

Streszczenie

Radioterapia jest obecnie jedną z najważniejszych metod leczenia nowotworów. Jej celem jest dostarczenie przepisanej dawki do obszaru tarczowego przy jednoczesnym zminimalizowaniu dawki w tkankach zdrowych. Aby osiągnąć ten cel radioterapia powinna być przeprowadzana jak najbardziej precyzyjnie. Z tego powodu niepewności ułożenia pacjentów i ich wpływ na dawki dostarczone w trakcie kursu radioterapii były przedmiotem wielu badań w czasie minionych dekad. Ówczesne badania bazowały na ograniczonej liczbie danych. Postęp technologiczny w radioterapii umożliwia obecnie zbieranie danych dotyczących niepewności ułożenia pacjenta podczas całego procesu leczenia. Ciągłe jednak nieliczne są badania analizujące takie dane.

W prezentowanej pracy przeprowadzono analizę dwóch zbiorów danych klinicznych. Pierwszą grupę stanowiło 100 pacjentów leczonych w Centrum Onkologii — Instytucie im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie (Polska), drugą grupę stanowiło 835 pacjentów leczonych w szpitalu uniwersyteckim Erasmus MC w Rotterdamie (Holandia). Obie grupy zawierały dane dotyczące niepewności ułożenia pacjentów leczonych z powodu nowotworu prostaty. Grupy różniły się liczbą frakcji radioterapii jaka składała się na kurs leczenia a także metodami użytymi do oceny niepewności ułożenia (struktury kostne i znaczniki złota).

Statystyczna analiza danych zebranych dla obu populacji pokazała, iż nie zawsze podlegają one rozkładowi normalnemu. Obecność trendów czasowych pomiędzy frakcjami leczenia była badana jako jedna z potencjalnych przyczyn znalezionych rozbieżności w stosunku do rozkładów normalnych. w przypadku skończonej liczby frakcji pewien trend czasowy może być zawsze znaleziony, dlatego opracowano metodę rozróżniania trendów fizjologicznych (tj. związanych z fizjologią i anatomią pacjenta) od tych, które mogą być wyjaśnione skończoną liczbą pomiarów. Prezentowane w pracy badania przeprowadzono na dwóch, wspomnianych wcześniej, klinicznych bazach danych niepewności ułożenia pacjentów, a także na licznych innych bazach danych ze sztucznie generowanymi niepewnościami ułożenia pacjentów odzwierciedlającymi ich naturalne zachowanie — tzw. populacjach syntetycznych. Te syntetyczne populacje zostały wygenerowane w taki sposób by pokryć jak największy zakres klinicznie istotnych parametrów.

Obecne metody uwzględniania niepewności ułożenia pacjentów w procesie planowania i realizacji radioterapii bazują przede wszystkim na parametryzacji populacji pacjentów i koncepcji dawki skumulowanej. W prezentowanej pracy parametryzacja populacji uwzględniająca trendy czasowe została przebadana i porównana z konwencjonalną parametryzacją, najczęściej wykorzystywaną w praktyce klinicznej. Zostało pokazane, że niewłaściwy dobór parametryzacji użytej do opisu populacji niepewności ułożenia pacjentów może prowadzić do zbyt małych marginesów CTV-PTV. W prezentowanej pracy, poza zaproponowaniem alternatywnej parametryzacji, zbadano możliwości estymowania skumulowanej dawki dla pojedynczego pacjenta. Zaproponowana metodologia, a w szczególności badana parametryzacja, może zostać w przyszłości użyta w zindywidualizowanej wersji algorytmów planowania bez marginesów.

Jedną z metod minimalizowania niepewności ułożenia pacjentów jest stosowanie protokołów

weryfikacji off-line i on-line. Protokoły weryfikacji off-line wymagają mniejszego nakładu pracy. Wiadomo jednak z praktyki klinicznej, że niektórzy pacjenci będą wymagali zastosowania weryfikacji on-line. Szeroko stosowany protokół weryfikacji „No Action Level” opiera się na estymacie średniej niepewności ułożenia pacjenta. W niniejszej pracy została zaproponowana modyfikacja tego protokołu umożliwiająca rozróżnienie pacjentów wymagających większej uwagi (tj. większej liczby frakcji z obrazowaniem). Zmodyfikowany protokół nie wymaga zwiększonego nakładu pracy rozumianego jako średnia ilość frakcji z obrazowaniem w populacji pacjentów. Wykonywanie obrazowania w tej samej liczbie frakcji u wszystkich pacjentów zastąpiono w proponowanej metodzie nierównomierną dystrybucją frakcji z obrazowaniem w populacji pacjentów.

Protokoły weryfikacji off-line mają za zadanie zmniejszenie niepewności systematycznych jednak pewne niepewności rezydualne zawsze będą obecne. Aby zapewnić prawidłowe napromienienie obszaru tarczowego pewien margines jest dodawany do niego w trakcie procesu planowania radioterapii. Obecnie najczęściej używana metoda wyznaczania wielkości tego marginesu opiera się na klasycznej parametryzacji. W konsekwencji nie są w niej uwzględnione międzyfrakcyjne trendy czasowe, których obecność została wykazana w trakcie statystycznej analizy danych klinicznych. W prezentowanej pracy została zaproponowana nowa formuła obliczania marginesu, uwzględniająca trendy czasowe. W granicy braku tych trendów prezentowana formuła uprasza się do obecnie stosowanej.

Słowa kluczowe:

radioterapia, niepewność ułożenia, dawka skumulowana, protokoły weryfikacji, marginesy CTV-PTV, trendy czasowe, symulacje Monte Carlo