

a rodinného stavu na celkové přežití pacientů, dále byl potvrzen prognostický potenciál vstupního celkového stavu, hladiny hemoglobinu a váhového úbytku (17).

Před zahájením léčby podepsali všichni pacienti informovaný souhlas a v rámci retrospektivní analýzy dat nebyl proveden žádný intervenční postup navíc oproti standardnímu léčebnému protokolu. Projekt byl schválen Etickou komisí FN Bulovka.

Díky mezioborovému charakteru projektu byly ve spolupráci s radiologickým fyzikem provedeny radiobiologické analýzy parametrů ozařovacích plánů za účelem nalezení signifikantních ukazatelů a vlivu faktorů na riziko rozvoje akutní a pozdní toxicity léčby.

Kritické struktury hlavy a krku dle aktuálních doporučení pro konturaci rizikových orgánů (Organs at Risk – OaR) v oblasti hlavy a krku (18, 19) byly dle konturovacích atlasů zakresleny do plánovacích CT snímků v podskupině 103 pacientů z uvedeného souboru, u nichž jsou k dispozici kompletní podklady ozařovacích plánů v elektronickém archivu ÚRO FNB. Jednalo se o arytenoidy, sliznice tváře, příušní a podčelistní žlázy, rty, orální porce jazyka, báze jazyka, spodina dutiny ústní, konstriktory pharyngu, krikofaryngeální přechod, krční jícen, supraglottis, glottis.

Následně byly všechny kontury a parametry ozařovacích plánů exportovány pro účely radiobiologických analýz. Tyto výpočty byly prováděny v programovacím jazyce Python 3 (20) s využitím strojového učení metodou neuronových sítí. Diskrétní proměnné byly zpracovány do kontingenčních tabulek, které slouží k přehlednému zobrazení vzájemného vztahu statistických znaků a v nichž byla testována i homogenita a nezávislost – Pearsonův test – chí kvadrát test. Pro spojité proměnné byla využita analýza rozptylu (Analysis of variance – ANOVA). Zpracování dávkové distribuce z DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine – technický standard pro digitální uchovávání a přenos medicínských snímků a souvisejících informací) dávkových souborů a souborů struktur (Structure Sets) bylo provedeno v Python 3 pro získání základních i odvozených dávkových veličin pro jednotlivé definované struktury.

Všechna data byla zpracována jednak analyticky, kdy jsou hledány možné para-

metry pro predikci pravděpodobnosti komplikací zdravých tkání u OaR (Organ at Risk) na podkladě generalizované ekvivalentní uniformní dávky (gEUD), a statisticky, kdy byly hledány prediktivní faktory, které přispívají k rozvoji konkrétních projevů akutní i pozdní toxicity. Pro výpočet NTCP dle modelu Lyman-Kuthcer-Burman (LKB) (21, 22) jsou důležité parametry: m – maximální dávkový gradient v odezvě, který udává míru strmosti křivky pro NTCP, n – parametr objemového účinku, který má pro paralelní orgány hodnotu $n = 1$ a pro sériové orgány je blízký nule, a TD_{50} – dávka, která by vedla k 50% pravděpodobnosti vzniku komplikace při ozaření celého orgánu nebo tkáně touto dávkou.

Výsledky

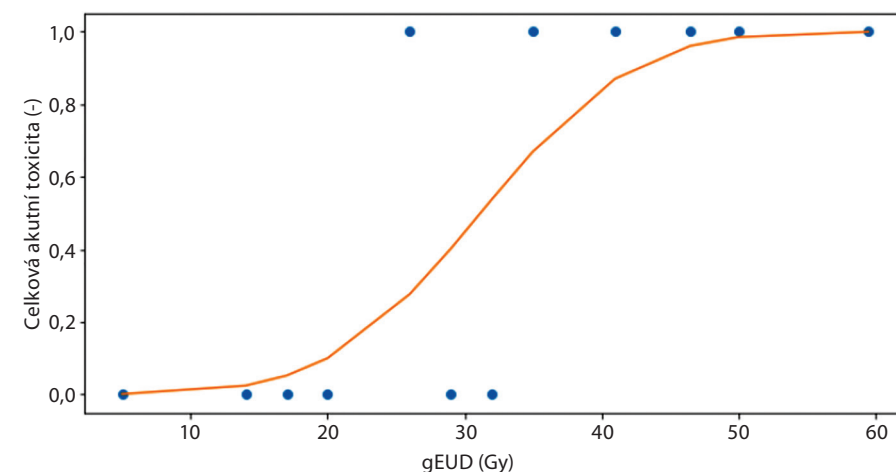
Na podkladě radiobiologických analýz byl potvrzen vztah mezi dávkovým zatížením orgánů a vznikem nežádoucích účinků a generovány křivky NTCP. Dále byly na základě statistické analýzy dat identifikovány signifikantní ukazatele rozvoje toxicity léčby.

Tab. 1. Trojice parametrů m , n , TD_{50} pro analytickou predikci projevu zdravotní komplikace v závislosti na kritické struktuře

Rizikový orgán	Projev toxicity	n	m	TD_{50} (Gy)
Submandibulární žláza	Dysfagie – akutní	1,0	$0,16 \pm 0,07$	$49,8 \pm 4,6$
Submandibulární žláza	Toxicita GIT – akutní	1,0	$0,16 \pm 0,04$	$49,8 \pm 3,6$
Constrictor pharyngis superior	Xerostomie – akutní	0,5	$0,56 \pm 0,20$	$38,7 \pm 6,0$
Constrictor pharyngis superior	Toxicita GIT – akutní	0,5	$0,49 \pm 0,30$	$49,8 \pm 6,0$
Bukální sliznice	Dysfagie – akutní	1,0	$0,40 \pm 0,25$	$39,8 \pm 8,0$
Spodina dutiny ústní	Toxicita GIT – akutní	0,5	$0,15 \pm 0,10$	$29,9 \pm 3,1$
Glandula parotis bilat.	Celková akutní toxicita	1,0	$0,50 \pm 0,15$	$28,95 \pm 4,30$

m – maximální dávkový gradient v odezvě, který udává míru strmosti křivky pro NTCP, n – parametr objemového účinku, který má pro paralelní orgány hodnotu $n = 1$ a pro sériové orgány $n = 0$, TD_{50} – dávka, která by vedla k 50% pravděpodobnosti vzniku komplikace při ozaření celého orgánu nebo tkáně touto dávkou

Obr. 1. Křivka NTCP – pravděpodobnost celkové akutní toxicity v závislosti na gEUD pro příušní žlázy



Radiobiologický model pro výpočet NTCP

Radiobiologickými analýzami dat byly hledány vstupní parametry m , n a TD_{50} pro modelování pravděpodobnosti toxicity léčby (NTCP) na podkladě LKB modelu. Bylo nalezeno více dvojic rizikového orgánu a typu toxicity, u nichž byl potvrzen vztah mezi aplikovanou dávkou a pravděpodobností vzniku nežádoucího účinku (Tab. 1). V této tabulce jsou uvedeny trojice parametrů m , n a TD_{50} , které lze společně s hodnotou gEUD využít v LKB modelu pro predikci rizika vzniku typu toxicity.

Pomocí radiobiologických analýz s uplatněním metod AI byl proveden výpočet gEUD pro jednotlivé rizikové orgány a generovány křivky NTCP vyjadřující pravděpodobnost vzniku nežádoucího účinku na gEUD rizikového orgánu (Obr. 1).

Signifikantní ukazatele pro predikci toxicity léčby

Byla provedena statistická analýza vlivu faktorů na straně pacienta, pokročilosti nádorového postižení a parametrů ozařovacích