

Princípy a aplikácie biofyzikálnych modelov v klinickej rádiobiológii

Doc. RNDr. Pavol Matula, CSc.
UKF LF SZU a VOÚ a.s.

Overall message from congress

„In spite of advanced technology
„golden tool" of good radiotherapy
still remains - radiobiology !

Prof. J. Overgaard
ESMO/ECCO Congress
Stockholm 2011

Radiotherapy and Oncology

Available online 21 March 2012

In Press, Corrected Proof — [Note to users](#)



ESTRO Core Curricula

The updated ESTRO core curricula 2011 for clinicians, medical physicists and RTTs in radiotherapy/radiation oncology

Core Curriculum for MP 2012 AD.

FUNDAMENTAL KNOWLEDGE, SKILLS AND COMPETENCES

	1. FUNDAMENTALS OF HUMAN ANATOMY AND PHYSIOLOGY	2
	2. FUNDAMENTALS OF ONCOLOGY	2
→	3. PRINCIPLES AND APPLICATIONS OF RADIOBIOLOGY AND MOLECULAR BIOLOGY	3
	4. REVIEW OF RADIATION PHYSICS	7
	5. PRINCIPLES OF QUALITY MANAGEMENT	1
→	6. STATISTICAL METHODS	1
	7. ORGANISATION, MANAGEMENT AND ETHICAL ISSUES IN HEALTH CARE	1
	8. QUALITY AND RISK MANAGEMENT IN RADIOTHERAPY	1
	9. GENERAL SAFETY PRINCIPLES IN THE MEDICAL ENVIRONMENT	1
	10. HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT	1
	11. INFORMATION AND COMMUNICATION TECHNOLOGY	3

KNOWLEDGE AND SKILLS AND COMPETENCES SPECIFIC FOR RADIOTHERAPY

12. DOSIMETRY	15
13. PRINCIPLES OF MEDICAL IMAGING AND IMAGE HANDLING	15
14. EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY	45
15. BRACHYTHERAPY	15
16. PARTICLE THERAPY	3
17. PRINCIPLES OF UNSEALED SOURCE THERAPY	3
18. RADIATION PROTECTION FOR IONISING RADIATION	5
 19. MATHEMATICAL MODELLING OF TREATMENT OUTCOMES	3
20. UNCERTAINTIES IN RADIOTHERAPY	3

RESEARCH PROJECT	30
------------------	----

160

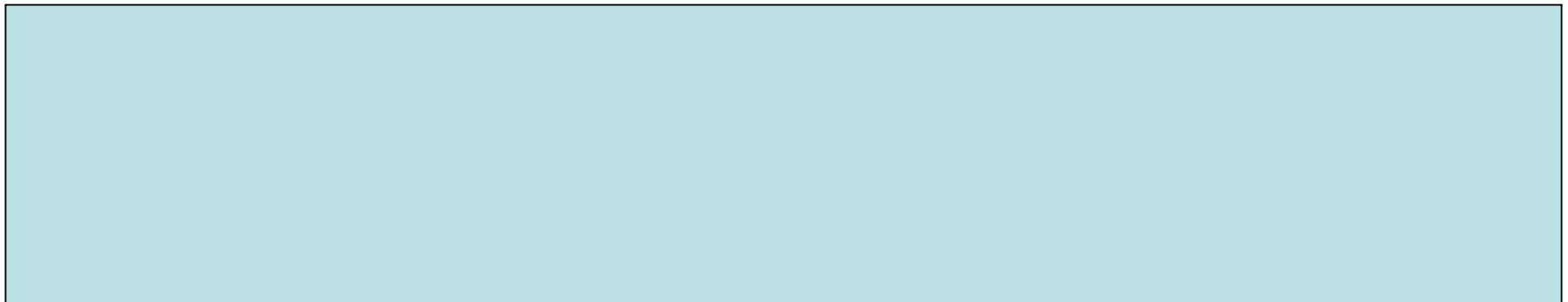
Čo predstavuje ECTS ?

ECTS: European Credit Transfer and Accumulation System

1. Is a learner-centred system for credit accumulation and transfer based on the transparency of learning outcomes and learning processes. It aims to facilitate planning, delivery, evaluation, recognition and validation of qualifications and units of learning as well as student mobility. ECTS is widely used in formal higher education and can be applied to other lifelong learning activities.

3. Principles and applications of radiobiology

Core curriculum items:



- the response of tumours and normal tissue to therapeutic levels of radiation;
- early and late radiation effects;
- effects of fractionation, dose rate, radiosensitisation and reoxygenation;
- the linear quadratic model;
- therapeutic ratio, tumour control probability, normal tissue complication probability, doses;
- dose-volume effects.

Time to be spent in this topic: 3 ECTS

6. Statistical methods

Core curriculum items:

- descriptive statistics;
- probability distributions;
- general principles and application of statistical tests;
- survival analysis;
- study design and power analysis;
- sample size definition
- uncertainty analysis;
- regression and correlation.

Time to be spent on this topic: 1 ECTS

6. Statistical Methods

Competences:

- ability to demonstrate the understanding of the fundamentals of biostatistics;
- ability to design studies in clinical and biomedical research;
- ability to perform the most common statistical tests;
- ability to apply computational techniques and dedicated software packages for statistical analysis;
- ability to analyse and interpret experimental results;
- ability to apply experimental outcomes to evidence based medicine approaches.

19. Mathematical modelling of treatment outcomes

Core curriculum items

- 
- cell survival, repair and fractionation models;
- NTCP and TCP- models;
- P_+ , utility function and other relevant models used in optimisation;

Assessment of the amount of time to be spent in this topic - 3 ECTS

Recommended literature

- Dale R and Jones B (eds.), Radiobiological Modelling in Radiation Oncology, of Radiology, 2007

19. Mathematical modelling of treatment outcomes

Competences and skills:

- ability to critically perform fractionation calculations, response calculations (NTCP/TCP), effective dose calculations and volume effect corrections using established models;
- ability to critical assess radiobiological calculations performed by commercial treatment planning systems;
- demonstrate an understanding of the limitations in existing models and the parameters established from published data as well as the underlying biological rational and limitation of the model;
- ability to perform detailed dose-response analysis from clinical data and patient series;
- ability to critically make use of novel modeling and statistical strategies.

3. Applications of Radiobiology

Competences:

- ability to demonstrate the understanding of the fundamentals of cellular, molecular and radiation biology of tumour and normal tissue;
- demonstrate a basic understanding of the mechanisms involved in novel drugs commonly used in combination with radiation;
- ability to understand the basics of how radiation sensitivity of tumour and normal tissues is caused by combined medical and radiation therapy;
- ability to practically apply radiobiological knowledge to the fields of radioprotection as well as to diagnostic and therapeutic application of ionising radiation;
- ability to demonstrate the understanding of the radiobiological background of treatment strategies in radiation therapy.

3. Principles and applications of radiobiology

Core curriculum items:



- • the response of tumours and normal tissue to therapeutic levels of radiation;
- early and late radiation effects;
- effects of fractionation, dose rate, radiosensitisation and reoxygenation;
- the linear quadratic model;
- therapeutic ratio, tumour control probability, normal tissue complication probability, doses;
- dose-volume effects.

Time to be spent in this topic: 3 ECTS

Účinky frakcionácie, dávkovej rýchlosti “4+1R“

Podrobne rozobraté v prednáškach :

II. J.Fowler : 7 krokov do „neba rádiobiológie“

X. Dose rate phenomenon in HDR BT

Lineárno kvadratický model BED , NTD(EQD2)

Podrobne rozobraté v samostatnej prednáške
II. J.Fowler : 7 krokov do „neba rádiobiológie“

Dávково-volumové účinky –

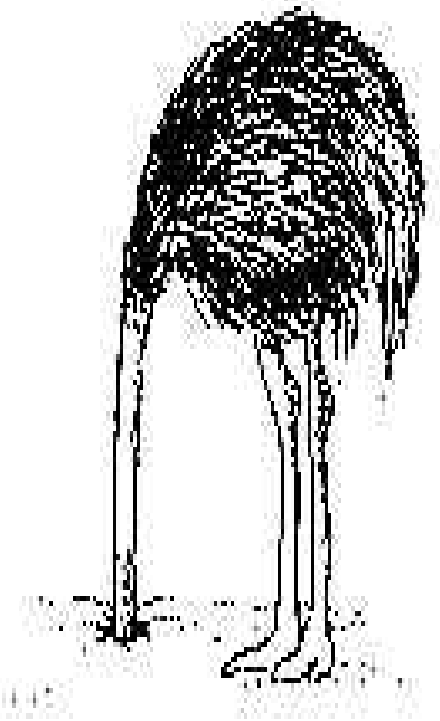
Podrobne rozobraté v samostatnej prednáške :

III. Interpretácia DVH parametrov

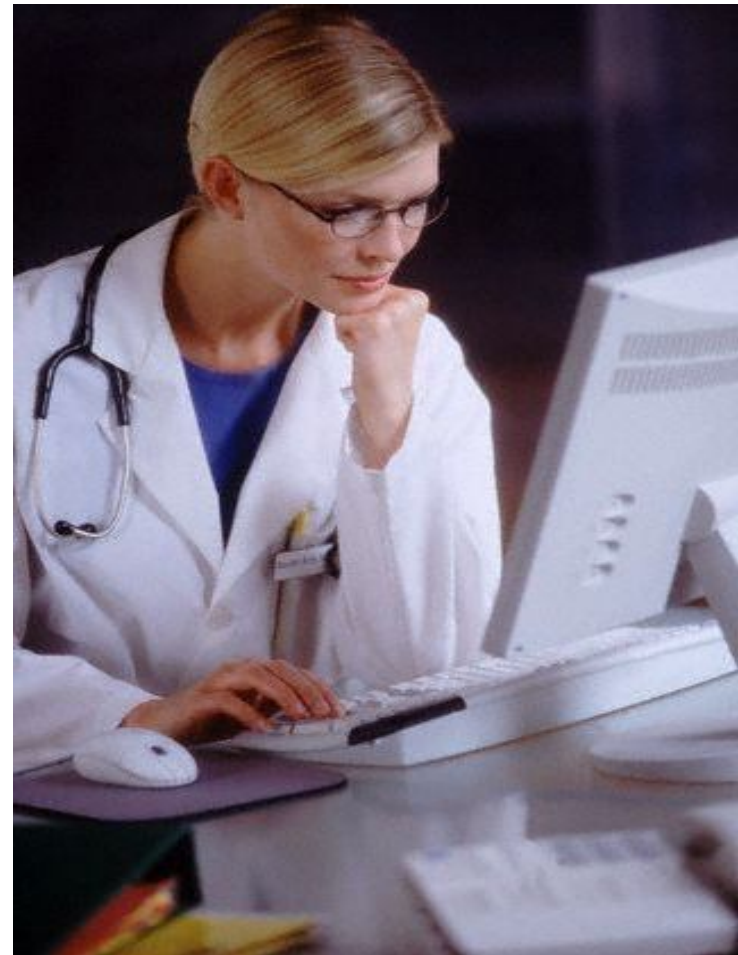
TCP /NTCP a terapeutický pomer

Podrobne rozobraté v samostatnej prednáške
IV. Modely TCP/NTCP a UTCP

Two ways to acceptance of modelling



The OSTRICH SYNDROME



Autori : Radiobiological Modelling in Radiation Oncology , London 2007



• Prof. Roger G. Dale



Prof. Bleddyn Jones

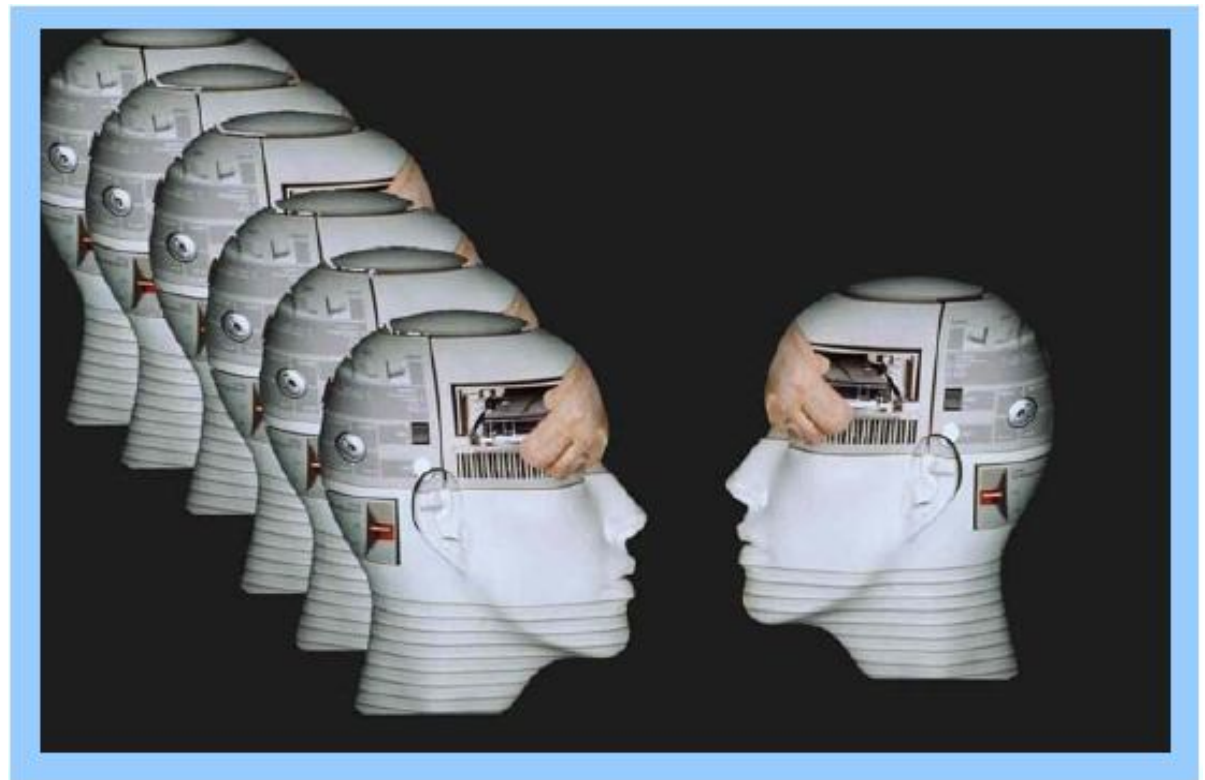
Prof. R. Withers

Prof. J. Fowler



Čo je brainstorming ?

Tvorenie obsahovo nových / lepších
myšlienok v slobodnej atmosfére,
za aktívnej účasti všetkých členov tímu



4 pravidlá BS (Alex Osborn 1953)

- 1. Kritika návrhov je neprípustná** bez ohľadu na jeho „nezvyčajnosť /strelenosť“
- 2. Slobodné vyjadrovanie** návrhov
Čím divokejší nápad tým lepšie
(ľahšie je ideu potlačiť ako vymyslieť)
- 3. Požadovaná kvantita**
Čím väčší počet ideí tým väčšia pravdepodobnosť nájdania optimálneho riešenia
- 4. Kombinácie a vylepšovanie** návrhov

Proces brainstormingu

1. **Jasne /presne definovať úlohu s cieľom**
 - bud' hľadať príčiny problému
 - navrhnúť jeho riešenie
2. **Účastníci** (povzbudzovaní moderátorom)
postupne **vyslovujú** svoje **návrhy**
3. Nápady/návrhy **zapisovať na tabuľu**

Dĺžka : 10-15 min, Počet ideí min. 7-10

Čo očakávate od workshopu a SW BioGray ?

Por	Očakávania	Skóre
1	Pauzy- kompenzácie repopulácie	+
2	Stereotaktická RT	+
3	Učinky nekonvenčnej frakcionácie	+
4	Validita modelov	+
5	Early a late efekty	+
6	Brachyterapia + EBRT	+
7	Vyhľadávanie tkanív - prehľady	+?

Čo očakávate od workshopu a SW BioGray ?

Por	Očakávania- pokračovanie	Skóre
8	Odhad rezervy pre II. sériu	+
9	Simulácia SiB IMRT	+
10	DVH priradzovanie / asociovanie	+?
11	Plány bez DVH	+ ESTRO Potter
12	Stereotaktická RT - diskrepancie	+
13	Trial verzia na 12 mesiacov	konsenzus
14	Odhad rezervy pri re-iradiácii	+

Čo očakávate od workshopu a SW BioGray ?

Por.	Očakávania- pokračovanie	Skóre
15.	Simulácie zmien frakcionácie	+
16.	Porovnávanie účinku LQ vs LQ-L	+
17.	Techniky CSO klasika vs RapidArc	+
18.	Ako Biogray počíta ...	+
19.	Zdroj dát pre Biogray	+
20.	Simultánny boost	+

Čo očakávate od workshopu a SW BioGray ?

Por.	Očakávania- pokračovanie	Skóre
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		

Vyhodnotenie brainstormingu

Čo očakávate od workshopu?

Záver:

Z 20 námetov účastníkov

zodpovedaných : 18

na doriešenie lektorom : 2

Poškodenie na atomárnej úrovni

V dôsledku ožiarenia biologického väziva (nakoniec aj ľubovoľnej látky) dochádza k pohlcovaniu energie a nastáva **ionizácia** a **excitácia** atómov a molekúl ožarovanej látky.

Prvotné poškodenie sa prejaví v najväčšej miere na základných stavebných látkach živej hmoty, ktorými sú voda, bielkoviny, nukleové kyseliny (DNA), enzýmy a i.

Poškodenie na molekulárnej úrovni

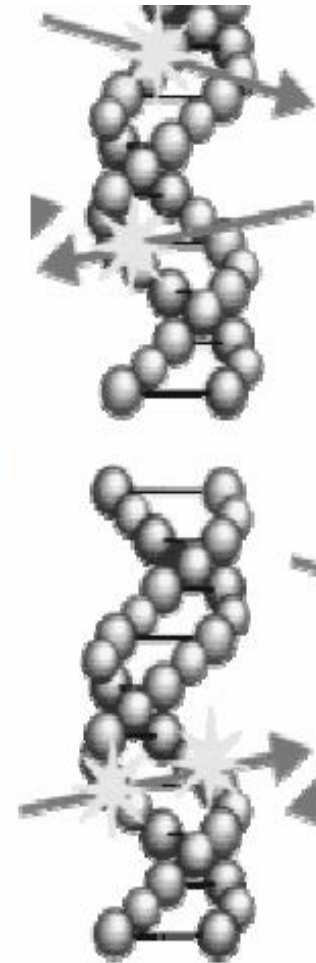
- disociáciou molekúl vody (75% tela)
vznikajú agresívne radikály a silné oxidanty
(OH, H₂O₂, HO₂, H⁺)
- Tieto reagujú ďalej s biologickými látkami
napr. bielkovinami za vzniku toxínov
spôsobujúcich narušenie činnosti tkanív
- zlýhanie životných funkcií orgánov až
skolabovaniu organizmu

Odpoveď na IŽ na bunkovej úrovni (DNA)

Bunka zasiahnutá určitou dávkou žiarenia je často schopná sa v krátkom čase zotaviť a odstrániť škody, ktoré v nej žiarenie spôsobilo. Hovoríme o reverzibilných (vratných) zmenách.

Niekedy sú však tieto zmeny trvalé. Bunka už nie je schopná zotaviť sa z nich, a tak hynie. Ide o zmeny ireverzibilné (nevratné).

Najhoršie sa reparujú dvojstranné zlomy DNA (DSB - double side break).



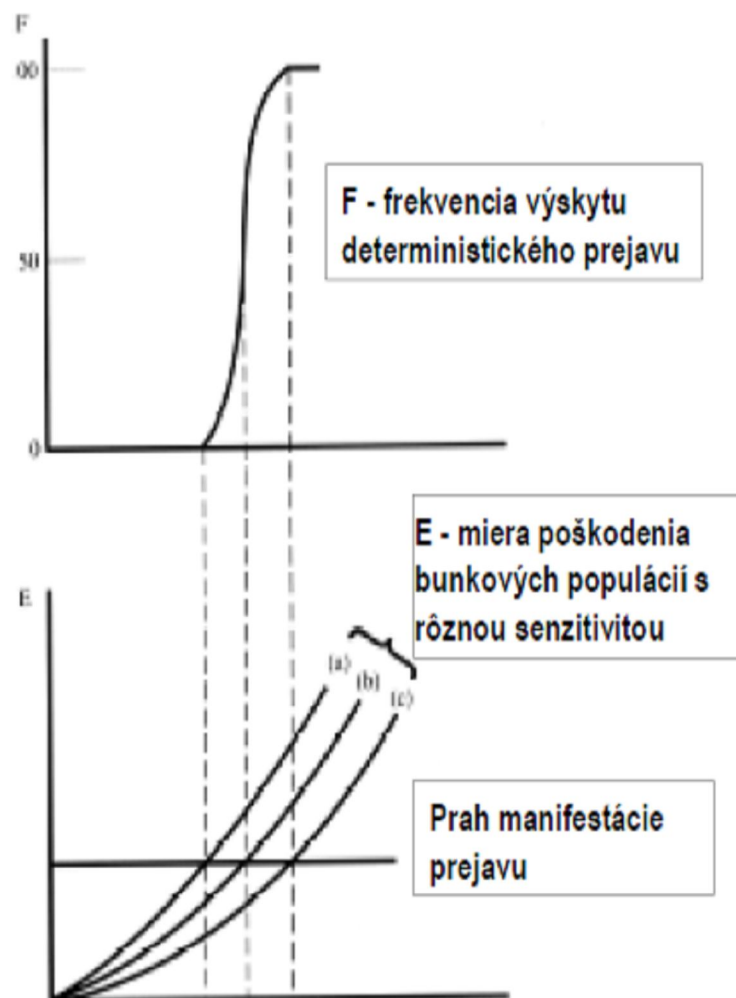
Deterministické vs stochastické účinky

Deterministické účinky sa makroskopicky navonok prejavujú zistiteľným tzv. klinickým príznakom.

Na bunkovej úrovni však tieto deterministické prejavy majú stochastické zákonitosti.

Malé bunkové straty organizmus toleruje a funkčnosť nie je poškodená.

Po prekročení kritickej hodnoty - prahu, prejaví sa deterministický účinok.



Deterministické vs. stochastické účinky ionizujúceho žiarenia

Účinky ionizujúceho žiarenia			
Okamžité	Oneskorené		
Somatické			Genetické
akútna choroba z ožiarenia akútne lokálne zmeny poškodenie plodnosti	nenádorové oneskorené poškodenia: chronický zápal kože zákal očnej šošovky	zhubné nádory	genetické poruchy u potomstva
poškodenie vývoja plodu			
Deterministické, nestochastické, prahové		Stochastické, bezprahové	

Skoré a neskoré účinky ionizujúceho žiarenia

Skoré deterministické poškodenie

- Akútna choroba z ožiarenia
- Akútne poškodenie kože
- Poškodenie plodnosti

Neskoré deterministické poškodenie

- radiačná dermatitída
- zákal očnej šošovky - katarakta
- chronická choroba z ožiarenia
- skrátenie života a urýchlené starnutie

Časová postupnosť účinkov IŽ

Stupeň	Čas	Udalosť
Fyzikálny	$<10^{-15}$ s	Tvorba H_2O^+ , e^-
Chemický	$<10^{-12}$ s	H_3O^+ , H_2O_2 , OH
Biologický	10^{-6} - 10^{-3} s	Reakcia radikálov
	<1 sek	Biochemické zmeny
	minúty	Ovplyvnené delenie buniek
	dni	Gastrointest. a CNS
	týždne	Vývoj pľúcnej fibrózy
	roky	Genetické efekty, rakovina

Fyzikálne a biol. základy účinku EM žiarenia, elektrónov a ťažkých častíc

