

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE



TEZE K DISERTAČNÍ PRÁCI

České vysoké učení technické v Praze
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská
Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření

Ing. Darina Trojková

**Kvantitativní porovnání vlastností matematických
modelů používaných pro výpočet pravděpodobnosti
poškození zdravých tkání při nádorové radioterapii a
aplikace těchto modelů na reálný soubor klinických
dat.**

Doktorský studijní program: Aplikace přírodních věd
Studijní obor: Radiologická fyzika

Teze disertace k získání akademického titulu "doktor", ve zkratce "Ph.D."

Praha, duben 2015

Disertační práce byla vypracována v prezenční – kombinované formě doktorského studia na katedře Dozimetrie a aplikace ionizujícího záření Fakulty jaderné a fyzikálně inženýrské ČVUT v Praze.

Uchazeč: Ing. Darina Trojková
Proton Therapy Center Czech s.r.o.
Budínova 2437/1a, Praha 8

Školitel: RNDr. Libor Judas, Ph.D.
Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVUT
Břehová 7, Praha 1

Oponenti: Ing. Ivana Horáková, CSc.
Odbor lékařských expozic
Státní ústav radiační ochrany, v.v.i.
Bartošková 28, Praha 4

Prof. Mudr. Karel Odrážka, Ph.D.
Oddělení klinické a radiční onkologie, Multiscan s.r.o.
Pardubická krajská nemocnice, a.s.
1. a 3. lékařská fakulta UK v Praze

Teze byly rozeslány dne:

Obhajoba disertace se koná dne v hod. před komisí pro obhajobu disertační práce ve studijním oboru Radiologická fyzika v zasedací místnosti č Fakulty jaderné a fyzikálně inženýrské ČVUT v Praze.

S disertací je možno se seznámit na děkanátě Fakulty jaderné a fyzikálně inženýrské ČVUT v Praze, na oddělení pro vědeckou a výzkumnou činnost, Břehová 7, Praha 1.

prof. Ing. Tomáš Čechák, CSc.
předseda komise pro obhajobu disertační práce
ve studijním oboru
Radiologická fyzika
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská ČVUT, Břehová 7, Praha 1

1. SOUČASNÝ STAV PROBLEMATIKY

Radioterapie je vedle chirurgické léčby a chemoterapie jednou z nejpoužívanějších metod při léčbě nádorových onemocnění. S rozvojem 3D plánovacích systémů a složitějších technik ozařování (konformní terapie, IMRT), které umožňují navýšení dávky do cílového objemu za současného šetření zdravých tkání, se zvýšil zájem o radiobiologické modely pravděpodobnosti vzniku komplikací (NTCP – Normal Tissue Complication Probability).

Navýšení dávky do cílového objemu má totiž velmi často za následek vzrůst celkové dávky také do kritického orgánu ležícího v blízkosti ozařovaného objemu a tedy kromě vyšší účinnosti léčby mohou také narůstat vedlejší účinky. Při plánování léčby je tedy nutno hledat kompromis mezi dostatečnou kontrolou nádoru a přijatelným rizikem vzniku komplikací.

Podstatou současných NTCP modelů je redukce velkého množství dat z 3D dávkové distribuce (vytvořené plánovacím systémem) do jednoho čísla, na základě něž lze lépe porovnávat konkurenční plány. Hodnota NTCP zároveň vyjadřuje, zda nebyl překročen toleranční limit daného rizikového orgánu, neboť je vztažena vždy k nějaké konkrétní komplikaci (tzv. end-pointu). V této práci bude jejich přínos studován na rizikovém orgánu rektum při ozařování karcinomu prostaty.

Vstupními daty NTCP modelů jsou dávkově-objemový histogram v diferenciálním tvaru a parametry daného modelu, které také vnášejí největší nejistotu do výsledků. Chronická rektální (obecněji gastrointestinální) toxicita při ozařování karcinomu prostaty je velmi často diskutovaným problémem, i vzhledem k velké četnosti tohoto onemocnění. Proto jsou i pro NTCP modely dobře dostupné publikované hodnoty parametrů jednotlivých modelů. Bohužel jejich obecné používání je zatíženo velkou nejistotou v jejich stanovení díky různým vnějším vlivům (rozdíly v procesu léčby na různých pracovištích, tedy nekonzistentnost ve vstupních datech) i vnitřním vlivům (individualita pacientů) vstupujícím do procesu radioterapie každého pacienta.

Hodnocení ozařovacích plánů před zahájením léčby je velmi důležitá fáze celého radioterapeutického procesu, dosažení optimalizovaného plánu pro daného pacienta zlepšuje léčebný účinek. K prevenci vzniku komplikací slouží také jiná kritéria, než NTCP modely, a to např. průměrná dávka v rizikovém orgánu a kritéria na body dávkově-objemových histogramů (dle doporučení skupiny QUANTEC [1]). V publikaci [1] jsou pro rektum uvedeny následující hodnoty: $V_{50} < 50\%$, $V_{60} < 35\%$, $V_{65} < 25\%$, $V_{70} < 20\%$ a $V_{75} < 15\%$ ¹.

¹ $V_x < y\%$ značí „objem orgánu ozářený dávkou x Gy by neměl být větší než $y\%$ “.

2. CÍLE DISERTAČNÍ PRÁCE

1. Provést porovnání matematické struktury a obecných kvantitativních vlastností různých teoretických NTCP modelů používaných pro hodnocení dávkových histogramů v nádorové radioterapii.
2. Aplikovat vybrané NTCP modely na reálný soubor klinických dat zahrnujících údaje o nežádoucích pozdních účincích radioterapie karcinomu prostaty, a to s následujícími cíli:
 - a. porovnat jednotlivé modely z hlediska shody jejich předpovědi se skutečně pozorovanými nežádoucími klinickými účinky;
 - b. optimalizačními postupy nalézt takové hodnoty volných parametrů jednotlivých modelů, které vedou k nejlepší shodě modelové předpovědi s použitými klinickými daty;
 - c. optimalizované hodnoty parametrů pro daný soubor klinických dat porovnat s údaji publikovanými jinými autory;
 - d. na základě získaných výsledků posoudit použitelnost vybraných NTCP modelů v klinické praxi a zformulovat hlavní pravidla pro jejich bezpečné a účelné využívání.
3. Porovnat výsledky NTCP modelů s jinými kritérii hodnocení radioterapeutických plánů.

3. METODY ZPRACOVÁNÍ

Zpracování bylo provedeno na datech (exportované DVH² z plánovacího systému a pozorované chronické rektální toxicity – hodnoceno dle modifikovaného RTOG/LENT skórovacího systému [2]) skupiny 302 pacientů léčených pro karcinom prostaty v letech 1997 – 2003 ve FN Hradec Králové, jejichž medián sledování byl 6,2 roku. Dlouhá doba sledování (alespoň 5 let) je nutná k plnohodnotnému hodnocení pozdních účinků radioterapie, ač se během této doby vyvíjejí i ozařovací techniky a technologie, čímž je riziko vzniku pozdních účinků stále snižováno. Zkoumaná skupina pacientů byla ozařována konformní technikou čtyř polí, zatímco v současné době jsou pacienti často léčeni metodou IMRT (= ozařování s modulovanou intenzitou svazku) nebo konformně s použitím více polí ve prospěch právě rizikových orgánů.

Přehled rozložení pozorovaných toxicit ve zkoumané skupině (vč. jejich klasifikace dle modifikovaného RTOG/LENT skórovacího systému) pro rektum je uveden v Tabulce 1.

Toxicita	Gastrointestinální projev	Počet pac.	v %
0	Žádné	150	49,7%
1	Průjem nevyžadující medikaci; frekvence stolice 3 – 5x denně; příměs krve ve stolici max. 1x týdně; tenesmus nevyžadující analgetika	86	28,5%
2	Průjem vyžadující medikaci více než 2x týdně; frekvence stolice více než 5x denně; intermitentní krvácení min. 2x týdně; max. 2 koagulace pro krvácení; intermitentní používání vložek pro inkontinenci; bolesti vyžadující pravidelně analgetika	46	15,2%
3	Průjem vyžadující medikaci více než 2x denně; transfuze nebo více než 2 koagulace pro krvácení; stálé používání vložek pro inkontinenci; bolesti vyžadující pravidelně opiáty	20	6,6%
Celkem		302	

Tabulka 1: Rozdělení souboru pacientů dle pozorovaných chronických gastrointestinálních toxicit vč. Uvedení klasifikace dle modifikovaného RTOG/LENT skórovacího systému [2].

Ke zpracování dat byly použity programy MATLAB a MS Excel.

² Dávkově-objemový histogram (DVH) je 2D reprezentace 3D dávkové distribuce. Tedy graf, který zobrazuje sumu objemových elementů dostávajících dávku v určitém dávkovém rozmezí v závislosti na těchto (ekvidistantních) dávkových intervalech.

K výpočtům NTCP hodnot pro rektum byly použity modely Lyman-Kutcher-Burmanův (LKB), Källmanův a Logit+EUD model (definice těchto modelů je nad rámec této teze, jsou popsány v disertační práci [3]). Hodnoty parametrů jednotlivých modelů byly nejprve převzaty od jiných autorů (viz tabulky v Kap. 4 a odkazy na literaturu v nich uvedené), následně byla provedena vlastní optimalizace parametrů minimalizací Brierova skóre, které je definováno v Kap. 3.1 vztahem (1).

Pro všechny modely byly výsledky porovnány a zpracovány histogramy hodnot NTCP a výskyt různých stupňů toxicit v kvartilech hodnot NTCP. K porovnání jednotlivých sad parametrů (a tak získanými hodnotami NTCP) a skutečně pozorovaného výskytu toxicity u všech modelů byla spočtena hodnota chí-kvadrát. Dále byly spočteny Pearsonovy korelační koeficienty pro sledování korelací mezi pozorovanými stupni toxicit, hodnotami NTCP (všech sad parametrů, všech tří modelů) i pro vyhodnocení korelace s jednoduššími ukazateli pravděpodobnosti vzniku komplikací, jako je průměrná dávka v rektu. V práci je navržen i vlastní jednoduchý model založený na lineárně-kvadratickém modelu buněčného přežití ve spojení s logistickou funkcí, je značen **LQ_NTCP** (definován v Kap. 3.2).

Chronické gastrointestinální toxicity pozorované v souboru pacientů jsou rozděleny do 4 stupňů (0 – 3, stupeň 4 se v souboru pacientů nevyskytl), avšak pro účely vyhodnocení a optimalizací parametrů jsou brány toxicity stupňů 0 + 1 jako „komplikace nenastala“ a toxicity stupňů 2 + 3 jako „komplikace nastala“. Určení nižších stupňů toxicity (0 a 1) je značně subjektivní (závisí také na zdravotním stavu pacienta před léčbou) a založené na komunikaci lékaře s pacientem, proto může docházet k překryvu těchto dvou stupňů. Je tedy vhodné tyto skupiny sloučit. Toxicity stupně 2 a 3 znamenají, že komplikace nastaly, a protože je výskyt stupně 3 malý, je též vhodné (ze statistických důvodů) jej sloučit se stupněm 2. Při využívání hodnot parametrů získaných jinými autory je však třeba sledovat, pro jaký „end-point“ oni optimalizovali svá data.

3.1 Brierovo skóre

Brierovo skóre (BS) je definováno vztahem (1) [4]. Slouží jednak k porovnání shody předpovědi modelu s pozorováním (klinickými daty) – čím je hodnota BS menší, tím je shoda lepší; ale také lze jeho minimalizací nalézt vlastní optimální hodnoty parametrů modelů.

První sčítanec ve vzorci vyjadřuje tzv. spolehlivost předpovědi modelu, druhý rozlišovací schopnost modelu a poslední člen zahrnuje nejistotu. Pro výpočet hodnoty BS je třeba rozdělit pacienty setříděné podle předpovězené pravděpodobnosti do několika (např. 10) skupin tak, aby v každé bylo přibližně stejně pacientů.

$$BS = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^K n_k (p_k - \bar{o}_k)^2 - \frac{1}{N} \sum_{k=1}^K n_k (\bar{o}_k - \bar{o})^2 + \bar{o}(1 - \bar{o}) \quad (1)$$

N je celkový počet pacientů, n_k je počet pacientů ve skupině, K je počet skupin (binů), p_k je poloha binu (zde průměrná hodnota NTCP ve skupině), $\bar{o}_k$ výskyt komplikací v binu a $\bar{o}$ celkový výskyt komplikací v souboru všech pacientů.

3.2 *LQ_NTCP model*

Pomocí rovnice zobecněné logistické funkce pro křivku přežití a LQ modelu přeživší frakce buněk byl navržen vlastní „LQ_NTCP“ model, který je detailněji popsán v rovnicích (2) – (4). Je-li velikost dávkového binu d_i , pak denní dávka pro každý bin je d_i/n (n je počet frakcí). Přeživší frakce buněk v každém binu po n frakcích se spočte podle vztahu (2). Pro každého pacienta se tyto dílčí přeživší frakce buněk vynásobí objemy v každém binu a součtem přes celý DVH je získána celková přeživší frakce buněk (viz závorka ve vztahu (3), za předpokladu konstantní hustoty buněk a bez uvážení repopulace).

$$LQ_NTCP = 1 - \frac{1}{1 + \exp(-\lambda_1 - \lambda_2 S)} \quad (2)$$

$$S = \ln \left(\sum_i V_{rel,i} \cdot SF_{d_i} \right) \quad (3)$$

$$SF_{d_i} = \left[\exp \left(-\alpha \cdot \frac{d_i}{n} - \beta \left(\frac{d_i}{n} \right)^2 \right) \right]^n \quad (4)$$

Parametry λ_1 a λ_2 charakterizují křivku přežití, a společně s parametry α a β LQ modelu byly optimalizovány pro klinická data. Z dostupné literatury (např. [5]) byla převzata hodnota α/β (rektum) = 3 a zařazována na této hodnotě pro optimalizaci.

4. VÝSLEDKY

Navržené **optimalizované sady parametrů** jsou i s přehledem hodnot dříve publikovaných (které byly použity pro výpočty v této práci) v následujících Tabulkách:

LKB model	D₅₀(1) [Gy]	n	m
Burman et al. (1991) [6]	80	0,12	0,15
Rancati et al. (2004) [7]	81,9	0,23	0,19
OptLKB	71	0,15	0,13

Tabulka 2: Publikované a optimalizované hodnoty parametrů LKB modelu.

Källmanův model	D₅₀(1) [Gy]	γ	s
Rancati et al. (2004) [7]	83,1	1,69	0,49
OptKal	70	2,97	0,44

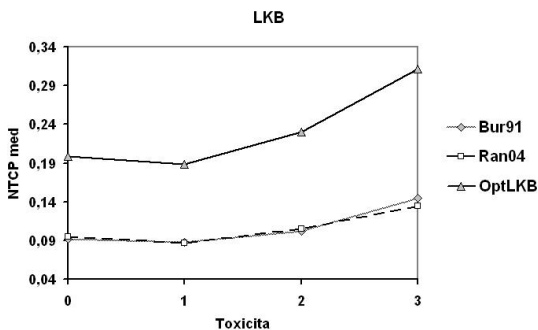
Tabulka 3: Publikované a optimalizované hodnoty parametrů Källmanova modelu.

Logit+EUD model	D₅₀(1) [Gy]	k	n
Rancati et al. (2004) [7]	82,2	7,85	0,24
Söhn et al. (2007) [8]	78	15,4	0,08
OptLog	71,6	18,4	0,06

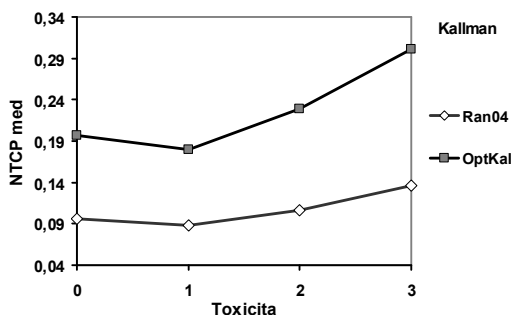
Tabulka 4: Publikované a optimalizované hodnoty parametrů Logit+EUD modelu.

K výraznému posunu oproti dříve publikovaným hodnotám parametrů došlo u parametru $D_{50}(1)$, kdy se navržená optimalizovaná hodnota pohybuje okolo 70 Gy oproti dřívějším 80 Gy. U LKB modelu jsou parametry n a m v souladu s dříve publikovanými hodnotami, u Källmanova modelu došlo k navýšení parametru γ na téměř dvojnásobek hodnoty dle Rancatiho [7] a optimalizované parametry k a n u Logit+EUD modelu jsou v poměrně dobrém souladu s hodnotami podle Söhna [8].

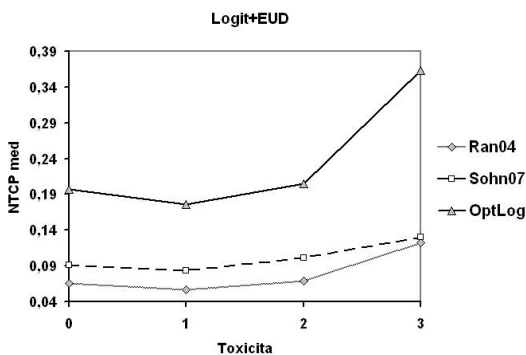
Zatímco u publikovaných hodnot parametrů u všech modelů nepřesahuje NTCP hodnotu 25%, pro optimalizované hodnoty parametrů dosahuje NTCP pro nejrizikovější pacienty až k 50%. Celkový výskyt komplikací ve skupině (tedy chronická rektální toxicita stupně 2 a 3) byl 21,9%, čemuž díky optimalizaci lépe odpovídají NTCP hodnoty s vlastními (optimalizovanými) parametry, jak lze také vidět na grafech mediánů hodnot NTCP pro jednotlivé stupně pozorované toxicity uvedenými v následujících grafech.



Graf 1: Medián hodnot NTCP pro skupiny pacientů se stejnou toxicitou pro všechny použité sady parametrů LKB modelu.



Graf 2: Medián hodnot NTCP pro skupiny pacientů se stejnou toxicitou pro obě použité sady parametrů Källmanova modelu.



Graf 3: Medián hodnot NTCP pro skupiny pacientů se stejnou toxicitou pro všechny použité sady parametrů Logit+EUD modelu.

Že by ovšem některý z modelů dokázal velmi dobře rozlišit pacienty s komplikacemi (toxická stupně 2 a 3) a bez komplikací (toxická stupňů 0 a 1), to se bohužel říci nedá. Je to také patrné z výskytu jednotlivých toxicit v kvartilech NTCP hodnot, kde každý stupeň pozorované toxicity se, alespoň jedenkrát, vyskytuje v každém kvartilu. Toxická stupně 3 však je u všech modelů a všech sad parametrů nejvíce zastoupena v posledním kvartilu hodnot NTCP a též toxická stupně 2 se vždy nejméně vyskytuje v I. kvartilu hodnot NTCP, což je v souladu s očekáváním. Naopak nejpočetnější skupina pacientů s pozorovanou toxicitou stupně 0 je téměř rovnoměrně zastoupena v 1. i 2. půli hodnot NTCP.

Podle **analýzy rozptylu** byl u všech NTCP modelů a pro všechny sady parametrů prokázán statisticky významný rozdíl v průměrných hodnotách NTCP pro dvojice skupin s pozorovanými toxicitami $\{0, 3\}$ a $\{1, 3\}$, naopak pacienti s pozorovanou toxicitou stupně 2 se prolínali hodnotami NTCP do ostatních skupin. Vzhledem k tomu, že optimalizace parametrů jednotlivých modelů byla provedena pouze pro dva případy – toxická „ANO“ ($2 + 3$) a „NE“ ($0 + 1$), byl na takto rozdělená data aplikován **dvouvýběrový t-test**. Ten prokázal statisticky významný rozdíl mezi středními hodnotami obou porovnávaných skupin ve všech případech (tzn., že hypotéza o rovnosti středních hodnot byla zamítnuta na hladině významnosti 5%).

Pomocí Pearsonových korelačních koeficientů byla zjištěna **silná korelace** mezi všemi sadami parametrů u daného modelu (vždy $\rho > 0,880$ s p-hodnotou $< 0,001$). Tedy kromě posunu ke správnějším absolutním NTCP hodnotám nepřinesla optimalizace parametrů téměř žádný prospěch.

Vzhledem k tomu, že sledované statistiky dávají u všech modelů velmi podobné výsledky, nelze mezi modely rozhodnout, který by měl větší informační přínos při použití v klinické praxi.

Kritériem, které v klinické praxi často slouží jako rozhodující při schvalování ozařovacího plánu pacienta, je **průměrná dávka v rizikovém orgánu** (zde v rektu). I pro naši sledovanou skupinu pacientů byl hodnocen přínos tohoto kritéria a jeho porovnání s předpověďmi NTCP modelů.

Průměrná hodnota průměrné dávky v rektu ($D_{\text{mean,R}}$) je však pro pacienty bez následné toxicity (stupně $0 + 1$) rovna 56,6 Gy a pro pacienty se závažnou pozdní toxicitou (stupně $2 + 3$) jen o 1,9 Gy větší (tedy 58,5 Gy). ANOVA analýza nedetekuje významnost odchylek v průměrných hodnotách $D_{\text{mean,R}}$ pro jednotlivé stupně pozorované toxicity. Výpovědní hodnota tohoto kritéria je tedy přeci jen o něco nižší, než ta zkoumaných NTCP modelů (které lépe rozlišily toxicity stupňů 0 a 1 od stupně 3).

Pearsonův korelační koeficient $\rho(\text{NTCP}, D_{\text{mean,R}})$ se pro NTCP modely LKB, Källmanův a sadu Logit+EUD modelu Ran04 pohybuje mezi hodnotami 0,8 – 0,9 s p-hodnotami $< 0,001$; pro Logit+EUD model jsou jeho

hodnoty nižší pro sady parametrů Sohn07 a OptLog – kolem 0,7 (opět s p -hodnotou $< 0,001$).

Poslední kapitolou práce je návrh vlastního **LQ_NTCP** modelu, založeného na LQ modelu a logistické křivce. Tento model je popsán v disertační práci [3]. Obsahuje 4 parametry: α , β pro LQ model a λ_1 , λ_2 pro logistickou křivku. Z dostupné literatury byl zafixován poměr $\alpha/\beta(\text{rektum}) = 3$ a optimalizace probíhala minimalizací Brierova skóre pro 3 parametry. Výsledné hodnoty jsou **$\alpha = 0,03$; $\beta = 0,01$; $\lambda_1 = 3,55$ a $\lambda_2 = 0,91$** .

Rozdíly v hodnotách mediánu LQ_NTCP pro jednotlivé stupně pozorované toxicity jsou však velmi malé (jen okolo 1%), ANOVA test neprokázal žádnou významnou odchylku ve středních hodnotách LQ_NTCP u jednotlivých skupin. T-testem byla prokázána alespoň rozlišitelnost mezi stavy toxicita „ANO“ (2 + 3) a „NE“ (0 + 1), na jejímž základě optimalizace probíhala.

Hodnoty LQ_NTCP jsou velmi dobře korelované s hodnotou průměrné dávky v rektu ($\rho(\text{LQ_NTCP}, \text{Rmean}) = 0,915$), slaběji pak s ostatními NTCP modely (hodnoty Pearsonových korelačních koeficientů v rozmezí 0,60 – 0,89).

Zajímavou možností využití LQ modelu (s optimalizovanými parametry α a β) je výpočet ekvivalentní dávky v rektu, která by při homogenním ozáření celého objemu rizikového orgánu vedla ke stejné přeživší frakci buněk jako při nerovnoměrném ozáření vyjádřeném prostřednictvím DVH. Tato ekvivalentní dávka je v práci označena LQ_EUD a zajímavé je také její porovnání s průměrnou dávkou v rektu. LQ_EUD se pro zkoumanou skupinu pacientů pohybuje v rozmezí 29,6 – 66,7 Gy (s mediánem 52,0 Gy), zatímco $D_{\text{mean,R}}$ nabývá hodnot 37,4 – 68,6 Gy (s mediánem 56,9 Gy) a kromě pár odchýlených hodnot leží body LQ_EUD – D_{mean} pro naši skupinu pacientů přibližně na přímce popsané rovnicí $\text{LQ_EUD} = 1,08 * D_{\text{mean}} - 9,59$.

V disertační práci [3] jsou pak uvedeny do souvislosti DVH zkoumané skupiny pacientů s kritérii na body DVH, která by měla zajistit minimalizaci závažnějších pozdních účinků. Současná kritéria jsou uvedena v doporučení skupiny QUANTEC [1]. Tato kritéria jsou stanovena pro cílové dávky větší, než dostávali pacienti v námi sledované skupině, přesto však, vlivem jednoduché ozařovací techniky (metodou „box“), nejsou ani pro nižší dávky u většiny pacientů kritéria splněna. Práci na téma kritéria na DVH je více i z let před současně platným doporučením QUANTEC, viz např. [9] a [10]. Autoři práce [9] také porovnávali výsledky NTCP modelů s bodovými kritérii a prokázali souvislost mezi body ve vysokodávkové oblasti a vyšší předpovězenou hodnotou NTCP. Vysokými dávkami ozářené objemy rekta jsou obecně považována za riziková pro vznik závažných pozdních komplikací, proto byla v naší práci provedena analýza objemů rekta ozářených dávkami rovnými nebo většími 60 Gy. V naší skupině pacientů je

průměrný objem, který obdrží dávku ≥ 60 Gy pro pacienty bez závažnějších komplikací (tedy s toxicitami stupňů 0 a 1) $56,8 \pm 12,9$ %. Pro pacienty s vážnějšími komplikacemi (toxicity stupňů 2 a 3) pak $60,7 \pm 13,1$ %. T-testem byl prokázán statisticky významný rozdíl v průměrných hodnotách objemu mezi oběma skupinami.

S uvážením kritérií $V_{60} < 28\%$ dle Greca et al. [10], resp. $V_{60} < 35\%$ dle doporučení QUANTEC [1] byl počet vyhovujících DVH v naší skupině pacientů jen velmi malý (4, resp. 12 pacientů). Pro obecnější kritérium na objem okolo 50 % vyhověla požadavku $V_{60} < 50\%$ přibližně $\frac{1}{4}$ pacientů, z toho u pacientů bez závažnějších komplikací (s pozorovanými toxicitami stupňů 0 + 1) bylo kritérium splněno v 28,8 % případů, zatímco ve skupině pacientů s komplikacemi (toxicitou stupně 2 + 3) to bylo jen 18,2 %.

5. ZÁVĚR

Toleranční kritéria stanovená skupinou QUANTEC by v moderní léčbě měla být vodítkem pro všechna pracoviště a všechny ozařovací techniky, hlavně právě eliminace ozářených objemů vysokými dávkami. Nelze tím sice predikovat pravděpodobnost vzniku komplikací, ale empiricky bylo ověřeno, že by tato kritéria měla zajistit nízký výskyt závažnějších chronických gastrointestinálních (rektálních) toxicit.

Předpovědět chronickou rektální toxicitu na základě radiobiologických modelů je obtížné, jak prokázaly všechny výpočty a analýzy v této práci. Zavedení NTCP modelů do klinické praxe je omezeno nepřesností stanovení parametrů modelů a též rozdílnou senzitivitou pacientů, která může mít za následek vznik komplikací i při minimální hodnotě NTCP. Získávání hodnot parametrů je také ovlivňováno procesem plánování a technikou použitou na daném pracovišti, částečně pak subjektivním hodnocením pozdní toxicity. Přínos NTCP modelů se ukázal být jen o málo větší, než použití kritéria na průměrnou dávku v rektu. Vlastní navržený LQ_NTCP model také nedosáhl lepších výsledků, odlišení jednotlivých stupňů toxicity je s tímto modelem horší, než pro ostatní tři zkoumané NTCP modely. V současnosti zaváděné toleranční dávky podle doporučení skupiny QUANTEC by zřejmě mohly být dostačující k zajištění minimálního výskytu závažnějších pozdních komplikací, ač opět hraje roli rozdílná senzitivita pacientů. V této práci ale predikční váha těchto kritérií nemohla být otestována, protože zkoumaná skupina pacientů byla v letech 1997 – 2003 léčena ještě technikou, která neumožnila takové šetření rizikových orgánů ani při nižších cílových dávkách a proto nelze tato DVH porovnávat se současnými kritérii.

Optimalizací hodnot parametrů na zkoumanou skupinu pacientů došlo k posunu NTCP hodnot správným směrem, ale rozdělení pacientů do kvartilů hodnot NTCP je velmi podobné pro všechny sady parametrů (u všech použitých NTCP modelů). Z toho vyplývá, že všechny uvedené sady parametrů jsou použitelné v klinické praxi, ovšem výstup NTCP modelů nelze brát absolutně, ale spíše by bylo možné jím porovnávat konkurenční plány pro konkrétního pacienta. Pro získávání pravděpodobnosti vzniku komplikací v procentech (tedy v absolutních jednotkách) by, jak vyplývá z výsledků této práce, bylo vhodné pro techniku zavedenou na každém pracovišti optimalizovat parametry na již získaných datech dříve ozářených pacientů (po nějaké minimální nutné době ke sledování pozdních komplikací). K zpřesnění odhadu pravděpodobnosti vzniku komplikací by též mělo přispět zahrnutí dalších faktorů o pacientech (jako výskyt časně toxicity, absolvované operace, kouření, další onemocnění aj.) do výpočtů, protože kromě nepředvídatelné rozdílné sensitivity na léčbu bylo např. v pracích [11] a [12] prokázáno, že rozdělení pacientů do skupin „faktor se

vyskytl / nevyskytl“ vedlo ke správnějším hodnotám NTCP. K tomu by mohly posloužit tzv. dose-modifying faktory, které by do NTCP modelů zaváděly korekci pro daný rizikový faktor. NTCP modely by pak mohly společně s dodržováním aktuálně platných dávkových kritérií sloužit jako vhodný doplněk při hodnocení ozařovacích plánů.

Seznam v tezi použité literatury:

- [1] MICHALSKI, Jeff M., Hiram GAY, Andrew JACKSON, Susan L. TUCKER a Joseph O. DEASY. Radiation Dose–Volume Effects in Radiation-Induced Rectal Injury. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2010, vol. 76, issue 3, S123-S129. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.03.078.
- [2] ODRAZKA, K., M. VACULIKOVA, M. DOLEZEL, M. ZOUHAR, J. PETERA, P. MORAVEK, M. VOSMIK, Z. ZOUL, M. BRODAK, E. SIMAKOVA. Chronic toxicity of the three-dimensional conformal radiotherapy (3D-CRT) for prostate cancer. *Klinická onkologie*. 2006, roč. 19, č. 4, 222-227.
- [3] TROJKOVÁ, D. Kvantitativní porovnání vlastností matematických modelů používaných pro výpočet pravděpodobnosti poškození zdravých tkání při nádorové radioterapii a aplikace těchto modelů na reálný soubor klinických dat. Praha, 2014. *Disertační práce*. ČVUT v Praze, Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská. Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření.
- [4] Brier score decomposition – Reliability, resolution and uncertainty [online]. [cit. 2012-3-20]. Dostupné z: http://www.eumetcal.org/resources/ukmeteocal/temp/msgcal/www/english/msg/ver_prob_forec/uos2/uos2_ko2.htm
- [5] MAYLES, Philip, Alan E NAHUM a Jean-Claude ROSENWALD. *Handbook of radiotherapy physics: Theory and Practice*. New York: Taylor, c2007, 1432 s. ISBN 07-503-0860-5.
- [6] BURMAN, C., G.J. KUTCHER, B. EMAMI a M. GOITEIN. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 1991-05-15, roč. 21, č. 1, s. 123-135. ISSN 03603016. DOI: 10.1016/0360-3016(91)90172-Z.
- [7] RANCATI, T., C. FIORINO, G. GAGLIARDI, G. CATTANEO, G. SANGUINETI, V. BORCA, C. COZZARINI, G. FELLIN, F. FOPPIANO a G. GIRELLI. Fitting late rectal bleeding data using different NTCP models: results from an Italian multi-centric study (AIROPROS0101). *Radiotherapy and Oncology*. 2004, roč. 73, č. 1, s. 21-32. ISSN 01678140. DOI: 10.1016/j.radonc.2004.08.013.
- [8] SÖHN, Matthias, Di YAN, Jian LIANG, Elisa MELDOLESI, Carlos VARGAS a Markus ALBER. Incidence of late rectal bleeding in high-dose conformal radiotherapy of prostate cancer using equivalent uniform dose-based and dose-volume-based normal tissue complication probability models. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2007, roč. 67, č. 4, s. 1066-1073. ISSN 03603016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.014.
- [9] CAMBRIA, Raffaella, Barbara A. JERECZEK-FOSSA, Federica CATTANI, Cristina GARIBALDI, Dario ZERINI, Cristiana FODOR, Flavia SERAFINI, Guido PEDROLI a Roberto ORECCHIA. Evaluation of late rectal toxicity after conformal radiotherapy for prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2009, vol. 185, issue 6, s. 384-389. DOI: 10.1007/s00066-009-1933-8.
- [10] GRECO, Carlo, Chiara MAZZETTA, Federica CATTANI, Giampiero TOSI, Simona CASTIGLIONI, Andrei FODOR a Roberto ORECCHIA. Finding

- dose–volume constraints to reduce late rectal toxicity following 3D-conformal radiotherapy (3D-CRT) of prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2003, vol. 69, issue 2, s. 215-222. DOI: 10.1016/j.radonc.2003.08.003.
- [11] RANCATI, Tiziana, Claudio FIORINO, Gianni FELLIN, Vittorio VAVASSORI, Emanuela CAGNA, Valeria CASANOVA BORCA, Giuseppe GIRELLI, Loris MENEGOTTI, Angelo Filippo MONTI, Francesca TORTORETO, Stefania DELLE CANNE a Riccardo VALDAGNI. Inclusion of clinical risk factors into NTCP modelling of late rectal toxicity after high dose radiotherapy for prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2011, roč. 100, č. 1, s. 124-130. ISSN 01678140. DOI: 10.1016/j.radonc.2011.06.032.
- [12] DEFRAENE, Gilles, Laura VAN DEN BERGH, Abraham AL-MAMGANI, Karin HAUSTERMANS, Wilma HEEMSBERGEN, Frank VAN DEN HEUVEL a Joos V. LEBESQUE. The Benefits of Including Clinical Factors in Rectal Normal Tissue Complication Probability Modeling After Radiotherapy for Prostate Cancer. *International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics*. 2012, roč. 82, č. 3, s. 1233-1242. ISSN 03603016. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2011.03.056.

Seznam prací disertanta vztahujících se k disertaci:

Publikované články v impaktovaných časopisech:

- TROJKOVÁ, Darina, Libor JUDAS a Tomáš TROJEK. Optimizing the parameters of the Lyman–Kutcher–Burman, Källman, and Logit EUD models for the rectum – a comparison between normal tissue complication probability and clinical data. *Radiation Physics and Chemistry*. 2014, vol. 104, s. 279-282. DOI: 10.1016/j.radphyschem.2014.01.019.

Příspěvky v konferenčních sbornících:

Mezinárodní

- Trojková, D. - Judas, L.: Quantitative Comparison between a Normal Tissue Complication Probability Model and Clinical Data. In Book of Abstracts 8th Topical Meeting on Industrial Radiation and Radioisotope Measurement Applications. Manhattan: Kansas State University, 2011, p. 169.

Národní

- Trojková, D. - Judas, L.: Optimalizace parametrů radiobiologických modelů pro rektum - porovnání pravděpodobnosti poškození zdravé tkáně s klinickými daty. CD z konference SROBF. Hradec Králové, 2014
- Trojková, D. - Judas, L. - Trojek, T.: Optimalizace parametrů LKB, Källmanova a Logit+EUD radiobiologických modelů pro rektum - porovnání pravděpodobnosti poškození zdravé tkáně s klinickými daty. In XXXV. Dny radiační ochrany, s. 125, 2013
- Trojková, D. - Judas, L.: Kvantitativní porovnání radiobiologických modelů pravděpodobnosti poškození zdravé tkáně s klinickými daty u karcinomu prostaty. In XXXIV. Dny radiační ochrany, s. 117, 2012
- Trojková, D. - Judas, L. - Odrážka, K. - Trojek, T.: Porovnání radiobiologických modelů pravděpodobnosti poškození zdravé tkáně s klinickými daty. In XXXIII. Dni radiačnej ochrany. Bratislava: Fakulta verejného zdravotníctva Slovenskej zdravotníckej univerzity v Bratislave, 2011, s. 128. ISBN 978-80-89384-04-4.

Abstrakt:

Modely pravděpodobnosti poškození zdravé tkáně (NTCP modely) jsou jednou z možností při hodnocení ozařovacích plánů v rámci procesu radioterapie. Jejich podstatou je redukce velkého množství dat z 3D dávkové distribuce (vytvořené plánovacím systémem) do jednoho čísla. Jinými, k hodnocení plánů často užívanými kritérii, jsou průměrná či maximální dávka v rizikovém orgánu a bodová kritéria na dávkově-objemové histogramy. Hlavními problémy při použití NTCP modelů jsou nejistota hodnot volných parametrů modelů a individuální citlivost pacientů na léčbu.

Cílem této práce je porovnat strukturu některých NTCP modelů, aplikovat tyto modely na soubor klinických dat a zhodnotit jejich schopnost předpovědět vznik pozdních komplikací. Konkrétně bude jako rizikový orgán uvažováno rektum při ozařování karcinomu prostaty. Dále bude provedeno porovnání výsledků NTCP modelů s jinými kritérii pro hodnocení plánů a budou hodnoceny výsledky jednoduchého vlastního NTCP modelu, který je založen na lineárně-kvadratickém modelu buněčného přežití.

Klíčová slova: NTCP modely, rektum, optimalizace parametrů

Abstract:

Normal tissue complication probability models (NTCP) are one option for evaluating treatment plans during the course of radiotherapy. They are based on reducing the amount of data from the 3D dose distribution (created by the treatment planning system) to a single number. Other widely-used standards for evaluating treatment plans are the mean or maximum dose in the organ at risk, and point criteria for dose-volume histograms. The main problems with using NTCP models are the uncertainty in the parameters of the models and the differences in sensitivity of the patients due to the treatment.

The aim of this work is to compare the structure of selected NTCP models, to apply them to clinical data, and to evaluate their ability to predict the occurrence of late complications. The rectum during treatment for prostate cancer is considered as the organ at risk. The results of NTCP models will be compared with other criteria for evaluating treatment plans. An evaluation will also be made of the results of my own simple NTCP model, based on a linear-quadratic model of cellular survival.

Key words: NTCP models, rectum, optimization of parameters