаен придонес и помош на радиолошките онколози при советување на постарите пациенти, како и при клиничкото одлучување¹⁶⁰.

За да се процени односот помеѓу инкременталните трошоци и ефикасноста од општествен аспект, бил формиран Марков модел кој вклучувал шест состојби врз основа на присутната ксеростомија и дисфагија. Во истражувањето направено од страна на Mehdi и сор. биле собрани податоци за трошоци и квалитетот на животот од 97 испитаници преку контролна листа и анкетен прашалник, означен како EuroQol-5Dimension. Сигурноста на резултатите била проверена со детерминистичка и веројатносна анализа на сензитивноста, при што сите анализи биле направени со софтверот Treeage.

Резултатите од оваа студија покажале дека трошоците и годините на живот прилагодени на квалитетот за тридимензионална конформална радиотерапија изнесувале значително помалку од трошоците и годините на живот прилагодени на радиотерапија со модуларен интензитет. Следствено на тоа, според инкременталниот сооднос на трошоци и ефикасност, тридимензионалната конформална радиотерапија имала многу поголема заштеда по година прилагодена на квалитетот на живот во споредба со интензивно модулираната радиотерапија. Овие резултати биле потврдени со анализата на сензитивноста. Притоа, овас студија покажала дека при третман на карцином на глава и врат, методот на тридимензионално конформално зрачење е поекономичен во споредба со радиотерапијата со модулација на интензитетот. Различни студии покажале дека употребата на IMRT е економски исплатлива метода за пациенти со карцином на глава и врат. Во студијата на Mehdi и сор. со испитување спроведено на пациенти по радикална терапија, било докажано дека IMRT е поефикасен и поевтин од 3DCRT во период од 20 години¹⁶¹.

Во последните 20 години начинот на радиотерапија за различни видови малигни неоплазми значително се променил, особено кај карциноми на глава и врат (HNSCC). Пациентите со HNSCC традиционално се третирале со тридимензионална конформна радиотерапија (3DCRT), при која се испорачувале сè поголеми дози на зрачење на подрачјата со поголем ризик преку последователни планови за терапија со зрачење на помали зрачни полиња, познато и како „пристап со намалување на полиња“. Овој пристап често резултирал со сериозни акутни и доцни токсични пост-ефекти кај пациентите, вклучувајќи мукозитис, дерматитис и ксеростомија. Со воведувањето на радиотерапијата со модулирана интензитет (IMRT), подобрената конформност на



високите дози довела до намалување на дозата за нормалните ткива, нудејќи можност за намалување на токсичноста од зрачењето, одржувајќи слично ниво на контрола.

Во истражувањето направено од Michael и Ralph, било заклучено дека кај пациентите третирани со која било техника, степенот на локална контрола, регионална контрола, преживување без напредување на болеста и вкупно преживување во рок од 2 години биле слични. Додека пак, пациентите третирани со IMRT+SIB имале пониска стапка на акутна токсичност во однос на мукозитис од степен 3 или повеќе (3D-CRT: 44,0 % наспроти IMRTseq: 36,7 % наспроти IMRT+SIB: 22,4 %; $P < .0001$), дерматитис (3D-CRT: 44,0 % наспроти IMRTseq: 20,0 % наспроти IMRT+SIB: 7,0 %; $P < .0001$) и стапка на поставување цевка за исхрана за време на радиотерапија (3D-CRT: 80,0 % наспроти IMRTseq: 50,8 % наспроти IMRT+SIB: 44,0 %; $P < .0001$) и доцна токсичност, мерена со користење на цевка за исхрана ($P < .0001$) и користење на трахеостома ($P < .0001$).

Во мултиваријантната анализа, IMRT+SIB во споредба со 3DCRT предвидува помалку случаи на мукозитис, дерматитис и употреба на хранлива цевка, а во споредба со IMRTseq, помалку случаи на дерматитис. Според тоа, било констатирано дека IMRT+SIB во споредба со IMRTseq и 3DCRT може да ја намали акутната и доцната токсичност, и покрај тоа што областите примаат поголеми фракционирани дози.

Иако била забележана помала акутна токсичност, измерена преку мукозитис и дерматитис, кај пациентите третирани со IMRT+SIB бил забележан поголем број на промени во дозите на истовремената хемотерапија. Меѓутоа, кога се земале во предвид други фактори, како што се истовремените хеморадијациски режими, вкупните дози на примарниот тумор и употребата на индукциска хемотерапија, IMRT+SIB не бил поврзан со поголем број на промени во дозите на хемотерапијата во споредба со самиот IMRTseq (HR 1,49; 95 % CI: 0,89-2,51; $P = .13$). Затоа, IMRT+SIB се сметало дека не влијае на модификациите на дозите на хемотерапијата, доцнењето во радиотерапевтскиот третман или скратувањето на времетраењето на радиотерапијата.

Во студијата изработена од Meng и сор. било согледано дека резултатите од мета-анализа покажале дека VMAT треба да биде подобар избор за третман на NPC, бидејќи пациентите третирани со VMAT имаат поголемо вкупно преживување, стапка на локорегионален надзор и преживување без метастази во споредба со 3DCRT¹⁶³.

Пред употребата на технологијата VMAT, 3DCRT успешно се користела за третман на NPC како стандардизирана техника. По примената на VMAT за третман на NPC, резултатите покажале дека VMAT може да ги подобри онколошките резултати. Споредби на резултатите помеѓу 3DCRT и VMAT сè уште претставуваат предмет на дискусија. Мооп и други ја споредиле ефикасноста на 3D CRT и VMAT кај пациенти со NPC, при што 390 и 497 пациенти биле третирани со 3DCRT односно VMAT. Резултатите покажале дека VMAT е поврзана со подобро локално преживување без напредување и вкупно преживување во споредба со 3DCRT при третман на NPC. VMAT била значително подобра во однос на вкупното преживување кај напреднати примарни тумори. Fang и други објавиле студија која ги проучувала резултатите од преживување на пациенти со NPC третирани со 3DCRT и VMAT¹⁶⁴.



VMAT, во споредба со 3DCRT, го зголемила вкупното преживување, стапката на локорегионален надзор и преживување без метастази, што покажува дека IMRT може попрецизно да ја достави дозата на зрачење во целните органи и да ја намали токсичноста за нормалните органи. Покрај тоа, употребата на технологијата IMRT и обуката на докторите за третман на NPC стануваат сè повеќе напредни и усовршени. Затоа, VMAT треба да биде подобра опција за третман на NPC во споредба со 3DCRT¹⁶³.

Според студијата на Wu и сор. IMRT се користи за третман на NPC веќе скоро 20 години, при што целта на нивната студија била да ја оцени 10-годишната стапка на преживување на пациенти со NPC кои примиле IMRT. Ретроспективно ги прегледале податоците за 614 пациенти со новооткриен NPC, кои биле третирани со IMRT помеѓу 2004 и 2008 година. Резултатите од преживувањето биле споредувани по стадиум на туморот. Десетгодишното преживување без локално повторување на болеста било 94,2 %, 92,5 % и 91,4 % за T1, T2 и T3 стадиумите, додека пак значително пониско за T4 (79,3 %). Покрај тоа, 10-годишните стапки на вкупно преживување биле 100 %, 87,1 %, 75,5 % и 55,6 % за стадиумите I, II, III и IV. Позните токсичности биле оценети кај 495 (80,6 %) пациенти, при што резултатите покажале дека повеќето оштетувања биле со степен I/II. Ксеростомијата и оштетувањето на слухот останале најмногу нарушувачки. Освен тоа, оваа студија покажала дека IMRT може да постигне задоволителни резултати во преживувањето на пациентите со NPC со прифатливи доцни токсичности. Неколку ограничувања на оваа мета-анализа може да бидат последица на различни видови пристрасности. Прво, мета-анализата се засновала на 1 RCT, 1 перспективна студија и 11 ретроспективни студии. Второ, бројот на анализирани пациенти бил значително помал. Трето, стадиумот на туморот кај пациентите, времетраењето на следењето и радиолошката доза биле неодредени. Меѓутоа, метаанализата на Meng и сор. покажала дека IMRT во споредба со 3DCRT ја зголемува вкупната стапка на преживување, стапката на локорегионален надзор и преживувањето без метастази. Затоа, за да се намали ризикот од пристрасност, потребно е да бидат спроведени повеќе големи, мултицентриски и рандомизирани контролирани истражувања.

IMRT во споредба со 3DCRT го подобрила квалитетот на животот во целост, спречувјќи потенцијални појави на метастази. Со кратко резиме, IMRT претставува подобра опција за третман на NPC, бидејќи пациентите кои биле истретирани со IMRT имале подобри онколошки резултати во споредба со 3DCRT третманот¹⁶⁵.

Студијата изработена од Liu, Wang и сор. имала за цел да ги спореди резултатите добиени од различен третман при радиотерапија на T-клеточен лимфом од назален тип (NNKTL) со стадиум I-II користејќи хеликална томотерапија (HT), волуметриски модулираната терапија (VMAT), радиотерапија со модулиран интензитет (IMRT) со фиксно поле и тридимензионална конформна радиотерапија (3DCRT).

Осум (8) пациенти со NNKTL стадиум I-II, кои биле лекувани со IMRT, биле повторно планирани за HT, VMAT и 3DCRT. Анализирани бил квалитетот на покриеност на целта, изложеноста на нормалното ткиво и ефикасноста на испораката на зрачењето. HT покажал значително подобрување во однос на D98 %, обемот на с. точка и индексот на хомогеност (HI) на планираниот целен волумен (PTV) во споредба со



IMRT. VMAT обезбедил најдобра хомогеност на дозата ($p = 0,000$) во PTV, додека HT покажала најдобра хомогеност на дозата меѓу четирите техники на радиотерапија ($p = 0,000$) во PTV. VMAT значително го скратила времето на третманот во споредба со HT и IMRT ($p = 0,010$; $0,000$). Просечната доза на левиот и десниот оптички нерв бил значително намален со IMRT во споредба со HT (19,86 %, $p = 0,000$; 21,40 %, $p = 0,002$) и VMAT (8,97 %, $p = 0,002$; 9,35 %, $p = 0,001$), додека максималната доза на левата леќа кај VMAT се зголемила во споредба со HT (36,25 %, $p = 0,043$) и IMRT (40,65 %, $p = 0,001$).

Неочекуваните резултати покажале дека и HT и VMAT може да постигнат повисоки конформни планови на третман за пациенти со NNKTL стадиум I-II и истовремено полошо ги заштитуваат загрозените органи (OAR) во споредба со IMRT. VMAT сепак имала најкратко време за изведба, додека IMRT обезбедила најмала доза за повеќето OAR. Резултатите претставуваат водич при изборот на соодветни технологии за зрачење за различни случаи.

HT- При оваа техника била искористена ширина на полето од 2,5 см, вредности на наклонот од 0,287, модулаторски фактор 3 и фина мрежа за пресметка на доза.

VMAT- При VMAT техника биле вклучени два копланарни л. од 360° со ротација на колиматорот за 45° и 315° и ротација на масата која била поставена на 0° . Плановите биле оптимизирани со максимална брзина на доза (DR) од 600 MUs/min.

IMRT (fixed)- При IMRT техника со фиксно поле биле вклучени 9 рамномерно распределени копланарни л. со следниве агли на портал: $200^\circ/240^\circ/280^\circ/320^\circ/0^\circ/40^\circ/80^\circ/120^\circ/160^\circ$. Поради леќите и оптичките нерви во близина на PTV, истите требало да го прилагодат аголот на колиматорот и позицијата на вилицата. За оптимизација на доставената доза биле користени фиксна DR од 300 MUs/min и динамична техника на достава.

3DCRT- При 3DCRT терхника вклучила три агли, еден преден и два билатерални, кои се добиваат на интерфејсот 0,5 cm под долниот раб на леќата.

Планот на третман кај пациенти со NNKTL без разлика на стадиумот на застапност е една од најсложените задачи поради интензитетот и комплицираноста на обликот на туморот и околните OARs, што резултира со време за изработка на планот. За планирање базирано на знаења, базирано на контурираната анатомија, распределбата на дозата на новите пациенти се проценува користејќи информации за дозата и анатомијата на пациентите испитаници.

Во оваа студија изработена од Liu, Wang и сор. резултатите покажале дека IMRT е специјализирана за заштита на OARs, додека HT и VMAT имаат предност во постигнување на подобар квалитет на целта, така што во процесот на автоматско планирање базирано на знаења, IMRT треба да се применува за заштита на OARs, додека HT и VMAT се користат за постигнување оптимален квалитет на целта. Понатаму, моделот базиран на шаблон автоматски ги оптимизира плановите за третман, користејќи поставки со приоритет и компромис на OARs, што е поврзано со локацијата и ограничувањата на дозата на PTV и OARs. За стадиум I-II на NNKTL, и HT и VMAT покажале мали подобрувања во квалитетот на целта во споредба со IMRT, која била многу подобра од 3DCRT. Сепак, HT поседува поголема можност да понуди



најголем V95%, додека VMAT се одликува со помалку MUs и пократко време на испорака, но со повисока доза на органите на ризик (OARs) отколку IMRT¹⁶⁶.

Студијата на Heleen B. и соработниците имала за цел индиректно да го истражи квалитетот на тековната делинија и испораката на RT преку анализа на обрасците на неуспех на третманот кај пациентите со карцином на глава и врат, притоа истражувајќи го интензивирањето на дозата и идентификацијата на високоризичните подволумени кои можат да го намалат ризикот од локорегионални појави. Резултатите од оваа студија можеле да служат како референтни податоци за споредба со идни студии, како што се испитувањата на ескалација на дозата или протонска терапија.

IMRT и VMAT, два напредни начина на високо-прецизна радиотерапија (RT), станале стандард на грижа во лечењето на карцином на глава и врат. Подобрувањата на RT техниките значително ја зголемиле сложеноста на дефиницијата на целниот волумен и точната испорака на третманот.

Оваа студија го потврдила преовладувачкиот неуспех на третманот во областите со висока доза на радиотерапија, што укажала дека рецидивите главно се предизвикани од резистентност на туморот. Наодите од истражувањето ја потврдиле потребата за фокусирање на интензитетот на дозата и идентификацијата на високоризичните подволумени. Притоа, ниту еден маргинален рецидив не бил забележан, што обезбедува уверување за точната дефиниција на целниот волумен и квалитетот на испораката на третманот.

Всушност, се констатирало дека особено големо внимание треба да се постави при генерализирањето на овие резултати, бидејќи искуството со попрецизни техники на радиотерапија претставува клучен предуслов за поволни резултати во третманот на пациенти со карциноми на глава и врат¹⁶⁷.

Радиотерапијата може да предизвика значителна имуносупресија и оштетување на здравите ткива. Лактоферинот има антиинфламаторни и имуностимулирачки својства што можат да помогнат во поддршка на имунолошкиот систем и потенцијално да го забрза процесот на заздравување. Некои студии сугерираат дека лактоферин може да има корист во поддршката на зајакнување на имунолошкиот систем и заштита од инфекции. Истражувања покажуваат дека лактоферин може да помогне во намалување на воспалението и да ја подобри општата здравствена состојба. Меѓутоа, овие студии не се специфични и поврзани со периодот после радиотерапија. Некои прелиминарни студии и клинички испитувања сугерираат дека лактоферин може да има заштитни ефекти на органите и да го подобри општото здравје на пациентите со канцер. Но, потребни се дополнителни студии за да се потврди конкретната корист од лактоферин по радиотерапија. Иако постојат некои позитивни аспекти на лактоферин во контекст на поддршка на имунолошкиот систем и заштита на ткивата, не постојат силни и конкретни научни докази што потврдуваат неговиот директен позитивен ефект по радиотерапија во пределот на глава и врат. Лактоферинот е протеин присутен во слива и игра важна улога во имуниот систем, антимикробната одбрана и регулацијата на воспалението. Неговото ниво во сливата може да биде индикативно за здравствената состојба и можните воспалителни реакции^{10, 168, 169,170,171,172}.



Нема конкретни студии кои директно се фокусираат на нивото на лактоферин пред и после радиотерапија. Сепак, познато е дека радиотерапијата може да влијае на имунолошкиот систем и на различни протеини во телото, вклучувајќи лактоферин. Нивото на лактоферин може да варира во зависност од состојбата на имунолошкиот систем, воспалението или оштетување, така што лактоферин може да се зголеми како одговор на воспалението^{173,174}.

Анализата на саливарниот состав кај болести или терапевтски интервенции кои предизвикуваат воспаление или оштетување на саливарните жлезди од најразлични причини, многу често покажуваат изменети и зголемени концентрации на електролити и зголемено присуство на имунолошки протеини, особено лактоферин^{169,175}.

Во истражувањето на Almstahl A и сор. кое се однесува на хипосаливација од различно потекло, просечната вредност на нестимулирана секреција во сите групи со хипосаливација била $\leq 0,04$ ml/min, а кај контролната група $0,33$ ml/min. Просечната стимулирана секреција во групата со терапија со зрачење била $0,39 \pm 0,41$ ml/min. Во однос на квалитативниот состав на саливата и концентрацијата на протеини најизразена разлика помеѓу групите била таа во концентрацијата на лактоферин ($P=0,0001$). Концентрацијата на лактоферин изнесувала околу 24 пати повисока во групата на терапија со зрачење (RT) во споредба со останатите групи. Само еден субјект во групата RT покажала концентрација на лактоферин споредлива со контролната група, но тој испитаник имал стимулирана секреција во нормални граници, $1,2$ ml/min.

Споредено со нивните резултати, слично во резултатите од нашето истражување просечната вредност на нестимулирана саливарна секреција со исплукување (ml/min) во целиот примерок на пациенти во испитуваната група изнесуваше $0,11 \pm 0,08$ ml/min, а просечната вредност на стимулирана саливарна секреција (ml/min) во целиот примерок на пациенти во испитуваната група на пациенти третирани со радиотерапија изнесуваше $0,41 \pm 0,20$ ml/min. Во однос на концентрацијата на лактоферин анализите со Mann-Whitney U Test укажаа на сигнификантно повисока вредност на лактоферин во испитуваните групи кои ги содржеа пациенти третирани со RT во споредба со контролната група на здрави пациенти кои имаа значително пониски вредности.

Во едно истражување групата RT, со највисока концентрација на лактоферин, имала најнизок просечен број на *F. nucleatum* и претставувала единствената група во која просечниот број на *P. intermedia*/*P. nigrescens* бил еднаков на нула со што се докажува антимикуробното дејство на лактоферинот¹⁷⁶.

Kontinen YT и сор. откриле слично зголемување на концентрацијата на лактоферин кај нестимулираната целокупната салива¹⁷⁷. Зголемување на концентрацијата на лактоферин во салива од паротидната жлезда е докажано и од Jezequel и сор¹⁷⁸.

Сепак има спротивставени резултати кога станува збор за корелација да помеѓу концентрацијата на лактоферин во стимулирана паротидната салива и степенот на воспаление во саливарните жлезди. Разградувањето на лактоферин ја намалува



неговата антимикуробна функција. Бидејќи конфигурацијата на молекулата на лактоферин е важна за неговата антимикуробна концентрација, лактоферинот во различните студии е дополнително анализиран во однос на неговата структура¹⁷⁹. Лактоферинот е мултифункционален гликопротеин со значајна улога во одбранбениот механизам на телото, вклучувајќи ги неговите антимикуробни, антивирусни, антиинфламаторни и антиканцерогени активности. Како железо-врзувачки гликопротеин, лактоферин е присутен во разни телесни течности, вклучувајќи ја и саливата.

Антибактериските својства на лактоферин се добро документирани, што придонесува за неговата улога во модулирањето на воспалителните одговори. Од друга страна, ниските нивоа на лактоферин се поврзани со состојби како сувост во устата односно ксеростомија. Дополнително, покачените концентрации на лактоферин во саливата се поврзани со зголемена длабочина на џебовите кај пациенти со пародонтална болест, што сугерира дека лактоферин може да игра улога во прогресијата на болеста.

Карциномите на глава и врат (HNC) како група на малигни тумори кои се јавуваат во региони како што се усната празнина, синусите и ларинксот. Платоцелуларниот карцином е најчесто дијагностицираниот тип на HNC, со висока преваленца на глобално ниво. Клучни ризик фактори за HNC се употребата на тутун, консумацијата на алкохол и инфекцијата со хуманиот папиломавирус (HPV). Третманот обично вклучува хирургија, радиотерапија и системска терапија. Сепак, радиотерапијата може да предизвика неколку несакани ефекти, вклучувајќи мукозитис, ксеростомија, губење на вкусот и дентален кариес.

Во студијата на Mutlu и соработниците, било констатирано дека нивото на лактоферин значително било намалено после третманот со радиотерапија, при што зголеменото време на радиотерапијата не било значајно во евидентираните промени. Еден од честите несакани ефекти на радиотерапијата кои се појавиле било воспаление на оралната мукоза, што се јавила кај 80% од пациентите. Последните истражувања покажувале дека појавата и тежината на оралниот мукозит биле поврзани со зголемениот сооднос меѓу неутрофилите и леукоцитите, што може да го објасни зголемувањето на нивото на калпротектин и лактоферин, кои главно потекнуваат од неутрофилите за време на радиотерапијата. Исто така, било констатирано дека бројот на миелоидни клетки во озрачени тумори бил значително зголемен.

Важно сознание од самата студија било дека лактоферинот кој е познат по својот радиопротективен ефект има значителна улога во потенцијално спречување на ефектите од зрачењето врз саливарните жлезди. Меѓутоа, важно да се напомене е дека калпротектинот и лактоферинот во саливарните течности, како два познати неутрофилни маркери на воспаление, значително биле зголемени во оралната празнина за време на радиотерапијата кај пациенти со карцином на глава и врат, а по третманот имале тенденција да се вратат на почетните вредности.

Во ова истражување биле вклучени 20 пациенти, испитаници со примарни тумори во пределот на главата и вратот. Демографските податоци на пациентите покажале дека тие се со просечната возраст од $55,85 \pm 15,01$ години. Притоа, шеснаесет пациенти



(80%) од нив биле мажи. Девет пациенти (45%) биле системски здрави, пет пациенти (25%) имале дијабетес тип 2, четири пациенти (20 %) имале присутно кардиоваскуларно заболување, три пациенти (15 %) хипотиреоза и три пациенти (15%) хронична опструктивна белодробна болест (ХОББ). Сите учесници во студијата пушеле повеќе од пет години и повеќе од 10 цигари на ден. Примарните типови на тумори биле следниве: седум (35%) орофарингеален карцином, седум (35%) назофарингеален карцином, четири (20%) ларингеален карцином и два (10%) паротиден карцином. Кај девет пациенти (45%) била применета дополнителна хемотерапија. Просечната вкупна доза на радиотерапија користена кај овие испитаници била $6513,55 \pm 540,56$ (cGy).

Притоа, за време на истражувањето било воочено дека концентрацијата на лактоферин за време на радиотерапија немала значителни промени, но за разлика од времето после завршување на самиот третман било констатирано значително намалување на присутниот лактоферин.

Спротивно на тоа, во нашето истражување после завршениот третман со радиотерапија имаше зголемување на концентрацијата на саливарниот лактоферин кај двете испитувани групи на различен тип на техника на радиотерапија, споредено со контролната група на здрави пациенти кои имаа пониски вредности.

Главната предност на нивната студија била нејзината лонгитудинална поставеност на дизајн, кој овозможил да се проследи нивото на лактоферин пред, за време и по радиотерапијата. Оваа студија била фокусирана на промените во усната шуплина, па затоа ефектите на радиотерапијата врз системските нивоа на лактоферин не биле утврдени. Состојбата на пародонтот исто така не била одредена за време на радиотерапијата или по неа. Врз основа на добиените резултати, нивото на лактоферин значително се редуцирал по третманот, додека неговото зголемувањето за време на радиотерапијата не било статистички значајно. Имено, чест несакан ефект на радиотерапијата претставува воспаление на усната слuzница, што се јавува кај 80% од пациентите, при што во последните истражувања било воочено дека зачестеноста и тежината на оралниот мукозитис биле поврзани со зголемениот сооднос на неутрофили и леукоцити, што може да го објасни зголемувањето на нивото на лактоферин за време на радиотерапијата, кое потекнува претежно од неутрофилите. Дополнително, било прикажано дека бројот на миелоидни клетки бил зголемен во озрачени тумори⁴⁴.

Во истражувањето направено од страна на Manabi и соработниците, биле детално анализирани заштитните механизми на лактоферин при радиотерапија која ги афектира саливарните жлезди.

Заштитните механизми на лактоферин биле изведени преку неколку патишта:

1. Антиинфламаторно дејство: Лактоферинот може да ја намали инфламацијата во зрачените ткива со инхибирање на продукцијата на про-инфламаторни цитокини и со модулирање на имунолошкиот одговор. Ова помага да се минимизира оштетувањето на ткивото предизвикано од зрачењето.
2. Антиоксидантно дејство: Лактоферинот делува како антиоксидант со чистење на слободните радикали генерирани за време на терапијата со зрачење. Ова го



намалува оксидативниот стрес, кој е главен придонесувач за оштетувањето на ткивото предизвикано од зрачење.

3. Радиопротективни ефекти: Лактоферинот има радиопротективни својства кои можат да ги заштитат клетките на саливарните жлезди од зрачење предизвикано од апоптоза (клеточна смрт). Тој помага во одржувањето на интегритетот на жлезденото ткиво за време и по третманот со зрачење.
4. Поддршка за регенерација на ткивата: Со промовирање на клеточната пролиферација и обновување на ткивото, лактоферинот помага во опоравувањето на оштетените саливарни жлезди. Тој го поддржува процесот на заздравување и може да помогне во обновување на функцијата на жлездата по зрачењето.

Овие заштитни механизми го прават лактоферинот потенцијален терапевтски агент за ублажување на негативните ефекти од радиотерапијата врз саливарните жлезди, како што е ксеростомијата.

Постојат бројни интерклеточни сигнали кои се активираат од рецепторите за цитокини и фактори на раст, кои притоа учествуваат во морфогенезата на разгранувањето на субмандибуларните жлезди. Во оваа студија била истражена и детално анализирана улогата на сигналите предизвикани од лактоферин, за кој е познато дека предизвикува интерклеточна сигнализација преку LRP1. Вклученоста на сигнализацијата поврзана со лактоферин не била документирана во процесот на морфогенеза на разгранувањето на феталните субмандибуларни жлезди.

Во оваа студија било констатирано дека лактоферинот предизвикува морфогенеза на разгранувањето на субмандибуларните жлезди, што е проследено со клеточна пролиферација, користејќи *ex vivo* органска култура. Дополнително, ERK1/2 и АКТ сигналните патишта се вклучени во процесот на разгранување на субмандибуларните жлезди предизвикан од лактоферин. Студиите со хемиски инхибитори покажале дека сигнализацијата преку ERK1/2 е главно поврзана со формирање на крајни фази пред раст на клетки, додека сигнализацијата преку АКТ влијае на процесот на раст на клетките. Овие два сигнални патишта, предизвикани од лактоферин, се важни за морфогенезата на разгранувањето на субмандибуларните жлезди.

Интензивното разгранување на морфогенезата на субмандибуларните жлезди по единечна доза на лактоферин трае најмалку 48 часа, но немало никаков успех во детекција на фосфорилација на ERK1/2 и АКТ по 24 и 48 часа. Во оваа студија, единечната доза на лактоферин била доволна за да влијае на морфогенезата на разгранувањето на субмандибуларните жлезди без потреба од повторна доза и континуирана фосфорилација на ERK1/2 и АКТ. Доколку би се оценувала повторна доза на лактоферин, овие фосфорилации би можеле да се детектираат во 24 и 48 часа^{10,36}.

Во студијата на TM Richards и соработниците биле оценети промените во функцијата на саливарните жлезди предизвикани од радиотерапијата. Афектирањето на паротидните жлезди било поврзано со рано намалување на нестимулираната и стимулираната салива, како и со рани и некои трајни промени во составот на саливата



од паротидните жлезди. Статистички значајни должински промени во параметрите на саливата од паротидните жлезди биле забележани во раните фази, во стимулираните примероци од саливата, вклучувајќи намалени концентрации на Ca^{2+} , Mg^{2+} и фосфати, намалена брзина на излучување на вкупните протеини и Ca^{2+} , и зголемени концентрации на лактоферин и бета-2 микроглобулин. На повеќе од 12 месеци по третманот, биле забележани зголемена концентрација на лактоферин и намалување на концентрациите на Mg^{2+} и фосфати. Исто така, било забележано и намалување на концентрацијата на калиум (K^+). Намалениот број на значајни разлики по повеќе од 12 месеци укажува на добро обновување на функцијата на саливарните жлезди во однос на количината и квалитетот на саливата. Во нашето истражување исто така беа утврдени пониски вредности на K^+ и во двете испитувани групи после завршена радиотерапија споредено со контролната група на испитаници.

Овие забележани промени може да бидат клинички значајни, особено ако се земе предвид функцијата на секој од анализираните параметри. Нарушената функција на ацинарните клетки била евидентна на 3-6 месеци, како во стимулираните, така и во нестимулираните услови, што укажувало на значително намалување на излучувањето на овие клетки. Зголемените концентрации на лактоферин, бета-2 микроглобулин и намалувањето на вкупните протеини и Ca^{2+} во стимулираната салива може делумно да се објаснат со намалениот волумен на течноста, што резултира со зголемена концентрација на овие растворени материи.

Зголемената стапка на излучување на лактоферин, која вклучува брзина на проток, укажува на зголемено присуство на ова специфично протеинско соединение. Дополнителното размислување е насочено кон имуниот одговор, кој е поврзан со улогата на органските растворувачи во саливата, особено секреторниот IgA (sIgA), LF и бета-2 микроглобулин. Воспалението на оралната мукоза, воспалителните процеси, туморска некроза и воспаление на грлото се чести последици од RT кај карцином на глава и врат.

Зголеменото излучување на молекули на имунолошкиот одговор може да се јави како одговор на локална клеточна повреда во паротидната жлезда или можеби поврзана со оштетување на оралната мукоза. Тоа може да биде причина за зголеменото излучување на лактоферин во раните стимулирани примероци. Понатаму, бидејќи не е забележана значајна промена во стапката на излучување на sIgA, тоа укажувало на релативно зголемено регулирање на овој протеин, бидејќи концентрацијата на вкупните протеини и стапката на излучување се намалиле, што ја потврдува оваа хипотеза. Доказите за функционирањето на каналните клетки во саливата поврзани со Na^+ во оваа студија останале непроменети и покрај намалениот проток на салива, што укажува на нарушување на функцијата. Фосфатот бил единствениот аналит кој трајно се намалил во двата временски периоди и во двата услови на стимулација, но механизмот на негово излучување и пренос во салива останува нејасен³⁶.

Намалената стапка на излучување на вкупни протеини, калциум (Ca^{2+}) и фосфати има потенцијални клинички последици, бидејќи може да ја зголеми подложноста на пациентите на кариес. Според Jensdottir и соработниците, кај пациенти со карциноми на глава и врат кои примале кисели бонбони со додаден Ca^{2+} или без него по



радиотерапија, се зголемил протокот на салива во целата уста (WMS)¹⁸⁰. За бонбоните со додаден Ca^{2+} , саливата имала значително помал ерозивен потенцијал во ин витро моделот.

Меѓутоа, во студијата на Bardow и сор. преку ин виво студија покажале дека високите нестимулирани концентрации на фосфати, вкупни протеини и амилаза во WMS обезбедуваат заштита од кариес¹⁸¹. Додека, Garcia-Godoy и сор. констатирале дека Ca^{2+} , фосфати и флуориди, кои се добиваат од саливата и се депонираат во забниот биофилм, се потребни за ефективна реминерализација и одржување на интегритетот на површината на емајлот¹⁸².

Со погоре анализираните студии може да се заклучи дека истите ја потврдуваат хипотезата дека пониските нивоа на Ca^{2+} , вкупни протеини и фосфати се поврзани со поголема подложност на кариес по радиотерапија за HNC. Притоа, податоците добиени со овие истражувања укажуваат дека, за оптимална превенција на забниот кариес, потребна е долгорочна нега на усната шуплина, како што е испирање на уста со додадени Ca^{2+} , фосфати и флуориди, и покрај обновувањето на протокот на саливата од паротидната жлезда.

Претставените податоци всушност ја даваат првата проценка на промените во излучувањето од поединечни саливарни жлезди и саливата, собрани по интензивно модулирана радиотерапија (IMRT), во нестимулирани услови. Тие обезбедуваат најобемно покривање на аналитите за составот на саливата меѓу сите објавени студии. Раното намалување на протокот на салива од паротидната жлезда во однос на почетната вредност (100%); нестимулирана (30%) и стимулирана (44,4%) со закрепнување по повеќе од 12 месеци, нестимулирана (87%) и стимулирана (65,3%) биле слични на оние забележани во две неодамнешни проспективни студии од фаза III¹⁸³.

Во студијата на TM Richards и сор. биле анализирани и испитани дваесет и шест пациенти, вклучени во пет проспективни истражувања од фаза 2 или 3, кои ја оценувале токсичноста и ефикасноста на IMRT во зависност од локацијата на карциномот на глава и врат, притоа поднеле податоци за долгорочната продукција на салива од паротидната жлезда, а освен тоа била оценета и можната поврзаност меѓу саливата од паротидната жлезда и сериозноста на ксеростомијата по IMRT.

На 3-6 месеци, пациентите со тежок степен на ксеростомија според RTOG скалата покажале значително помало обновување на нивото на нестимулираното излучување на тоталните протеини. Покрај тоа, брзината на протокот и брзината на излучување на Ca^{2+} (нестимулирано) покажале нумеричко намалување на обновувањето кај пациентите со тежок степен ксеростомија во споредба со оние со благ степен на ксеростомија. Врската меѓу овие три параметри и фреквенцијата на тежок степен на ксеростомијата не била очигледна и забележителна во стимулирани услови.

Намалувањето на излучувањето на Ca^{2+} во последователните примероци и помалото обновување на нивото на Ca^{2+} кај пациентите со тешка ксеростомија претставуваат интересни наоди. Претходно било докажано дека Ca^{2+} е вклучен во функцијата на муцинот на површината на оралната мукоза, што укажувало на тоа дека



Ca^{2+} може да игра клучна улога во заштитата не само од ксеростомија, туку и во превенцијата на забен кариес.

Во друга студија на TM Richards и сор. поднеле податоци за долгорочната продукција на салива од паротидната жлезда. Проспективно се собирале степенот на проток на салива, како и субјективните и објективните мерки за ксеростомија. Саливата била тестирана за присуство на неоргански и органски компоненти. Освен тоа, биле направени и статистички споредби на должинските промени во анализите, а освен тоа извршена била и анализа на поврзаноста помеѓу резултати за ксеростомија и анализите во саливата, со што било воочено постоење на сто четириесет и два примероци анализа на салива од паротидната жлезда на 26 пациенти. Во периодот од 3 до 6 месеци по IMRT, кај стимулираната и нестимулираната салива значително се намалила брзината на саливарниот проток, брзината на секреција на вкупните протеини, концентрацијата на фосфати, притоа се зголемила концентрацијата на лактоферин. Само стимулираната салива покажала зголемена брзина на секреција на лактоферин и концентрација на бета-2-микроглобулин, како и намалена концентрација на калциум (Ca^{2+}) и магнезиум (Mg^{2+}), како и брзина на секреција на Ca^{2+} . По повеќе од 12 месеци, во стимулирани и нестимулирани услови, се одржала зголемената концентрација на лактоферин и намалената концентрација на Mg^{2+} и фосфати, додека кај стимулираната салива се редуцирала концентрацијата на калиум (K^{+}) и Mg^{2+} .

Имено, било констатирано дека помалку значајните разлики во анализите на саливата од паротидната жлезда повеќе од 12 месеци по IMRT укажувале на добро функционално закрепнување. Преостанатата ксеростомија по IMRT се препоставувало дека дополнително ќе се намали само ако, покрај PG, се земат предвид и заштитата на потструктурите на PG или на другите ткива на саливарните жлезди³⁶.

Саливарниот проток, pH вредноста, активноста на амилазата, вкупниот натриум и калиум биле анализирани во студијата на Chitra S и сор. Зголемена pH вредност и калиум, а намален проток на салива, активност на амилаза и натриум биле забележани 6 недели по третманот со зрачење. Значително подобрување на тие параметри било забележано при суплементација на алфа-токоферол кај пациенти кои примаат радиотерапија¹⁸⁴.

Студијата на Xinmiao Lan и сор. имала за цел да спроведе комплетна анализа на електролитите во саливата и квалитетот на живот поврзан со ксеростомија кај пациенти со назофарингеален карцином по радиотерапија со модулиран интензитет. Назофарингеалниот карцином (NPC) е карцином кој често бара радиотерапија со модулиран интензитет (IMRT) како форма на третман. Една од најчестите последици и на IMRT е ксеростомијата, која значително влијае на квалитетот на животот на пациентите. Во оваа анализа се истражувале промените во составот на електролитите во саливата и нивната поврзаност со ксеростомијата и квалитетот на живот по IMRT³⁴.

1. Електролити во салива - Кај пациентите кои биле подложени на IMRT често се забележуваат промени во нивото на електролитите во саливата, што влијае на функционалноста на саливарните жлезди. Обично се намалува саливарниот проток, што предизвикува промени на концентрација на одредени електролити како што се калиум (K^{+}), калциум (Ca^{2+}), магнезиум (Mg^{2+}), натриум (Na^{+}) и фосфати. Овие



промени може да се должат на оштетување на саливарните жлезди поради зрачењето, што предизвикува нарушувања во излучувањето на саливата и рамнотежата на електролитите.

2. *Ксеростомија и влијание врз квалитетот на животот* - Пациентите често пријавуваат сувост во устата, тешкотии при говорот, цвакањето и голтањето, што влијае на секојдневните активности и го намалува квалитетот на животот. Студиите покажале дека намалувањето на концентрацијата на одредени електролити, како што се Ca^{2+} и фосфати, може да биде поврзано со поголема веројатност за развој на ксеростомија.

3. *Врска меѓу електролитите и ксеростомијата* - Анализата на примероците од салива по IMRT покажала дека пациентите со повисока концентрација на лактоферин и намалена концентрација на Ca^{2+} и Mg^{2+} почесто пријавуваат посериозни симптоми на ксеростомија. Промените во излучувањето на овие електролити може да бидат индикатор за степенот на оштетување на саливарните жлезди.

Притоа, било констатирано дека ксеростомијата е важна последица на IMRT кај пациентите со назофарингеален карцином, која значително влијае на нивниот квалитет на живот. Разбирањето на промените во составот на електролитите во саливата може да помогне во проценката на функционалното оштетување на саливарните жлезди и да придонесе за развој на стратегии за олеснување на симптомите на ксеростомија.

Во оваа студија била испитана брзината на протокот на салива, електролитите и квалитетот на живот поврзан со ксеростомија кај пациенти кои биле лекувани со IMRT поради NPC. Брзината на протокот на салива и концентрациите на калиум, јод и калциум биле редуцирани односно намалени по радиотерапијата, додека концентрациите на натриум, магнезиум, бакар и цинк не покажале значајни разлики. Но, важно да се напомене е тоа дека концентрацијата на хлорид била зголемена по радиотерапија со модулиран интензитет. Квалитетот на животот поврзан со ксеростомија значително бил намален по IMRT, но делумно подобрен една година по третманот.

Во однос на резултатите од нашето истражување може да забележиме некои согласности со резултатите на споменатите автори за промената на квалитативни параметри како што се некои од електролитите и тоа калиум, натриум и хлорид. Всушност, за вредностите на калиум беше утврдена, сигнификантно пониска вредност на K^{+} во групата 3DCRT споредено со контролната група, а исто така сигнификантно пониска вредност на K^{+} во групата VMAT споредено со контролната група на испитаници. И во двете испитувани групи натриумот беше со зголемени вредности во споредба со контролната група на испитаници, така што највисока просечна вредност на Na^{+} имаше во групата 3DCRT. Вредностите за концентрацијата на хлорид беа зголемени по радиотерапија и во двете испитувани групи споредено со контролната група на испитаници, така што највисока просечна вредност на Cl^{-} имаше во групата 3DCRT.

Имено, Xinmiao Lan и сор. воочиле дека намалената брзина на протокот на салива и ниската вредност на pH може да го зголемат ризикот од неконтролирана појава на кариес кај пациентите кои биле лекувани со IMRT поради NPC. Оралната празнина



претставува место за различни видови бактерии, вклучувајќи и ацидогени бактерии како *Streptococcus mutans* и лактобацили. Прехранбените шеќери од остатоците од храната обезбедуваат супстанции за ферментација на бактериите, со што се создаваат органски киселини кои предизвикуваат намалување на рН вредноста на површината на забите. Кога рН вредноста паѓа под критичната точка од околу 5,5%, се зголемува растворливоста на кристалите на калциум хидроксиапатит, што доведува до деминерализација на забната супстанца и создавање на кариес^{34,185,186}.

Саливата помага во одбраната од овој процес преку два механизми и тоа активно ги отстранува честичките храна и така го намалува бројот на бактерии во ферментационата супстанција. И нејзината неутрална рН вредност и пуферските јони, како HCO_3^- , помагаат во спречување на намалувањето на рН и го олеснуваат брзото воспоставување на нормална рН вредност по внесување на храна, со што се скратува времето во кое забите се изложени на киселини. Овие резултати покажале дека кај пациентите кои биле подложени на IMRT поради NPC, двата механизми биле ослабени, што довело до поголем ризик од појава на кариес.

Саливата содржи различни јони, како натриум, калиум, калциум, магнезиум, хлорид, бикарбонат, фосфат и други. Овие јони делуваат како пуфери и ја одржуваат киселоста во устата, при што рН обично е од 6,2 до 7,4. Ова спречува разградување на минералите во тврдите ткива на забите. Саливата по природа е хипотонична, а релативно ниската концентрација на натриум, хлорид, гликоза и уреа овозможува растворање на супстанциите, со што се олеснува сетилото за вкус. На електролитите во саливата може да влијаат пол, возраст, исхрана, лекови и болести, а освен тоа концентрацијата на повеќето електролити може да биде под влијание на брзината на проток на саливата¹⁸⁶.

Конечната салива се создава во две фази. Првата фаза е лачење на изотонична примарна салива, богата со NaCl, која е слична на плазмата, од страна на клетките на саливарните жлезди. Потоа примарната салива се изменува преку реапсорпција на поголемиот дел од NaCl и лачење на KHCO_3 додека поминува низ системот на секреторните канали, што резултира во конечна хипотонична салива. Зрачењето предизвикува значителни оштетувања и на ацинарните и на епителните клетки на секреторните канали. Основните механизми за промените во електролитите во саливата, откриени во оваа студија, можат да бидат повеќеслојни и комплексни.

Прво, намалените концентрации на калиум, јод и калциум можат да бидат резултат на оштетување на плазма мембраната и поврзаните јонски канали во ацинарните клетки предизвикани од зрачењето, што е во согласност со претходни наоди дека стабилизацијата на мембраната имала заштитен ефект врз функцијата на саливарните жлезди за време на радиотерапијата. Второ, намалените концентрации на трите електролити може да се должат на намалената брзина на проток на салива. Кога примарната изотонична салива поминувала по IMRT преку саливарните канали со намален проток, електролитите биле повторно апсорбирани во голема мера, поради што нивната концентрација била пониска^{187,188,189}. Трето, зголемената количина на хлорид и намалениот калиум може да бидат поврзани со радијациски предизвиканата оштетеност на каналниот систем. Реапсорпцијата на NaCl, која ја излачуваат



ацинарните клетки, е главната функција на каналниот систем за производство на хипотонична салива. Калиумот, пак, се излачува во втората фаза од излачувањето на саливата, главно преку интралобуларните канали, иако и екстралобуларните канали поддржуваат излачување на калиум^{188,189}.

Промената во концентрацијата на електролитите може да има различни ефекти врз функционирањето на усната шуплина. Во саливата, концентрацијата на калиум е значително повисока отколку во плазмата. Ниското ниво на калиум во саливата може да доведе до пониско ниво на калиум во клетките, што би можело да предизвика полесна деполаризација на калциумовите канали, што дополнително ќе влијае на приливот на калциум и ослободувањето на невротрансмитери за вкусовите на горчливо и кисело. Ова делумно може да го објасни променетиот вкус кај пациентите по радиотерапија. Јодидот во саливата може да служи како антиоксидант, индуктор на апоптоза и тумор-супресор. Намаленото ниво на јодид може долгорочно да го зголеми ризикот од заболувања на усната шуплина и саливарните жлезди. Најважно е што намалената концентрација на калциумови јони доведува до помалку ефикасна реминерализација на забите, што придонесува за развој на кариес кај пациентите по радиотерапија^{188,189}.

Во истражувањето биле вклучени 76 пациенти со назофарингеален карцином, третирани со IMRT. Просечната возраст на пациентите била 53 години, од 25 до 83 години (SD = 11,401). 76,3% од пациентите биле мажи, а 23,7% жени. 25,3% од пациентите биле активни пушачи, а 4,0% од пациентите конзумирале алкохол. 67% од пациентите имале дијагноза на NPC во напредна фаза (фаза III и IV). Користениот систем за планирање на третманот бил Eclipse на компанијата Varian. Сите пациенти биле третирани со IMRT користејќи 6 MV фотони со 9 рамномерно распоредени полиња. Најчесто пропишаната доза во целниот волумен за планирање со висок ризик (PTV1), вклучувајќи го примарниот тумор NP и зголемените лимфни јазли, била 70 Gy, додека пропишаната доза во целниот простор за планирање со среден ризик (PTV2) била 66 Gy во 33 фракции со употреба на соодветно зголемување. PTV со висок ризик бил создаден од GTV на примарниот тумор или зголемените LN со 5 mm маргина, а PTV со среден ризик ја покривало субклиничката експанзија на болеста околу примарниот и вклучените нивоа на вратот. Изборното зрачење на лимфните јазли било еквивалентно со PTV со низок ризик во референтната група. Четиринаесет пациенти (84%) биле лекувани со хемотерапија. Стандардната хемотерапија била соодветна хеморадиотерапија со цисплатин кај пациенти во стадиум III и IV, како и кај пациенти со висок ризик во стадиум II, кои имале еднострано вратни лимфни јазли со пречник од 3 cm или повеќе или повеќе еднострани вратни лимфни јазли, кои не вклучуваат SCF.

Со нормалната и редовната контрола на пациентите не биле забележани значајни разлики. По радиотерапијата било забележано значително намалување на брзината на проток на салива ($p < 0,000$), од просечната вредност од 0,57 ml/min на помалку од 0,1 ml/min. Во текот на едногодишното следење не биле забележани значителни подобрувања. Намалувањето на просечната вредност на pH било забележано по радиотерапијата, иако разликата не била статистички значајна ($p = 0,086$), што било во



согласност со претходната студија за конвенционалната радиотерапија. Еден месец по радиотерапијата, кај пациентите била забележана тешка ксеростомија и проблеми при собирањето на доволна количина салива за анализа на ICP-OES. Поради тоа, за првото следење биле користени електролити измерени 3 месеци по IMRT. Концентрацијата на калиум значително се намалила 3, 6 и 12 месеци по радиотерапијата во споредба со изходните вредности. Значително намалување на концентрацијата на јод било забележано на 3 и 6 месеци од следењето, додека меѓу исходот и 12 месеци не биле забележани значајни разлики ($p < 0,000$). Концентрацијата на калциум значително се намалила по 3 месеци, додека по 6 и 12 месеци не биле забележани значајни разлики. Додека пак, концентрацијата на хлорид се зголеми на 6 и 12 месеци по IMRT. Кај концентрацијата на натриум, магнезиум, бакар и цинк не биле забележани значителни промени.

Во однос на квалитетот на живот поврзан со ксеростомија, психосоцијалните и функционалните влијанија биле најголеми во раниот период. Имало значително подобрување по 6 и 12 месеци од радиотерапијата во споредба со 1 месец, додека не било забележано значително подобрување во брзината на протокот на салива и концентрацијата на електролити. Ова укажува дека квалитетот на животот е повеќе субјективно чувство на пациентите и не е директно поврзано со реалната брзина на проток на салива и нејзиниот состав. Врз тоа може да влијаат очекувањата на пациентите, стратегиите за справување со проблемите и промените во начинот на кој пациентот ја проценува општата благосостојба и задоволството со текот на времето.

Со радијациските оштетувања на хлоридните и калиумовите канали во каналниот систем, се нарушува функцијата на реапсорпцијата на хлорид и излучувањето на калиум, што резултира во зголемена количина на хлорид и намалена количина на калиум. Бидејќи излучувањето на салива е сложен процес кој вклучува повеќе електролитни канали и нивна меѓусебна интеракција, овие клинички наоди оправдуваат понатамошни детални студии за механизмите. Повеќањето на квалитетот на животот може да се припише на тоа што пациентите се навикнуваат на состојбата на суви усни и користат различни методи за олеснување на проблемите, како што се честото испирање на устата и соодветниот внес на течности. Ова им овозможува на здравствените работници да предложат можни стратегии за подобрување на квалитетот на животот на пациентите по радиотерапија, како што се психолошка подготовка за сува уста пред лекувањето и навремено советување и обезбедување стратегии за справување со проблемите по радиотерапијата. Целта е да им се помогне на пациентите да ги прилагодат своите очекувања, притоа разбирајќи ја хипофункцијата на жлездите.

Во ова истражување за анализа била користена мешана салива наместо салива од единечна жлезда. Ова било ограничено од вкупниот волумен на саливата по радиотерапија. За некои пациенти, саливата била со премала количина по радиотерапија, дури со киселинска стимулација. Технички, само со собирање на целосната мешана салива, било возможно да се добие доволно салива за анализи на pH и електролити. Затоа, добиените резултати можат да важат само за целосната мешана салива наместо за салива од единечна жлезда. И за истата причина била употребена



стимулирана целосна салива (SWS) наместо нестимулирана целосна салива (UWS), иако UWS можеби е повеќе директно поврзана со секојдневното перцепирање на сувата уста. При SWS, процентуалниот придонес на компонентите на саливата е различен под различни стимули. Притоа, во оваа студија единственото стимулативно средство било лимонска киселина. Сепак, тоа не може целосно да ја имитира стимулацијата предизвикана од јадењето и цвакањето, која вклучува и други фактори, како што се мирисот и вкусот, кои учествуваат во стимулирањето на протокот на салива. Резултатите од оваа истражување можат да го одразат нивото на функционирање на жлезите по IMRT, но можеби не се целосно поврзани со SWS, која се излачува за време на оброкот. Со, тоа можеме да се заклучи дека кај многу пациенти е забележана тешка ксеростомија по IMRT. Концентрацијата на калиум, јод и калциум се намалила по IMRT, додека концентрацијата на хлорид се зголемила, а концентрацијата на натриум, магнезиум, бакар или цинк останала на исто ниво пред и по третманот. Додека, квалитетот на животот на пациентите со IMRT негативно влијаел на неговото функционирање, но по една година делумно се обновил³⁴.

Wolff Andy и сор. заклучиле дека билатералната електростимулација на лингвалниот нерв во голема мера е ефикасно и дава одлични резултати кои водат до зголемен саливарен проток⁸⁴. Во истражувањето на Strietzel FP и сор. кое било водено како мултицентрична рандомизирана студија биле вклучени вкупно 114 пациенти, со цел да се направи евалуација на ефикасноста и безбедноста на интраорален електростимулирачки уред во третманот на ксеростомија. Резултатите покажале дека активниот уред функционирал подобро од уредот кој бил нотран како лажен уред и всушност немал електрични електроди. Резултатот за степенот на ксеростомијата изразена од страна на пациентот бил: ($P < 0,002$), намален квалитет на животот ($P < 0,01$) и тешкотиите при голтање ($P < 0,02$). Статистички сигнификантни подобрувања биле потврдени за степенот на ксеростомијата пријавена од пациентот ($P < 0,0001$), фреквенцијата на ксеростомијата ($P < 0,0001$), орална непријатност ($P < 0,001$), тешкотии во говорот ($P < 0,02$), тешкотии со спиењето ($P < 0,001$) и степенот на проток на салива во мирување ($P < 0,01$). Од резултатите авторите заклучиле дека секојдневната употреба на апаратот ја ублажува ксеростомијата, нелагодноста и некои компликации на ксеростомијата, како што се тешкотии со говорот и спиењето, и секако го подобрува производството на салива. Резултатите покажале кумулативен позитивен ефект на уредот во текот на целиот период во кој се одвивала студијата¹⁹⁰.

Во однос на резултатите од нашето истражување, после примената на електростимулирачки уред SaliPen кај сите пациенти беше евидентирано субјективно чувство на зголемено влажнење на усната празнина односно зголемена саливарна секреција. Разликите беа само во времето во кое пациентите забележале значително зголемено влажнење на устата, па така 47,46% од пациентите дале податок за зголемена саливарна секреција веднаш по стимулацијата, 40,68% после 2 часа, а 11,86% после 8 часа од стимулацијата. Субјективното чувство за зголемена саливарна секреција веднаш после изведена електростимулација, сигнификантно асоцираше со пациентите од групата VMAT.



Квалитетот и конзистентноста на плановите за радиотерапија секогаш се од интерес за лекарите и други медицински лица. Главните извори на разлики во плановите за радиотерапија вклучуваат хетерогеност во дефинирањето на целната волуменска доза и разлики во внатрешната геометрија. Иако повеќето планови за радиотерапија обезбедуваат доволна покриеност на целната доза, сепак постојат значителни разлики во изложеноста на здравите ткива¹⁹¹.

Во времето на дводимензионалното планирање на радиотерапија, поставувањето на полињата обично се базирала на анатомската релација помеѓу обемот на туморот и блиските критични структури. Сепак, во анатомските региони каде има многу критични органи, честопати се јавувала висока токсичност поради радиотерапијата. Воочено било дека 17% од пациентите морале да го прекинат хеморадиотерапевтското лекување поради несаканите ефекти. Поради ова, многу медицински центри се одлучиле за употреба на напредни техники како што се интензитетно модулираната радиотерапија (IMRT) и волуметриски модулираната радиотерапија (VMAT) за да ја намалат токсичноста. Една од популарните локации за употреба на IMRT или VMAT е карциномот на глава и врат, поради сложената анатомија и присуството на многу OAR во близина на целниот регион¹⁹².

Во студијата на Diуana и соработниците било констатирано дека еден од главните предизвици при планирањето на IMRT за главата и вратот е различното ниво на експертиза на планерите и ограниченото време за планирање. Иако IMRT се користела ширум светот, разликите во целите на планирањето, времето потребно за изработка на клинички прифатлив план, техниките за планирање на третманот и методите за оптимизација можеле да доведат до значајни разлики во изработените планови за третман, а освен тоа и во спроведувањето на самиот третманот. Одредено ниво на конзистентност во планирањето на третманот можело да се постигне на неколку начини: со учество во клинички испитувања, со учество во меѓународни и национални ревизии, и со покана за ревизија од колеги или реномирани центри.

Во ова истражување учествувале 20 од 33 центри (61%), при што еден центар поднел три планови од три различни системи за планирање третман (TPS), а еден центар поднел два планови од два различни TPS. Сите други центри поставиле по еден план, така што вкупно 23 плана за третман на главата и вратот (HN) биле примени и анализирани во тековната студија. Овие 23 плана биле изработени од четири различни TPS и три различни техники. Во плановите од истите центри биле забележани некои разлики во параметрите на планирањето. Резултатите покажале дека од 23 планови, само 5 успеале да ги исполнат сите цели на планирањето. Повеќето центри не успеале да ги исполнат целите, што се претпоставувало дека истото се должи на повеќе причини, вклучувајќи ги ограничувањата во опремата (подолгото време на пресметка), недостаток на соодветна обука за инверзно планирање и не целосно разбирање на процесот на оптимизација на IMRT¹⁹³.

Врз основа на случајот со главата и вратот (HN) преземен од TG-244, била успешно спроведена вежба за планирање на третманот со IMRT, при што било констатирано дека во квалитетот на планот, како што бил дефиниран со квантитативниот индекс на квалитет на планирање (PQI), мерејќи ја способноста на планерот да ги постигне



зададените цели на планирањето, биле забележани големи разлики. При што, повеќето учеснички центри успеале да ги постигнат целите на планирањето за сите PTV, со што 95% од волуменот добил пропишана доза, назначувајќи дека 5 центри успеале да ги постигнат сите цели на планирањето за OAR. Радиотерапијата со модулиран интензитет (IMRT) и волуметриска модулираната радиотерапија (VMAT), два напредни начина на високо-прецизна RT, станале стандард на грижа во третманот на карцином на глава и врат. Подобрувањата на RT техниките значително ја зголемиле сложеноста на дефиницијата на целниот волумен и точната испорака на третманот¹⁹⁴.

Оваа студија го потврдила преовладувачкиот неуспех на третманот во областите со висока доза на радиотерапија, што укажала дека рецидивите главно се предизвикани од резистентност на туморот. Наодите од истражувањето ја потврдиле потребата за фокусирање на интензитетот на дозата и идентификацијата на високоризичните места. Притоа, ниту еден маргинален рецидив не бил забележан, што обезбедува уверување за точната дефиниција на целниот волумен и квалитетот на третманот. Се констатирало дека особено големо внимание треба да се постави при генерализирањето на овие резултати, бидејќи искуството со попрецизни техники на радиотерапија претставува клучен предуслов за поволни резултати во третманот на пациенти со малигни неоплазми на глава и врат^{193,194}.

Новите техники на радиотерапија, како што се IMRT, VMAT и протонска терапија, покажуваат значителни предности во намалувањето на несаканите ефекти во споредба со конвенционалната радиотерапија, што може да води до подобрување на квалитетот на животот на пациентите.



Со разработката на темата, преку анализа и утврдување на клучни елементи кои ги добивме со статистичката обработка на податоците и утврдените резултати од нашето истражување го констатиравме следното прифаќање или отфрлање на работните хипотези и тези:

- Ја прифативме главната хипотеза H_0 која гласи - оштетувањето, а следствено на тоа и хипофункцијата на саливарните жлезди е помала кај испитаници кои се третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија споредено со испитаници кои се третирани со тридимензионална конформална радиотерапија. Оваа констатација се утврди преку повеќе показатели, главно преку пет параметри и тоа: 1) нестимулирана саливарна секреција со исплукување (ml/min); 2) стимулирана саливарната секреција (ml/min); 3) стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда (ml/min); 4) влажноста на орална лигавица по Schirmer (mm); и 5) субјективно чувство на зголемена саливарна секреција по стимулација со SaliPen. Имено, утврдена беше сигнификантно повисока нестимулирана саливарна секреција кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,461$; $p=0,00001$). Исто така, утврдена беше сигнификантно повисока стимулирана саливарна секреција кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,276$; $p=0,00001$), а воедно сигнификантно повисоко стимулирана саливарна секреција од паротидна жлезда кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT (Mann-Whitney U Test: $Z=-6,490$; $p=0,00001$). Во однос на влажноста на оралната лигавица според модифицираниот Schirmer метод, беше утврдена сигнификантно повисока влажност на орална лигавица кај пациентите од групата VMAT споредено со оние од групата 3DCRT. А кога станува збор за електростимулација со SaliPen и субјективното чувство за зголемена саливарна секреција и тоа како одговор на дразбата и процесирање на ефектот и тоа веднаш, беше евидентирано кај 73,33% од групата VMAT. Врз основа на сите овие показатели, преку саливарниот проток се забележува подобрата саливарна функција на пациентите третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија. Покрај тоа во прилог на оваа главна хипотеза се и дополнителните наведени хипотези;
- Со утврдени резултати кои се погоре изнесени ги потврдуваме H_1 и H_2 : Количеството на нестимулирана и стимулирана салива е поголемо кај испитаници кои се третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија



(VMAT) во споредба со испитаниците третирани со тридимензионална конформална радиотерапија;

- Исто така, ја потврдуваме H_3 : постирадијационите компликации се почесто застапени и со поизразен степен кај пациенти кои се третирани со тридимензионална конформална радиотерапија. Анализата на 6-те селектирани постирадијационите компликации (орален мукозитис, ксеростомија, отежната мастикација, дисфагија, дисгуезија, и дисфонија) направена според двете групи на радиотерапија укажа следно: Пропорцијата на испитаници за орален мукозитис изнесуваше (100%) во групата 3DCRT и (90%) во групата VMAT. Отсуство на орален мукозитис како постирадијациона компликација беше утврдено кај (10%) пациенти од групата VMAT и кај ниеден од групата 3DCRT. Тежок степен – Gradus III на орален мукозитис беше регистриран само во групата 3DCRT и тоа кај (8,33%) пациенти, а истиот отсуствуваше во групата VMAT. Ксеростомија беше присутна кај (100%) пациенти во групата 3DCRT и кај (86,67%) во групата VMAT. Кај (13,13%) пациенти од групата VMAT немаше појава на ксеростомија. Тежок степен – Gradus III на постирадијациона ксеростомија беше регистриран само во групата 3DCRT. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на отежната мастикација како постирадијациона компликација со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Fisher exact test: $p=0,00001$. Исто така, утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на дисфагија како постирадијациона компликација со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Pearson Chi-square test: $X^2=15,017$; $df=1$; $p=0,0001$. Воедно утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на дисгуезија како постирадијациона компликација со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Fisher exact test: $p=0,00001$. Утврдена беше сигнификантна асоцијација на присуство на дисфонија како постирадијациона компликација со припаѓање на пациентите во групата 3DCRT за Fisher exact test: $p=0,00001$;
- Ја потврдуваме и H_4 која гласи: електролитниот состав на салива има поголеми варијации од нормалните вредности кај испитаниците третирани со тридимензионална конформална радиотерапија, отколку кај испитаници третирани со волуметриска модулирана зрачна терапија споредено со контролната група на испитаници. Оваа хипотеза ја потврдуваме преку анализата на биохемиските параметри. Конкретно, за електролитниот состав анализирани и утврдени беа промени во концентрацијата на натриум, калиум и хлорид. Па така, највисока просечна вредност на Na^+ имаше во групата 3DCRT - $161,7 \pm 54,88$ mmol/L. Дополнителната анализа со Mann-Whitney U Test укажа на: а) сигнификантно повисока вредност на Na^+ во групата 3DCRT споредено со групата VMAT ($Z=6,483$; $p=0,00001$); б) сигнификантно повисока вредност на



Na⁺ во групата 3DCRT споредено со групата KONT (Z=6,653; p=0,00001); Најниска просечна вредност на K⁺ имаше во групата 3DCRT - 10,59±17,89 mmol/L. Анализа со Mann-Whitney U Test укажа на: а) сигнификантно пониска вредност на K⁺ во групата 3DCRT споредено со групата VMAT (Z=-4,354; p=0,00001); б) сигнификантно пониска вредност на K⁺ во групата 3DCRT споредено со групата KONT (Z=-5,411; p=0,00001); Највисока просечна вредност на Cl⁻ имаше во групата 3DCRT - 111,59±27,97 mmol/L. Mann-Whitney U Test укажа на: а) сигнификантно повисока вредност на Cl⁻ во групата 3DCRT споредено со групата VMAT (Z=5,928; p=0,00001); б) сигнификантно повисока вредност на Cl⁻ во групата 3DCRT споредено со групата KONT (Z=6,653; p=0,00001);

- И последната хипотеза, X₅ ја прифаќаме: концентрацијата на лактоферин во салива е поголема кај испитаниците кои се третирани со радиотерапија особено кај испитаниците третирани со тридимензионална конформална радиотерапија во споредба со испитаници кои не биле изложени на радиотерапија. Највисока просечна вредност на Lactoferrin имаше во групата 3DCRT - 28,44±14,79 ng/mL. Утврдена беше сигнификантна разлика помеѓу трите групи во однос на висината на Lactoferrin (Kruskal-Wallis H test: X²(90)=76,164; p=0,00001). Дополнителната анализа со Mann-Whitney U Test укажа на: а) сигнификантно повисока вредност на Lactoferrin во групата 3DCRT споредено со групата VMAT (Z=6,579; p=0,00001); б) сигнификантно повисока вредност на Lactoferrin во групата 3DCRT споредено со групата KONT (Z=6,652; p=0,00001); и в) сигнификантно повисока вредност на Lactoferrin во групата VMAT споредено со групата KONT (Z=6,217; p=0,00001). Воедно беше утврдена сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу концентрацијата на Lactoferrin и дозата на зрачење (R(60)=0,451; p=0,0003) - со растењето на дозата на зрачење (<60Gy → ≤70Gy) на пациентите сигнификантно се зголемуваше и концентрацијата на Lactoferrin;



ЗАКЛУЧОЦИ



8. ЗАКЛУЧОЦИ

Од наведената статистичка анализа на податоците, утврдените и сумирани резултати и целокупната евалуација на сите испитувани параметри во нашето истражување произлегоа следните конкретни заклучоци:

1. Нестимулираниот саливарен проток е со пониски просечни вредности кај пациентите третирани со тридимензионална конформална радиотерапија. Утврдена е сингнификантна повисока нестимулирана саливарна секреција кај пациентите кои се третирани со волументриски модулирана зрачна терапија.
2. Стимулираниот саливарен проток е со сигнификантно повисоки вредности во групата VMAT споредено со групата 3DCRT, а воедно е утврдена и поголема влажност на оралната лигавица кај пациентите од групата VMAT.
3. Интраоралниот електростимулирачкиот уред успешно ја третира хипосаливацијата преку стимулирана саливарната секреција и го елиминира чувството на сува уста кај пациентите.
4. Постирадијационите компликации се почесто застапени кај пациентите третирани со тридимензионална конформална радиотерапија споредено со пациентите третирани со волуметриски модулирана зрачна терапија.
5. Постирадијациона ксеростомија е почесто застапена кај пациентите од групата 3DCRT, така што II и III степен ксеростомија се сигнификантно процентуално со поголема застапеност во групата 3DCRT.
6. Тежок степен (gradus III) на орален мукозитис не е евидентиран кај пациентите третирани со VMAT.
7. Присуството на отежната мастикација, дисфагија, дисгеузија и дисфонија сигнификантно асоцира со пациентите во групата 3DCRT.



8. Со зголемување на дозата на зрачење се зголемува појавата и степенот на постирадијациони компликации. Анализата укажа на сигнификантна линерна позитивна корелација помеѓу дозата на зрачење и степенот на постирадијациониот орален мукозитис и ксеростомија.
9. После радиотерапија количината на нестимулирана и стимулирана салива е сигнификантно повисока кај пациентите кои употребуваат витаминска суплементација, а исто така повисока и кај пациентите со малигна неоплазма на локација Lip/ Oral cavity.
10. После ирадијациона терапија количината на нестимулирана и стимулирана саливарна секреција е сигнификантно пониска кај пациентите третирани со повисока доза на зрачење, со што се заклучува дека повисоката доза на зрачење која ја примаат ткивата, води кон поголеми оштетувања и поизразена хипофункција на саливарните жлезди.
11. Колку е поголемо нарушувањето во рамнотежата на саливарните електролити, толку е поголемо оштетувања на електролитниот канален систем. Со радијациските оштетувања на натриумовите, хлоридните и калиумовите канали од каналниот систем, се нарушува функцијата на реапсорпцијата на натриум и хлорид, а излучувањето на калиум, што резултира во зголемена количина на натриум и хлорид и намалена количина на калиум. Па така, највисоки просечни вредности за натриум и хлорид, а најниски за калиум се утврдени во групата 3DCRT споредено со групата VMAT и контролната група на здрави индивидуи, соодветно. Преку анализата со непараметарска Сперманова ранг корелација, утврдена е сигнификантна линерна негативна јака корелација помеѓу количината на нестимулирана салива и концентрацијата на натриум и хлорид, а од друга страна, сигнификантна линерна позитивна корелација помеѓу нестимулирана салива и концентрацијата на калиум.
12. Лактоферинот како антиинфламаторен протеин и добар индикатор на инфламација е со повисоки вредности во групата 3DCRT што укажува на поголема инфламација и следствено оштетување на саливарните жлезди кај оваа група пациенти. Од друга страна, постои сигнификантна линеарна позитивна умерена корелација помеѓу концентрацијата на лактоферин и дозата на зрачење, така што со зголемување на дозата на зрачење сигнификантно се зголемува и концентрацијата на саливарниот лактоферин.



Од сè што е наведено како финален краток заклучок е утврдената корелација помеѓу типот на радиотерапија и саливарната хипофункција, така што употребата на VMAT техниката на радиотерапија овозможува максимална заштита на околните ткива и го превенира нивното оштетување. Следствено на тоа примената на VMAT придонесува да се зачува функцијата на саливарните жлезди и до извесен степен да се превенира појавата на постирадијациони компликации, да се минимизираат промените во квалитетот и да се одржи протокот на салива, а со тоа да се спречи нарушувањето на квалитетот на животот кај пациентите кои имаат потреба од радиотерапија. Донесените заклучоци во оваа истражување се во граници на присутните ограничувања, како што е потребата за релативно поголем истражувачки примерок за евалуација и подолг период на испитување, како и потребата за опфаќање на повеќе параметри. Секако оваа тематика останува поле за понатамошни и подетални истражувања.



КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА



9. КОРИСТЕНА ЛИТЕРАТУРА

1. Winter C, Keimel R, Gugatschka M, Kolb D, Leitinger G, Roblegg E. Investigation of Changes in Saliva in Radiotherapy-Induced Head Neck Cancer Patients. IJERPH. 2021 Feb 9;18(4):1629.
2. Palma LF, Gonnelli FAS, Marcucci M, Giordani AJ, Dias RS, Segreto RA, et al. A novel method to evaluate salivary flow rates of head and neck cancer patients after radiotherapy: a pilot study. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2018 Mar;84(2):227–31.
3. Agarwal JP, Baijal G, Kar R. Radiation-Induced Xerostomia. International Journal of Head and Neck Surgery. 2012 Aug;3(2):82–6.
4. J. W. Zeilstra, A. Vissink, A. W. T L. Radiation induced cell loss in rat submandibular gland and its relation to gland function. International Journal of Radiation Biology. 2000 Jan;76(3):419–29.
5. Leslie MD, Dische S. Changes in serum and salivary amylase during radiotherapy for head and neck cancer: A comparison of conventionally fractionated radiotherapy with CHART. Radiotherapy and Oncology. 1992 May;24(1):27–31.
6. Hawkins PG, Kadam AS, Jackson WC, Eisbruch A. Organ-Sparing in Radiotherapy for Head-and-Neck Cancer: Improving Quality of Life. Seminars in Radiation Oncology. 2018 Jan;28(1):46–52.
7. Nevens D, Nuyts S. The role of stem cells in the prevention and treatment of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. Cancer Medicine. 2016 Jun;5(6):1147–53.
8. Van Luijk P, Pringle S, Deasy JO, Moiseenko VV, Faber H, Hovan A, et al. Sparing the region of the salivary gland containing stem cells preserves saliva production after radiotherapy for head and neck cancer. Sci Transl Med. 2015 Sep 16, 7(305).
9. Todorović T. Oralna biohemija, Univerzitet u Beogradu, Stomatoloski fakultet, Cigoja stampa, Beograd 2006, str 36-39.
10. Sakai M, Matsushita T, Hoshino R, Ono H, Ikai K, Sakai T. Identification of the protective mechanisms of Lactoferrin in the irradiated salivary gland. Sci Rep. 2017 Aug 29;7(1):9753.
11. Municio C, Carro E. Implication of salivary lactoferrin and periodontal-mediated infections in Alzheimer's disease. Neural Regeneration Research. 2023 Dec;18(12):2691–2.



12. Vissink A, Mitchell JB, Baum BJ, Limesand KH, Jensen SB, Fox PC, et al. Clinical Management of Salivary Gland Hypofunction and Xerostomia in Head-and-Neck Cancer Patients: Successes and Barriers. *International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics*. 2010 Nov;78(4):983–91.
13. Kaae JK, Stenfeldt L, Eriksen JG. Xerostomia after Radiotherapy for Oral and Oropharyngeal Cancer: Increasing Salivary Flow with Tasteless Sugar-free Chewing Gum. *Front Oncol*. 2016 May 3
14. Strigari L, Benassi M, Arcangeli G, Bruzzaniti V, Giovinazzo G, Marucci L. A Novel Dose Constraint to Reduce Xerostomia in Head-and-Neck Cancer Patients Treated With Intensity-Modulated Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics*. 2010 May;77(1):269–76.
15. Collan J, Kapanen M, Mäkitie A, Nyman H, Joensuu H, Tenhunen M, et al. Submandibular gland-sparing intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer: Sites of locoregional relapse and survival. *Acta Oncologica*. 2012 Jul;51(6):735–42.
16. Doornaert P, Verbakel WF, Rietveld DH, Slotman BJ, Senan S. Sparing the contralateral submandibular gland without compromising PTV coverage by using volumetric modulated arc therapy. *Radiat Oncol*. 2011 Dec;6(1):74.
17. Elith C, Dempsey SE, Findlay N, Warren-Forward HM. An Introduction to the Intensity-modulated Radiation Therapy (IMRT) Techniques, Tomotherapy, and VMAT. *Journal of Medical Imaging and Radiation Sciences*. 2011 Mar;42(1):37–43.
18. Pow EHN, Kwong DLW, McMillan AS, Wong MCM, Sham JST, Leung LHT, et al. Xerostomia and quality of life after intensity-modulated radiotherapy vs. conventional radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: Initial report on a randomized controlled clinical trial. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics*. 2006 Nov;66(4):981–91.
19. Thanvi S, Patidar Y, Sharma N, Rawal T, Sinwer RK, Jakhar SL, et al. Comparative Dosimetric Analysis of conventional 3DCRT and VMAT for Head and Neck Cancer. *Asian Pac J Cancer Care*. 2024 Feb 10;9(1):49–53.
20. Mirestean C, Buzea CG, Butuc I, Zara A, Iancu DT. Comparative evaluation of the doses received by the parotid glands as predictors of xerostomia be 3D-CRT, IMRT and VMAT irradiation techniques in local advanced nasopharynx cancer. *Arch Clin Cases*. 2017 Sep;04(03):146–53.
21. Matthiesen C, Herman TDLF, Singh H, Mascia A, Confer M, Simpson H, et al. Dosimetric and radiobiologic comparison of 3 D conformal, IMRT , VMAT and proton therapy for the treatment of early-stage glottic cancer. *J Med Imag Rad Onc*. 2015 Apr;59(2):221–8.
22. Vanetti E, Clivio A, Nicolini G, Fogliata A, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP, et al. Volumetric modulated arc radiotherapy for carcinomas of the oro-pharynx, hypo-pharynx and larynx: A treatment planning comparison with fixed field IMRT. *Radiotherapy and Oncology*. 2009 Jul;92(1):111–7.



23. Cho B. Intensity-modulated radiation therapy: a review with a physics perspective. *Radiat Oncol J.* 2018 Mar 31;36(1):1–10.
24. Hoyne C, Dreosti M, Shakeshaft J, Baxi S. Comparison of treatment techniques for reduction in the submandibular gland dose: A retrospective study. *J Med Radiat Sci.* 2017 Jun;64(2):125–30.
25. Mendenhall WM, Mendenhall CM, Mendenhall NP. Submandibular Gland-sparing Intensity-modulated Radiotherapy. *American Journal of Clinical Oncology.* 2014 Oct;37(5):514–6.
26. Das IJ, Cheng CW, Chopra KL, Mitra RK, Srivastava SP, Glatstein E. Intensity-Modulated Radiation Therapy Dose Prescription, Recording, and Delivery: Patterns of Variability Among Institutions and Treatment Planning Systems. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2008 Mar 5;100(5):300–7.
27. Bhide S, Ahmed M, Newbold K, Harrington K, Nutting C. The role of intensity modulated radiotherapy in advanced oral cavity carcinoma. *J Can Res Ther.* 2012;8(6):67.
28. Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, Urbano TG, Bhide SA, Clark C, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *The Lancet Oncology.* 2011 Feb;12(2):127–36.
29. Dirix P, Vanstraelen B, Jorissen M, Vander Poorten V, Nuyts S. Intensity-Modulated Radiotherapy for Sinonasal Cancer: Improved Outcome Compared to Conventional Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biological*Physics.* 2010 Nov;78(4):998–1004.
30. Schmitt CA. IMRT reduces incidence of xerostomia in patients with head and neck cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011 Apr;8(4):194–194.
31. Wang ZH, Yan C, Zhang ZY, Zhang CP, Hu HS, Tu WY, et al. Impact of Salivary Gland Dosimetry on Post-IMRT Recovery of Saliva Output and Xerostomia Grade for Head-and-Neck Cancer Patients Treated With or Without Contralateral Submandibular Gland Sparing: A Longitudinal Study. *International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics.* 2011 Dec;81(5):1479–87.
32. Chottetanaprasith T. IMRT/VMAT in Nasopharyngeal Carcinoma Patients: An Analysis of 33 Cases. *J dept med ser* 2019 Dec. 30 44(6): 61-68.
33. Cui T, Ward MC, Joshi NP, Woody NM, Murray EJ, Potter J, et al. Correlation between plan quality improvements and reduced acute dysphagia and xerostomia in the definitive treatment of oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head & Neck.* 2019 Apr;41(4):1096–103.
34. Lan X, Chan JYK, Pu JJ, Qiao W, Pang S, Yang W fa, et al. Saliva electrolyte analysis and xerostomia-related quality of life in nasopharyngeal carcinoma patients following intensity-modulated radiation therapy. *Radiotherapy and Oncology.* 2020 Sep;150:97–103.



35. Sim C, Soong Y, Pang E, Lim C, Walker G, Manton D, et al. Xerostomia, salivary characteristics and gland volumes following intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a two-year follow up. *Australian Dental Journal*. 2018 Jun;63(2):217–23.
36. Richards T, Hurley T, Grove L, Harrington K, Carpenter G, Proctor G, et al. The effect of parotid gland-sparing intensity-modulated radiotherapy on salivary composition, flow rate and xerostomia measures. *Oral Diseases*. 2017 Oct;23(7):990–1000.
37. Ho KF, Farnell DJJ, Routledge JA, Burns MP, Sykes AJ, Slevin NJ, et al. Comparison of patient-reported late treatment toxicity (LENT–SOMA) with quality of life (EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35) assessment after head and neck radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2010 Nov;97(2):270–5.
38. Pontes CDB, Polizello ACM, Spadaro ACC. Clinical and biochemical evaluation of the saliva of patients with xerostomia induced by radiotherapy. *Braz oral res*. 2004 Mar;18(1):69–74.
39. Kreusser W, Heidland A, Hennemann H, Wigand ME, Knauf H. Mono- and Divalent Electrolyte Patterns, pCO₂ and pH in Relation to Flow Rate in Normal Human Parotid Saliva. *Eur J Clin Investigation*. 1972 Dec;2(6):398–406.
40. Dawes C. The effects of flow rate and duration of stimulation on the concentrations of protein and the main electrolytes in human parotid saliva. *Archives of Oral Biology*. 1969 Mar;14(3):277–94.
41. Dreizen S, Brown LR, Handler S, Levy BM. Radiation-induced xerostomia in cancer patients. Effect on salivary and serum electrolytes. *Cancer*. 1976 Jul;38(1):273–8.
42. Almstahl A, Wikstrom M. Electrolytes in stimulated whole saliva in individuals with hyposalivation of different origins. *Archives of Oral Biology*. 2003 May;48(5):337–44.
43. Funegård U, Franzén L, Ericson Th, Henriksson R. Parotid saliva composition during and after irradiation of head and neck cancer. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1994 Jul;30(4):230–3.
44. Keskin M, Kompuinen J, Harmankaya İ, Karaçetin D, Nissilä V, Gürsoy M, et al. Oral Cavity Calprotectin and Lactoferrin Levels in Relation to Radiotherapy. *CIMB*. 2022 Sep 26;44(10):4439–46.
45. Eliasson L, Almståhl A, Lingström P, Wikström M, Carlén A. Minor gland saliva flow rate and proteins in subjects with hyposalivation due to Sjögren's syndrome and radiation therapy. *Archives of Oral Biology*. 2005 Mar;50(3):293–9.
46. Marangoni-Lopes L, Rodrigues LP, Mendonça RH, Nobre-dos Santos M. Radiotherapy changes salivary properties and impacts quality of life of children with Hodgkin disease. *Archives of Oral Biology*. 2016 Dec;72:99–105.



47. Kumar D, Rastogi N. Oral Complications and Its Management during Radiotherapy. *International Journal of Head and Neck Surgery*. 2011 Aug;2(2):109–13.
48. Epstein JB, Schubert MM. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. *Oncology (Williston Park)*. 2003 Dec;17(12):1767–79; discussion 1779-1782, 1791–2.
49. Iovoli AJ, Turecki L, Qiu ML, Khan M, Smith K, Yu H, et al. Severe Oral Mucositis After Intensity-Modulated Radiation Therapy for Head and Neck Cancer. *JAMA Netw Open*. 2023 Oct 11;6(10):e2337265.
50. Van Der Veen J, Nuyts S. Can Intensity-Modulated-Radiotherapy Reduce Toxicity in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma? *Cancers*. 2017 Oct 6;9(10):135.
51. Orlandi E, Iacovelli NA, Rancati T, Cicchetti A, Bossi P, Pignoli E, et al. Multivariable model for predicting acute oral mucositis during combined IMRT and chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal cancer patients. *Oral Oncology*. 2018 Nov;86:266–72.
52. Chin R, Rao YJ, Hwang MY, Spencer CR, Pierro M, DeWees T, et al. Comparison of unilateral versus bilateral intensity-modulated radiotherapy for surgically treated squamous cell carcinoma of the palatine tonsil. *Cancer*. 2017 Dec;123(23):4594–607.
53. Ramirez-Amador V, Silverman S, Mayer P, Tyler M, Quivey J. Candidal colonization and oral candidiasis in patients undergoing oral and pharyngeal radiation therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 1997 Aug;84(2):149–53.
54. Grotz KA, Genitsariotis S, Vehling D, Al-Nawas B. Long-term oral Candida colonization, mucositis and salivary function after head and neck radiotherapy. *Supportive Care in Cancer*. 2003 Nov 1;11(11):717–21.
55. Fleming TJ. Oral tissue changes of radiation-oncology and their management. *Dent Clin North Am*. 1990 Apr;34(2):223–37.
56. Specht L. Oral complications in the head and neck radiation patient: Introduction and scope of the problem. *Support Care Cancer*. 2002 Jan;10(1):36–9.
57. Van Daele DJ, Langmore SE, Krisciunas GP, Lazarus CL, Pauloski BR, McCulloch TM, et al. The impact of time after radiation treatment on dysphagia in patients with head and neck cancer enrolled in a swallowing therapy program. *Head & Neck*. 2019 Mar;41(3):606–14.
58. Servagi-Vernat S, Ali D, Roubieu C, Durdux C, Laccourreye O, Giraud P. Dysphagia after radiotherapy: State of the art and prevention. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 2015 Feb;132(1):25–9.



59. Dreizen S, Brown LR, Daly TE, Drane JB. Prevention of Xerostomia-Related Dental Caries in Irradiated Cancer Patients. *J Dent Res*. 1977 Feb;56(2):99–104.
60. Porter SR, Scully C, Hegarty AM. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2004 Jan;97(1):28–46.
61. Kaanders JHAM, Fleming TJ, Ang KK, Maor MH, Peters LJ. Devices valuable in head and neck radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1992 Jan;23(3):639–45.
62. Nguyen CT, Lin S, Clark H, Hovan A, Wu J. Salivary flow rate after conventional and intensity-modulated radiation therapy. *The Journal of the American Dental Association*. 2018 Jun;149(6):432–41.
63. Buurman DJM, Willemsen ACH, Speksnijder CM, Baijens LWJ, Hoebe A, Hoebers FJP, et al. Tooth extractions prior to chemoradiation or bioradiation are associated with weight loss during treatment for locally advanced oropharyngeal cancer. *Support Care Cancer*. 2022 Jun;30(6):5329–38.
64. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a systematic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2012 Jan;113(1):54–69.
65. Wu SS, Hong H, Fritz M, Ku J, Prendes B, Silver N, et al. Rates of osteoradionecrosis in resected oral cavity cancer reconstructed with free tissue transfer in the intensity-modulated radiotherapy era. *Head & Neck*. 2023 Apr;45(4):890–9.
66. Peterson DE, Koyfman SA, Yarom N, Lynggaard CD, Ismaila N, Forner LE, et al. Prevention and Management of Osteoradionecrosis in Patients With Head and Neck Cancer Treated With Radiation Therapy: ISOO-MASCC-ASCO Guideline. *JCO*. 2024 Jun 1;42(16):1975–96.
67. Treister NS, Brennan MT, Sollecito TP, Schmidt BL, Patton LL, Mitchell R, et al. Exposed bone in patients with head and neck cancer treated with radiation therapy: An analysis of the Observational Study of Dental Outcomes in Head and Neck Cancer Patients (OraRad). *Cancer*. 2022 Feb;128(3):487–96.
68. Spijkervet FKL, Brennan MT, Peterson DE, Witjes MJH, Vissink A. Research Frontiers in Oral Toxicities of Cancer Therapies: Osteoradionecrosis of the Jaws. *JNCI Monographs*. 2019 Aug 1;2019(53):lgz006
69. Watson E, Dorna Mojdami Z, Oladega A, Hope A, Glogauer M. Clinical practice guidelines for dental management prior to radiation for head and neck cancer. *Oral Oncology*. 2021 Dec;123:105604.



70. Al-Bazie S, Bahatheq M, Al-Ghazi M, Al-Rajhi N, Ramalingam S. Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: A 10 years prospective study. *J Can Res Ther.* 2016;12(2):565.
71. Palma L, Marcucci M, Remondes C, Chambrone L. Antibiotic therapy for the prevention of osteoradionecrosis following tooth extraction in head-and-neck cancer patients postradiotherapy: An 11-year retrospective study. *Natl J Maxillofac Surg.* 2021;12(3):333.
72. Brouwer CL, Steenbakkers RJHM, Bourhis J, Budach W, Grau C, Grégoire V, et al. CT-based delineation of organs at risk in the head and neck region: DAHANCA, EORTC, GORTEC, HKNPCSG, NCIC CTG, NCRI, NRG Oncology and TROG consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology.* 2015 Oct;117(1):83–90.
73. Duarte VM, Liu YF, Rafizadeh S, Tajima T, Nabili V, Wang MB. Comparison of Dental Health of Patients with Head and Neck Cancer Receiving IMRT vs Conventional Radiation. *Otolaryngol--head neck surg.* 2014 Jan;150(1):81–6.
74. Maesschalck TD, Dulguerov N, Caparrotti F, Scolozzi P, Picardi C, Mach N, et al. Comparison of the incidence of osteoradionecrosis with conventional radiotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Head & Neck.* 2016 Nov;38(11):1695–702.
75. Van Dijk LV, Abusaif AA, Rigert J, Naser MA, Hutcheson KA, Lai SY, et al. Normal Tissue Complication Probability (NTCP) Prediction Model for Osteoradionecrosis of the Mandible in Patients With Head and Neck Cancer After Radiation Therapy: Large-Scale Observational Cohort. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2021 Oct;111(2):549–58.
76. Tsai CJ, Hofstede TM, Sturgis EM, Garden AS, Lindberg ME, Wei Q, et al. Osteoradionecrosis and Radiation Dose to the Mandible in Patients With Oropharyngeal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics.* 2013 Feb;85(2):415–20.
77. DeLuke D, Carrico C, Ray C, Stilianoudakis S, Holler S, Padilla L, et al. Is Dose Volume a Better Predictor of Osteoradionecrosis Risk Than Total Dose for Patients Who Have Received Head and Neck Radiation? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* 2022 Sep;80(9):1557–63.
78. Topkan E, Kucuk A, Somay E, Yilmaz B, Pehlivan B, Selek U. Review of Osteoradionecrosis of the Jaw: Radiotherapy Modality, Technique, and Dose as Risk Factors. *JCM.* 2023 Apr 21;12(8):3025.
79. Chang DT, Sandow PR, Morris CG, Hollander R, Scarborough L, Amdur RJ, et al. Do pre-irradiation dental extractions reduce the risk of osteoradionecrosis of the mandible? *Head & Neck.* 2007 Jun;29(6):528–36.



80. Hiramane K, Kunitake N, Shirakawa Y, Abe M, Shioyama Y. Clinical Efficacy and Complications of Intensity-modulated Radiation Therapy in Patients With Oropharyngeal Carcinoma: Especially Focus On Osteoradionecrosis. *SN Compr Clin Med*. 2023 Oct 5;5(1):236.
81. Reuther T, Schuster T, Mende U, Kübler A. Osteoradionecrosis of the jaws as a side effect of radiotherapy of head and neck tumour patients—a report of a thirty year retrospective review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003 Jun;32(3):289–95.
82. Montplet CM, Marruecos J, De Pablo A, Bruggeman DJ, Martínez IR, Onsès A, et al. PO-0829: Osteoradionecrosis of the mandible in head and neck cancer patients treated with VMAT. *Radiotherapy and Oncology*. 2020 Nov;152:S449.
83. Jham BC, Da Silva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2006 Sep;72(5):704–8.
84. Wolff A, Koray M, Campisi G, Strietzel F, Lafaurie G, Beiski B, et al. Electrostimulation of the lingual nerve by an intraoral device may lead to salivary gland regeneration: A case series study. *Med Oral*. 2018;0–0.
85. Nishimura Y, Komaki R, editors. *Intensity-Modulated Radiation Therapy: Clinical Evidence and Techniques* [Internet]. Tokyo: Springer Japan; 2015.
86. Ozdemir S, Coban Y, Akin M, Ambarcioglu P, Onay O, Yildirim C, et al. Dosimetric evaluation of nasopharyngeal carcinomas irradiated with different IMRT techniques. *J BUON*. 2014;19(4):953–7.
87. Orlandi E, Giandini T, Iannaccone E, De Ponti E, Carrara M, Mongioj V, et al. Radiotherapy for unresectable sinonasal cancers: Dosimetric comparison of intensity modulated radiation therapy with coplanar and non-coplanar volumetric modulated arc therapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2014 Nov;113(2):260–6.
88. Rades D, Zwaan I, Janssen S, Yu NY, Schild SE, Idel C, et al. Evaluation of the Impact of Smoking and Alcohol Consumption on Toxicity and Outcomes of Chemoradiation for Head and Neck Cancer. *Anticancer Res*. 2023 Feb;43(2):823–30.
89. Chen C, Shen LJ, Li BF, Gao J, Xia YF. Smoking is a poor prognostic factor for male nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2014 Mar;110(3):409–15.
90. Smith J, Nastasi D, Tso R, Vangaveti V, Renison B, Chilkuri M. The effects of continued smoking in head and neck cancer patients treated with radiotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2019 Jun;135:51–7.



91. Beynon RA, Lang S, Schimansky S, Penfold CM, Waylen A, Thomas SJ, et al. Tobacco smoking and alcohol drinking at diagnosis of head and neck cancer and all-cause mortality: Results from head and neck 5000, a prospective observational cohort of people with head and neck cancer. *Intl Journal of Cancer*. 2018 Sep;143(5):1114–27.
92. Di Credico G, Polesel J, Dal Maso L, Pauli F, Torelli N, Luce D, et al. Alcohol drinking and head and neck cancer risk: the joint effect of intensity and duration. *Br J Cancer*. 2020 Oct 27;123(9):1456–63.
93. Howren MB, Christensen AJ, Pagedar NA. Problem alcohol and tobacco use in head and neck cancer patients at diagnosis: associations with health-related quality of life. *Support Care Cancer*. 2022 Oct;30(10):8111–8.
94. Senior Professor and Head, Department of Prosthodontics, Post Graduate Institute of Dental Sciences, Pt. B.D Sharma University of Health Sciences Rohtak, Haryana, India, Rathee DrM, Bhoria DrM, Kundu DrR. Vitamin A and Oral Health: A Review. *IJAR*. 2011 Oct 1;3(10):1–2.
95. Bairati I, Meyer F, G  linas M, Fortin A, Nabid A, Brochet F, et al. Randomized Trial of Antioxidant Vitamins to Prevent Acute Adverse Effects of Radiation Therapy in Head and Neck Cancer Patients. *JCO*. 2005 Aug 20;23(24):5805–13.
96. Mills E. The modifying effect of beta-carotene on radiation and chemotherapy induced oral mucositis. *Br J Cancer*. 1988 Apr;57(4):416–7.
97. Allenby TH, Crenshaw ML, Mathis K, Champ CE, Simone NL, Schmitz KH, et al. A systematic review of home-based dietary interventions during radiation therapy for cancer. *Technical Innovations & Patient Support in Radiation Oncology*. 2020 Dec;16:10–6.
98.   ylicz Z, Solarska A. Recent advances in prevention and treatment of post-radiotherapy xerostomia in patients with head and neck cancer. *Palliat Med Pract*. 2022 Sep 29;VM/OJS/J/91709.
99. Ladas EJ, Jacobson JS, Kennedy DD, Teel K, Fleischauer A, Kelly KM. Antioxidants and Cancer Therapy: A Systematic Review. *JCO*. 2004 Feb 1;22(3):517–28.
100. B  ckstr  m I, Funeg  rd U, Andersson I, Franz  n L, Johansson I. Dietary intake in head and neck irradiated patients with permanent dry mouth symptoms. *European Journal of Cancer Part B: Oral Oncology*. 1995 Jul;31(4):253–7.
101. Cruz   DPD, Toporcov TN, Rotundo LDB, Biazevic MGH, Brasileiro RS, Carvalho MBD, et al. Food restrictions of patients who are undergoing treatment for oral and oropharyngeal cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2012 Jul;16(3):253–7.
102. Sun H, Zhu X, Li D, Cheng T. Effects of a compound vitamin B mixture in combination with GeneTime   on radiation-induced oral mucositis. *J Int Med Res*. 2019 May;47(5):2126–34.



103. Shodhan Shetty A, Shenoy R, Dasson Bajaj P, Rao A, Ks A, Pai M, et al. Role of nutritional supplements on oral health in adults – A systematic review. *F1000Res*. 2023 May 15;12:492.
104. Szeszko B, Osowiecka K, Rucińska M, Wasilewska-Teśluk E, Gliński K, Kępa L. Smoking during radiotherapy for head and neck cancer and acute mucosal reaction. *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*. 2015 Jul;20(4):299–304.
105. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, Frame D, Fuchs HJ, Gwede CK, et al. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiotherapy and Oncology*. 2003 Mar;66(3):253–62.
106. Fortin A, Wang CS, Vigneault É. Influence of Smoking and Alcohol Drinking Behaviors on Treatment Outcomes of Patients With Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck. *International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics*. 2009 Jul;74(4):1062–9.
107. De Sanctis V, Bossi P, Sanguineti G, Trippa F, Ferrari D, Bacigalupo A, et al. Mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus statements. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2016 Apr;100:147–66.
108. Onjukka E, Mercke C, Björgvinsson E, Embring A, Berglund A, Alexandersson Von Döbeln G, et al. Modeling of Xerostomia After Radiotherapy for Head and Neck Cancer: A Registry Study. *Front Oncol*. 2020 Aug 14;10:1647.
109. Beetz I, Schilstra C, Van Der Schaaf A, Van Den Heuvel ER, Doornaert P, Van Luijk P, et al. NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: The role of dosimetric and clinical factors. *Radiotherapy and Oncology*. 2012 Oct;105(1):101–6.
110. Lee S, Kang KW, Wu H. Prospective investigation and literature review of tolerance dose on salivary glands using quantitative salivary gland scintigraphy in the intensity-modulated radiotherapy era. *Head & Neck* [Internet]. 2016 Apr.
111. Jang JW, Parambi RJ, Liliana LS, Liebsch NJ, Chan AW. Intensity Modulated Radiation Therapy and Level 1B Nodal Coverage for Oropharyngeal Carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics*. 2012 Nov;84(3):S22–3.
112. Ship JA, Fox PC, Baum BJ. How Much Saliva is Enough? *The Journal of the American Dental Association*. 1991 Mar;122(3):63–9.



113. Teng F, Fan W, Luo Y, Ju Z, Gong H, Ge R, et al. Reducing Xerostomia by Comprehensive Protection of Salivary Glands in Intensity-Modulated Radiation Therapy with Helical Tomotherapy Technique for Head-and-Neck Cancer Patients: A Prospective Observational Study. *BioMed Research International*. 2019 Jul 14;2019:1–9.
114. Little M, Schipper M, Feng FY, Vineberg K, Cornwall C, Murdoch-Kinch CA, et al. Reducing Xerostomia After Chemo-IMRT for Head-and-Neck Cancer: Beyond Sparing the Parotid Glands. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2012 Jul;83(3):1007–14.
115. Horiot (Dijon) JC, Lipinski (Bayonne) F, Schraub (Besançon) S, Maulard-Durdux (Paris St Louis) C, Bensadoun (Nice) RJ, Ardiet (Lyon-Sud) JM, et al. Post-radiation severe xerostomia relieved by pilocarpine: a prospective French cooperative study. *Radiotherapy and Oncology*. 2000 Jun;55(3):233–9.
116. Lin A, Kim HM, Terrell JE, Dawson LA, Ship JA, Eisbruch A. Quality of life after parotid-sparing IMRT for head-and-neck cancer: A prospective longitudinal study. *International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics*. 2003 Sep;57(1):61–70.
117. Tribius S, Sommer J, Prosch C, Bajrovic A, Muenscher A, Blessmann M, et al. Xerostomia after radiotherapy: What matters—mean total dose or dose to each parotid gland? *Strahlenther Onkol*. 2013 Mar;189(3):216–22.
118. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Kangasmäki A, Atula T, Joensuu H, et al. Sparing of the submandibular glands by intensity modulated radiotherapy in the treatment of head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2006 Mar;78(3):270–5.
119. Saarilahti K, Kouri M, Collan J, Hämäläinen T, Atula T, Joensuu H, et al. Intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: evidence for preserved salivary gland function. *Radiotherapy and Oncology*. 2005 Mar;74(3):251–8.
120. Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, Marsh LH, Ship JA. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 1999 Oct;45(3):577–87.
121. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CHJ. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001 Nov;51(4):938–46.
122. Burlage FR, Coppes RP, Meertens H, Stokman MA, Vissink A. Parotid and submandibular/sublingual salivary flow during high dose radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2001 Dec;61(3):271–4.
123. Liu RP, Fleming TJ, Toth BB, Keene HJ. Salivary flow rates in patients with head and neck cancer 0.5 to 25 years after radiotherapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1990 Dec;70(6):724–9.



124. Chao KSC, Deasy JO, Markman J, Haynie J, Perez CA, Purdy JA, et al. A prospective study of salivary function sparing in patients with head-and-neck cancers receiving intensity-modulated or three-dimensional radiation therapy: initial results. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2001 Mar;49(4):907–16.
125. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Medicine*. 2017 Dec;6(12):2918–31.
126. Bensadoun RJ, Riesenbeck D, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FKL, et al. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. Trismus Section, Oral Care Study Group, Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO), Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):1033–8.
127. Bromley SM, Doty RL. Clinical Disorders Affecting Taste: An Update. In: Doty RL, editor. *Handbook of Olfaction and Gustation* [Internet]. 1st ed. Wiley; 2015 p. 887–910.
128. Zecha JAEM, Raber-Durlacher JE, Nair RG, Epstein JB, Elad S, Hamblin MR, et al. Low-level laser therapy/photobiomodulation in the management of side effects of chemoradiation therapy in head and neck cancer: part 2: proposed applications and treatment protocols. *Support Care Cancer*. 2016 Jun;24(6):2793–805.
129. Jeremic G, Venkatesan V, Hallock A, Scott D, Hammond A, Read N, et al. Trismus following treatment of head and neck cancer. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011 Aug;40(4):323–9.
130. Escoda-Francoli J, Rodriguez-Rodriguez A, Perez-Garcia S, Gargallo-Albiol J, Gay-Escoda C. Dental implications in oral cancer patients. *Med Oral*. 2011;e508–13.
131. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: A retrospective longitudinal study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008 Jun;105(6):731–8.
132. Sennhenn-Kirchner S, Freund F, Grundmann S, Martin A, Borg-von Zepelin M, Christiansen H, et al. Dental therapy before and after radiotherapy—an evaluation on patients with head and neck malignancies. *Clin Oral Invest*. 2009 Jun;13(2):157–64.
133. Wolff A, Joshi RK, Ekström J, Aframian D, Pedersen AML, Proctor G, et al. A Guide to Medications Inducing Salivary Gland Dysfunction, Xerostomia, and Subjective Sialorrhea: A Systematic Review Sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D*. 2017 Mar;17(1):1–28.



134. Nutting C, Finneran L, Roe J, Sydenham MA, Beasley M, Bhide S, et al. Dysphagia-optimised intensity-modulated radiotherapy versus standard intensity-modulated radiotherapy in patients with head and neck cancer (DARS): a phase 3, multicentre, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2023 Aug;24(8):868–80.
135. Charters E, Lawless A, Clark JR, McCabe N, Milross C, Britton R, et al. Association between Swallowing Outcomes and Dose to Critical Swallow Structures in Patients Undergoing Transoral Robotic Surgery and Post-Operative Radiation Therapy. *Dysphagia* [Internet]. 2024 Jun 5.
136. Gunn L, Gilbert J, Nenclares P, Soliman H, Newbold K, Bhide S, et al. Taste dysfunction following radiotherapy to the head and neck: A systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2021 Apr;157:130–40.
137. Riva G, Raimondo L, Ravera M, Moretto F, Boita M, Potenza I, et al. Late Sensorial Alterations in Different Radiotherapy Techniques for Nasopharyngeal Cancer. *Chemical Senses*. 2015 May 1;40(4):285–92.
138. Chen WC, Hsu CM, Tsai YT, Lin MH, Tsai MS, Chang GH, et al. Prospective Evaluation of Taste Function in Patients With Head and Neck Cancer Receiving Intensity-Modulated Radiotherapy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 Jul 1;148(7):604.
139. Ribeiro Ln, Lima Mh, Carvalho At, Albuquerque Rf, Leão Jc, Silva Ih. Evaluation of the salivary function of patients in treatment with radiotherapy for head and neck cancer submitted to photobiomodulation. *Med Oral*. 2021;e14–20.
140. Lou J, Huang P, Ma C, Zheng Y, Chen J, Liang Y, et al. Parotid gland radiation dose-xerostomia relationships based on actual delivered dose for nasopharyngeal carcinoma. *J Applied Clin Med Phys*. 2018 May;19(3):251–60.
141. Chuong M, Bryant J, Hartsell W, Larson G, Badiyan S, Laramore GE, et al. Minimal acute toxicity from proton beam therapy for major salivary gland cancer. *Acta Oncologica*. 2020 Feb 1;59(2):196–200.
142. Garcia MK, Meng Z, Rosenthal DI, Shen Y, Chambers M, Yang P, et al. Effect of True and Sham Acupuncture on Radiation-Induced Xerostomia Among Patients With Head and Neck Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. 2019 Dec 6;2(12):e1916910.
143. Eisbruch A, Kim HM, Terrell JE, Marsh LH, Dawson LA, Ship JA. Xerostomia and its predictors following parotid-sparing irradiation of head-and-neck cancer. *International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics*. 2001 Jul;50(3):695–704.
144. Nuchit S, Lam-ubol A, Paemuang W, Talungchit S, Chokchaitam O, Mungkung O ong, et al. Alleviation of dry mouth by saliva substitutes improved swallowing ability and clinical nutritional status of post-



- radiotherapy head and neck cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*. 2020 Jun;28(6):2817–28.
145. Snider III JW, Paine II CC. Sticky stuff: xerostomia in patients undergoing head and neck radiotherapy—prevalence, prevention, and palliative care. *Ann Palliat Med*. 2020 May;9(3):1340–50.
146. Valstar MH, De Bakker BS, Steenbakkers RJHM, De Jong KH, Smit LA, Klein Nulent TJW, et al. The tubarial salivary glands: A potential new organ at risk for radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*. 2021 Jan;154:292–8.
147. Cheng SCH, Wu VWC, Kwong DLW, Ying MTC. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *BJR*. 2011 May;84(1001):393–402.
148. Jellema AP, Slotman BJ, Doornaert P, Leemans CR, Langendijk JA. Impact of Radiation-Induced Xerostomia on Quality of Life After Primary Radiotherapy Among Patients With Head and Neck Cancer. *International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics*. 2007 Nov;69(3):751–60.
149. Wang K, Pearlstein KA, Moon DH, Mahbooba ZM, Deal AM, Wang Y, et al. Assessment of Risk of Xerostomia After Whole-Brain Radiation Therapy and Association With Parotid Dose. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):221.
150. Christianen MEMC, Van Der Schaaf A, Van Der Laan HP, Verdonck-de Leeuw IM, Doornaert P, Chouvalova O, et al. Swallowing sparing intensity modulated radiotherapy (SW-IMRT) in head and neck cancer: Clinical validation according to the model-based approach. *Radiotherapy and Oncology*. 2016 Feb;118(2):298–303.
151. Gupta T, Sinha S, Ghosh-Laskar S, Budrukkar A, Mummudi N, Swain M, et al. Intensity-modulated radiation therapy versus three-dimensional conformal radiotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: long-term and mature outcomes of a prospective randomized trial. *Radiat Oncol*. 2020 Dec;15(1):218.
152. Gupta T, Kannan S, Ghosh-Laskar S, Agarwal JP. Systematic review and meta-analyses of intensity-modulated radiation therapy versus conventional two-dimensional and/or or three-dimensional radiotherapy in curative-intent management of head and neck squamous cell carcinoma. Woloschak GE, editor. *PLoS ONE*. 2018 Jul 6;13(7):e0200137.
153. Harnekar SH, Prakash N, Nagarkar R, Pradeep G, Mahajan A, Patil RKA. Comparative evaluation of oral mucositis in oral cancer patients undergoing 3-dimensional conformal radiation therapy and intensity modulated radiation therapy with or without chemotherapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Pathology*. 2023;27(4):720–6.



154. Parahyba CJ, Ynoe Moraes F, Ramos PAM, Haddad CMK, Da Silva JLF, Fregnani ER. Radiation dose distribution in the teeth, maxilla, and mandible of patients with oropharyngeal and nasopharyngeal tumors who were treated with intensity-modulated radiotherapy. *Head & Neck*. 2016 Nov;38(11):1621–7.
155. Gedam VR, Pradhan A. Comparison of three Radiotherapy Techniques Volumetric Modulated Arc Therapy with Variable and Constant Dose Rate and Intensity-Modulated Radiotherapy for the Irradiation of Five Cancer Sites. *J Biomed Phys Eng [Internet]*. 2023
156. Walker MP, Wichman B, Cheng AL, Coster J, Williams KB. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. *Practical Radiation Oncology*. 2011 Jul;1(3):142–8.
157. Algouneh A, Schneider K, Huang K, Hussein A, Pan M. Comparison of Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) and Conventional Intensity-Modulated Radiotherapy (IMRT) for Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Retrospective Cohort Study. *Cureus [Internet]*. 2024 May 24
158. Wang X, Eisbruch A. IMRT for head and neck cancer: reducing xerostomia and dysphagia. *J Radiat Res*. 2016 Aug;57(S1):i69–75.
159. Monadi N, Shahbazi-Gahrouei D, Monadi S, Mahani L, Shams A, Akhavan A, et al. Dosimetric characteristics of tomotherapy and three-dimensional conformal radiotherapy for head and neck cancer. *Int J Radiat Res*. 2023 Jun 1;21(3):427–34.
160. Jain N, Jain S, Sharma R, Sachdeva K, Kaur A, Rakesh A, et al. Intensity-modulated radiotherapy in locally advanced head-and-neck cancers in elderly patients. *J Can Res Ther*. 2022;18(9):157.
161. Varmaghani M, Amiri M, Ebrahimpour H, Salek R, Javan-Noughabi J. The cost effectiveness of intensity-modulated radiation therapy and three-dimensional conformal radiotherapy in the treatment of head and neck cancers. *Radiat Oncol*. 2023 Aug 22;18(1):138.
162. Spiotto MT, Weichselbaum RR. Comparison of 3D Confromal Radiotherapy and Intensity Modulated Radiotherapy with or without Simultaneous Integrated Boost during Concurrent Chemoradiation for Locally Advanced Head and Neck Cancers. Camphausen K, editor. *PLoS ONE*. 2014 Apr 8;9(4):e94456.
163. Luo MS, Huang GJ, Liu HB. Oncologic outcomes of IMRT versus CRT for nasopharyngeal carcinoma: A meta-analysis. *Medicine*. 2019 Jun;98(24):e15951
164. Fang FM, Chien CY, Tsai WL, Chen HC, Hsu HC, Lui CC, et al. Quality of Life and Survival Outcome for Patients With Nasopharyngeal Carcinoma Receiving Three-Dimensional Conformal Radiotherapy vs. Intensity-Modulated Radiotherapy—A Longitudinal Study. *International Journal of Radiation Oncology.Biology.Physics*. 2008 Oct;72(2):356–64.



165. Wu LR, Liu YT, Jiang N, Fan YX, Wen J, Huang SF, et al. Ten-year survival outcomes for patients with nasopharyngeal carcinoma receiving intensity-modulated radiotherapy: An analysis of 614 patients from a single center. *Oral Oncology*. 2017 Jun;69:26–32.
166. Liu X, Huang E, Wang Y, He Y, Luo H, Zhong M, et al. Dosimetric comparison of helical tomotherapy, VMAT, fixed-field IMRT and 3D-conformal radiotherapy for stage I-II nasal natural killer T-cell lymphoma. *Radiat Oncol*. 2017 Dec;12(1):76.
167. Bollen H, Van Der Veen J, Laenen A, Nuyts S. Recurrence Patterns After IMRT/VMAT in Head and Neck Cancer. *Front Oncol*. 2021 Sep 16;11:720052.
168. Legrand D, Ellass E, Pierce A, Mazurier J. Lactoferrin and host defence: an overview of its immunomodulating and anti-inflammatory properties. *Biometals*. 2004 Jun;17(3):225–9.
169. Proctor GB, Shaalan AM. Disease-Induced Changes in Salivary Gland Function and the Composition of Saliva. *J Dent Res*. 2021 Oct;100(11):1201–9.
170. Reseco L, Atienza M, Fernandez-Alvarez M, Carro E, Cantero JL. Salivary lactoferrin is associated with cortical amyloid-beta load, cortical integrity, and memory in aging. *Alz Res Therapy*. 2021 Dec;13(1):150.
171. Gu Y, Wu J. Bovine lactoferrin-derived ACE inhibitory tripeptide LRP also shows antioxidative and anti-inflammatory activities in endothelial cells. *Journal of Functional Foods*. 2016 Aug;25:375–84.
172. Majka G, Śpiwak K, Kurpiewska K, Heczko P, Stochel G, Strus M, et al. A high-throughput method for the quantification of iron saturation in lactoferrin preparations. *Anal Bioanal Chem*. 2013 Jun;405(15):5191–200.
173. González-Sánchez M, Bartolome F, Antequera D, Puertas-Martín V, González P, Gómez-Grande A, et al. Decreased salivary lactoferrin levels are specific to Alzheimer's disease. *EBioMedicine*. 2020 Jul;57:102834.
174. Jenssen H, Hancock R. Antimicrobial properties of lactoferrin. *Biochimie*. 2009 Jan;91(1):19–29.
175. Shi P, Fan F, Chen H, Xu Z, Cheng S, Lu W, et al. A bovine lactoferrin-derived peptide induced osteogenesis via regulation of osteoblast proliferation and differentiation. *Journal of Dairy Science*. 2020 May;103(5):3950–60.
176. Almstahl A, Wikström M, Groenink J. Lactoferrin, amylase and mucin MUC5B and their relation to the oral microflora in hyposalivation of different origins. *Oral Microbiology and Immunology*. 2001 Dec;16(6):345–52.



- 177.Konttinen YT, Kulomaa M, Malmström M, Kilpi A, Reitamo S. Lactoferrin in Sjögren's Syndrome. Arthritis & Rheumatism. 1984 Apr;27(4):462–7.
- 178.Jezequel N, Depasse F, Jouquan J, Lelong A, Roncin S, Pare G, et al. Salivary lactoferrin in primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 1989;7(2):123–5.
- 179.Arnold RR, Russell JE, Champion WJ, Gauthier JJ. Bactericidal activity of human lactoferrin: influence of physical conditions and metabolic state of the target microorganism. Infect Immun. 1981 May;32(2):655–60.
- 180.Jensdottir T, Buchwald C, Nauntofte B, Hansen HS, Bardow A. Saliva in relation to dental erosion before and after radiotherapy. Acta Odontologica Scandinavica. 2013 Jan;71(3–4):1008–13.
- 181.Mobarak EH, Abdallah DM. Saliva nitric oxide levels in relation to caries experience and oral hygiene. Journal of Advanced Research. 2011 Oct;2(4):357–62.
- 182.García-Godoy F, Hicks MJ. Maintaining the integrity of the enamel surface. The Journal of the American Dental Association. 2008 May;139:25S-34S
- 183.Wu VWC, Ying MTC, Kwong DLW. Evaluation of radiation-induced changes to parotid glands following conventional radiotherapy in patients with nasopharyngeal carcinoma. BJR. 2011 Sep;84(1005):843–9
- 184.Chitra S, Shyamala Devi C. Effects of radiation and α -tocopherol on saliva flow rate, amylase activity, total protein and electrolyte levels in oral cavity cancer. Indian J Dent Res. 2008;19(3):213.
- 185.Chambers MS, Garden AS, Kies MS, Martin JW. Radiation-induced Xerostomia in patients with head and neck cancer: Pathogenesis, impact on quality of life, and management. Head & Neck. 2004 Sep;26(9):796–807.
- 186.Jensen SB, Pedersen AML, Vissink A, Andersen E, Brown CG, et al. A systematic review of salivary gland hypofunction and xerostomia induced by cancer therapies: prevalence, severity and impact on quality of life. Support Care Cancer. 2010 Aug;18(8):1039–60.
- 187.Obinata K, Nakamura M, Carrozzo M, Macleod I, Carr A, Shirai S, et al. Changes in parotid gland morphology and function in patients treated with intensity-modulated radiotherapy for nasopharyngeal and oropharyngeal tumors. Oral Radiol. 2014 May;30(2):135–41.
- 188.Kwong DLW, Pow EHN, Sham JST, McMillan AS, Leung LHT, Leung WK, et al. Intensity-modulated radiotherapy for early-stage nasopharyngeal carcinoma: A prospective study on disease control and preservation of salivary function. Cancer. 2004 Oct;101(7):1584–93.



189. Pellegrino F, Groff E, Bastiani L, Fattori B, Sotti G. Assessment of radiation-induced xerostomia: validation of the Italian version of the xerostomia questionnaire in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer*. 2015 Apr;23(4):925–32.
190. Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GRB, Alajbeg I, Pejda S, Vuletić L, et al. Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: A multicenter, randomized trial. *Arthritis & Rheumatism*. 2011 Jan;63(1):180–90.
191. Fiorino C, Guckenberger M, Schwarz M, Van Der Heide UA, Heijmen B. Technology-driven research for radiotherapy innovation. *Molecular Oncology*. 2020 Jul;14(7):1500–13.
192. Beadle BM, Liao K, Elting LS, Buchholz TA, Ang KK, Garden AS, et al. Improved survival using intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: A SEER-Medicare analysis. *Cancer*. 2014 Mar;120(5):702–10.
193. Hizam DA, Jong WL, Zin HM, Ng KH, Ung NM. Evaluation of treatment plan quality for head and neck IMRT: a multicenter study. *Medical Dosimetry*. 2021;46(3):310–7.
194. Jeong Y, Lee S wook, Kwak J, Cho I, Yoon SM, Kim JH, et al. A dosimetric comparison of volumetric modulated arc therapy (VMAT) and non-coplanar intensity modulated radiotherapy (IMRT) for nasal cavity and paranasal sinus cancer. *Radiat Oncol*. 2014 Dec;9(1):193.
195. De Ruyscher D, Niedermann G, Burnet NG, Siva S, Lee AWM, Hegi-Johnson F. Radiotherapy toxicity. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Feb 21;5(1):13.
196. Koudougou C, Bertin H, Lecaplain B, Badran Z, Longis J, Corre P, et al. Postimplantation radiation therapy in head and neck cancer patients: Literature review. *Head & Neck*. 2020 Apr;42(4):794–802.
197. Vasudevan SS, Deeb H, Katta A, Olinde L, Pang J, Asarkar AA, et al. Efficacy and safety of proton therapy versus intensity-modulated radiation therapy in the treatment of head and neck tumors: A systematic review and meta-analysis. *Head & Neck*. 2024 Oct;46(10):2616–31.



10. ПРИЛОЗИ

Прилог 1

ФОРМУЛАР ЗА ИНФОРМАЦИЈА

Во однос истражувањето, за изработка на докторски труд со наслов „ЕВАЛУАЦИЈА НА САЛИВАРНА ХИПОФУНКЦИЈА ВО КОРЕЛАЦИЈА СО ТИПОТ НА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ НА ГЛАВА И ВРАТ“, информиран сум од страна на докторот и неговите соработници дека мојата состојба е соодветна за да може да ми биде направен детален преглед и направена стимулација, како и земен примерок од слива кој потоа ќе биде квантитативно измерен и препратен на биохемиски анализи.

За истражувачките цели ќе ми биде земена анамнеза, направен клинички преглед на усната празнина и земен примерок од слива. Тимот кој е вклучен во изработката ми објасни дека методите кои ќе бидат применети се применуваат во секојдневната пракса за истражувачки цели, не се инвазивни и не може да наштетат на моето здравје.

Пациент _____, амб. бр. _____

Потпис на пациентот _____

Потпис на докторот _____

Датум и место _____



Прилог 2

ФОРМУЛАР ЗА СОГЛАСНОСТ

Јас _____ сум согласен/согласна податоците од анамнезата, прегледот, клиничките испитувања и анализи извршени од страна на докторандот д-р Соња Роголева Ѓуровски да бидат искористени во истражувачки цели без финансиски надомест за изработка на докторска дисертација со наслов *„ЕВАЛУАЦИЈА НА САЛИВАРНА ХИПОФУНКЦИЈА ВО КОРЕЛАЦИЈА СО ТИПОТ НА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ НА ГЛАВА И ВРАТ“* под менторство на проф. д-р Владимир Поповски, на Стоматолошки факултет, при Универзитетот „Св. Кирил и Методиј“ во Скопје.

Изјавувам дека ми се објаснети целите и методологијата на оваа научно истражувачка работа и дека моите лични податоци ќе бидат заштитени и нема да се користат за други цели.

Потпис на пациентот _____



Прилог 3

ПРАШАЛНИК ЗА ПАЦИЕНТИ

за докторски труд со работен наслов

***ЕВАЛУАЦИЈА НА САЛИВАРНА ХИПОФУНКЦИЈА ВО КОРЕЛАЦИЈА СО
ТИПОТ НА РАДИОТЕРАПИЈА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО МАЛИГНИ НЕОПЛАЗМИ
НА ГЛАВА И ВРАТ***

Реден број: _____

Датум: _____

- Генералии:

Име и презиме: _____

Пол: _____

Година на раѓање: _____

тел.бр: _____

- Анамнеза:

Главни тегоби: _____

Сегашна болест: _____

Лична анамнеза:

Сегашни заболувања:

Минати заболувања:

(Алергии)

Штетни навики (ризик фактори): алкохол, цигари

Медикаменти:

Примена на суплементи: (B-complex, Vit A) _____

Припрема пред радиотерапија (екстракции, чзк, реставрации) ДА/НЕ

- Преглед:

Status localis extraoralis: _____

Status localis intraoralis: _____

Status localis dentalis: _____

- Inspectio:

- Palpatio:



Објективен клинички наод:

- Орален мукозитис ДА / НЕ
Gradus I , II, III, IV
- Ксеростомија (евидентирање после мерење на целокупен саливарен проток)
Gradus I , II, III, IV

Субјективен наод:

- Отежната мастикација ДА / НЕ
- Дисфагија ДА / НЕ
- Дисгеузија ДА/ НЕ
- Дисфонија ДА / НЕ

Дијагноза:

Терапија:

- Изведен оперативен зафат
- Негативна ресекциона маргина (радијација до 60Gy)
- Позитивна ресекциона маргина (радијација до 66Gy)
- Иноперабилен случај
- Радиотерапија до 70 Gy

Тип на радиотерапија: _____

Забелешка:

Нотирање на добиени вредности

-Количество на излачена салива:

* SimplOFy спрувети: нестимулирана:_____ml /
стимулирана _____ml



* Lashley cups: стимулирана салива (citric acid) од паротидни жлезди
_____ml

Субјективно чувство на зголемена саливација по стимулација со SaliPen:
веднаш, по 2 часа, по 8 часа.

-Мерење на влажноста на оралната лигавица:

Schirmer strips:_____mm

-Биохемиски анализи

Електролити:

Na⁺ _____ mmol/l

K⁺ _____ mmol/l

Cl⁻ _____mmol/l

Лактоферин : _____ng/ml



11. СПИСОК НА ОБЈАВЕНИ ТРУДОВИ

1. **Rogoleva Gjurovski S**, Popovski V, Tosheska Trajkovska K, Kostadinova L, Emin M (2023) Evaluation of salivary flow rate and salivary lactoferrin after radiotherapy of head and neck malignant neoplasms. *Acta Stomatologica Naissi*, 39 (88). pp. 2662-2670. ISSN 1820-1202 doi: 10.5937/asn2388662R
2. **Rogoleva Gjurovski S**, Popovski V, Kostadinova L, Tosheska-Trajkovska K, Apostoloski P (2023) Evaluation of salivary hypofunction and oral complication after radiotherapy in patients with malignant neoplasms of head and neck. *Mak Med Pregled* 2023; 77(2): pp. 88-93. ISSN 00025-1097
3. **Rogoleva Gjurovski S**, Popovski V, Kostadinova L, Nikolovski B (2022) Impact of intensity modulated radiation therapy on the salivary glands function and saliva flow rate. *Journal of Morphological Sciences*, 5 (1). pp. 172-178. ISSN 2545-4706 DOI:10.55302/JMS2251172rgj

