

KTÓRA Z DAWEK W OBSZARZE DO NAPROMIENIANIA JEST NAJLEPIEJ SKORELOWANA Z PRAWDOPODOBIENSTWEM MIEJSCOWEGO WYLECZENIA Z NOWOTWORU?

P. KUKOŁOWICZ

Zakład Fizyki Medycznej, Centrum Onkologii, Warszawa

WSTĘP

Przygotowując plan leczenia dąży się do tego, aby rozkład dawki w obszarze do napromieniania był jak najbardziej jednorodny [1]. Dla prawidłowo przygotowanego planu leczenia dopuszcza się, aby różnica pomiędzy dawką maksymalną i minimalną w obszarze do napromieniania (ON) wynosiła 12% [2]. W zależności od przyjętego sposobu określania dawki dawka zaaplikowana temu samemu pacjentowi, w skrajnym przypadku, może różnić się o 12%. Można oczywiście ustalić ten sam sposób określania dawki dla wszystkich pacjentów. Wtedy dawka określona w wybranym punkcie ON będzie taka sama dla wszystkich pacjentów. Nie znaczy to jednak, że dwa różne rozkłady dawki w ON dla tego samego pacjenta, będą zawsze prowadziły do uzyskania tej samej wartości prawdopodobieństwa miejscowego wyleczenia z nowotworu (PMW). Różne rozkłady dawki w obszarze do napromieniania w wyniku podania różnych dawek w poszczególnych częściach ON, mogą prowadzić do różnego PMW. Dwa rozkłady dawki dla tego samego pacjenta są wtedy równoważne, gdy leczenie prowadzi do uzyskania tego samego PMW, czyli gdy:

$$\text{PMW}(D_{ijk}^1) = \text{PMW}(D_{ijk}^2) \quad (1)$$

D_{ijk}^1 , D_{ijk}^2 - odpowiednio pierwszy, drugi rozkład dawki w obszarze do napromieniania.

Jeżeli założy się, że jeden z rozkładów jest rozkładem jednorodnym to wzór 1 przyjmie postać:

$$\text{PMW}(D_{njed}) = \text{PMW}(D_{jed}) \quad (2)$$

D_{njed} - oznacza odpowiednio niejednorodny rozkład dawki,

D_{jed} - dawkę dla rozkładu niejednorodnego, który jest równoważny pierwszemu rozkładowi dawki.

Rozwiązanie powyższego równania względem dawki D_{jed} , pozwoliłoby na opracowanie sposobu określania dawki posiadającego szereg zalet. Poprzez unifikację ostępowania i powiązanie aplikowanej dawki bezpośrednio z wynikami leczenia pozwoliłoby na zmniejszenie niepewności określania dawki. Następnie

pozwoiłoby na proste porównywanie różnych schematów leczenia. W końcu, uprościłoby proces przekazywania informacji o zaaplikowanych dawkach.

Określenie jaka dawka wewnątrz obszaru do napromieniania spełnia zależność wyrażoną równaniem 2 nastrocza wiele problemów. Wartość dawki D_{jed} zależy bowiem nie tylko od rozkładu dawki w obszarze do napromieniania, ale również, od rozkładu komórek klonogennych w tym obszarze i od ich promieniowrażliwości. Obecny stan wiedzy radiobiologicznej nie pozwala na precyzyjne określenie promieniowrażliwości i rozkładu komórek klonogennych w obszarze guza i dlatego ściśle rozwiązanie postawionego zagadnienia nie jest możliwe. Podejmowane są jednakże próby określenia dawki D_{jed} w oparciu o proste modele matematyczne odpowiedzi guza nowotworowego na promieniowanie. Brahmé w swojej pracy wykazał [3], że jeżeli spełnione są następujące założenia: 1) gęstość komórek klonogennych w ON jest stała, 2) dawki w ON znajdują się w liniowym zakresie dawek, 3) odchylenie standardowe dawki w ON jest małe, to PMW dla rozkładu jednorodnego jest bardzo bliskie PMW dla rozkładu jednorodnego, gdy dawka D_{jed} jest równa dawce średniej w ON. Brahmé wywnioskował stąd, że dawka powinna być określana w odniesieniu do dawki średniej w ON. Jakkolwiek dawka średnia w ON wydaje się być obecnie dawką, która w największej liczbie przypadków jest rozwiązaniem równania 2, to jednak pełna akceptacja wyników prac Brahmego wzbudza pewne zastrzeżenia. W wielu sytuacjach klinicznych dwa pierwsze założenia przyjęte przez Brahmego nie są spełnione. Jak dotąd nie ma prac weryfikujących w rzeczywistych sytuacjach klinicznych wyniki prac Brahmego.

Celem niniejszej pracy jest 1) weryfikacja prac Brahmego i 2) określenia sposobu określania dawki pozwalającej na wyznaczenie jednorodnego rozkładu dawki, równoważnego niejednorodnemu rozkładowi dawki, w sytuacjach klinicznych, w których dawka średnia w ON nie spełnia równania 2.

MATERIAŁ KLINICZNY I OPIS TECHNIK LECZENIA

Do określenia dawki najlepiej skorelowanej z wynikiem radioterapii, w przypadku gdy spełnione jest założenie o stałej gęstości komórek klonogennych w ON, użyto rozkładów dawki obliczonych dla 4 grup pacjentów leczonych radioterapią w Het Nederlands Kanker Instituut w Amsterdamie z powodu nowotworu: mózgu, płuc, gardła środkowego i pęcherza moczowego. Pacjenci z nowotworem pęcherza moczowego i gardła środkowego oraz niektórzy pacjenci z nowotworem mózgu i płuc byli leczeni w dwóch etapach. W pierwszym etapie większymi polami na obszar zmiany pierwotnej i obszar napromieniany dawką elektywną. W drugim etapie ze zmniejszonych pól ograniczonych jedynie do guza pierwotnego z marginesem. Wszyscy pacjenci poza kilkoma pacjentami leczonymi z powodu nowotworu gardła środkowego byli leczeni promieniowaniem X o energii nominalnej 8 MeV. Kilku pacjentów leczonych z powodu nowotworu gardła środkowego było leczonych promieniowaniem X o energii nominalnej 6 MeV. W Tabeli 2.1 scharakteryzowano omawiane grupy pacjentów i technikę leczenia. W przypadku pacjentów leczonych w dwóch etapach do wykonania obliczeń PMW użyto rozkładów dawki obliczone dla II etapu, gdyż obliczenia rozkładu dawki dla

I etapu leczenia były wykonywane tylko w płaszczyźnie centralnej. Dla każdego pacjenta obliczono rozkłady dawki z wykorzystaniem przestrzennego systemu planowania leczenia U-MPlan [4]. W każdym przekroju poprzecznym zaznaczono Obszar do Napromieniania określony według zaleceń 50 Raportu ICRU [2]. Wszyscy pacjenci leczeni byli techniką konformacyjną - kształt wiązki promieniowania był dopasowany do kształtu ON. Odpowiedni kształt wiązki uzyskiwano poprzez zastosowanie osłon (bloków) indywidualnych. Dla każdej wiązki zestaw bloków był określony z wykorzystaniem procedury w jaką wyposażony jest system planowania leczenia (procedura autoblok) z marginesem 6 lub 7 mm. Współczynnik korekcyjny uwzględniający obecność tkanek o gęstości różnej niż gęstość tkanki miękkiej był obliczany metodą efektywnej drogi [5]. Obliczenia wykonywano w siatce punktów (układ kartezjański) odległych od siebie o około 7 mm. Poprzez odpowiedni dobór filtrów klinowych i obciążeń wiązek dążono do uzyskania jak najbardziej jednorodnego rozkładu dawki w ON. W płaszczyźnie centralnej dawka minimalna była zwykle nie mniejsza niż 95% dawki w Punkcie Referencyjnym ICRU. Jednakże w całej objętości ON dawka minimalna w wielu przypadkach była niższa niż 90% dawki w Punkcie Referencyjnym ICRU. Do wykonywania obliczeń PMW według modelu Lq wykorzystano histogramy dawek w ON.

Tabela 2.1 - Charakterystyka grup pacjentów.

rodzaj nowotworu	liczba pacjentów w	odległość pomiędzy przekrojami CT	technika leczenia	energia (MV)
mózgu	10	co 5 mm	2 prostopadłe wiązki klinowane	8
płuc	11	co 10 mm	2 wiązki przeciwległe; technika polowa	3 8
gardła środkowego	10	co 6 mm	2 wiązki skośne klinowane; wiązki przeciwległe	2 6, 8
pęcherza moczowego	8	co 5 mm	technika 3 polowa; dwie wiązki klinowane boczne i wiązka AP	8

METODA OBLICZANIA PMW GDY GĘSTOŚĆ KOMÓREK KLONOGENNYCH W ON JEST STAŁA

Do obliczenia PMW zastosowano model liniowo-kwadratowy (LQ). Niech D_{ijk} oznacza dawkę w "ijk" punkcie siatki obliczeniowym ON, r_{ijk} gęstość komórek klonogennych w "ijk" elemencie wokół punktu "ijk", DV_{ijk} objętość tego elementu. Wtedy według modelu LQ, liczba

komórek klonogennych N_{ijk} , które przeżyły w elemencie "ijk" wynosi:

$$N_{ijk} = \rho * \Delta V_{ijk} * e^{(-\alpha * L * D_{ijk} - \beta * L * D_{ijk} * D_{ijk})} \quad (3)$$

L - liczba frakcji

W całej objętości ON liczba przeżywających komórek jest dana sumą:

$$N = \sum_{ijk} N_{ijk} \quad (4)$$

PMW wynosi:

$$PMW_{njed}(D_{ijk}) = e^{-\sum_{ijk} N_{ijk}} \quad (5)$$

W tej pracy rozpatrzono leczenie realizowane dawką frakcyjną 2 Gy do dawki całkowitej 64 Gy. Przyjęto, że dawka jest określana w odniesieniu do dawki średniej w ON. Obliczenia wykonano, gdy początkową liczbą komórek klonogennych N_0 wynosi 10^7 . Założono, że dla komórek klonogennych iloraz a/b wynosi 10.

Wartość parametru α dobierano w taki sposób, aby dla napromieniania dawką frakcyjną 2 Gy do dawki całkowitej 64 Gy, gdy rozkład dawki w ON jest jednorodny ($s=0$), PMW przyjmowało jedną z wartości 0,1, 0,2, ..., 0,9. Wartość PMW dla rozkładu jednorodnego będzie oznaczana literą p . Przyjmując założenie, że PMW dla rozkładu jednorodnego wynosi p , wartość α można obliczyć ze wzoru 5 po uwzględnieniu, że $D_{ijk}=D_{fr}$, oraz, że $L \cdot D_{fr} = D_{tot}$ wzór 5 przyjmuje postać:

$$p = e^{-N_0 \cdot e^{(-\alpha \cdot L \cdot D_{fr} - \beta \cdot L^2 \cdot D_{fr} \cdot D_{tot})}} \quad (6)$$

Rozwiązując to równanie względem α otrzymuje się:

$$\alpha = -\frac{1}{D_{tot} + D_{tot} \cdot D_{fr} \cdot \beta / \alpha} \cdot \ln\left(-\frac{1}{N_0} \cdot \ln(p)\right) \quad (7)$$

Dawkę średnią obliczono jako średnią arytmetyczną wszystkich dawek w punktach obliczeniowych w ON. Ze względu na to, że każdy punkt, w którym obliczana jest dawka reprezentuje dawkę elementarną objętości gdzie gęstość komórek klonogennych jest stała iloczyn gęstości komórek klonogennych i objętości można zastąpić liczbą komórek klonogennych w tym elemencie:

$$\Delta N_{ijk} = \frac{N_0}{K} \quad (8)$$

K - liczba punktów obliczeniowych w ON

Wartość PMW obliczoną ze wzoru 5 porównano z założoną wartością PMW, gdy rozkład dawki w ON jest jednorodny.

Ponadto dla tych samych czterech grup pacjentów obliczono PMW ze wzoru podanego przez Brahmeego:

$$PMW(\{D_{ijk}\}) = PMW(D_{-r}) - \frac{\gamma^2}{2 \cdot P(D_{-r})} \cdot \left(\frac{\sigma}{D_{-r}}\right)^2 \quad (9)$$

$PMW(D_{sr})$ - prawdopodobieństwo jakie uzyskano by gdyby rozkład dawki w obszarze do napromieniania był jednorodny, a zaaplikowana dawka wynosiła D_{sr}

g - znormalizowany gradient dawki

s - odchylenie standardowe dawki w ON

Znormalizowany gradient dawki wyraża liczbowo zmianę PMW odpowiadającą względnej zmianie dawki całkowitej o 1%. Dla terapii realizowanej stałą dawką frakcyjną dany jest wzorem:

$$\gamma = \frac{\ln(N_0)}{e} \quad (10)$$

N_0 oznacza początkową wartość liczby komórek klonogennych). Posługując się definicją znormalizowanego gradientu dawki obliczono jaką dodatkową dawkę należy podać pacjentowi, aby uzyskać tę samą wartość PMW jaką otrzymano by, gdyby rozkład dawki był jednorodny. Ta dodatkowa dawka jest określana dalej jako "dawka kompensująca niejednorodność rozkładu dawki w ON". Ta dawka dana jest wyrażeniem:

$$\Delta D = \frac{p - PKMN_{njed}(p, \gamma, \alpha / \beta)}{\gamma} \quad (11)$$

METODA OBLICZANIA PMW GDY GĘSTOŚĆ KOMÓREK KLONOGENNYCH W ON NIE JEST STAŁA

PMW obliczono dla modelu Obszaru do Napromieniania składającego się z dwóch obszarów A i B, w których gęstość komórek klonogennych jest stała, ale różni się między sobą. Obszar A odpowiada Obszarowi Guza, gdzie gęstość komórek klonogennych jest większa niż w obszarze B, który odpowiada pozostałej części Obszaru do Napromieniania. Rozpatrzono leczenie realizowane dawką frakcyjną 2 Gy do dawki całkowitej 64 Gy. Przyjęto, że dawka jest określana w odniesieniu do dawki średniej w ON.

Założono, że liczba komórek klonogennych N_A , N_B w obszarze A, B wynosi odpowiednio 10^7 , 10^6 . Ponadto założono, że w każdym z obszarów A i B, odchylenie standardowe dawki jest na tyle małe, że można zaniedbać wpływ niejednorodności rozkładu dawki na wartość PMW. Posługując się wynikami prac Brahmeego umożliwia to obliczenie PMW tak, jakby dawka w każdym z obszarów

była jednorodna i była równa dawce średniej. Rozpatrzono sytuacje, w których dawki średnie w obszarze A i B spełniają zależność:

$$D_r^A = k * D_r^B \quad (12)$$

dla $k = 1,05, 1,04, \dots, 0,95$

Założono, że objętość obszaru A wynosi V_A i jest mniejsza niż objętość V_B obszaru B dziesięciokrotnie. Wtedy, oznaczając PMW w obszarze A przez PMW_A , a PMW w obszarze B przez PMW_B , PWM w ON wyraża iloczyn PMW w A i B:

$$PMW_{ON} = PMW_A * PMW_B \quad (13)$$

Dla tak skonstruowanego modelu policzono PMW według modelu liniowo kwadratowego (wzory 5 i 6). Podobnie jak to zrobiono w poprzednim paragrafie wartość parametru α modelu liniowo-kwadratowego dobrano w taki sposób, aby wartość PMW dla całego ON wynosiła 0,1, 0,2, ..., 0,9. Ze względu jednakże na to, że w tym przypadku gęstość komórek klonogennych nie jest stała, parameter α nie może być obliczony analitycznie i został obliczony metodami numerycznymi. Dla rozważanego modelu dawka średnia w ON jest dana wzorem:

$$D_r^{ON} = \frac{V_A * D_r^A + V_B * D_r^B}{V_A + V_B} \quad (14)$$

Założone PMW - p, przyjmujące jedną z wartości 0,1, 0,2, ..., 0,9 porównano z:

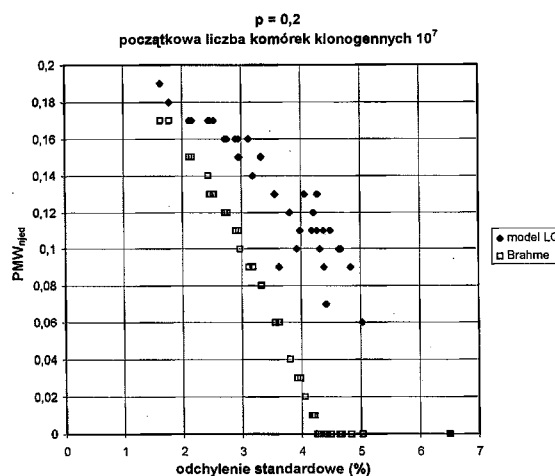
- 1) PKMN(D_{sr}^A) obliczonym, gdy dawka jest określana względem dawki średniej w obszarze A
- 2) PKMN(D_{sr}^{A+B}) obliczonym, gdy aplikowana dawka jest określana względem dawki średniej w ON. Ta ostatnia metoda określania dawki jest zgodna z metodą zaproponowaną przez Brahmeego.

WYNIKI

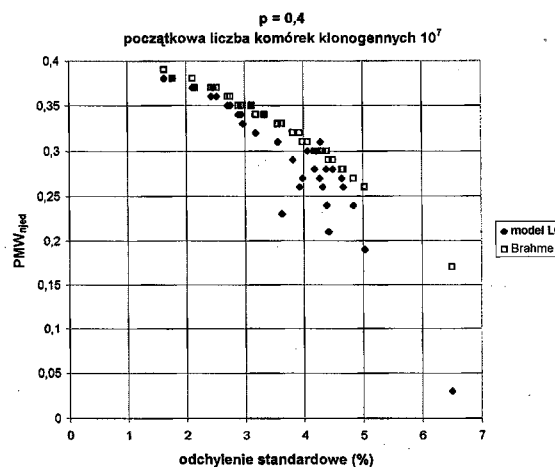
Wpływ niejednorodności rozkładu dawki na PMW, gdy gęstość komórek klonogennych w ON jest stała

Wszystkie wyniki prezentowane w tym paragrafie dotyczą obliczeń wykonanych dla grupy pacjentów opisanych w Rozdziale 2. Każdy punkt na wykresie oznacza odpowiednią wartość obliczoną dla pojedynczego pacjenta.

Na Rycinach 1 - 4 pokazano wartości PMW dla rozkładu niejednorodnego - PMW_{nied} obliczone według modelu LQ (wzory 3,4 i 5), gdy założone PMW dla rozkładu jednorodnego - p wynosi odpowiednio 0,2, 0,4, 0,6 i 0,8, a/b wynosi 10 i początkowa liczba komórek klonogennych wynosi 10^7 .

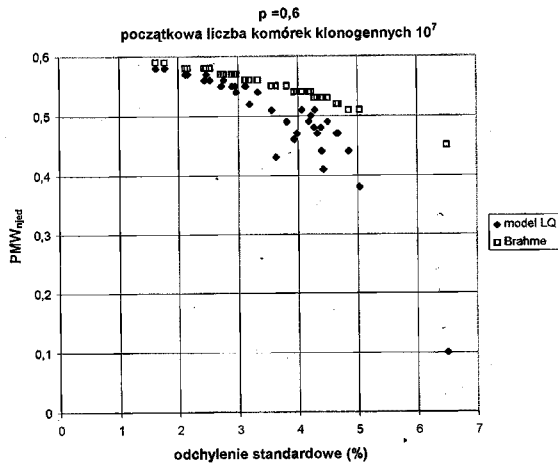


Ryc. 1.

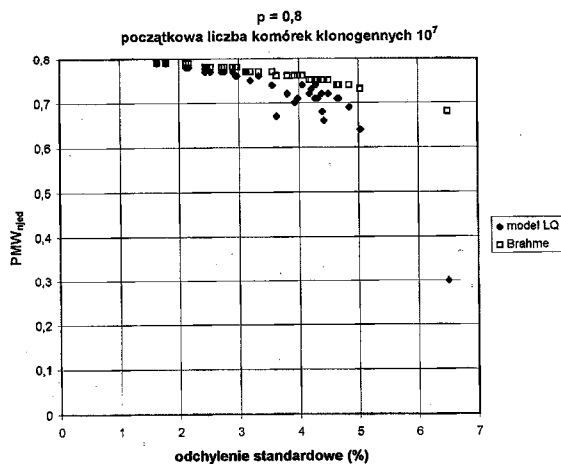


Ryc. 2.

Kukołowicz: Która z dawek w obszarze do napromieniania jest najlepiej skorelowana...



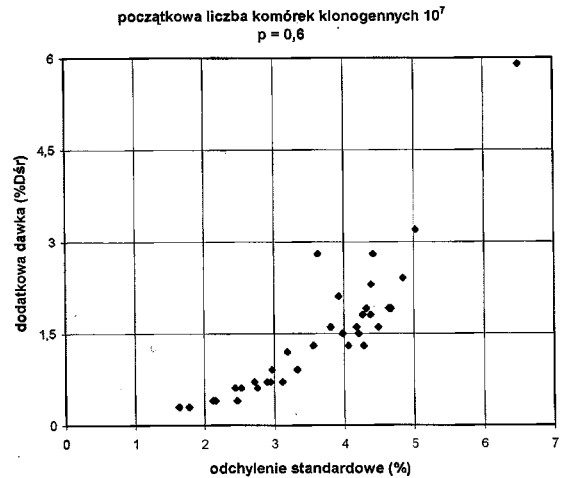
Ryc. 3.



Ryc. 4.

Na każdym wykresie pokazano również wartości PMW_{njed} obliczone ze wzoru podanego przez Brahme (wzór numer 9).

Na Rycinie 5 pokazano wartości dawek o jakie należy zwiększyć dawkę średnią podawaną pacjentom, aby skompensować niejednorodność rozkładu dawki w ON. Obliczenia wykonano ze wzoru (11), gdy wartość początkowa liczby komórek klonogennych wynosi 10^7 , p wynosi 0,6. Do wykonania obliczeń został wybrany ten przypadek, gdyż dla $p=0,6$ stwierdzono największy wpływ niejednorodności rozkładu dawki w ON na wartość PMW_{njed} , co pozwala oszacować z góry wartość dawki potrzebnej do skompensowania niejednorodności rozkładu dawki w ON.

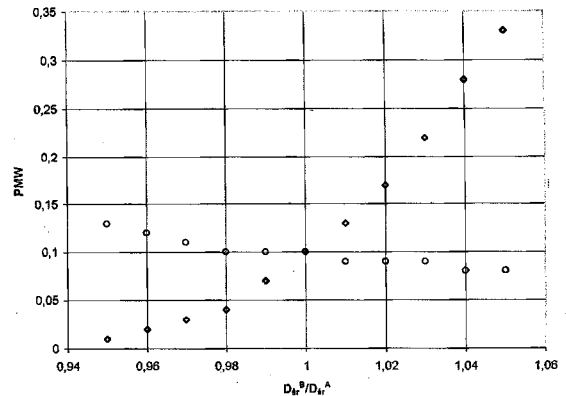


Ryc. 5.

Wpływ niejednorodności dawki na PMW, gdy gęstość komórek klonogennych w ON nie jest stała

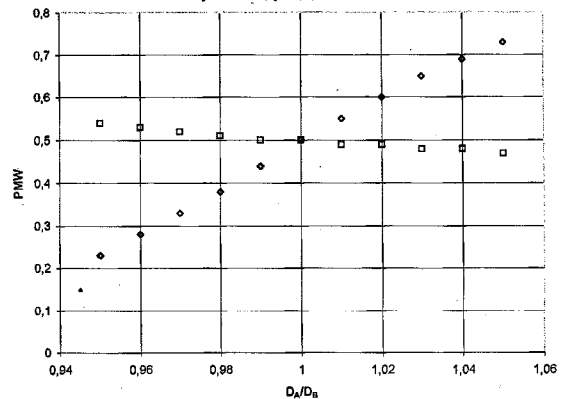
Wszystkie wyniki prezentowane w tym paragrafie dotyczą obliczeń wykonanych dla modelu ON opisanego w Rozdziale 3.

$PMW(D_{sr}^A)$ oraz $PMW(D_{sr}^{A+B})$
gdy gęstość komórek klonogennych w ON
nie jest stała; $p=0,1$; $N_A/N_B = 10$;

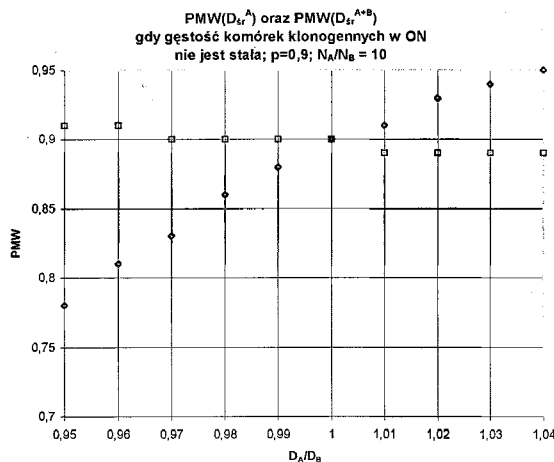


Ryc. 6.

$PMW(D_{sr}^A)$ oraz $PMW(D_{sr}^{A+B})$
gdy gęstość komórek klonogennych w ON
nie jest stała; $p=0,5$; $N_A/N_B = 10$



Ryc. 7.



Ryc. 8.

Na Rycinach 6 - 8 przedstawiono wyniki obliczeń PMW_{nied} według modelu LQ w funkcji stosunku dawek średnich absorbowanych w obszarze A i B, gdy dawka jest określana względem dawki średniej w ON i gdy jest określana względem dawki średniej w obszarze A, w którym gęstość komórek klonogennych jest większa niż w pozostałej części ON. Na każdym wykresie zaprezentowano wyniki dla trzech przypadków, gdy założona wartość p dla zadanej sytuacji wynosi 0,1, 0,5 i 0,9. W każdej z rozpatrywanych sytuacji założono, że liczba komórek klonogennych N_A 10 razy większa niż N_B .

OMÓWIENIE WYNIKÓW

W ocenie wpływu niejednorodności rozkładu dawki na PMW jako bezpośredni wynik obliczeń otrzymywano różnicę pomiędzy obliczoną wartością PMW dla niejednorodnego rozkładu dawki - PMW_{nied} i założoną wartością PMW dla rozkładu jednorodnego - p , która to wartość stanowiła parametr użytego modelu. Poza różnicą wartości PMW dla rozkładu niejednorodnego i jednorodnego do oceny wpływu niejednorodności na PMW posługiwano się dawką (dawką średnią w ON) jaką należy podać dodatkowo w przypadku terapii, gdy rozkład jest niejednorodny, aby skompensować niejednorodność rozkładu dawki, tzn. uzyskać to samo PMW jak dla rozkładu jednorodnego. Dawka dodatkowa, kompensująca niejednorodność rozkładu dawki, jest określona jako iloraz różnicy PMW_{nied} i p oraz znormalizowanego gradientu dawki (wzór 11). W powszechnie stosowanych schematach napromieniania dawka frakcyjna stanowi około 3% dawki całkowitej aplikowanej pacjentowi. Zmiana dawki całkowitej aplikowanej pacjentowi jest zwykle realizowana przez zmianę liczby frakcji. Jeżeli zatem dodatkowa dawka, jaką z jakichś

przyczyn powinien otrzymać pacjent nie przekracza 1.5% całkowitej dawki aplikowanej pacjentowi, to z punktu widzenia sposobu w jaki zwiększa się dawkę podawaną pacjentowi, nie ma podstaw do zmiany aplikowanej dawki. W rozważanym tutaj zagadnieniu, jeżeli otrzymana różnica PMW dla rozkładu jednorodnego i niejednorodnego nie przekracza 3/2 wartości znormalizowanego gradientu dawki, wpływ niejednorodności rozkładu dawki na PMW może być zaniedbany. Należy przypomnieć, że odchylenie standardowe dawki w ON jest określane w procentach w odniesieniu do dawki średniej w ON.

Wpływ niejednorodności rozkładu dawki na PMW, gdy gęstość komórek klonogennych w ON jest stała

Wyniki obliczeń zaprezentowane graficznie na Rycinach 1 - 4 pokazują, że PMW_{nied} obliczone według modelu LQ - PMW_{nied} jest zawsze mniejsze niż założone PMW dla rozkładu jednorodnego - p . Różnica pomiędzy PMW_{nied} i p jest tym większa im większe jest odchylenie standardowe dawki w ON. Największe różnice pomiędzy PMW_{nied} i p stwierdzono, gdy założona wartość p wynosi około 0,6. Różnice przekraczające 3/2 wartości znormalizowanego gradientu dawki (dla przyjętej początkowej liczby komórek klonogennych 10^7 wartość znormalizowanego gradientu dawki wynosi około 7) stwierdzono, gdy odchylenie standardowe jest większe niż 4.5%. Tak duże odchylenie standardowe dawki w ON osiągane jest w procesie planowania leczenia stosunkowo rzadko. Ma to najczęściej miejsce gdy ON przylega do narządu, tkanki o dużej promieniowrażliwości. Uszkodzenie tych struktur może mieć fatalne następstwa dla pacjenta, takie jak na przykład poprzeczne przerwanie rdzenia kręgowego. W takich przypadkach, aby uniknąć tego uszkodzenia, część ON zostaje umieszczona poza obszarem terapeutycznym wiązki, lub w jej półcieniu, co powoduje niedopromienienie guza i wzrost odchylenia standardowego dawki w ON. Taka właśnie była przyczyna uzyskania dla jednego pacjenta odchylenia standardowego dawki w ON o wartości aż 6.5%.

Charakter wykresów wskazuje, że zgodnie z przewidywaniami modelu Brahmeego, z dobrym przybliżeniem PMW_{nied} jest funkcją odchylenia standardowego dawki w ON, aczkolwiek postać funkcyjna tej zależności nie w pełnym zakresie spotykanych wartości odchylenia standardowego dawki w ON pokrywa się z zależnością podaną przez Brahmeego. Obliczenia PMW_{nied} ze wzoru Brahmeego prowadzą do uzyskania podobnych wyników jak otrzymane z

obliczeń według modelu LQ, gdy odchylenie standardowe dawki w ON nie przekracza 4.5%. Dla większych wartości odchylenia standardowego niż 4.5%, jeżeli wartość p jest większa niż 0,4 wzór Brahmeo zawyża PMW_{nied} , jeżeli p jest mniejsze niż 0,2 zaniża PMW_{nied} . Należy jednakże zaznaczyć, że dla pewnych szczególnych rozkładów dawki w ON określenie PMW_{nied} jako funkcja odchylenia standardowego dawki w ON może być obarczone dość dużym błędem. Wskazują na to wyniki obliczeń dla kilku pacjentów, dla których odchylenie standardowe ma bardzo zbliżoną wartość (np. dwa przypadki dla których odchylenie standardowe wynosi 4,3%), natomiast obliczenia według modelu LQ prowadzą do uzyskania PMW_{nied} różnego o prawie 0,1.

Wykazana przez Brahmeo i potwierdzona uzyskanymi wynikami w tej pracy, istniejąca zależność pomiędzy odchyleniem standardowym dawki w ON i PMW_{nied} , ma bardzo istotne znaczenie w planowaniu leczenia. Oznacza ona, że dążąc do uzyskania jednorodnego rozkładu dawki w ON, należy jako miarę jednorodności przyjąć odchylenie standardowe dawki w ON.

Weryfikacja modelu Brahmeo gdy gęstość komórek klonogennych w ON nie jest stała

Wyniki obliczeń zaprezentowane na Rycinach 6 - 8 pokazują, że w przypadku gdy gęstość komórek klonogennych nie jest stała w ON, o wartości PMW_{nied} decyduje dawka podana w obszarze, w którym gęstość komórek klonogennych jest najwyższa. Inne parametry, które były przedmiotem analizy nie wpływały na wartość PMW_{nied} , albo ten wpływ był do zaniedbania.

Praktyka radioterapii wskazuje, że gęstość komórek klonogennych nie jest stała w całej objętości napromienianej dawką terapeutyczną w trakcie trwania radioterapii. Aczkolwiek nie ma na to bezpośrednich dowodów, gdyż dostępne są jedynie pośrednie metody oceny gęstości komórek klonogennych, to jednak powszechne stosowanie techniki leczenia polegającej na zmniejszaniu objętości tkanek napromienianych w kolejnych etapach leczenia jednoznacznie świadczą o takim przekonaniu. Cel radioterapii, uzyskanie miejscowego wyleczenia z nowotworu, może być osiągnięty jedynie przez zaaplikowanie w obszarze o największej liczbie komórek klonogennych odpowiednio wysokiej dawki. Wskazują na to liczne już dzisiaj prace, w których analizie poddano umiejscowienie powstawania wznovy po radioterapii [6-10]. W każdej z tych prac stwierdza się, że najczęstszym miejscem

powstawania wznów jest objętość tkanek napromienianych wysoką dawką w ostatnim etapie leczenia. W niedawno opublikowanej pracy stwierdza się nawet, że najczęstszym miejscem powstawania wznów po radioterapii nowotworów głowy i szyi jest centralna część guza [10].

Najistotniejszym wnioskiem wynikającym z pracy Brahmeo jest stwierdzenie, że PMW zależy od średniej dawki podanej w Obszarze do Napromieniania. W przypadku gdy gęstość komórek klonogennych jest stała w Obszarze do Napromieniania wyniki obliczeń według modelu LQ zasadniczo potwierdziły słuszność tego wniosku. Jednakże w wielu przypadkach, co najmniej w tych, w których w Obszarze do Napromieniania można wyróżnić obszar, w którym liczba komórek klonogennych jest większa (Obszar Guza), wniosek wyciągnięty przez Brahmeo nie jest słuszny. W tych przypadkach dawka powinna być określana w odniesieniu do dawki średniej w Obszarze Guza, czyli w obszarze gdzie gęstość (liczba) komórek klonogennych jest największa. Takie sprostowanie ma bardzo doniosłe znaczenie dla procedury przygotowania danych topograficznych do planowania leczenia. W trakcie przygotowywania należy przede wszystkim skupić się na precyzyjnym zaznaczeniu Obszaru Guza. W przypadku gdy nie jest możliwe wskazanie Obszaru Guza, należy przede wszystkim zaznaczyć Obszar do Napromieniania właściwy dla ostatniego etapu leczenia, czyli ten, w którym aplikowana dawka będzie największa. Wtedy dawka powinna być określana w odniesieniu do dawki średniej w tym Obszarze do Napromieniania. Przedstawione wnioski powinny prowadzić do zmiany obecnie stosowanego sposobu planowania leczenia. Dążąc do uzyskania jednorodnego rozkładu dawki w Obszarze do Napromieniania, należy szczególną uwagę zwracać na uzyskiwaną jednorodność rozkładu dawki w Obszarze Guza. Ze względu na to, że objętość Obszaru Guza jest zwykle stosunkowo mała, znacznie mniejsza niż objętość całego ON, uzyskanie jednorodnego rozkładu dawki nie powinno być trudne. Wyjątek stanowi sytuacja gdy w Obszarze do Napromieniania można wyróżnić kilka obszarów z makroskopową zmianą, na przykład guz pierwotny i zajęte węzły chłonne. Zrealizowanie wyżej opisanych propozycji nie powinno nastręczać kłopotów, gdy planowanie leczenia jest wykonywane z wykorzystaniem przestrzennego systemu planowania leczenia. W przypadku gdy planowanie leczenia jest wykonywane z wykorzystaniem systemu planowania dwuwymiarowego, realizacja propozycji może nie być łatwa. Wtedy przed przystąpieniem do radioterapii należy dla każdego z układów stosowanych wiązek w kolejnych

etapach leczenia obliczyć rozkład dawki w płaszczyźnie centralnej właściwej dla ostatniego etapu leczenia. Określając dawkę dla pacjenta należy kierować się uzyskanymi rozkładami dawki dla poszczególnych etapów leczenia w płaszczyźnie centralnej właściwej dla ostatniego etapu leczenia.

WNIOSKI

1. Gdy gęstość komórek klonogennych w ON jest stała dawką, która jest najlepiej skorelowana z PMW jest dawka średnia w ON. W takich przypadkach dawka powinna być określana w odniesieniu do dawki średniej w ON właściwym dla ostatniego etapu leczenia.
2. Gdy gęstość komórek klonogennych nie jest stała dawką, która jest najlepiej skorelowana z PMW jest dawka średnia w obszarze, w którym gęstość komórek klonogennych jest największa (zwykle jest to Obszar Guza). W takich przypadkach dawka powinna być określana względem dawki średniej w obszarze, w którym gęstość komórek klonogennych jest największa.
2. Gdy odchylenie standardowe dawki w ON przekracza 4.5% dawki średniej w ON należy rozważyć podanie dodatkowej frakcji. Pozwoli to na skompensowanie niekorzystnego wpływu niejednorodności rozkładu dawki w ON na prawdopodobieństwo miejscowego wyleczenia.

PIŚMIENICTWO

1. International Commission on Radiation Units and Measurements, Use of computers in external beam radiotherapy procedures with high- energy photons and electrons, ICRU Report 42, 1987, Bethesda.

2. International Commission on Radiation Units and Measurements, Prescribing, recording and reporting photon beam therapy, ICRU Report 50, 1992, Washington.

3. Brahme A., Dosimetric precision requirements in radiation therapy, *Acta Radiol. Oncol.*, 1984, 23, 379-391.

4. Fraass B.A., McShan D.L., I. Overview of clinical planning systems. Proceedings 9th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy. North-Holland Publications, 1987, 273-276.

5. Wong J.W., Purdy J.A., On methods of inhomogeneity corrections for photon transport. *Med. Phys.*, 1990, 17, 807-814.

6. Roa W., Hazuka M.B., Sandler H.M. i wsp., Results of primary and adjuvant CT-based 3-dimensional radiotherapy for malignant tumors of the paranasal sinuses, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1994, 28, 4, 857-865.

7. Wallner K.E., Galicich J.H., Krol G. i wsp., Patterns of failure following treatment for glioblastoma multiforme and anaplastic astrocytoma, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1989, 16, 1405-1409.

8. Hazuka M.B., Turrisi III A.T., Lutz S.T. i wsp., Results of high-dose thoracic irradiation incorporating beam's eye view display in non-small lung cancer: α retrospective multivariate analysis, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1993, 27, 273-284.

9. Arai Y., Kun L.E., Brooks M.T. i wsp., Ewing's sarcoma: local tumor control and patterns of failure following limited-volume radiation therapy, *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*, 1991, 21, 1501-1508.

10. Pigott K., Dische S., Saunders M.I., Where exactly does failure occur after radiation in head and neck cancer ?, *Rad. Oncol.*, 1995, 37, 17-19.