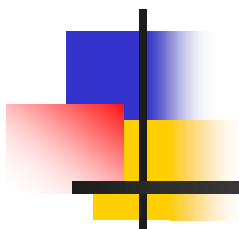


„Protóny versus fotóny“

**- analýza rádiobiologických účinkov z
anonymizovaných protokolov PTC Praha**



Matula P., Končík J.,*Zámečník Ľ

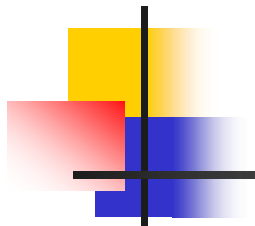
VOÚ a.s. Košice, SR

*PTC Praha, CZ



Úvod

- Súčasná radiačná onkológia disponuje širokým spektrom zobrazovacích techník (CT,MR,PET) a ožarovacích modalít :
(3D CRT, IGRT, IMRT, 3D Brachy , SRS, FSRT, Cyberknife)
- Do spektra vstupuje nová modalita – **protónová terapia**
- Otvorenie PTC v Prahe v r. 2012 vyvolalo rozsiahlu diskusiu medzi odborníkmi o **prínose a úskaliach protónov**, ktorú možno zhrnúť do nasledovných bodov:



Protóny vs. Fotóny

Pre protóny :

Braggova krivka

Šetrenie OaR

vyššie RBE

Proti protónom :

- vysoké náklady!
- **vyššie hodnoty RBE na konci dráhy protónov!**
- chýbajúce trialy! (EBM?)

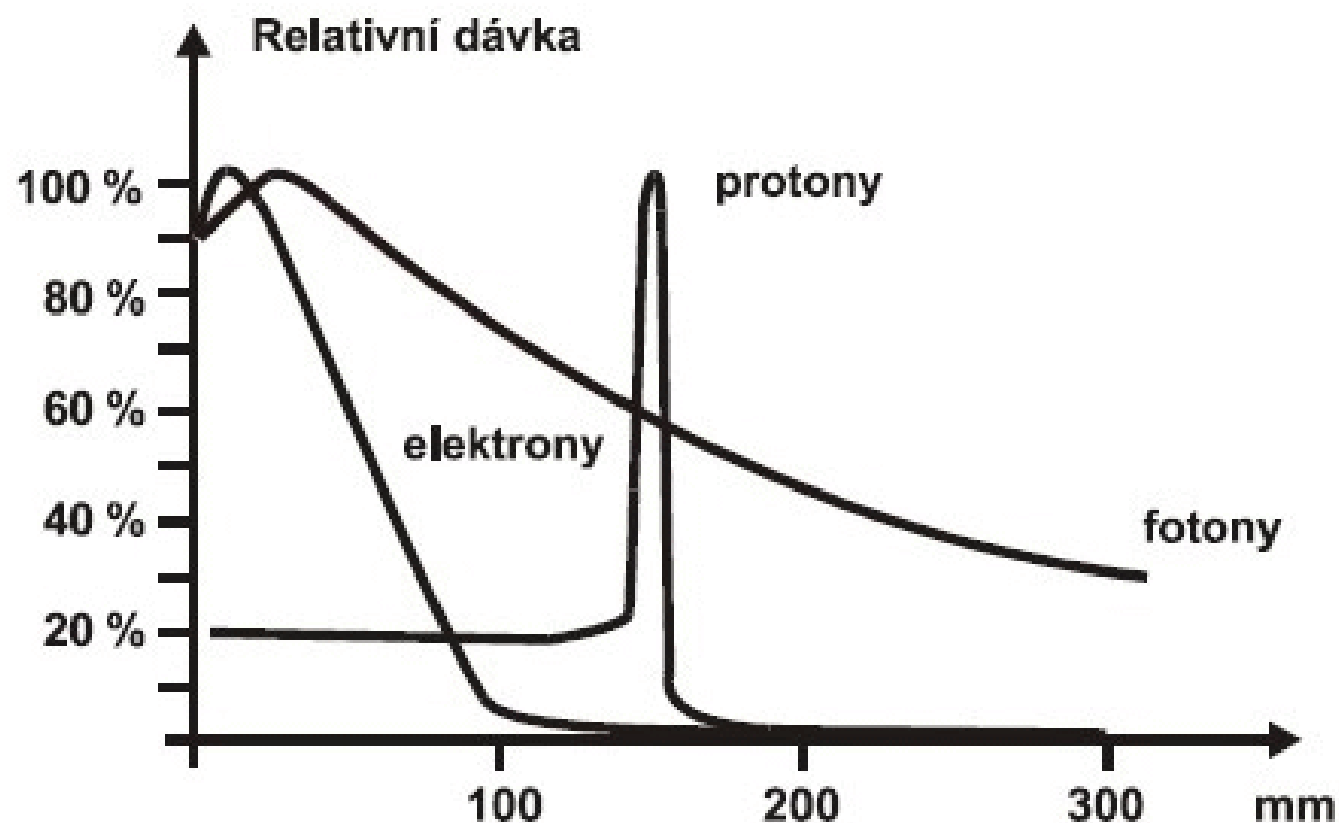
Pre fotóny :

- Dostupnosť terap. ožarovačov
- Uskutočnené trialy
- Overené techniky

Proti fotónom :

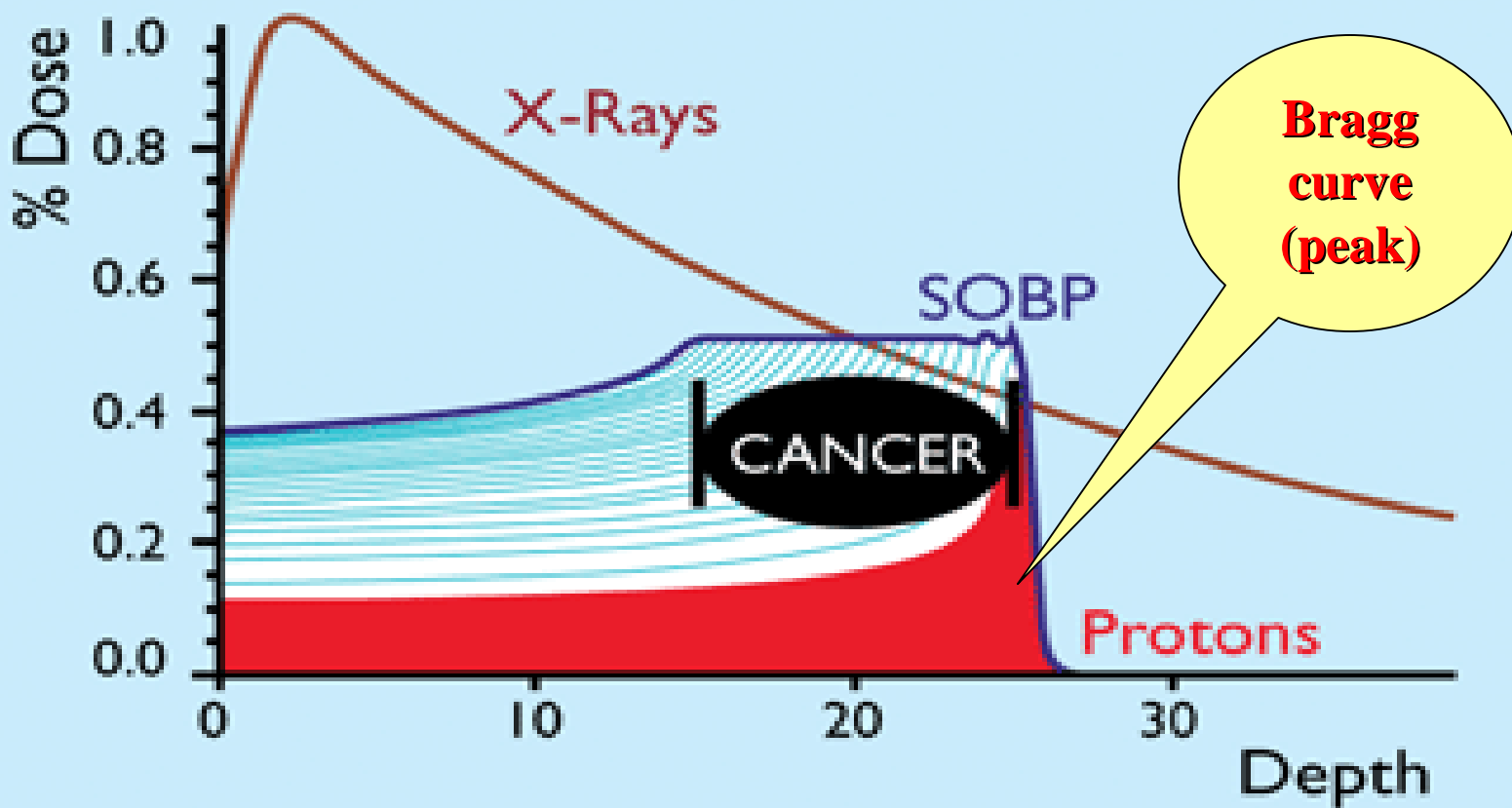
- vyššia integrálna dávka !
- „hypersenzitivita“ pri nízkych d/f
- „bystander effect“ – oneskorené účinky na neožiarené tkanivá –

Hl'bkové krivky rôznych druhov IŽ



Špecifiká protónovej terapie

RBE = 1,10

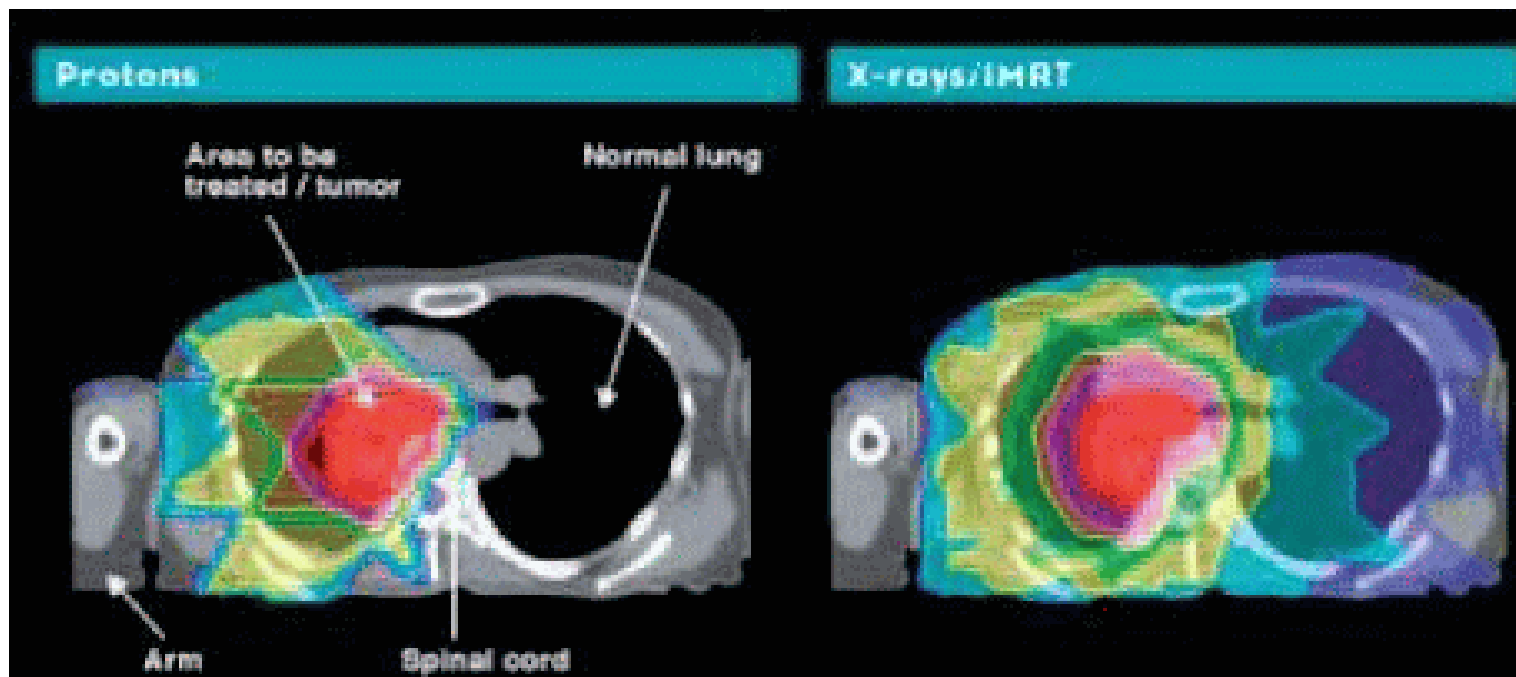


Porovnanie plánov

protóny

vs.

fotóny



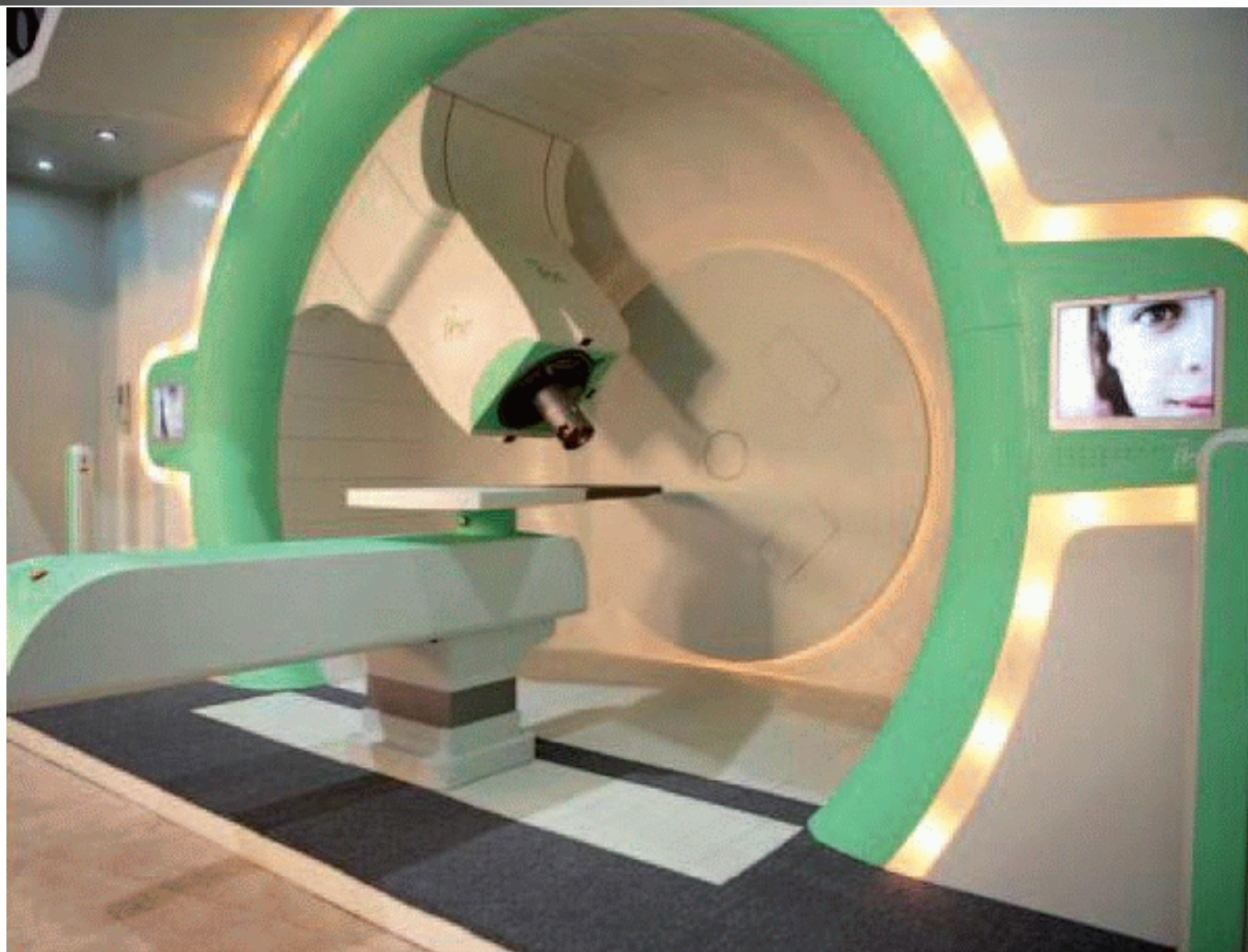
- Vyššia integrálna dávka u fotónov
- Bystander efekt vyšší u fotónov

Pokus autorov prezentácie :

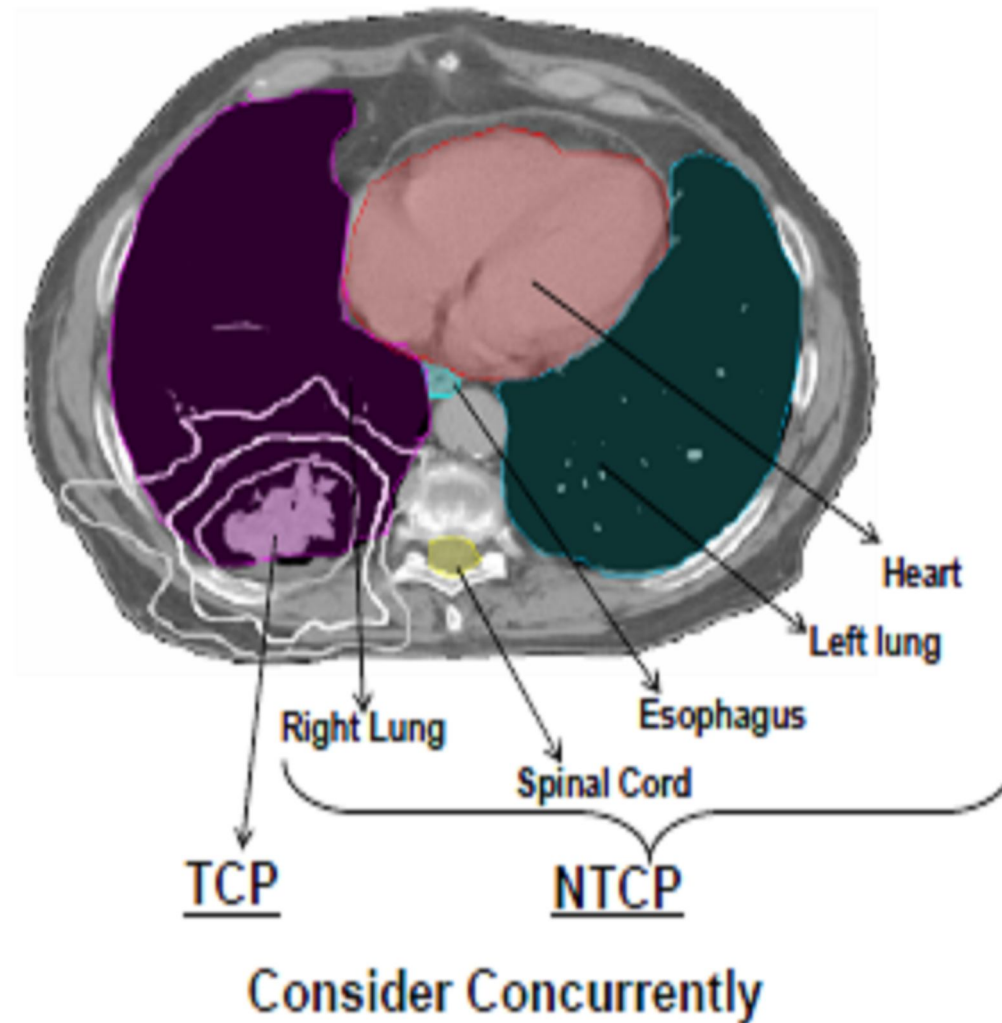
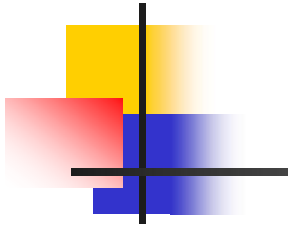
nahradiť „verbalizmus v diskusiách“
kvantifikáciou predikcie **TCP/NTCP**

- Modelovanie rádiobiologických účinkov v modalitách fotónovej terapie EBRT(3D CRT/IMRT) , SBRT a BrachyCT/MR už rozvinuté
(SW BioGray rozšírený do > 30 RT centier v EÚ)
- Na základe požiadavky PTC Praha autori rozšírili výpočty pomocou BioGray i o modalitu :
protóny!

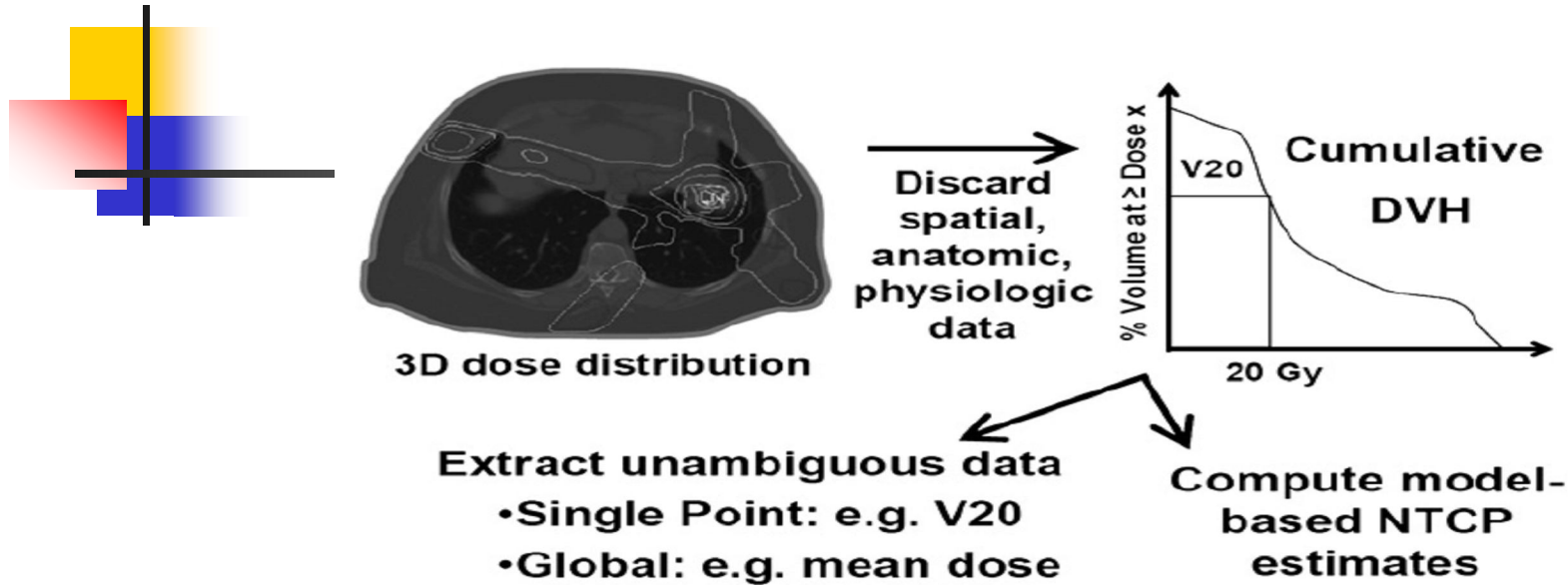
Protónový ožarovač PTC Praha



Požiadavka : TCP a NTCP - simultánne !



3. Prístupy k odhadu rizika komplikácii RT



1. Vizuálne z plánu

2. Z DVH (QUANTEC)

■ VGy , D_{max} , D_{mean}

3. Modelovanie NTCP

■ $= F(BED, DVH)$

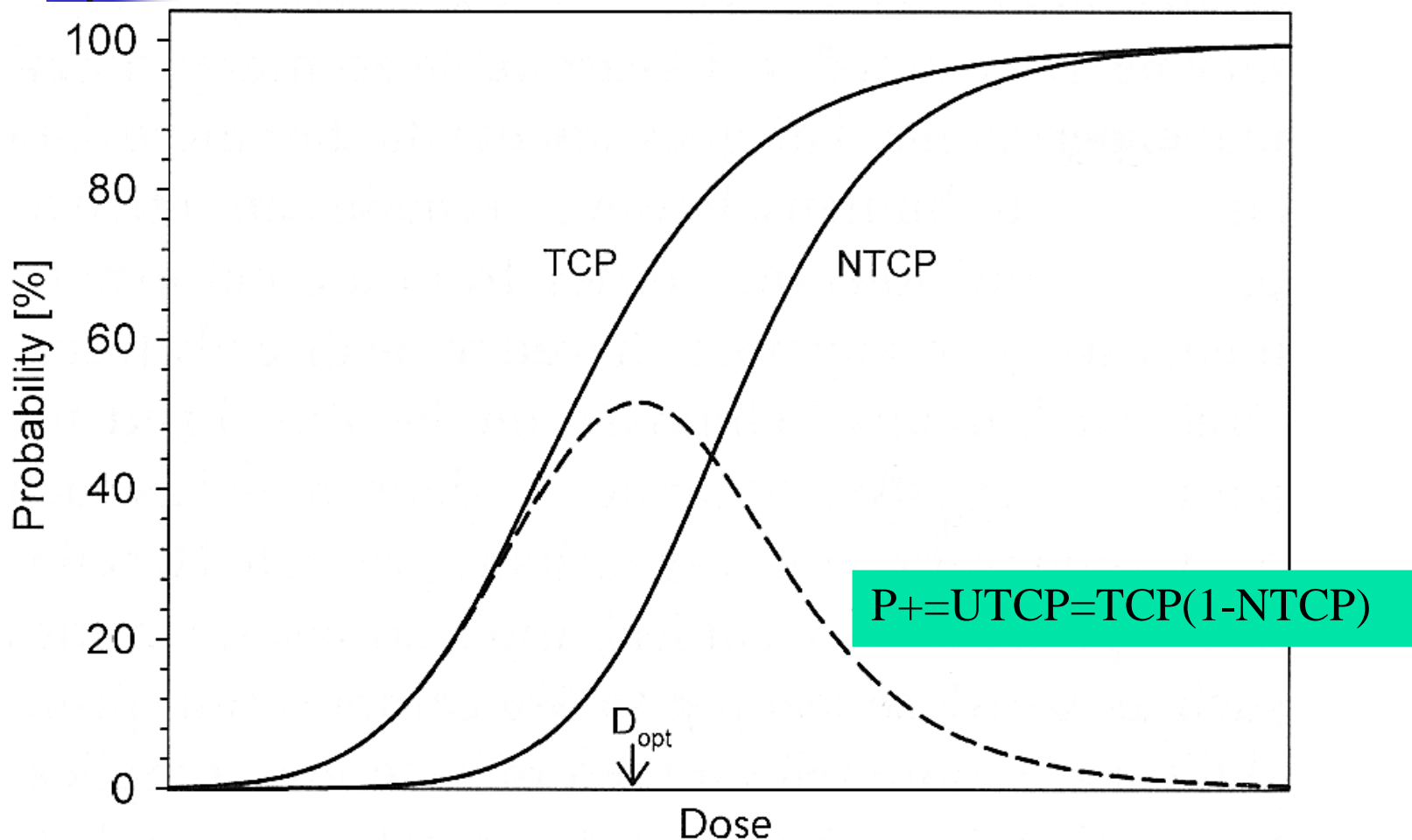
- triviálne časovo náročné
- nedostačujúce !

Náročnejšie, ale viac výpovedné

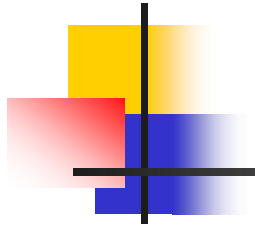
Ciel' modelovania

- stanovit' optimálny „TR“

(Holthusen 1936) „non-inferiority treatment“



Modelovanie predstavuje vstup do “5.” dimenzie RT



- TCP/NTCP sú objektivizované miery pre rádiobiologické účinky ionizujúceho žiarenia na Tu a OaR

$$\text{TCP/NTCP} = F(d, N, \alpha/\beta, \text{DVH}, T, T_{\text{rep}}, \text{gap})$$

- V zásade nie je možné z D_{max} , D_{med} , VVGy (z DVH) odhadnúť predikciu TCP/NTCP

Prečo ?



3D plánovanie na TPS v súčasnosti

zatiaľ nezahrňuje/nezapočítava:

- **biologické procesy:**

- “4R“ R. Withersa (**R**epopuláciu, **R**eparáciu, **R**eoxygenáciu, **R**edistribúciu)
- „2R“ – **R**adiosensitivitu (α/β) a **R**adiačný objem

- **biologické dopady**

- Rozdielných účinkov :
 - dávka na frakciu, frakcionácia, dávková rýchlosť
- boost, dobu ožarovania, pauzy, re - treatment etc.



NTCP: Čo zahrňuje a čo nie?

NTCP je funkciou parametrov

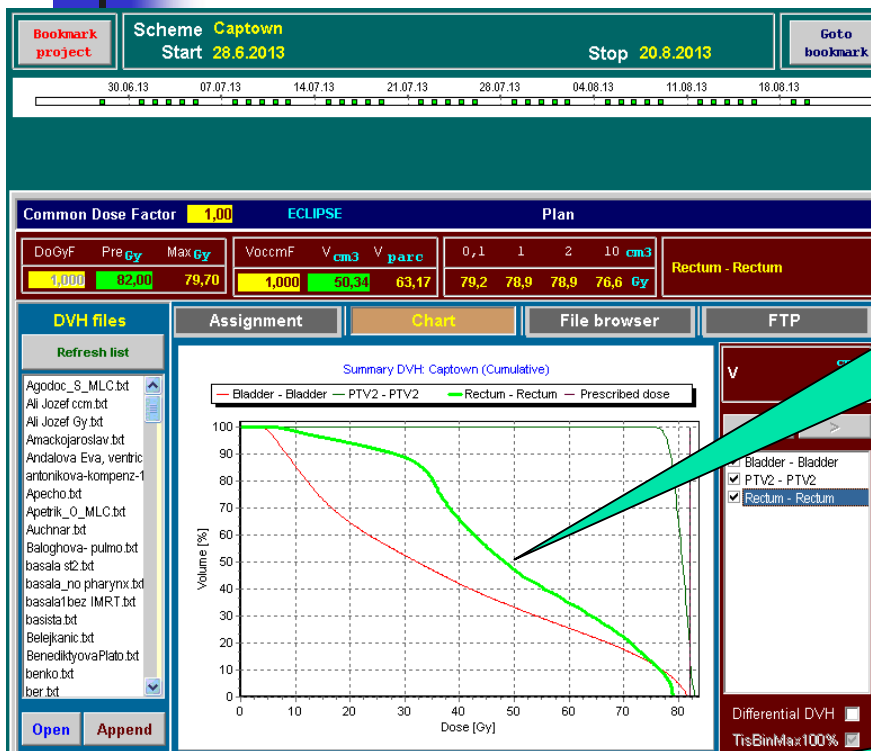
- **liečebných:**
 - TD, d/fr, Nfr, T, DVH, CHT**
- **orgánových:**
 - **rádiosenzitivita orgánu (α/β , „4R“)**
 - **Organizačnú štruktúru funkčných subjednotiek (sériová, paralelna , kombinovaná)****

NTCP nezohľadňuje

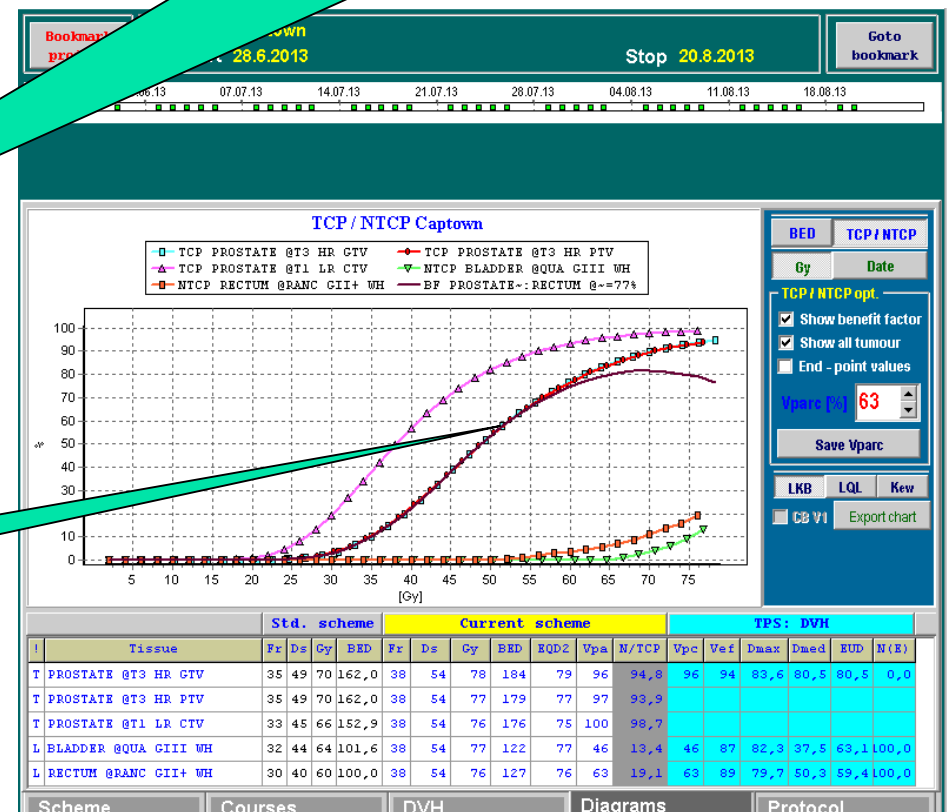
- **interkurentné ochorenia (diabetes, kardiovaskulárne, atď)**
- **Vek pacienta**
- **tumorovú infiltráciu do normálnych tkanív**
- **„By-stander effect“ , hypersenzitivitu pri nízkych dávkach**

Modelovanie v BioGray z DVH

DVH exportované z TPS
a asociované s dátami v
BioGray

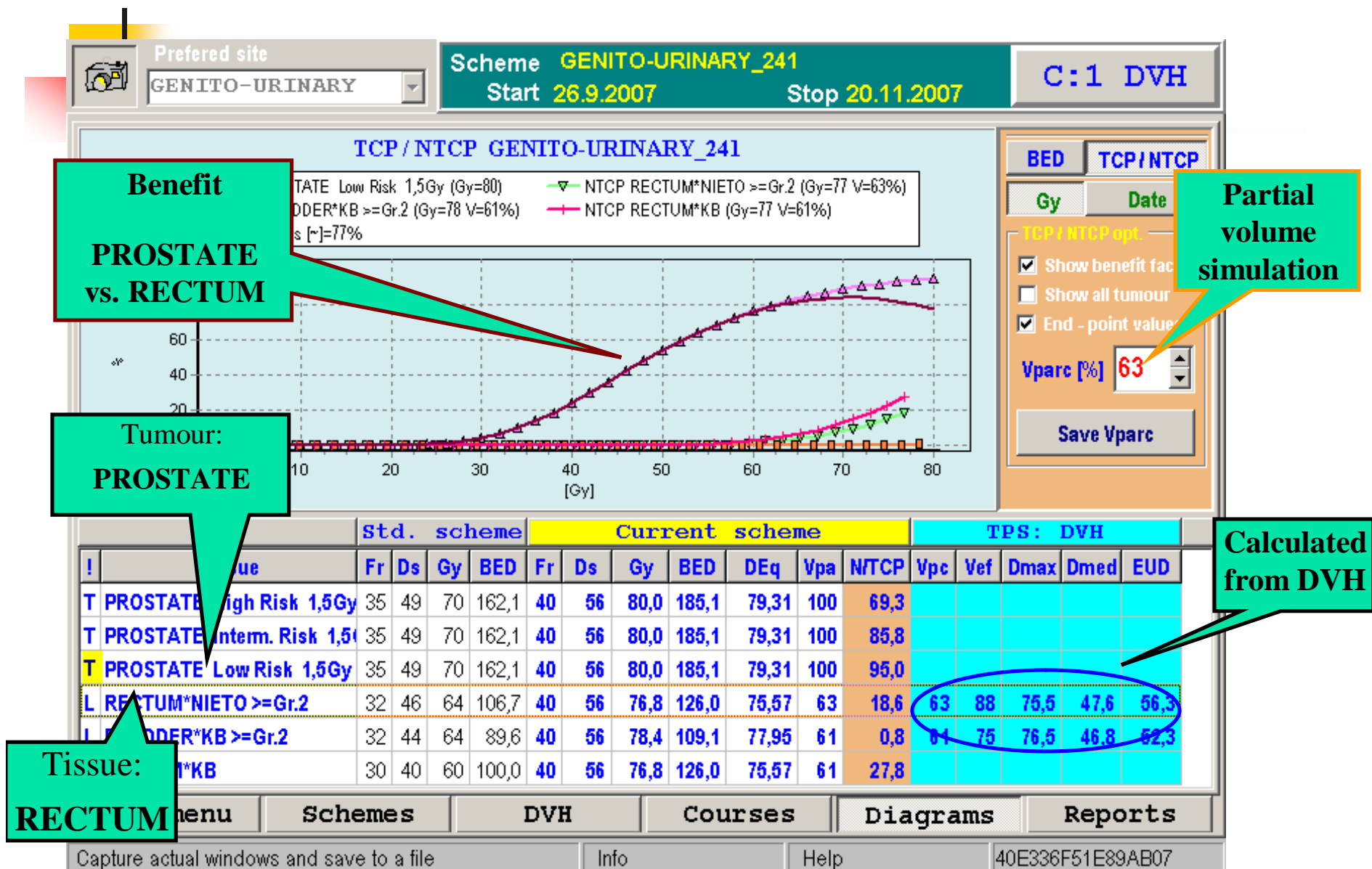


TCP/NTCP z DVH
a dát protokolu



BioGray navyše :

V_{parc} , V_{eff} , D_{max} , D_{med} , EUD





Ciel'

- **Demonštrovať možnosti predikcie
TCP/NTCP v modalite
protónovej terapie pomocou SW BioGray
pre $RBE = 1,1$ a $RBE = F(LET)$**
- **Materiál:**
 - **anonymizované protokoly + DVH (PTC Praha)**
 - **entity:**
 - **Ca prostaty**
 - **Ca CNS**
 - **Ca HaN**

Vplyv LET na Braggov pík

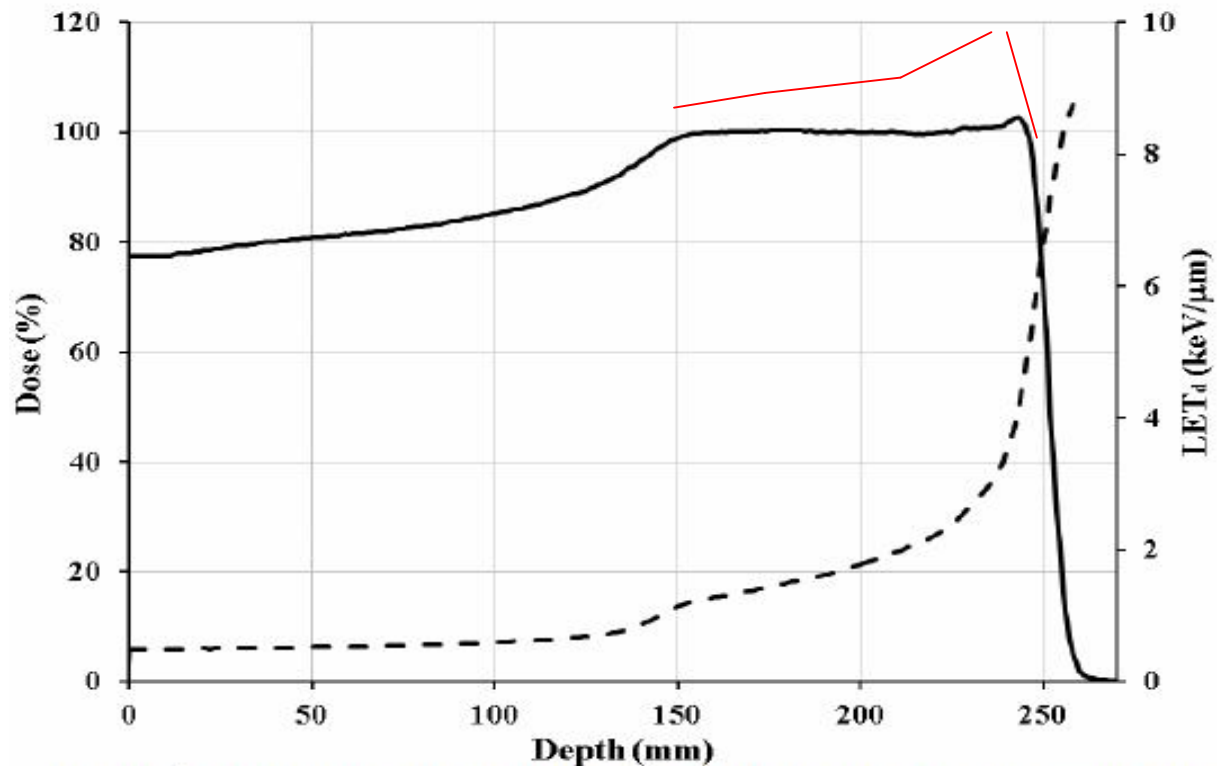
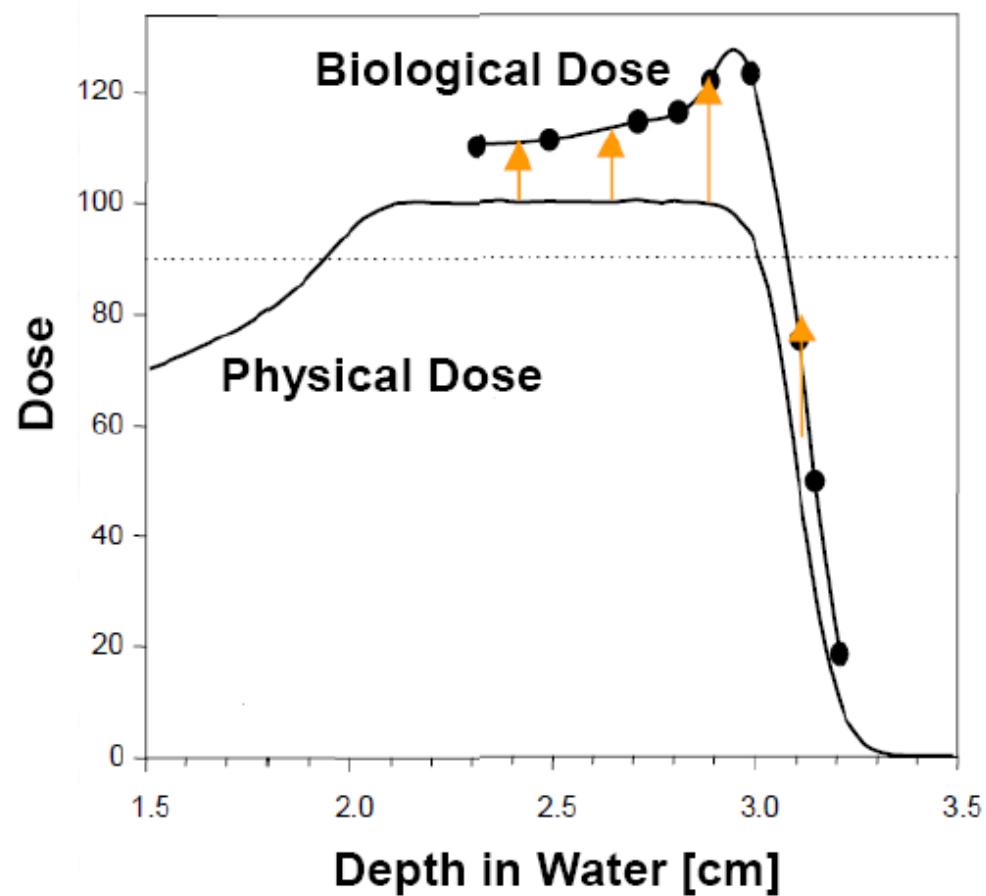


Figure 5 SOBP dose-distribution (%) in solid line and the associated LET_d-distribution (keV/μm) in the dashed line. Figure is used with permission from Alejandro Carabe-Fernandez.

Vplyv LET na Braggov pík



Modely pre výpočet BED

- fotónova EBRT versus protóny

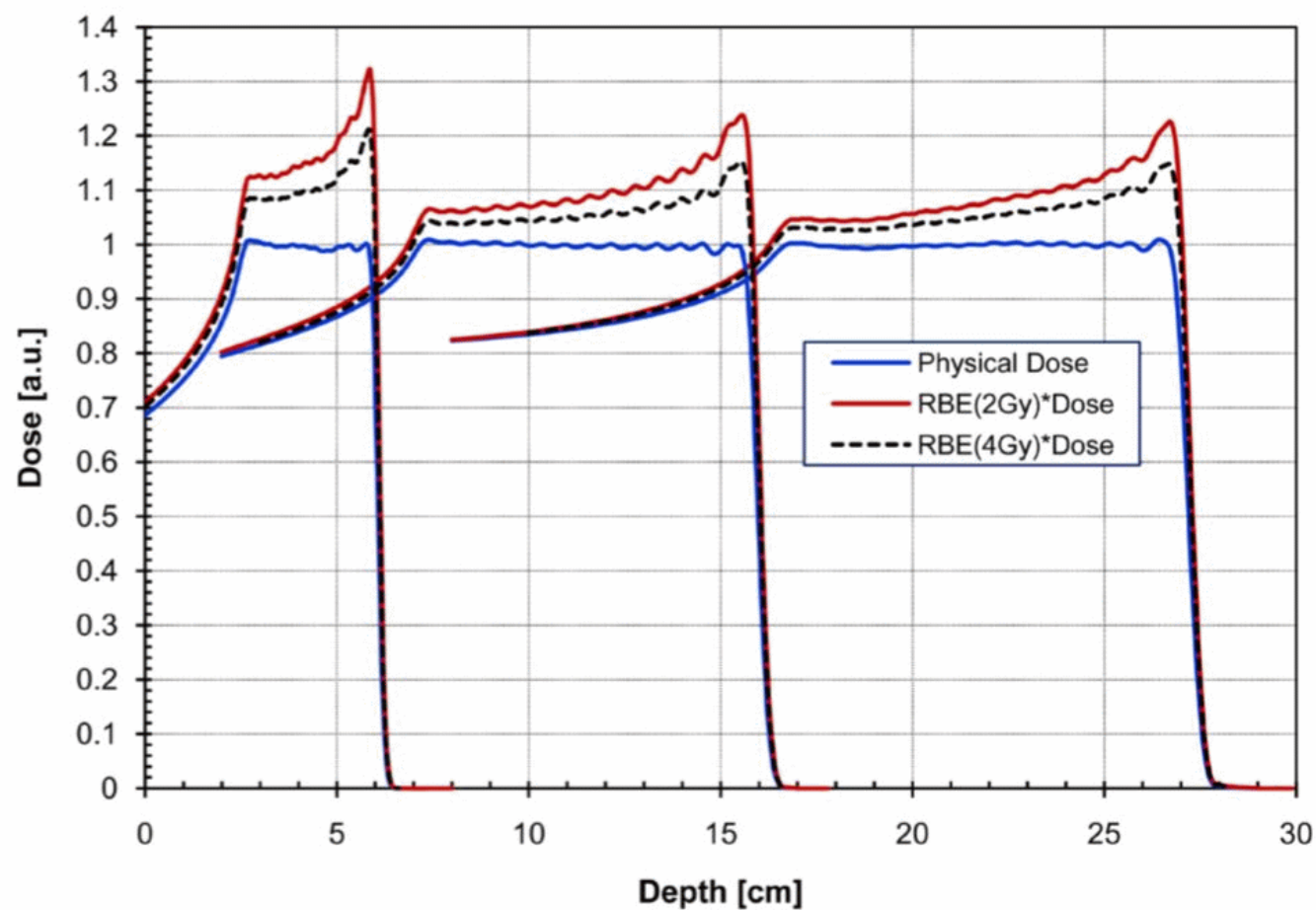
Pre fotóny : RBE=1

$$BED = N d \left[1 + \frac{d}{\alpha / \beta} \right]$$

Pre protóny: (RBE =1,1)

$$BED = N d \left[1,1 + \frac{d}{\alpha / \beta} \right]$$

Vplyv LET na RBE a d/fr. (Anferov et al.)



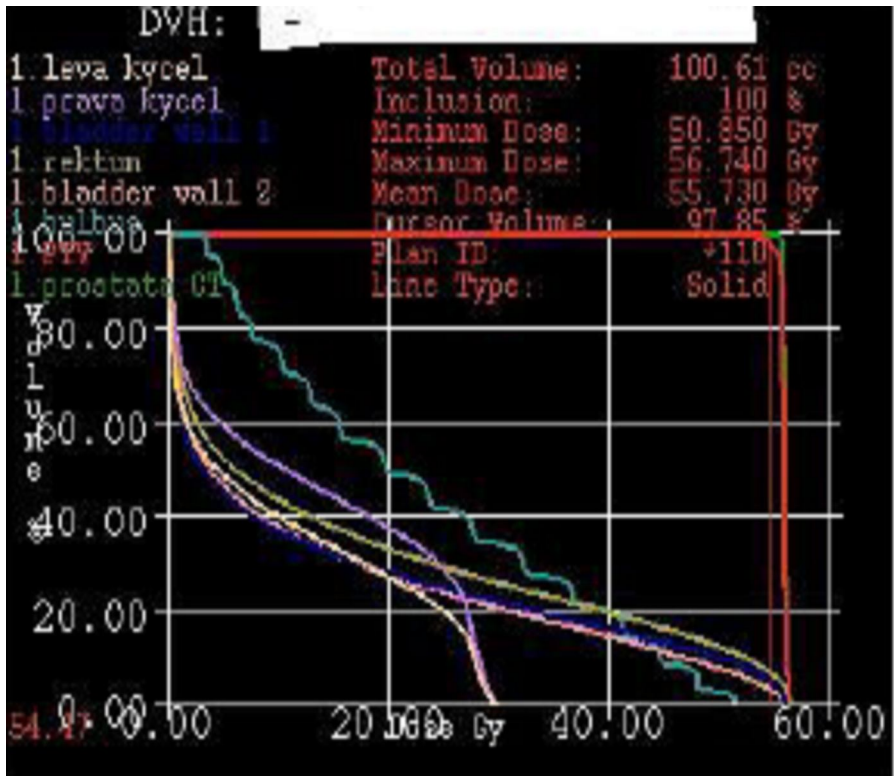


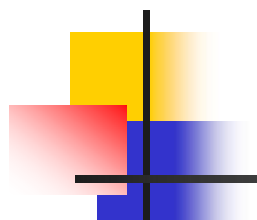
Carabe model pre výpočet BED pre protóny

$$BED = N * d \left[RBE_{max} + (RBE_{min})^2 \frac{d}{\alpha / \beta} \right]$$

$$RBE_{max} = 1,25$$

$$RBE_{min} = 1,10$$

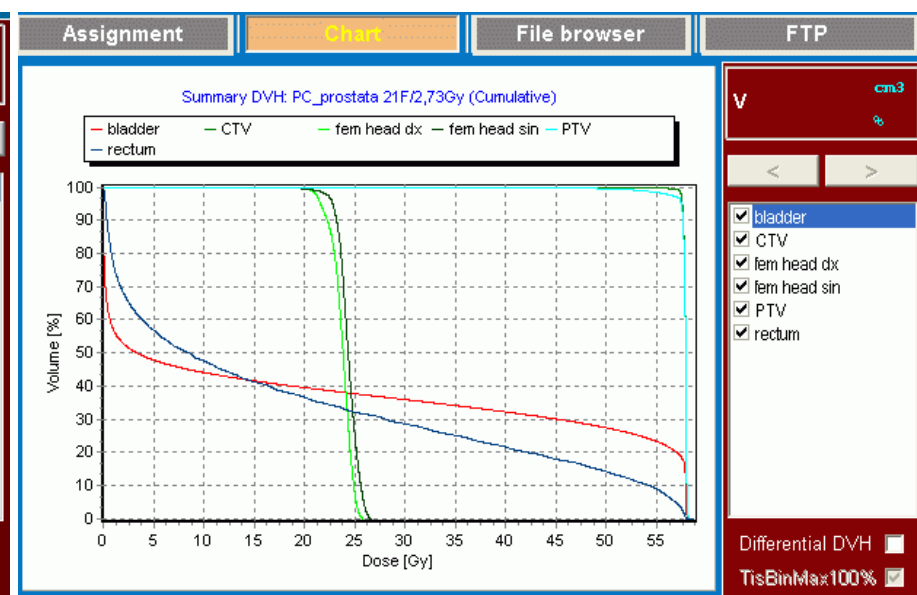
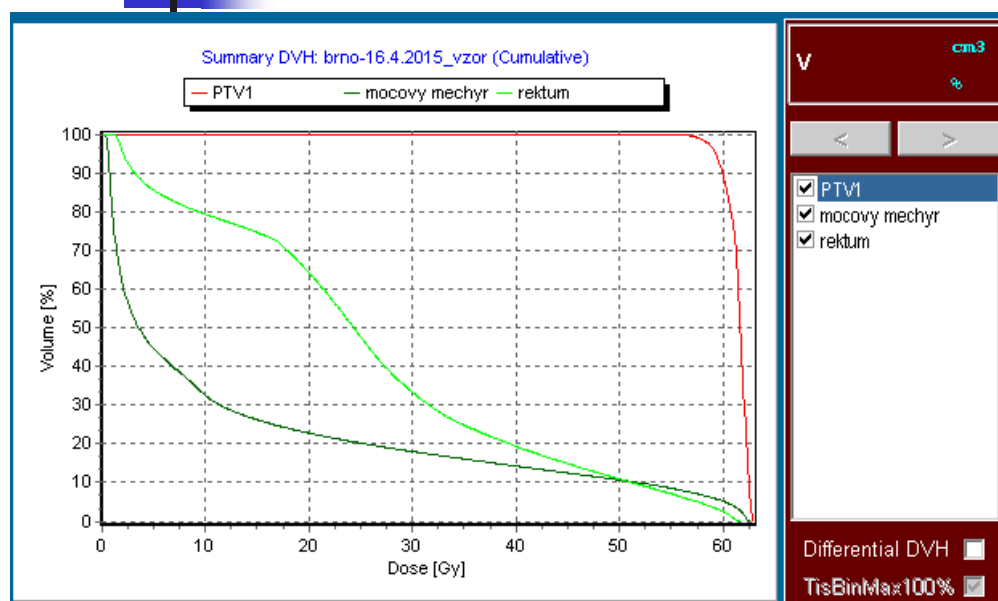




Fotóny

vs

Protóny



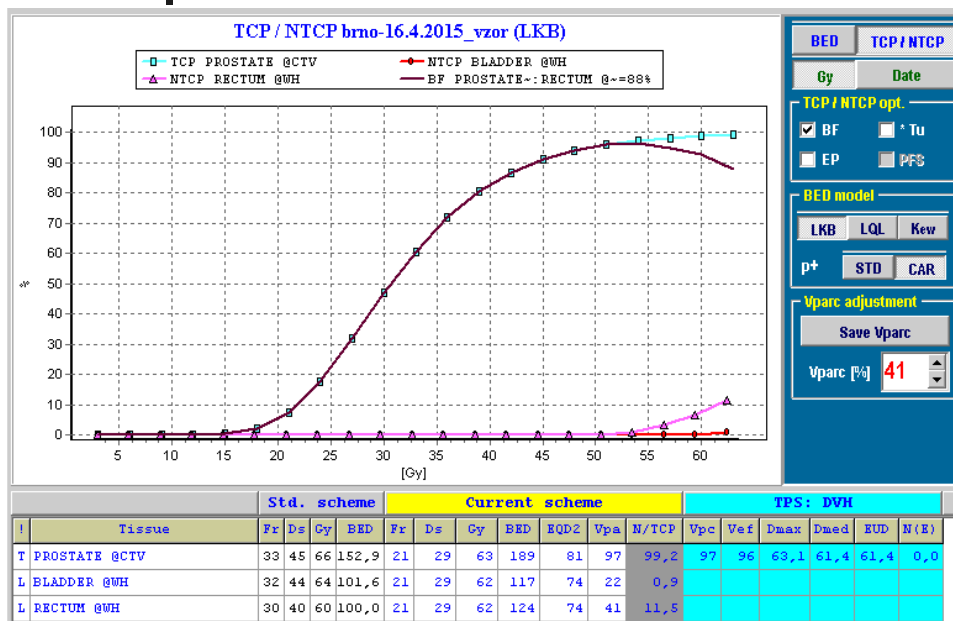
21F/3Gy/die
MOÚ Brno

21F/2,73 Gy/die
PTC Praha

Porovnanie TCP/NTCP Ca prostatae

Fotóny

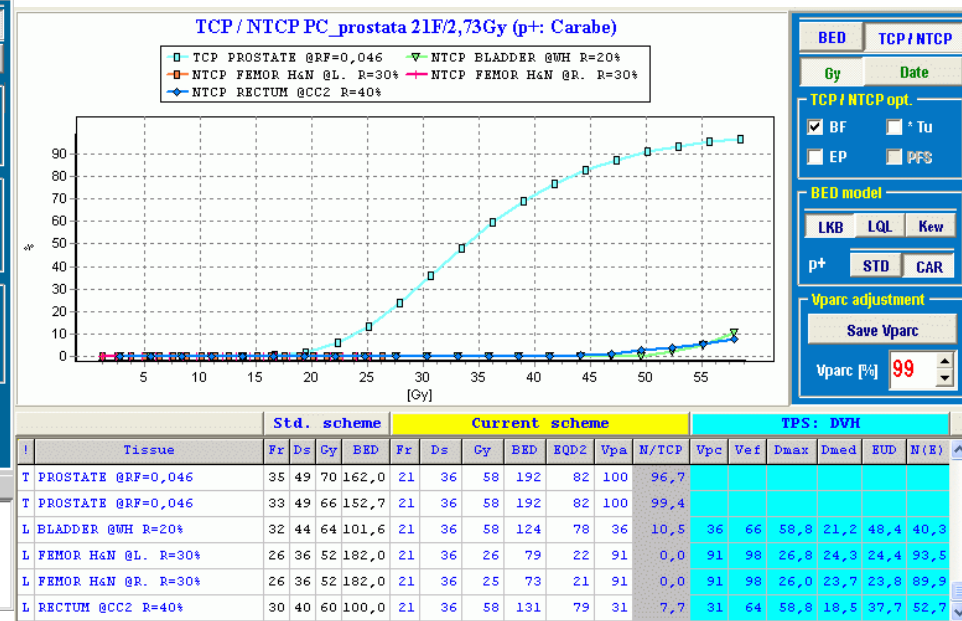
Protóny



21F/3 Gy /die

$NTCP_{bl} = 0,9 \%$

$NTCP_{rec} = 11,5 \%$



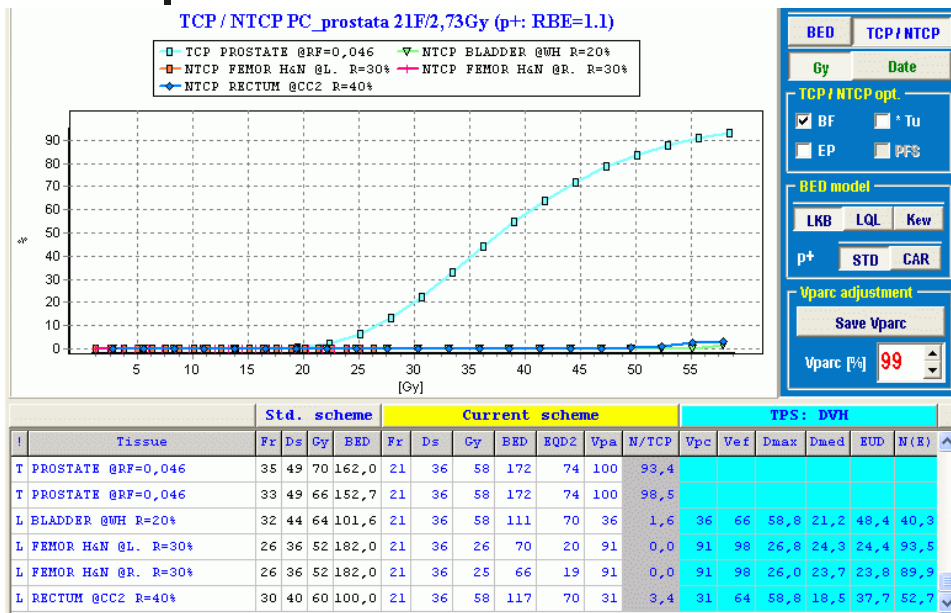
27F/2,73 Gy /die

$NTCP_{bl} = 10,5 \%$

$NTCP_{rec} = 7,7 \%$

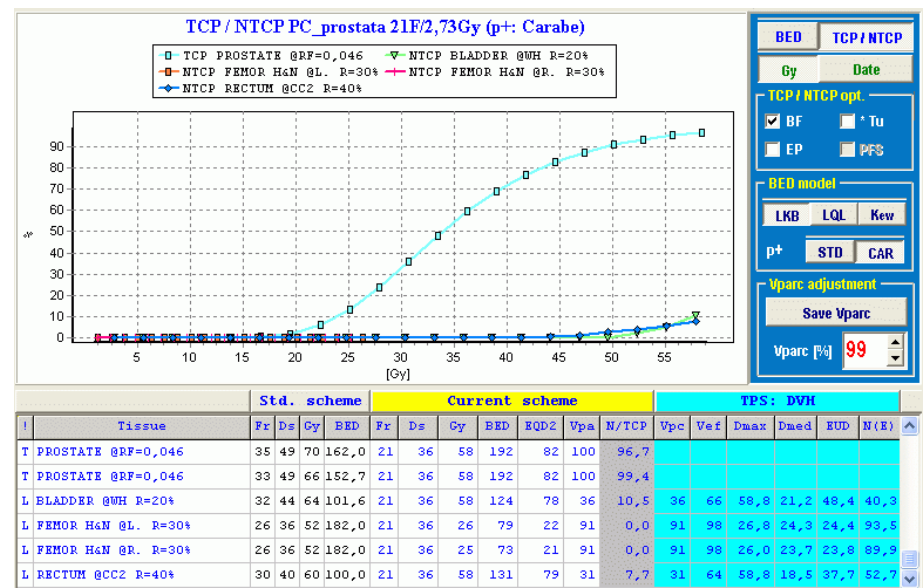
Pri zahrnutí variabilného RBE

RBE=1,1 vs. Carabe model



$$NTCP_{bl} = 2,4 \%$$

$$NTCP_r = 1,4 \%$$

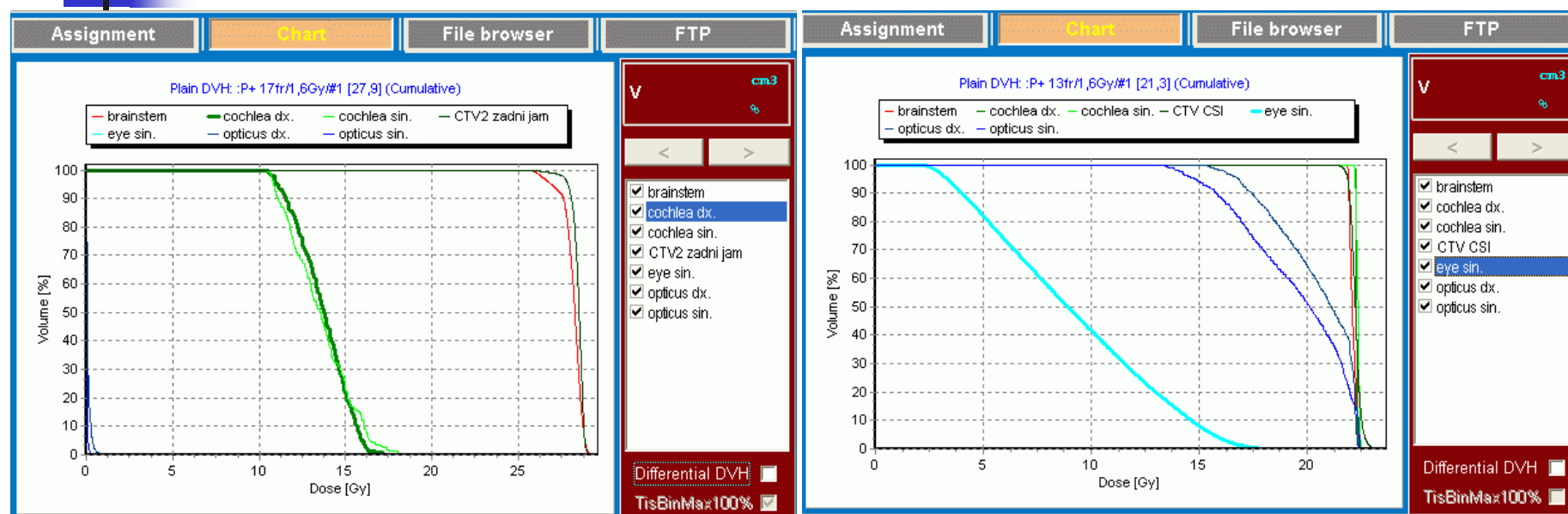


$$NTCP_{bl} = 10,4 \% \quad (4x)$$

$$NTCP_r = 5,4 \% \quad (4x)$$

Protokol CNS (GBM)

DVH z 2 aplikovaných kurzů z XiO PTC Praha



1 kurz 13F/1,63 Gy

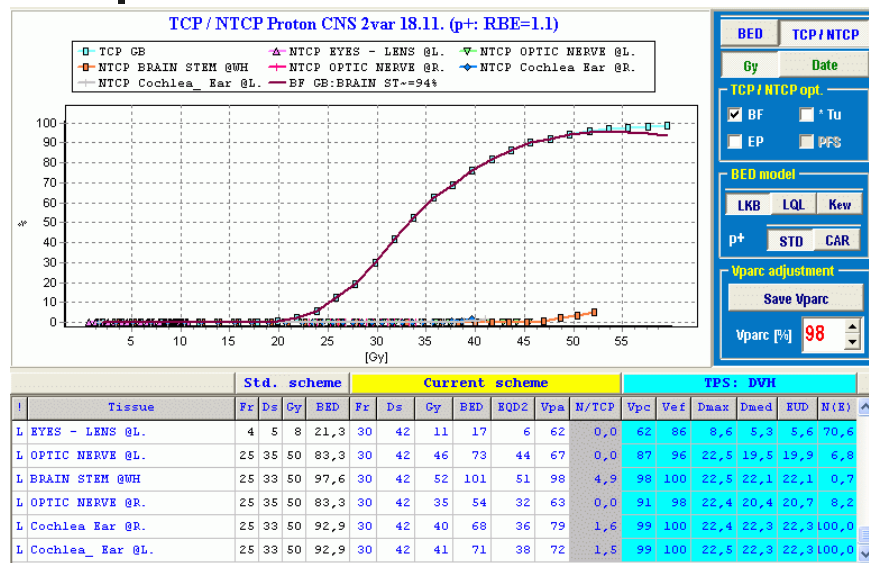
2 kurz : 17F/1,8 Gy

Porovnanie pre protokol CNS

RBE=1,1

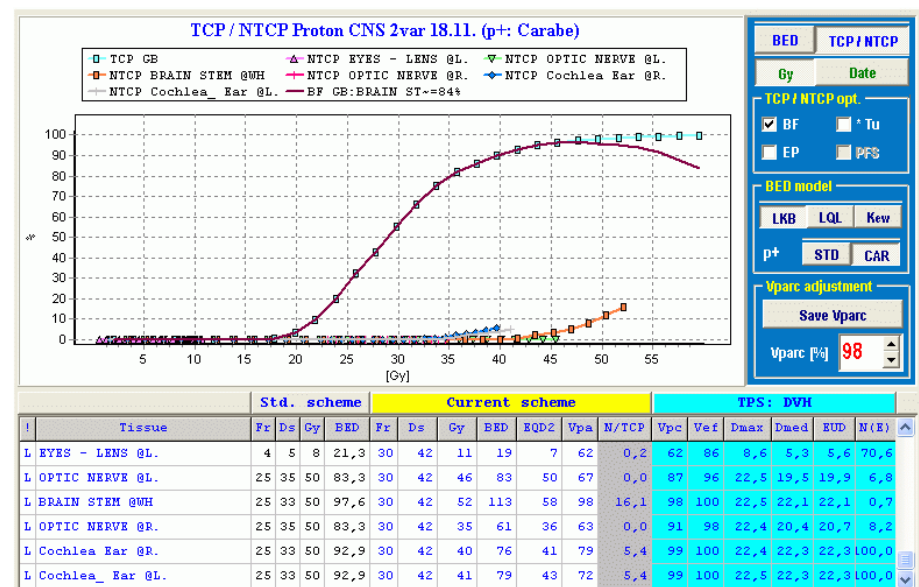
vs.

Carabe model



NTCP_{brain stem} = 4,9 %

NTCP_{cochlea} = 1,6%



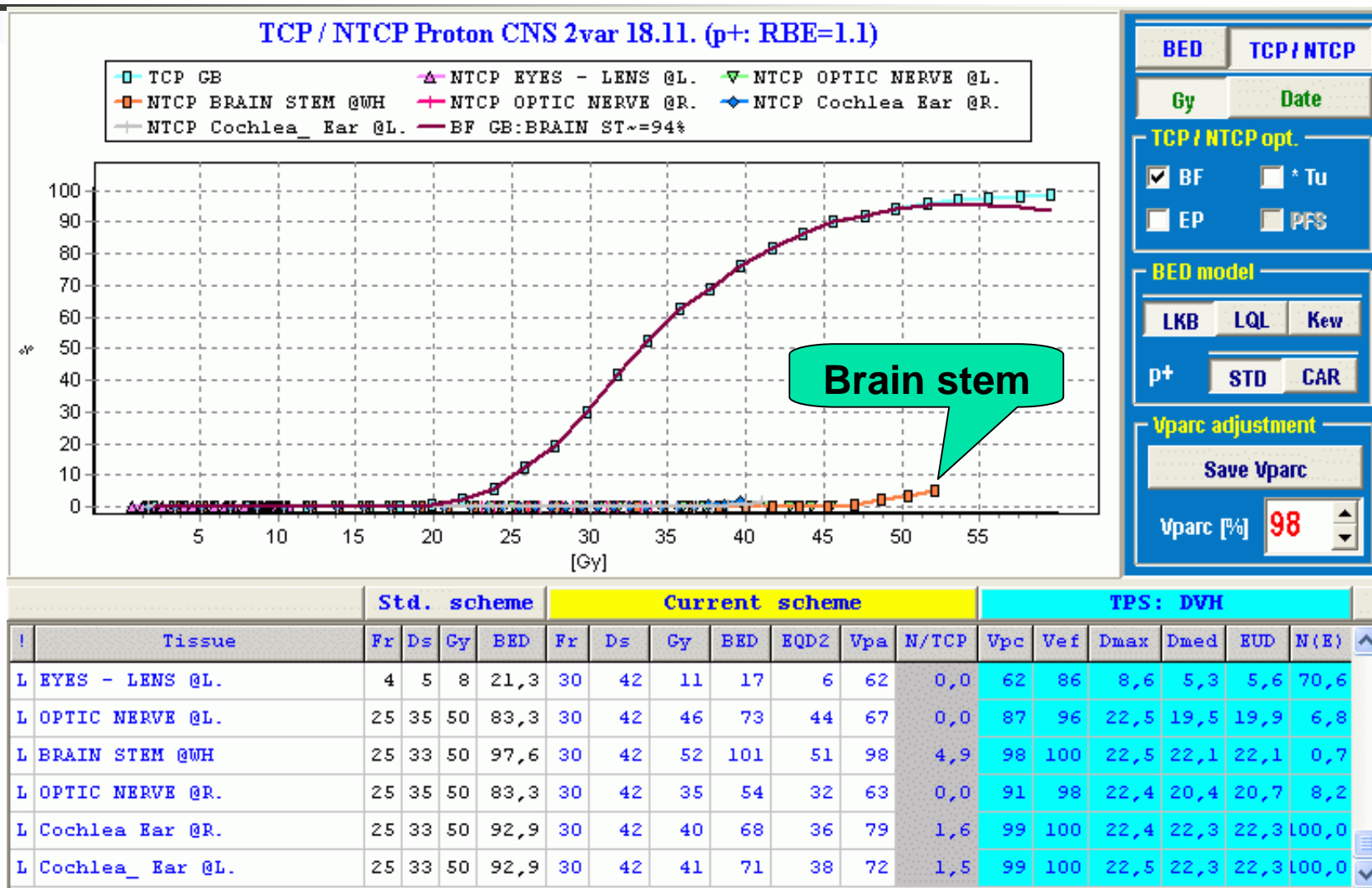
NTCP_{brain stem} = 16,1%

NTCP_{cochlea} = 5,4 %

Protokol CNS PTC Praha (pri RBE = 1,1)

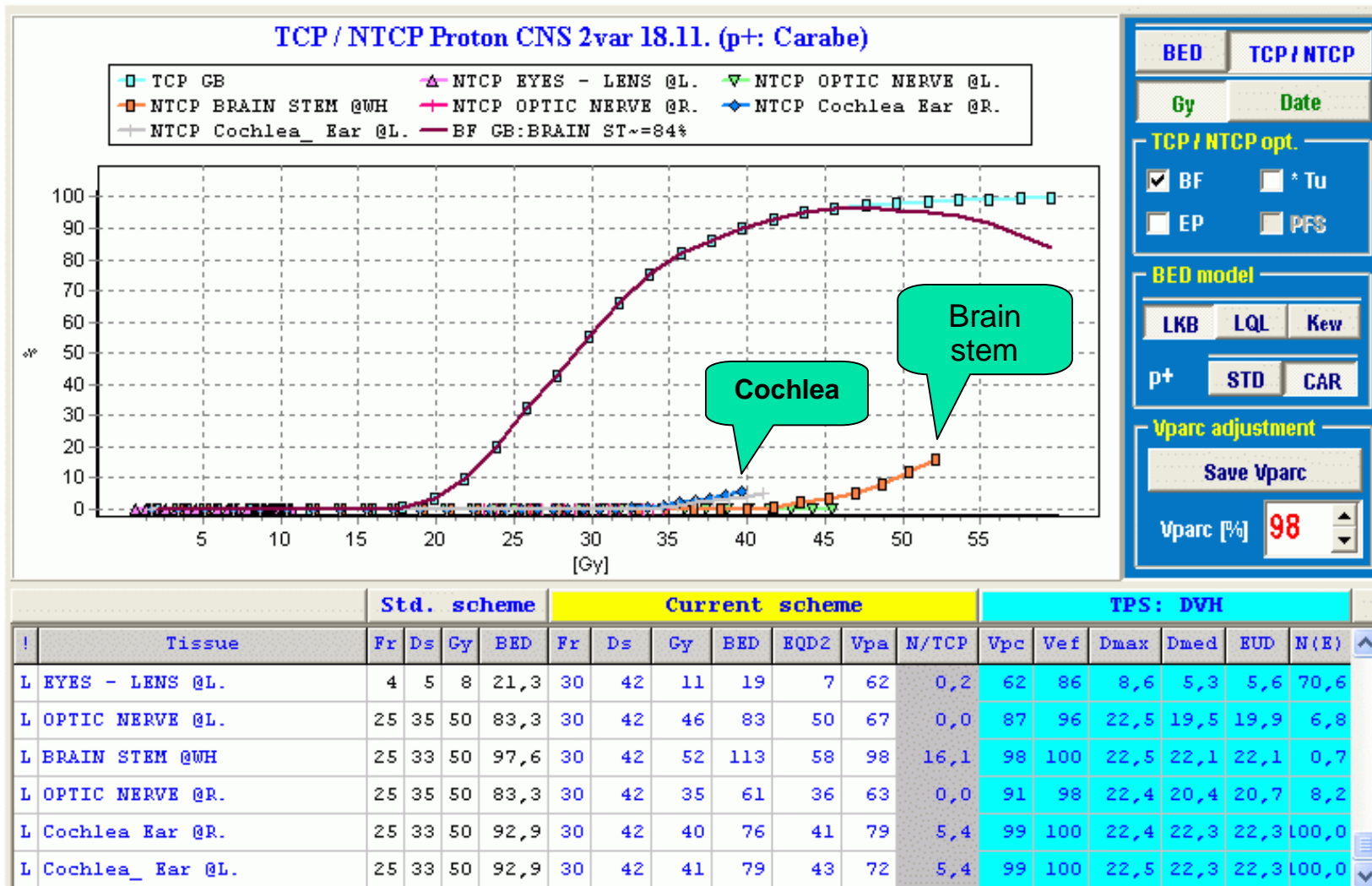
NTCP brain stem = 4,9 %

NTCP(Cochlea)=1,6 %



Protokol CNS PTC Praha pre variabilny RBE

NTCP brain stem = 16,1 % !!! , NTCP(Cochlea)=5,4 %





Závery

- Simultánne rádiobiologické modelovanie účinkov protónovej terapie z PTC Praha

potvrdilo :

- regulárnosť anonymizovaných protokolov
- pri započítaní korekcie na variabilné RBE model predikuje vyššie NTCP !
- Výsledky analýzy odovzdané a zohľadnené v PTC Praha

Nutnosť zahrnutia variabilného RBE do výpočtov v XiO PTC Praha a stanovenia protokolu !!!



Odporúčania z analýzy

1. Kontúrovať OaR vo všetkých kurzoch jednotne
(*nekontúrované OaR – nie sú šetrené !*)
2. Hodnotiť DVH zo všetkých kurzov
– nevyhnutné pre ich analýzu v retreatment
3. Zjednotiť terminológiu OaR
4. Vstúpiť do „5.“ dimenzie RT
rádiobiologickým modelovaním EQD2, TCP/NTCP :
 - pri samotnom plánovaní RT
 - v retro - i v prospektívnych štúdiách!



Overall message

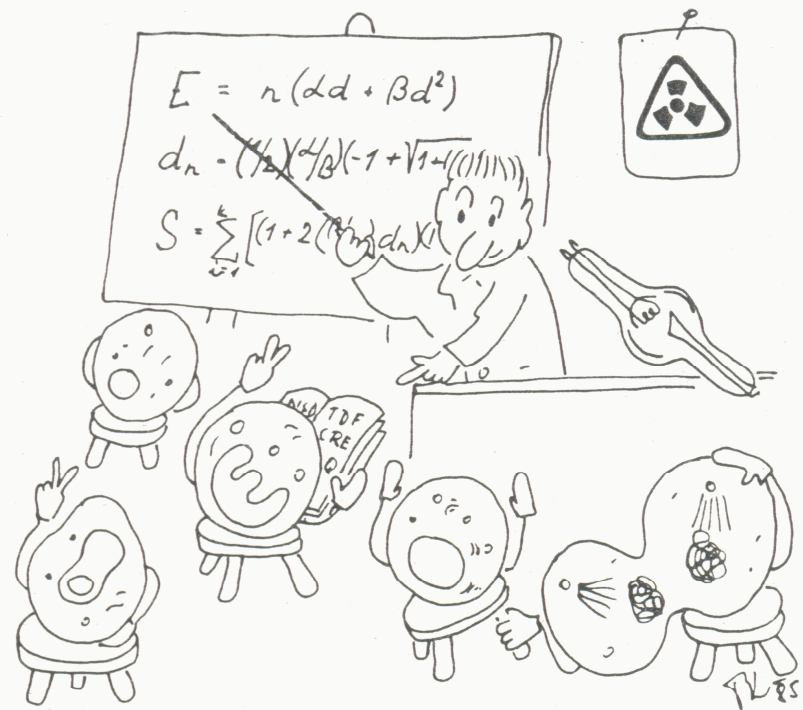
**„In spite of advanced technology
„golden tool'' of good radiotherapy
still remains - radiobiology!**

**Prof. J. Overgaard
ESMO/ECCO/ESTRO Congress
Stockholm 2011**

Rádiobiologické modelovanie

podľa prim. M. Konečného, CSc., MOU Brno

Poslední co nám zbývá, je naučit buňky, aby se chovaly podle těchto rovnic.





Ďakujem za pozornosť

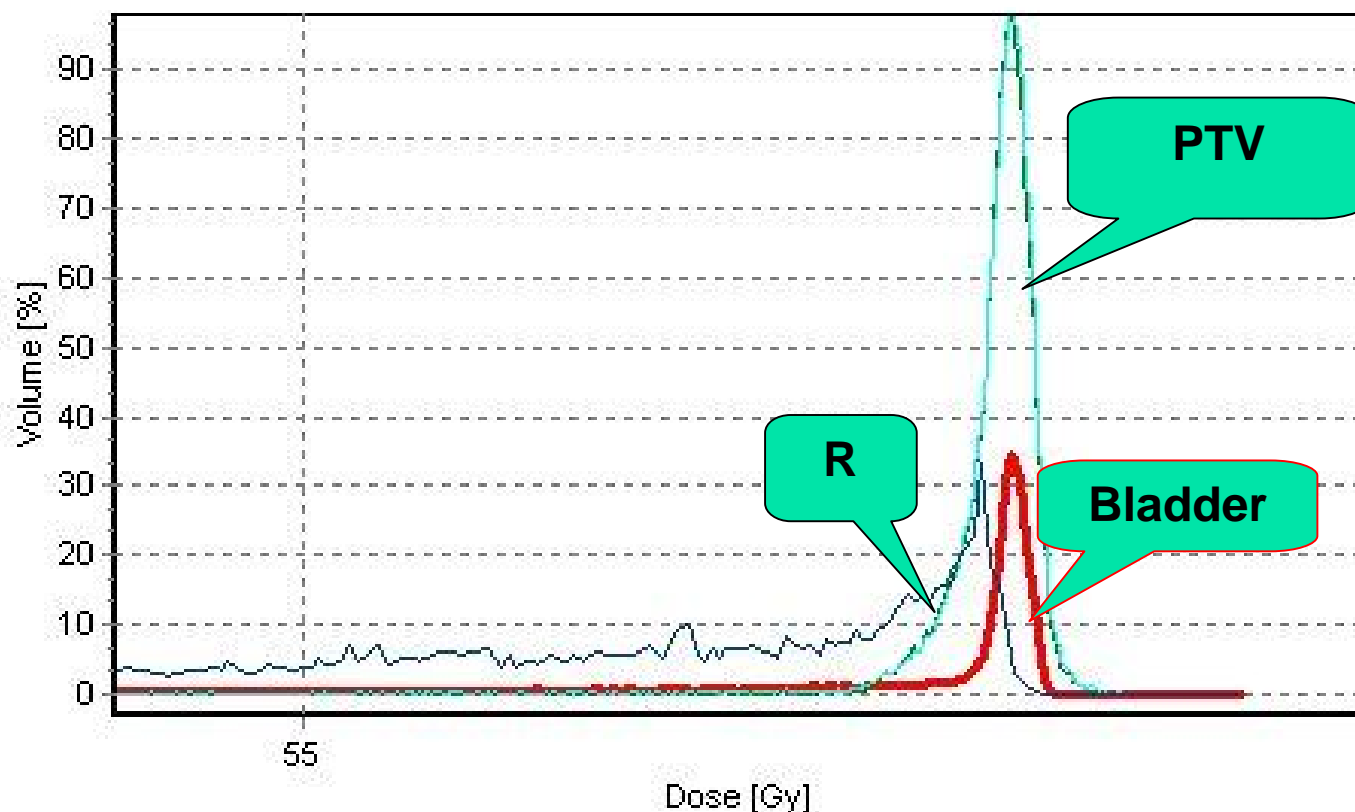
Diferenciálny DVH (prostata)

Prekrývanie PTV a OaR (Bl, R) ,



Summary DVH: PC_prostata 21F/2,73Gy (Differential)

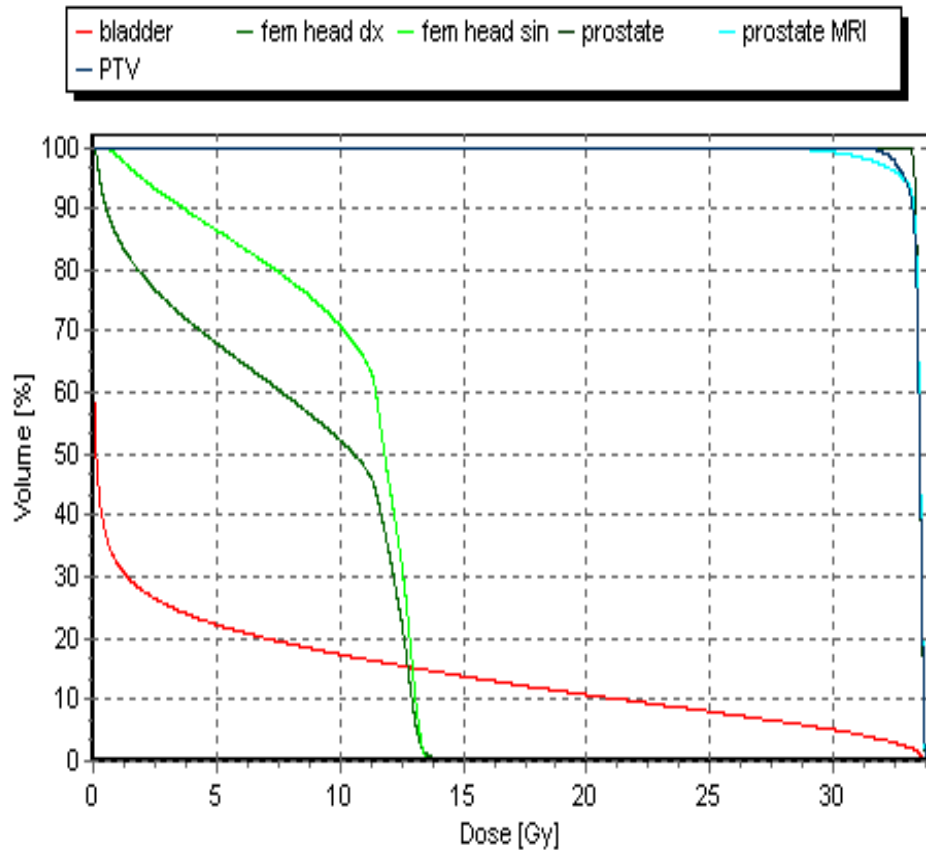
bladder CTV fem head dx fem head sin PTV
rectum



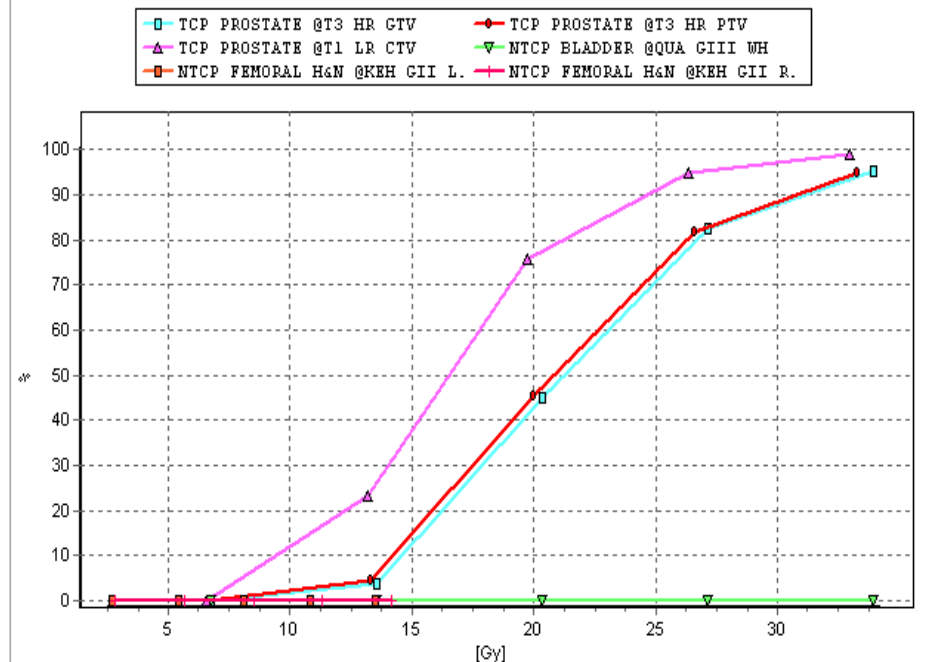
I.b. Simulácia hypofrakcionácie (test)

Ca prostaty: 5F/6,59 Gy NTCP_(r,b) = 0%

Summary DVH: PC_Prost_5F/6,59Gy (Cumulative)



TCP / NTCP PC_Prost_5F/6,59Gy



d/F + 10 % (proton th.)

■ NTCP_{blad} = 7%