



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Τίτλος εργασίας

**ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ
ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ
ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.**

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΖΗΚΑΣ ΤΟΥ ΘΩΜΑ

ΑΙΓΑΛΕΩ, ΑΘΗΝΑ

24 ΟΚΤΩΒΡΙΟΥ 2024



UNIVERSITY OF WEST ATTICA

**SCHOOL OF HEALTH AND WELFARE SCIENCES
DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

PROGRAM OF DOCTORAL STUDIES

PhD THESIS

Title

**USE OF BIOMEDICAL INFORMATICS IN SOFTWARE DEVELOPMENT FOR
CLINICAL DATA COLLECTION AND CALCULATION AND
CLINICAL VALIDATION OF DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS OF TUMORS AND
NORMAL TISSUES IN RADIOTHERAPY.**

ATHANASIOS TZIKAS SON OF THOMAS

ATHENS-EGALEO

24 OCTOBER 2024

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ
ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΕΠΑΛΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ
ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΖΗΚΑΣ ΤΟΥ ΘΩΜΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ: Ελευθέριος Λαβδός, Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Δυτικής
Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗΣ:

Ελευθέριος Λαβδός, Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών
Επιστημών

Παναγιώτης Μαυροειδής, Καθηγητής, University of North Carolina at Chapel Hill,
North Carolina, USA, Department of Radiation Oncology

Δημήτριος Κεχαγιάς, Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, Τμήμα Βιοϊατρικών
Επιστημών

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

ELEFTHERI Digitally signed by
OS LAVDAS ELEFTHERIOS LAVDAS
Date: 2024.11.05
19:54:48 +02'00'

Ελευθέριος Λαβδός,
Καθηγητής ΠαΔΑ

Δημήτριος Κεχαγιάς,
Καθηγητής ΠαΔΑ

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

Μαυροειδής Παναγιώτης,
Καθηγητής University of North Carolina

Μυρσίνη Μπαλαφούτα,
Επ. Καθηγήτρια ΠαΔΑ

(Υπογραφή)

(Υπογραφή)

**Περικλής Παπαβασιλείου,
Αν. Καθηγητής ΠαΔΑ**

**Δημήτριος Γκλώτσος,
Καθηγητής ΠαΔΑ**

(Υπογραφή)

**Σπυρίδων Κωστόπουλος,
Αν. Καθηγητής ΠαΔΑ**

Ημερομηνία εξέτασης 24/10/2024

PhD THESIS

**USE OF BIOMEDICAL INFORMATICS IN SOFTWARE DEVELOPMENT FOR
CLINICAL DATA COLLECTION AND CALCULATION AND CLINICAL
VALIDATION OF DOSE-RESPONSE RELATIONSHIPS OF TUMORS AND NORMAL
TISSUES IN RADIOTHERAPY.**

ATHANASIOS TZIKAS SON OF THOMAS

SUPERVISOR: Eleftherios Lavdas, Professor, University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece

THREE-MEMBER ADVISORY COMMITTEE:

Eleftherios Lavdas, Professor, University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece

Panayiotis Mavroidis, Professor, Department of Radiation Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, North Carolina, USA

Dimitrios Kechagias, Professor, University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece

SEVEN-MEMBER EXAMINATION COMMITTEE

(Signature)

(Signature)

ELEFThERIO
S LAVDAS Digitally signed by
ELEFThERIOS LAVDAS
Date: 2024.11.05
19:55:35 +02'00'

Eleftherios Lavdas,
Professor UniWA

Dimitrios Kechagias,
Professor UniWA

(Signature)

(Signature)

Panayiotis Mavroidis,
Professor University of North Carolina

Myrsini Balafouta,
Assistant Professor UniWA

(Signature)

(Signature)

**Periklis Papavasileiou,
Assistant Professor UniWA**

**Dimitrios Glotsos,
Professor UniWA**

(Signature)

**Spyridon Kostopoulos,
Assistant Professor UniWA**

Examination Date 24/10/2024

Copyright © Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ και ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ ΤΖΗΚΑΣ ΤΟΥ ΘΩΜΑ,
Σεπτέμβριος, 2024**

Η παρούσα διδακτορική διατριβή καλύπτεται από τους όρους της άδειας χρήσης Creative Commons «Αναφορά Δημιουργού Μη Εμπορική Χρήση Όχι Παράγωγα Έργα 4.0 Διεθνές» (CC BY-NC-ND 4.0). Συνεπώς, το έργο είναι ελεύθερο για διανομή (αναπαραγωγή, διανομή και παρουσίαση του έργου στο κοινό), υπό τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

α. Αναφορά δημιουργού: Ο χρήστης θα πρέπει να κάνει αναφορά στο έργο με τον τρόπο που έχει οριστεί από το δημιουργό ή τον χορηγούντα την άδεια.

β. Μη εμπορική χρήση: Ο χρήστης δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει το έργο αυτό για εμπορικούς σκοπούς.

γ. Όχι Παράγωγα Έργα: Ο Χρήστης δεν μπορεί να αλλοιώσει, να τροποποιήσει ή να δημιουργήσει νέο υλικό που να αξιοποιεί το συγκεκριμένο έργο (πάνω από το έργο αυτό).

Απαγορεύεται η αντιγραφή, αποθήκευση και διανομή της παρούσας εργασίας, εξ ολοκλήρου ή τμήματος αυτής, για εμπορικό σκοπό. Επιτρέπεται η ανατύπωση, αποθήκευση και διανομή για σκοπό μη κερδοσκοπικό, εκπαιδευτικής ή ερευνητικής φύσης, υπό την προϋπόθεση να αναφέρεται η πηγή προέλευσης και να διατηρείται το παρόν μήνυμα. Ερωτήματα που αφορούν τη χρήση της εργασίας για κερδοσκοπικό σκοπό πρέπει να απευθύνονται προς τους συγγραφείς.

Οι απόψεις και τα συμπεράσματα που περιέχονται σε αυτό το έγγραφο εκφράζουν τον/την συγγραφέα του και δεν πρέπει να ερμηνευθεί ότι αντιπροσωπεύουν τις θέσεις του επιβλέποντος, της επιτροπής εξέτασης ή τις επίσημες θέσεις του Τμήματος και του Ιδρύματος.

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος Αθανάσιος Τζήκας του Θωμά, υποψήφιος διδάκτορας του Τμήματος Βιοϊατρικών επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας και δικαιούχος των πνευματικών δικαιωμάτων επί της διατριβής και δεν προσβάλω τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων. Για τη συγγραφή της διδακτορικής μου διατριβής δεν χρησιμοποίησα ολόκληρο ή μέρος έργου άλλου δημιουργού ή τις ιδέες και αντιλήψεις άλλου δημιουργού χωρίς να γίνεται αναφορά στην πηγή προέλευσης (βιβλίο, άρθρο από εφημερίδα ή περιοδικό, ιστοσελίδα κ.λπ.). Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών



Αθανάσιος Τζήκας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Τα ραδιοβιολογικά δεδομένα χρησιμοποιούνται ήδη στην κλινική ρουτίνα με τη μορφή των δόσεων ανοχής, των καθορισμένων δόσεων για τους νεοπλασματικούς όγκους και των σχημάτων κλασματοποίησης της θεραπείας που εφαρμόζονται κατά την ακτινοθεραπεία. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά περιέχουν πολύ περιορισμένες πληροφορίες και δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για άλλες τεχνικές θεραπείας από αυτές που προέκυψαν. Για το λόγο αυτό, οι πραγματικές σχέσεις δόσης-απόκρισης των διαφόρων όγκων και των φυσιολογικών ιστών πρέπει να υπολογιστούν και να χρησιμοποιηθούν στην κλινική. Υπάρχουν αρκετές αναφορές στη βιβλιογραφία σχετικά με την ακτινοβιολογική αποτίμηση ενός πλάνου θεραπείας, αλλά μόλις πρόσφατα οι ερευνητές άρχισαν να εξάγουν τις σχετικές παραμέτρους που χαρακτηρίζουν τη βιολογική απόκριση των διαφόρων ιστών που εμπλέκονται. Μέχρι τώρα το πρόβλημα με την εξαγωγή ακριβών βιολογικών δεδομένων ήταν η έλλειψη ακριβών πληροφοριών τρισδιάστατης δόσης καθώς και η σύντομη και όχι καλά καθορισμένη διαδικασία συλλογής συμπτωμάτων μετά την ακτινοθεραπεία. Ο σκοπός αυτής της μελέτης αρχικά είναι να αναπτύξει τα εργαλεία λογισμικού που είναι απαραίτητα για τον προσδιορισμό των παραμέτρων που περιγράφουν τις σχέσεις δόσης-απόκρισης των διαφόρων όγκων και των φυσιολογικών ιστών καθώς και την κλινική επαλήθευση ήδη δημοσιευμένων παραμέτρων χρησιμοποιώντας δεδομένα ασθενών της ίδιας κλινικής αλλά και σύγκρισης της αποτελεσματικότητας διαφορετικών πλάνων θεραπείας.

Μέθοδοι και υλοποίηση: Το λογισμικό είναι ανεπτυγμένο εξολοκλήρου στην γλώσσα προγραμματισμού Python και υπόκειται στην PSFL (Python Software Foundation License) άδεια για την ανάπτυξη του γραφικού του περιβάλλοντος (Graphical User Interface, GUI) και τις βιβλιοθήκες προγραμματισμού (NUMPY, MATPLOTLIB, SCIPY). Αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο είναι το μέρος Υπολογισμού των Σχέσεων Δόσης-Απόκρισης των οργάνων, το οποίο δέχεται σαν είσοδο τα ιστογράμματα δόσεων όγκων (Dose Volume Histograms, DVHs) των ασθενών και τις καταγεγραμμένες απαντήσεις τους που αφορούν κλινικά χρονικά σημεία της ακτινοθεραπείας τους, για να καθορίσει τις παραμέτρους διάφορων μοντέλων υπολογισμού της Πιθανότητας Ελέγχου του Όγκου (Tumor Control Probability, TCP) ή της Πιθανότητας Επιπλοκής Φυσιολογικών Ιστών (Normal Tissue Complication Probability, NTCP). Το δεύτερο μέρος είναι η Αξιολόγηση Πλάνου Θεραπείας (Treatment Planning Assessment), το οποίο χρησιμοποιεί τα ιστογράμματα δόσεων όγκων (DVHs) ενός πλάνου θεραπείας και τις τιμές των παραμέτρων δόσης-απόκρισης των εμπλεκόμενων όγκων και Οργάνων σε Κίνδυνο (Organs At Risk, OAR) για να υπολογίσει τις αποκρίσεις τους. Επιπρόσθετα, υπολογίζει την συνολική Πιθανότητα Οφέλους (P_B), την Πιθανότητα Τραυματισμού (P_I) και την Πιθανότητα Ελέγχου του

Όγκου χωρίς Επιπλοκές (P+). Το λογισμικό υπολογίζει με ταχύτητα τις αντίστοιχες γενικευμένες ισοδύναμες ομοιόμορφες δόσεις (Generalized Equivalent Uniform Doses, gEUD) και τις βιολογικά αποτελεσματικές ομοιόμορφες δόσεις (\bar{D}) για τα μοντέλα Lyman-Kutcher-Burman (LKB), Parallel Volume (PV) και Relative Seriality (RS) αντίστοιχα, καθορίζοντας τις παραμέτρους τους. Στο μέρος υπολογισμού των σχέσεων δόσης-απόκρισης των οργάνων, το λογισμικό σχεδιάζει τις καμπύλες δόσης-απόκρισης των ακτινοβοληθέντων οργάνων με τα σχετικά διαστήματα εμπιστοσύνης (Confidence Intervals, CIs) μαζί με τα δεδομένα των ασθενών με και χωρίς επιπλοκές. Επίσης, υπολογίζει το λόγο πιθανοτήτων (Odds Ratio, OR) και την περιοχή κάτω από την καμπύλη (Area Under Curve, AUC) για διάφορες δόσεις ή παραμέτρους των μοντέλων σε παράθεση με τα ατομικά συμπτώματα των ασθενών με σκοπό να καθοριστεί η ικανότητα διάκρισης των μοντέλων. Ακόμη, πραγματοποιεί εκτίμηση ελέγχου καλής προσαρμογής (Goodness-of-fit) για τις παραμέτρους των μοντέλων. Τέλος, ο χρήστης έχει την επιλογή να δει γραφήματα διασποράς (scatter plot), τρισδιάστατων επιφανειών (3D surface) και τεχνικές bootstrap (ανακατανομή των ασθενών και επαναυπολογισμός των παραμέτρων των μοντέλων). Στο μέρος Αξιολόγησης Πλάνου Θεραπείας, το λογισμικό υπολογίζει τις τιμές Πιθανότητας Ελέγχου του Όγκου (TCP) και της Πιθανότητας Επιπλοκής Φυσιολογικών Ιστών (NTCP) των εμπλεκόμενων όγκων (Tumors) και Οργάνων σε Κίνδυνο (OARs) αντίστοιχα. Επιπλέον, σχεδιάζει τις καμπύλες δόσης-απόκρισης των TCP, NTCP, P_B, P_I, και P₊ για ένα εύρος δόσεων των διαφορετικών πλάνων θεραπείας.

Το λογισμικό που αναπτύχθηκε εφαρμόστηκε σε δεδομένα ακτινοθεραπείας ασθενών σε συνεργασία με τους κλινικούς ιατρούς του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου της Βόρειας Καρολίνας (University of North Carolina at Chapel Hill, USA). Ειδικότερα, με το λογισμικό αυτό εξήχθησαν τα ραδιοβιολογικά δεδομένα σχέσεων δόσης-απόκρισης για διάφορα όργανα που σχετίζονται με την εμφάνιση των συμπτωμάτων της ξηροστομίας και δυσφαγίας έπειτα από ακτινοθεραπεία Κεφαλής και Τραχήλου. Για την καταγραφή των συμπτωμάτων αυτών χρησιμοποιήθηκαν οι απαντήσεις των ασθενών πάνω στα ερωτηματολόγια CTCAE, PRO-CTCAE και EAT10. Με το λογισμικό αυτό πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις σχετικά με την ραδιοβιολογική αποτελεσματικότητα δύο διαφορετικών πλάνων θεραπείας ασθενή βασισμένα σε ραδιοβιολογικές παραμέτρους από την βιβλιογραφία.

Αποτελέσματα: Η μελέτη των συμπτωμάτων ξηροστομίας επιβεβαίωσε προηγούμενα ευρήματα ότι τα μοντέλα NTCP LKB, Parallel Volume και Relative Seriality θα μπορούσαν να ταιριάζουν με τα μεμονωμένα δεδομένα έκβασης του ασθενούς με πολύ παρόμοια ακρίβεια και στατιστική σημασία. Μεταξύ των διαφορετικών τμημάτων των σιελογόνων αδένων, οι ετερόπλευροι παρωτιδικοί και ετερόπλευροι σιελογόνοι αδένες συσχετίστηκαν καλύτερα με την

ξηροστομία. Η ανάλυση διαπίστωσε ότι οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου ποικίλλουν ανάλογα με το σύστημα βαθμολόγησης (PRO-CTCAE ή CTCAE) και το χρόνο μετά την Ακτινοθεραπεία. Με βάση τις βαθμολογίες PRO-CTCAE, το $D_{\text{mean}} < 22\text{Gy}$, $V_{50} < 10\%$ για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες και το $D_{\text{mean}} < 18\text{Gy}$, $V_{45} < 10\%$ για την ετερόπλευρη παρωτίδα βρέθηκε να μειώνει σημαντικά κατά 2-3 τον κίνδυνο για ακτινοβολία προκαλούμενη ξηροστομία που παρατηρείται στους 6-24 μήνες μετά την Ακτινοθεραπεία, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές για τις βαθμολογίες CTCAE ήταν $D_{\text{mean}} < 25\text{Gy}$, $V_{10} < 80\%$ για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες, $D_{\text{mean}} < 20\text{Gy}$, $V_{10} < 65\%$ για την ετερόπλευρη παρωτίδα, αντίστοιχα. Επίσης, με βάση τις βαθμολογίες PRO-CTCAE, $gEUD < 22\text{Gy}$ στους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες και $< 18\text{Gy}$ στην ετερόπλευρη παρωτίδα βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο για ξηροστομία που προκαλείται από ακτινοβολία που παρατηρείται στους 6-24 μήνες μετά την RT από 2,0-2,3 φορές.

Συμπεράσματα: Αυτό το λογισμικό βοηθάει πολύ στην εξαγωγή των τιμών των παραμέτρων που περιγράφουν τη σχέση δόσης-απόκρισης διαφορετικών μοντέλων για ένα δεδομένο όργανο και κλινικό σύμπτωμα καθώς και στην αξιολόγηση της ποιότητας ενός δεδομένου πλάνου θεραπείας ως προς το αναμενόμενο αποτέλεσμα. Η ταχύτητα εκτέλεσής του και η απλότητα χειρισμού του, το καθιστούν ένα χρήσιμο εργαλείο για τον ακτινοθεραπευτή.

Η συγκεκριμένη έρευνα εγκρίθηκε από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής με την αρ. πρωτ. 46036-11/05/2022 απόφαση (18^η/09-05-2022 Συνεδρίαση).

ΘΕΜΑΤΙΚΗ ΠΕΡΙΟΧΗ: Λογισμικό υπολογισμού ραδιοβιολογικών παραμέτρων ακτινοθεραπείας.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Ακτινοθεραπεία Κεφαλής και Τραχήλου, Δοσιμετρία, Δυσφαγία, Ξηροστομία, Tumor Control Probability (TCP), Normal tissue complication probability (NTCP), Relative Seriality (RS), Lyman-Kutcher-Burman (LKB), Parallel Volume (PV), PRO-CTCAE, CTCAE, EAT10, Python, Organs At Risk (OAR)

ABSTRACT

Purpose: Radiobiological data are already used in clinical routine in the form of tolerance of prescription doses used and fractionation schedules applied during radiotherapy. However, these data contain very limited information and cannot be used for treatment techniques other than those obtained. For this reason, the actual dose-response relationships of various tumors and normal tissues must be calculated and used in the clinic. There are several references in the literature on the radiobiological evaluation of a treatment plan, but only recently have researchers begun to derive the relevant parameters characterizing the biological response. Until now the problem with extracting accurate biological data has been the lack of accurate 3D dose information as well as the short and not well defined follow-up. The purpose of this study initially is to develop the tools necessary to determine the parameters that describe the dose-response relationships of various tumors and normal tissues as well as the clinical verification of the already published parameters using data from patients of the same clinic but also comparing the effectiveness of different treatment plans.

Methods and material: The software is developed solely in python programming language, and it employs PSFL license for its Graphical User Interface (GUI), NUMPY, MAT- PLOTLIB, and SCIPY libraries. It comprises of two components. The first is the Dose-response relations derivation component, which takes as input the dose volume histograms (DVHs) of patients and their recorded responses regarding a given clinical endpoint to determine the parameters of different tumor control probability (TCP) or normal tissue complication probability (NTCP) models. The second is the Treatment Plan Assessment component, which uses the DVHs of a plan and the dose-response parameters values of the involved tumors and organs at risk (OARs) to calculate their expected responses. Additionally, the overall probabilities of benefit (P_B), injury (P_i) and complication-free tumor control (P_+) are calculated. The software calculates rapidly the corresponding generalized equivalent uniform doses (gEUD) and biologically effective uniform doses (\bar{D}) for the Lyman-Kutcher-Burman (LKB), Parallel Volume (PV) and Relative Seriality (RS) models respectively, determining the model parameters. In the Dose Response Relations Derivation component, the software plots the dose-response curves of the irradiated organ with the relevant confidence intervals along with the data of the patients with and without toxicity. It also calculates the odds ratio (OR) and the area under the curve (AUC) of different dose metrics or model parameter values against the individual patient outcomes to determine their discrimination capacity. It also performs a goodness-of-fit evaluation of any model parameter set. The user has the option of viewing plots like Scatter, 3D surfaces, and Bootstrap calculations (redistribution of

patients and recalculation of the model parameters). In the Treatment Plan Assessment part, the software calculates the TCP and NTCP values of the involved tumors and OARs, respectively. Furthermore, it plots the dose-response curves of the TCPs, NTCPs, P_B , P_I , and P_+ for a range of prescription doses for different treatment plans.

The developed software was applied to patient radiotherapy data in collaboration with the clinicians of the University Hospital of North Carolina (University of North Carolina at Chapel Hill, USA). In particular, with this software, radiobiological data of dose-response relationships of the various tumors and normal tissues of patients presenting the symptom of dry mouth and dysphagia after Head and Neck radiotherapy were extracted. To record these symptoms, the patients' responses to the CTCAE, PROCTCAE and EAT10 questionnaires were used. Finally, with this software, comparisons were made in the performance of two different patient treatment plans based on radiobiological parameters from the literature.

Results: This study confirmed previous findings that the LKB, Parallel Volume and Relative Seriality NTCP models could fit the individual patient outcome data with very similar accuracy and statistical significance. Among the different sections of the salivary glands, the contralateral parotid and contralateral salivary glands correlated best with xerostomia. The analysis found that the model parameter values vary with scoring system (PRO-CTCAE or CTCAE) and time post-RT. Based on the PRO-CTCAE scores, mean dose $D_{\text{mean}} < 22$ Gy, $V_{50} < 10$ % for the contralateral salivary glands and mean dose $D_{\text{mean}} < 18$ Gy, $V_{45} < 10$ % for the contralateral parotid were found to significantly reduce by a factor of 2–3 the risk for radiation induced xerostomia that is observed at 6–24 months post-RT, respectively. The relevant values for the CTCAE scores were $D_{\text{mean}} < 25$ Gy, $V_{10} < 80$ % for the contralateral salivary glands and mean dose $D_{\text{mean}} < 20$ Gy, $V_{10} < 65$ % for the contralateral parotid, respectively. Also, gEUD < 22 Gy to the contralateral salivary glands and < 18 Gy to the contralateral parotid was found to significantly reduce the risk for radiation induced xerostomia that is observed at 6–24 months post-RT by 2.0–2.3 times.

Conclusions: This software is very helpful in deriving the parameter values describing the dose-response relationship of different models for a given organ and clinical symptom as well as in evaluating the quality of a given treatment plan in terms of expected outcome. Its speed of execution and simplicity of handling make it a useful tool for the radiation therapist.

The current research was approved by the Ethics and Conduct of Research Committee of the University of West Attica in the 18th/09-05-2022 meeting (Ref. No. 46036-11/05/2022).

SUBJECT AREA: Radiobiological Parameter Calculation software for Radiotherapy.

KEYWORDS: Head and Neck Radiotherapy, Dosimetry, Dysphagia, Xerostomia, Tumor Control Probability (TCP), Normal tissue complication probability (NTCP), Relative Seriality (RS), Lyman-Kutcher-Burman (LKB), Parallel Volume (PV), PROCTCAE, CTCAE, EAT10, Python, Organs At Risk (OAR)

*Αφιερώνεται σε όλους αυτούς που φροντίζουν να διατηρούν υψηλά το πνεύμα και την ψυχή τους
και με τις πράξεις τους γίνονται εμπνευστές των άλλων.*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή είναι μια προσπάθεια να μπει ένα ακόμη λιθαράκι στην μάχη της καταπολέμησης του καρκίνου.

Ευχαριστώ τους Καθηγητές μου Ελευθέριο Λαβδά και Δημήτριο Κεχαγιά για την αφοσίωσή τους και την κατάλληλη καθοδήγηση που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια της εκπόνησης της διδακτορικής διατριβής. Ευχαριστώ τον Καθηγητή μου Παναγιώτη Μαυροειδή για τη συνεχή και απρόσκοπτη βοήθεια στο ερευνητικό μου έργο καθώς και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε. Η συμβολή του στη διατήρηση υψηλού πνεύματος και ηθικής κατά τη διάρκεια των ερευνητικών εργασιών ήταν πολύτιμη για εμένα.

Ευχαριστώ τη σύζυγό μου και τα παιδιά μου για την αμέριστη συμπαράσταση και κατανόηση που επέδειξαν κατά την εκτέλεση του ερευνητικού έργου ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19. Επίσης, ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου που με διαπαιδαγόγησαν πάνω στις αξίες της κλασικής παιδείας.

Τέλος ευχαριστώ τον Θεό που δεν μου στέρησε από τη βοήθειά και συνεισφορά όλων των ανωτέρω κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19.

Αθανάσιος Τζήκας

ΛΙΣΤΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΩΝ

Παρουσιάσεις (Abstracts and Posters) σε Συνέδρια:

- 1) 63^ο ετήσιο συνέδριο της Αμερικανικής Ένωσης Φυσικών στην Ιατρική (American Association of Physicists in Medicine) 25-29 Ιουλίου 2021, Η.Π.Α.
 - **NTCP modeling of patient reported dysphagia using the EAT10 scoring system 12 months after radiotherapy for oropharyngeal cancer**
Bhishamjit Chera¹, Athanasios Tzikas², Eleftherios Lavdas², Robert Amdur³, William Mendenhall³, Nathan Sheets¹, Rebecca Green¹, Lawrence B. Marks¹, Shiva K. Das¹, Panayiotis Mavroidis¹
¹Department of Radiation Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, NC; ²University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece; ³Department of Radiation Oncology, University of Florida Hospitals, Gainesville, FL
 - **Investigating the time and organ dependency of NTCP modeling of patient reported sticky saliva after HPV associated oropharyngeal cancer**
Bhishamjit Chera¹, Athanasios Tzikas², Eleftherios Lavdas², Robert Amdur³, William Mendenhall³, Nathan Sheets¹, Rebecca Green¹, Lawrence B. Marks¹, Shiva K. Das¹, Panayiotis Mavroidis¹
¹Department of Radiation Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, NC; ²University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece; ³Department of Radiation Oncology, University of Florida Hospitals, Gainesville, FL
 - **Analysis of time dependency of NTCP modeling and dose-volume correlations of patient reported xerostomia after HPV associated oropharyngeal cancer**
Panayiotis Mavroidis¹, Athanasios Tzikas², Eleftherios Lavdas², Robert Amdur³, William Mendenhall³, Nathan Sheets¹, Rebecca Green¹, Lawrence B. Marks¹, Shiva K. Das¹, Bhishamjit Chera¹
¹Department of Radiation Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, NC; ²University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece; ³Department of Radiation Oncology, University of Florida Hospitals, Gainesville, FL
- 2) 64^ο ετήσιο συνέδριο της Αμερικανικής Ένωσης Φυσικών στην Ιατρική (American Association of Physicists in Medicine) 10-14 Ιουλίου 2022, Ουάσιγκτον, Η.Π.Α.
 - **NTCP modeling of dysphagia 12 months after radiotherapy for oropharyngeal cancer using the PRO-QoL, CTCAE and EAT10 scoring systems**
Athanasios Tzikas¹, Eleftherios Lavdas¹, Dimitrios Kehayas¹, Robert Amdur², William Mendenhall², Nathan Sheets³, Sotirios Stathakis⁴, Rebecca Green³, Lawrence B. Marks³, Shiva K. Das³, Bhishamjit Chera³, Panayiotis Mavroidis³
¹University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece, ²Department of Radiation Oncology, University of Florida Hospitals, Gainesville, FL, ³Department of Radiation Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, ⁴Department of Radiation Oncology, University of Texas Health Sciences Center San Antonio, TX
 - **NTCP modeling of xerostomia 12 months after radiotherapy for oropharyngeal cancer using the PRO-CTCAE and CTCAE scoring systems**

Athanasios Tzikas¹, Eleftherios Lavdas¹, Dimitrios Kehayas¹, Robert Amdur², William Mendenhall², Nathan Sheets³, Sotirios Stathakis⁴, Rebecca Green³, Lawrence B. Marks³, Shiva K. Das³, Bhishamjit Chera³, Panayiotis Mavroidis³

¹University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece, ²Department of Radiation Oncology, University of Florida Hospitals, Gainesville, FL, ³Department of Radiation Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, NC, ⁴Department of Radiation Oncology, University of Texas Health Sciences Center San Antonio, TX

- 3) 65^ο ετήσιο συνέδριο της Αμερικανικής Ένωσης Φυσικών στην Ιατρική (American Association of Physicists in Medicine) 23-27 Ιουλίου 2023, Τέξας, Η.Π.Α.

- **Toolkit for derivation and validation of dose-response relations using individual patient dosimetric and outcome data**

Athanasios Tzikas¹, Eleftherios Lavdas¹, Dimitrios Kehayas¹, Sotirios Stathakis², Panayiotis Mavroidis³

¹University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece, ²Department of Radiation Oncology, Mary Bird Perkins Cancer Center, Baton Rouge, LA, ³Department of Radiation Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, NC

- 4) 1^ο Συνέδριο τομέα Ακτινολογίας – Ακτινοθεραπείας, «Σύγχρονες εξελίξεις στην ακτινοδιάγνωση, στην πυρηνική ιατρική, στην ακτινοθεραπευτική ογκολογία. Ο ρόλος του ακτινοτεχνολόγου», Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής, 25 – 26 Νοεμβρίου 2023, Αθήνα.

«Χρήση Βιοϊατρικής Πληροφορικής για συλλογή κλινικών δεδομένων και προσδιορισμό και κλινική επαλήθευση σχέσεων δόσης-απόκρισης όγκων και φυσιολογικών ιστών από ακτινοθεραπεία»

Δημοσιεύσεις

- 1) **NTCP modelling of xerostomia after radiotherapy for oropharyngeal cancer using the PRO-CTCAE and CTCAE scoring systems at different time-points post-RT**, *Physica Medica, European Journal of Medical Physics*, Ms. Ref. No.: EJMP-D-23-00147R2, 2023

Athanasios Tzikas¹, Eleftherios Lavdas¹, Dimitrios Kehagias¹, Robert Amdur², William Mendenhall², Nathan Sheets³, Rebecca Green³, Lawrence B. Marks³, Shiva K. Das³, Bhishamjit Chera⁴, Panayiotis Mavroidis^{3,*}

¹University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece

²Department of Radiation Oncology, University of Florida Hospitals, Gainesville, FL

³Department of Radiation Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, NC

⁴Department of Radiation Oncology, MUSC Hollings Cancer Center, Charleston, SC

- 2) **Dose-response modeling and treatment plan assessment with a python software toolkit**, *Medical Dosimetry, Official Journal of the American Association of Medical Dosimetrists*, Ms. Ref. No.: MEDDOS-D-23-00285R2, 2024

Athanasios Tzikas¹, Eleftherios Lavdas¹, Dimitrios Kechagias¹, Panayiotis Mavroidis²

¹University of West Attica, Department of Biomedical Sciences, Athens, Greece

²Department of Radiation Oncology, University of North Carolina at Chapel Hill, NC

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

| | |
|--|-----------|
| ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ..... | 25 |
| ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ | 29 |
| ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ..... | 31 |
| ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ..... | 33 |
| 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 37 |
| 1.1 Σύντομη Περιγραφή | 37 |
| 1.1.1 Σχετικές Ερευνητικές Προσπάθειες | 38 |
| 1.1.2 Νέες Τεχνολογίες Προγραμματισμού | 39 |
| 2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ | 41 |
| 2.1 Περιγραφή | 41 |
| 2.2 Μέρος υπολογισμού των Σχέσεων δόσης-απόκρισης..... | 42 |
| 2.3 Μέρος αξιολόγησης σχεδίου θεραπείας..... | 45 |
| 2.4 Ανάπτυξη Λογισμικού..... | 48 |
| 3. ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ | 51 |
| 3.1 Μέρος Υπολογισμού Σχέσεων Δόσης Απόκρισης..... | 51 |
| 3.2 Μέρος Αξιολόγησης Σχεδίου Θεραπείας..... | 53 |
| 4. ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΜΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ..... | 57 |
| 4.1 Επιλογή Ασθενών και δοσολογία..... | 58 |
| 4.2 Παρακολούθηση Ασθενών με Ξηροστομία | 58 |
| 4.3 Οριοθέτηση Οργάνων..... | 59 |

| | |
|---|-----------|
| 4.4 Προσαρμογή των μοντέλων NTCP στα κλινικά δεδομένα και αξιολόγηση της καταλληλότητας της προσαρμογής | 59 |
| 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ | 61 |
| 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ | 73 |
| 6.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ..... | 73 |
| 6.2 ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ..... | 74 |
| 6.2.1 Μέρος Υπολογισμού Σχέσεων Δόσης Απόκρισης..... | 74 |
| 6.2.2 Επικύρωση των αναφερόμενων σχέσεων δόσης-απόκρισης | 75 |
| 6.2.3 Μέρος Αξιολόγησης Πλάνου Ακτινοθεραπείας | 75 |
| 6.2.4 Τεχνικά Χαρακτηριστικά του Λογισμικού | 76 |
| 6.2.5 Μελέτη Δεδομένων Συμπτωμάτων Ξηροστομίας..... | 77 |
| ΑΝΑΦΟΡΕΣ | 82 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι..... | 86 |
| ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ..... | 96 |

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

| | |
|---|----|
| Εικόνα 1: Καμπύλη Πιθανότητας Επιπλοκών Φυσιολογικού Ιστού (NTCP). Διεθνής Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας [1] | 37 |
| Εικόνα 2: Καμπύλη Πιθανότητας Ελέγχου του Όγκου (TCP). Διεθνής Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας [1] | 38 |
| Εικόνα 3: Μέρος υπολογισμού των Ραδιοβιολογικών Παραμέτρων των Μοντέλων..... | 41 |
| Εικόνα 4: Μέρος σύγκρισης πλάνων σχεδιασμού ακτινοθεραπείας..... | 42 |
| Εικόνα 5: Μέθοδος μέγιστης πιθανότητας (maximum likelihood fitting) όπου m και n οι αριθμοί των ασθενών με και χωρίς επιπλοκές αντίστοιχα. [ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ I, Εξίσωση A(13)]..... | 43 |
| Εικόνα 6: Ροή εργασιών δεδομένων του GUI σχετικά με την εξαγωγή ή την επικύρωση των τιμών παραμέτρων που περιγράφουν τις σχέσεις δόσης-απόκρισης..... | 44 |
| Εικόνα 7: Το υπόδειγμα όπου ο χρήστης επιλέγει το σύνολο δεδομένων της ομάδας των ασθενών, το στατιστικό μοντέλο, τη συνάρτηση επιβίωσης που χρησιμοποιείται από το μοντέλο και τις παραμέτρους του σχήματος κλασματοποίησης. | 45 |
| Εικόνα 8: Ροή εργασιών δεδομένων του GUI σχετικά με το στοιχείο αξιολόγησης σχεδίου θεραπείας. | 46 |
| Εικόνα 9: Το πρότυπο όπου ο χρήστης επιλέγει τα ραδιοβιολογικά μοντέλα, τη βιβλιοθήκη των παραμέτρων των σχέσεων δόσης-απόκρισης και τα αρχεία των DVHs των πλάνων θεραπείας. Στο κάτω πλαίσιο, ο χρήστης μπορεί να επιλέξει τα όργανα που θα συμπεριληφθούν στη ραδιοβιολογική ανάλυση..... | 47 |
| Εικόνα 10: Ένα αναδυόμενο παράθυρο που εμφανίζει τα όργανα (στόχοι και όργανα σε κίνδυνο (OAR)) που επιλέχθηκαν για τη ραδιοβιολογική ανάλυση. Οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου Relative Seriality (D_{50} , γ , s) εμφανίζονται για κάθε όργανο..... | 48 |
| Εικόνα 11: Χρόνος εκτέλεσης προσδιορισμού Ραδιοβιολογικών Παραμέτρων του μοντέλου Relative Seriality..... | 49 |
| Εικόνα 12: Το κύριο παράθυρο της ενότητας Υπολογισμού Σχέσεων Δόσης-Απόκρισης. Η γραφική παράσταση απεικονίζει την πιθανότητα απόκρισης (ή TCP/NTCP) έναντι της βιολογικά αποτελεσματικής ομοιόμορφης δόσης (\bar{D}) μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Οι κουκίδες στην καμπύλη δόσης-απόκρισης υποδεικνύουν τις μεμονωμένες αποκρίσεις των ασθενών. Οι δείκτες στους άξονες απόκρισης 0 και 1 υποδεικνύουν τις βιολογικές δόσεις των ασθενών με και χωρίς απόκριση για την ακτινική επιπλοκή που εξετάστηκε..... | 51 |

| | |
|--|----|
| Εικόνα 13: Σύνοψη των δοσιμετρικών παραμέτρων (μέση δόση στο όργανο, μετρήσεις δόσης-όγκου) για τους ασθενείς με και χωρίς δυσφαγία. | 52 |
| Εικόνα 14: Σύνοψη των αποτελεσμάτων goodness-of-fit, η οποία περιλαμβάνει τα παρατηρούμενα και προβλεπόμενα ποσοστά απόκρισης του μοντέλου, την παράμετρο διάκρισης του ασθενούς στην περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC), την αναλογία πιθανοτήτων (OR) και το σχετικό βιολογικό όριο δόσης και το p-value που σχετίζεται με την ομοιότητα των ομάδων ασθενών με και χωρίς απόκριση για το κλινικό ακτινικό σύμπτωμα που εξετάστηκε. | 52 |
| Εικόνα 15: Απεικόνιση της γραφικής παράστασης DVH των επιλεγμένων οργάνων (στόχοι-όγκοι και όργανα σε κίνδυνο). Τα αντίστοιχα DVH των δύο πλάνων θεραπείας εμφανίζονται με συμπαγείς και διακεκομμένες γραμμές, αντίστοιχα. Τα κοινά χρώματα των συμπαγών και διακεκομμένων γραμμών αντιστοιχούν στο ίδιο όργανο. | 53 |
| Εικόνα 16: Απεικόνιση της γραφικής παράστασης των καμπυλών δόσης-απόκρισης των επιλεγμένων οργάνων (στόχοι-όγκοι και όργανα σε κίνδυνο) για μια σειρά ομοιόμορφων δόσεων. | 54 |
| Εικόνα 17: Απεικόνιση της γραφικής παράστασης των καμπυλών δόσης-απόκρισης των επιλεγμένων οργάνων (στόχοι και όργανα σε κίνδυνο) με βάση τις κατανομές δόσεων των δύο υπό σύγκριση πλάνων θεραπείας (συμπαγείς γραμμές για το ένα σχέδιο και διακεκομμένες γραμμές για το άλλο). Τα κοινά χρώματα των συμπαγών και διακεκομμένων γραμμών αντιστοιχούν στο ίδιο όργανο. Ο άξονας x αντιπροσωπεύει τη μέση δόση στον όγκο. Επιπλέον, οι συνολικές πιθανότητες οφέλους (P_B) και τραυματισμού (P_I) καθώς και η πιθανότητα ελέγχου όγκου χωρίς επιπλοκές (P_+) εμφανίζονται επίσης ως έντονες συμπαγείς και διακεκομμένες γραμμές. | 54 |
| Εικόνα 18: Σύνοψη των αναλυτικών αποτελεσμάτων της αξιολόγησης και σύγκρισης των πλάνων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης μιας ποσοτικής έκδοσης των πληροφοριών που φαίνονται στην Εικόνα 17. | 55 |
| Εικόνα 19: Τα ιστογράμματα δόσης-όγκου (DVHs) των ετερόπλευρων παρωτιδών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων για το ακτινικό σύμπτωμα της ξηροστομίας στους 12 μήνες μετά την RT. Οι συνεχόμενες και διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στους ασθενείς με και χωρίς τοξικότητα. Στο αριστερό και το δεξί πλαίσιο, εμφανίζονται τα αποτελέσματα που βασίζονται στα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα. | 69 |

Εικόνα 20: Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης των ετερόπλευρων παρωτιδών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων για το τελικό σημείο ξηροστομίας στους 6-24 μήνες μετά την RT για τα μοντέλα NTCP LKB (συνεχόμενες γραμμές) και παράλληλου όγκου (διακεκομμένες γραμμές). Η μονάδα στον άξονα δόσης είναι η gEUD (gEUD_{LKB} για τα μοντέλα LKB και gEUD_{PV} για τα PV μοντέλα, αντίστοιχα). Στο αριστερό και το δεξί πλαίσιο, εμφανίζονται τα αποτελέσματα που βασίζονται στα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα.70

Εικόνα 21: Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης των ετερόπλευρων παρωτιδών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων για το ακτινικό σύμπτωμα της ξηροστομίας στους 12 μήνες μετά την RT για το μοντέλο LKB. Στο αριστερό και το δεξί πλαίσιο, εμφανίζονται τα αποτελέσματα που βασίζονται στα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα. Η μονάδα στον άξονα δόσης είναι η γενικευμένη ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση (gEUD_{LKB}). Τα δεδομένα των ασθενών με και χωρίς τοξικότητα παρουσιάζονται στον πάνω και κάτω άξονα κάθε διαγράμματος ως μπλε και πράσινο τρίγωνο, αντίστοιχα. Οι κόκκινες κουκκίδες υποδεικνύουν τις πιθανότητες απόκρισης αυτών των ασθενών που προβλέπονται από το μοντέλο.71

Εικόνα 22: Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης των ετερόπλευρων παρωτιδών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων για το καταληκτικό σημείο της ξηροστομίας στους 12 μήνες μετά την RT για το μοντέλο παράλληλου όγκου. Στο αριστερό και το δεξί πλαίσιο, εμφανίζονται τα αποτελέσματα που βασίζονται στα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα. Η μονάδα στον άξονα δόσης είναι η γενικευμένη ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση (gEUD_{PV}). Τα δεδομένα των ασθενών με και χωρίς τοξικότητα παρουσιάζονται στον πάνω και κάτω άξονα κάθε διαγράμματος ως μπλε και πράσινο τρίγωνο, αντίστοιχα. Οι κόκκινες κουκκίδες υποδεικνύουν τις πιθανότητες απόκρισης αυτών των ασθενών που προβλέπονται από το μοντέλο.....72

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

| | |
|---|----|
| Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των Ασθενών | 61 |
| Πίνακας 2: Περίληψη δοσιμετρικών παραμέτρων για τις ομάδες ασθενών με και χωρίς τοξικότητα. Οι μετρητικές μονάδες δόσης-όγκου (V_x) επιλέχθηκαν από το εύρος δόσεων (x) που δείχνει τις υψηλότερες τιμές AUC. Το V_x και οι μέσες δόσεις (D_{mean}) των ομάδων ασθενών με και χωρίς ξηροστομία παρουσιάζονται για την ετερόπλευρη παρωτίδα, την ετερόπλευρη υπογνάθια και την ετερόπλευρη σιελογόνο αδένα, στους 6-24 μήνες μετά την RT, για τα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα. | 63 |
| Πίνακας 3: Περίληψη των βέλτιστων εκτιμήσεων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% των παραμέτρων των μοντέλων LKB και Parallel Volume NTCP για ξηροστομία σε 6-24 μήνες μετά την RT, αντίστοιχα, με βάση το σύστημα βαθμολόγησης PRO-CTCAE. Ανταποκρινόμενοι θεωρούνται ασθενείς με ≥ 2 επίπεδα αύξησης από την αρχική τιμή στην κλίμακα PRO-CTCAE. | 64 |
| Πίνακας 4: Σύνοψη των βέλτιστων εκτιμήσεων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% των παραμέτρων των μοντέλων NTCP Lyman-Kutcher-Burman (LKB) και παράλληλου όγκου (PV) για ξηροστομία σε 6-24 μήνες μετά την RT, αντίστοιχα, με βάση το σύστημα βαθμολόγησης CTCAE. Ανταποκρινόμενοι θεωρούνται ασθενείς με επίπεδα αύξησης ≥ 2 από την αρχική τιμή στην κλίμακα CTCAE. | 65 |
| Πίνακας 5: Περίληψη των αποτελεσμάτων από την προσαρμογή των μοντέλων NTCP Lyman-Kutcher-Burman (LKB) και Parallel Volume (PV) στα δεδομένα έκβασης της ξηροστομίας με βάση το σύστημα βαθμολόγησης PRO-CTCAE. AUC = εμβαδόν κάτω από την καμπύλη. Το προβλεπόμενο ποσοστό απόκρισης είναι ο μέσος όρος των ποσοστών απόκρισης που προβλέπονται από τα μοντέλα. OR = Αναλογία Πιθανοτήτων. Οι τιμές p σχετίζονται με την ανάλυση OR. | 66 |
| Πίνακας 6: Περίληψη των αποτελεσμάτων από την προσαρμογή των μοντέλων Lyman-Kutcher-Burman (LKB) και Parallel Volume (PV) NTCP στα δεδομένα έκβασης της ξηροστομίας με βάση το σύστημα βαθμολόγησης CTCAE. AUC = εμβαδόν κάτω από την καμπύλη. Το προβλεπόμενο ποσοστό απόκρισης είναι ο μέσος όρος των ποσοστών απόκρισης που προβλέπονται από τα μοντέλα. OR = Αναλογία Πιθανοτήτων. *: Δεν είναι σημαντικό. Οι τιμές p σχετίζονται με την ανάλυση OR. | 67 |

ΠΙΝΑΚΑΣ ΟΡΟΛΟΓΙΑΣ

| Ξενόγλωσσος όρος | Ελληνικός Όρος |
|--|--|
| Xerostomia | Ξηροστομία |
| Dysphagia | Δυσφαγία |
| Tumor Control Probability | Πιθανότητα Ελέγχου Όγκου |
| Normal Tissue Complication Probability | Πιθανότητα Επιπλοκών Υγιή Ιστού |
| Organ At Risk | Όργανο σε κίνδυνο |
| Equivalent Uniform Dose | Ισοδύναμη Ομοιόμορφη Δόση |
| Biologically Effective Uniform Dose | Βιολογικά Αποτελεσματική Ομοιόμορφη Δόση |
| Maximum Likelihood Function | Συνάρτηση Μέγιστης Πιθανότητας |
| Confidence Interval | Διάστημα Εμπιστοσύνης |
| Goodness of fit | Καταλληλότητα Προσαρμογής |
| Dose Volume Histogram | Ιστόγραμμα Όγκου Δόσης |
| Planning Target Volume | Σχεδιαζόμενος Στόχος Όγκου |
| Magnetic Resonance Imaging | Μαγνητική Τομογραφία |

ΣΥΝΤΜΗΣΕΙΣ – ΑΡΚΤΙΚΟΛΕΞΑ – ΑΚΡΩΝΥΜΙΑ

| | |
|-----------|---|
| TCP | Tumor Control Probability |
| NTCP | Normal Tissue Complication Probability |
| RS | Relative Seriality |
| LKB | Lyman-Kutcher-Burman |
| PV | Parallel Volume |
| TPS | Treatment Planning System |
| DVH | Dose Volume Histogram |
| ΠαΔΑ | Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής |
| UniWA | University of West Attica |
| UNC | University of North Carolina |
| QOL | Quality Of Life |
| EAT-10 | Eating Assessment T |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| PRO-CTCAE | Patient Reported Outcomes of Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| gEUD | Generalized Equivalent Uniform Dose |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| PTV | Planning Target Volume |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| AUC | Area Under the receiver operating Characteristic |
| OR | Odds Ratio |
| CI | Confidence Interval |
| OAR | Organ At Risk |
| \bar{D} | Biologically Effective Uniform Dose |
| IMRT | Intensity Modulated Radiation Therapy |
| VMAT | Volumetric Modulated Arc Therapy |
| PTV | Planning Target Volume |
| SIB | Simultaneous Intergraded Boost |
| RT | Radio Therapy |

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η τρέχουσα διδακτορική διατριβή ξεκίνησε τον Σεπτέμβριο του 2020 και είναι ένα αποτέλεσμα συνεργασίας του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και του τμήματος Ακτινολογικής Ογκολογίας του Πανεπιστημίου της Βόρειας Καρολίνας των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής (University of North Carolina at Chaper Hill, Department of Radiation Oncology, USA). Τα πρώτα δύο έτη του διδακτορικού (2021 και 2022) συμπεριλάμβαναν εκτός από τη βιβλιογραφική έρευνα, τη φάση υλοποίησης του λογισμικού υπολογισμού των ραδιοβιολογικών παραμέτρων της ακτινοθεραπείας. Στο τρίτο έτος (2023) του διδακτορικού υλοποιήθηκε και το λογισμικό σύγκρισης διαφορετικών πλάνων ακτινοθεραπείας και έχοντας πλέον τελειώσει η φάση εκτέλεσης των πειραμάτων, δημοσιεύτηκαν τα πρώτα αποτελέσματα εφαρμογής του λογισμικού σε ασθενείς με το σύμπτωμα της Ξηροστομίας στο περιοδικό *Physica Medica* και στη συνέχεια το λογισμικό στο περιοδικό *Medical Dosimetry*.

Η όλη ερευνητική προσπάθεια πραγματοποιήθηκε μετά από συντονισμένες εξ αποστάσεως εκπαιδευτικές ενέργειες και τηλεδιασκέψεις καθώς ειδικά τα δύο πρώτα έτη 2021 και 2022 συνέπεσαν με την εμφάνιση της πανδημίας του COVID-19. Ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους συντελεστές αυτής της προσπάθειας.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Σύντομη Περιγραφή

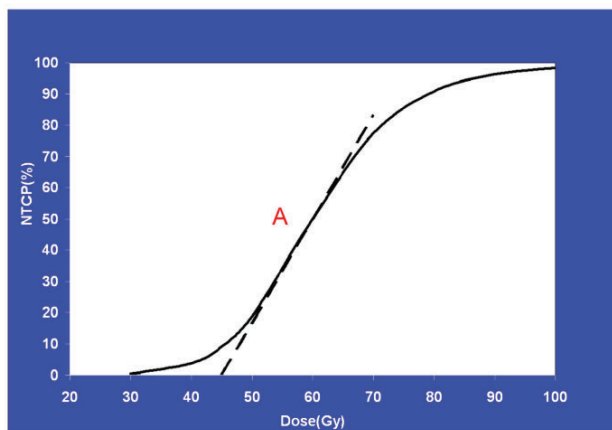
Ο υπολογισμός των σχέσεων δόσης-απόκρισης όγκων και υγιών οργάνων σε διαφορετικά σχήματα ακτινοβολήσης είναι ο κύριος στόχος της χρήσης ραδιοβιολογικών μοντέλων. Αυτή η διατριβή παρουσιάζει μια νέα εργαλειοθήκη λογισμικού που καθορίζει και αξιολογεί αυτές τις σχέσεις, και αναπτύχθηκε αποκλειστικά με την ενημερωμένη επιστημονική γλώσσα προγραμματισμού python.

Η απόκριση των φυσιολογικών ιστών στην ακτινοβολία είναι ένα ντετερμινιστικό αποτέλεσμα, δηλ. υπάρχει μία δόση κατωφλίου και η πιθανότητα της απόκρισης αυξάνεται με τη δόση. Η απόκριση αυτή ακολουθεί ένα σιγμοειδές σχήμα όπως εικονίζεται στην παρακάτω εικόνα 1:



Dose response curves

- Normal tissues



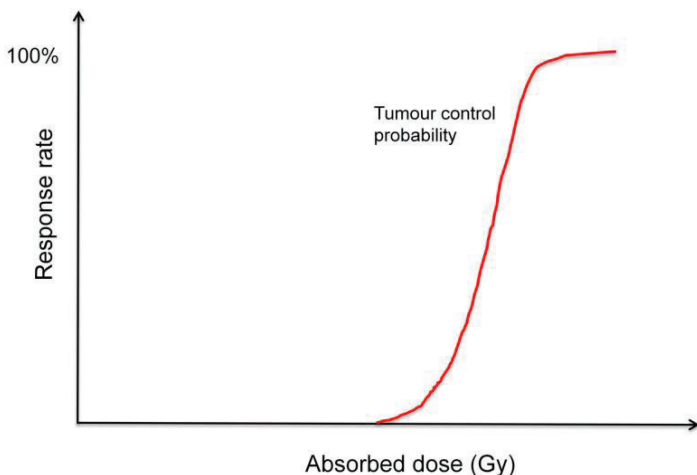
Εικόνα 1: Καμπύλη Πιθανότητας Επιπλοκών Φυσιολογικού Ιστού (NTCP). Διεθνής Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας [1]

Το απότομο τμήμα της καμπύλης που σημειώνεται με A, υποδεικνύει την περιοχή όπου μικρές αλλαγές στη δόση μπορεί να έχει μεγάλη αλλαγή στην πιθανότητα εμφάνισης της τοξικότητας.

Η καμπύλη πιθανότητας ελέγχου του όγκου ακολουθεί επίσης σιγμοειδές σχήμα. Στο απότομο μέρος, μικρές αλλαγές στη δόση μπορεί να θέσουν σε κίνδυνο τον έλεγχο του όγκου, όπως στην παρακάτω εικόνα 2:



Tumour response to radiation



Εικόνα 2: Καμπύλη Πιθανότητας Ελέγχου του Ογκου (TCP). Διεθνής Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας [1]

Η καμπύλη ελέγχου του όγκου και η καμπύλη επιπλοκής φυσιολογικών των ιστών είναι κοντά μεταξύ τους. Η ακτινοθεραπεία είναι ένας συμβιβασμός μεταξύ της θεραπείας και του αποδεκτού κινδύνου επιπλοκών. Ο αποδεκτός κίνδυνος επιπλοκών εξαρτάται από το επίπεδο κινδύνου, το εμπλεκόμενο όργανο και τη σοβαρότητα των επιπλοκών. Το επίπεδο κινδύνου μπορεί να διαφέρει στη βαθμολόγηση της σοβαρότητας των επιπλοκών μεταξύ ιατρού και ασθενών. Η κατανομή της δόσης ακτινοβολίας στον ασθενή μπορεί να βελτιωθεί για να επιτρέψει υψηλότερη δόση στο όγκο χωρίς αύξηση του κινδύνου τοξικότητας στους φυσιολογικούς ιστούς ή με άλλα λόγια η κατανομή της δόσης ακτινοβολίας στον ασθενή μπορεί να βελτιωθεί για να επιτευχθεί παρόμοιος έλεγχος του όγκου με χαμηλότερο κίνδυνο τοξικότητας στους φυσιολογικούς ιστούς.

1.1.1 Σχετικές Ερευνητικές Προσπάθειες

Αρκετές ερευνητικές ομάδες έχουν αναφέρει την εργασία τους σχετικά με την εξαγωγή σχέσεων δόσης-απόκρισης για διαφορετικούς ιστούς χρησιμοποιώντας διαφορετικούς αλγόριθμους και εργαλεία λογισμικού [2-9]. Οι Voyant et al. [9] χρησιμοποιούν το πακέτο λογισμικού MATLAB για τον υπολογισμό των βιολογικών επιδράσεων και των ισοδύναμων δόσεων στην ακτινοθεραπεία από διάφορες πηγές, όπως π.χ. το γραμμικό-τετραγωνικό-γραμμικό μοντέλο του Astrahan, τα αποτελέσματα επαναπληθυσμού του Dale και η πρόβλεψη πολλαπλών κλασματικών θεραπειών του Thames. Το “SABER” είναι ένα εργαλείο αξιολόγησης βελτιωμένου

σχεδίου θεραπείας που ενσωματώνει βιολογικές παραμέτρους και διατηρεί πληροφορίες για το διάστημα της δόσης [7]. Αυτό το λογισμικό παρέχει ραδιοβιολογική αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας ενσωματώνοντας την υπερ-ακτινοευαισθησία χρησιμοποιώντας το μοντέλο επαγόμενης επιδιόρθωσης και εφαρμόζοντας τη νέα ιδέα του φίλτρου συνέλιξης δόσης (DCF) για την προσομοίωση των επιπτώσεων έκπλυσης δόσης λόγω μετανάστευσης κυττάρων, επίδραση παρευρισκομένου ή/και κίνησης ιστού κατά τη διάρκεια θεραπεία. Οι Gay και Niemierko ανέπτυξαν ένα απλό ερευνητικό εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό του NCTP ή του TCP ενός συγκεκριμένου πλάνου θεραπείας [4]. Στην εργασία τους, απεικονίζουν επίσης την εφαρμογή των μοντέλων NTCP και TCP που βασίζονται σε Ισοδύναμη Ομοιόμορφη Δόση (EUD) ως εργαλείο έρευνας.

Το Biosuite είναι ένα άλλο λογισμικό, το οποίο υπολογίζει την πιθανότητα επιπλοκών φυσιολογικού ιστού και την πιθανότητα ελέγχου όγκου χρησιμοποιώντας διάφορα ραδιοβιολογικά μοντέλα και μπορεί να προτείνει ραδιοβιολογικά βέλτιστες καθορισμένες δόσεις και σχήματα κλασματοποίησης της δόσης που να οδηγούν σε περιορισμένη τοξικότητα [8]. Τέλος, τα PEPS [2], BIOPLAN [3] και BEUDcal [6] είναι πιο ευέλικτα σετ εργαλείων, τα οποία παρέχουν μια ποικιλία δυνατοτήτων, όπως υπολογισμούς πιθανότητας ελέγχου όγκου (TCP) (με χρήση του μοντέλου Poisson), υπολογισμούς πιθανότητας επιπλοκών φυσιολογικού ιστού (NTCP) (χρησιμοποιώντας είτε τα Lyman-Kutcher-Burman ή Relative Seriality μοντέλα), γραφικές παραστάσεις NTCP/TCP ως συνάρτηση της δόσης στον όγκο, των στατιστικών δόσεων όγκου και οργάνων σε κίνδυνο (Organs At Risk, OAR), ισοδύναμης ομοιόμορφης δόσης (EUD), βιολογικά αποτελεσματικών ομοιόμορφων δόσεων (\bar{D}), εξατομικευμένης δόσης όγκου και παραμετρικής ανάλυσης ευαισθησίας των μοντέλων TCP/NTCP.

Οι Μαυροειδής και συνεργάτες ανέπτυξαν το λογισμικό PEPS το 1997 χρησιμοποιώντας τις γλώσσες προγραμματισμού Java, C και Fortran [2]. Το λογισμικό BIOPLAN2 αναπτύχθηκε το 2000 χρησιμοποιώντας τα λογισμικά πακέτα Visual Basic και MATLAB, ενώ το λογισμικό BioSuite [8] αναπτύχθηκε το 2012 χρησιμοποιώντας τη γλώσσα προγραμματισμού C++. Οι Matula και Koncik χρησιμοποίησαν τη γλώσσα προγραμματισμού Delphi για να αναπτύξουν το λογισμικό τους BioGray Plus το 2015 [10].

1.1.2 Νέες Τεχνολογίες Προγραμματισμού

Η τρέχουσα εξέλιξη νέων γλωσσών προγραμματισμού όπως η Python και τα αποθετήρια λογισμικού (github, pyradiobiology και rydnh repositories) οδηγούν σε απλούστερες υλοποιήσεις και συνεχές μοίρασμα γνώσης μεταξύ των ερευνητών. Η Python είναι μια από τις πιο δημοφιλείς

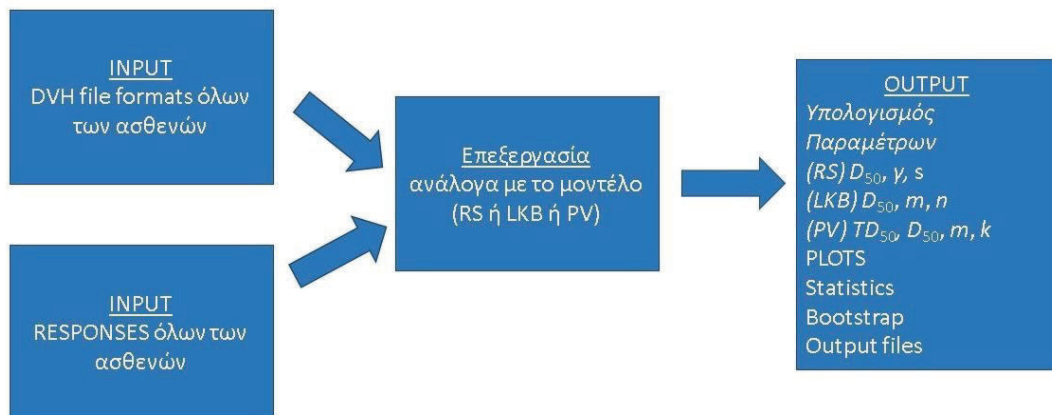
γλώσσες προγραμματισμού στον κόσμο με μεγάλη κοινότητα. Περιλαμβάνει επίσης ισχυρές εκτενείς βιβλιοθήκες ιδανικές για επιστημονικούς υπολογισμούς και βελτιστοποιήσεις. Εκτός εάν ένα πρόγραμμα Python περιέχει πολύ συγκεκριμένες κλήσεις, μπορεί να εκτελεστεί σε Windows, Mac OS και Linux χωρίς να τροποποιηθεί ο κώδικας του προγράμματος, βελτιώνοντας έτσι τη φορητότητά του. Η εργαλειοθήκη λογισμικού που παρουσιάζεται μπορεί να εγκατασταθεί εύκολα και γρήγορα ακολουθώντας μια απλή διαδικασία σε αντίθεση με παλαιότερες γλώσσες προγραμματισμού που χρειάζονταν πολλά ανεξάρτητα πακέτα για να εγκατασταθούν (C, Visual Basic, MATLAB, Fortran, C++, κ.λπ.). Αναπτύχθηκε αποκλειστικά σε γλώσσα προγραμματισμού Python (έκδοση 3.9.4) και εκτελείται σε περιβάλλον Windows 10.

Το βοηθητικό λογισμικό που παρουσιάζεται είναι μοναδικό καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για τον προσδιορισμό/επικύρωση των τιμών ραδιοβιολογικών παραμέτρων διαφορετικών όγκων και υγιών οργάνων για διάφορα κλινικά συμπτώματα και ραδιοβιολογικά μοντέλα, όσο και για την αξιολόγηση/βελτιστοποίηση της κλινικής ποιότητας ενός πλάνου θεραπείας όσον αφορά το αναμενόμενη απόκριση του οργάνου. Η μοναδικότητά του υποστηρίζεται περαιτέρω από το γεγονός ότι αναπτύχθηκε αποκλειστικά σε μία μόνο γλώσσα προγραμματισμού, την Python καθιστώντας το ισχυρό και συμβατό με μια μεγάλη κοινότητα προγραμματιστών. Οι χρησιμοποιούμενες βιβλιοθήκες Python υπολογισμών ακριβείας και βελτιστοποίησης υιοθετούνται σε μεγάλο βαθμό από τους ερευνητές σε όλο τον κόσμο χρησιμοποιώντας εξαιρετική απόδοση και ακρίβεια.

2. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ ΥΛΟΠΟΙΗΣΗΣ

2.1 Περιγραφή

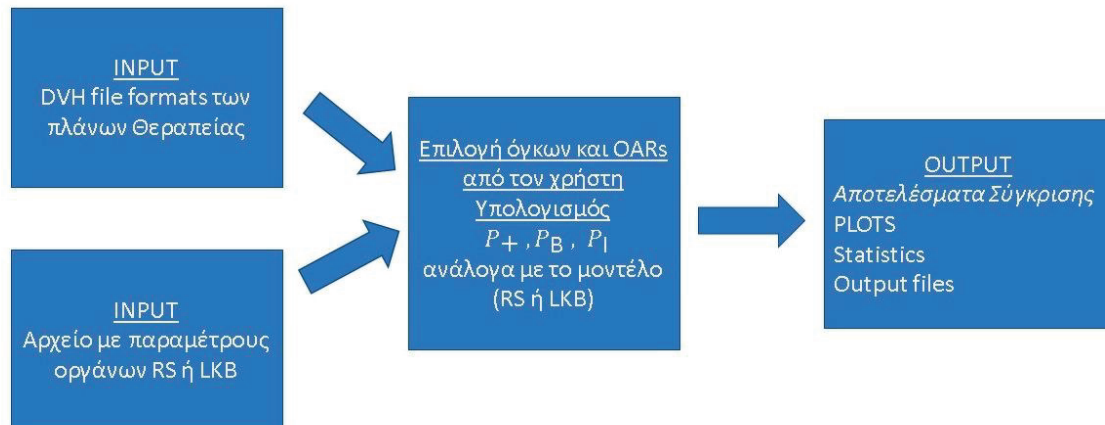
Αυτό το λογισμικό αποτελείται από δύο μέρη. Το πρώτο μέρος (Εικόνα 3) αφορά στον υπολογισμό σχέσεων δόσης-απόκρισης, οι οποίες συσχετίζουν τις παρεχόμενες κατανομές δόσεων και τις υπολογισμένες πιθανότητες απόκρισης ιστού με τις κλινικές καταγραφές των επιπλοκών μετά την ακτινοθεραπεία μέσω της στατιστικής μεθόδου μέγιστης πιθανότητας (maximum likelihood fitting) για τον υπολογισμό των βέλτιστων εκτιμήσεων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης των τιμών των παραμέτρων που χρησιμοποιούνται από διαφορετικά ραδιοβιολογικά μοντέλα. Χρησιμοποιείται επίσης για την επικύρωση/επιβεβαίωση των αναφερόμενων παραμέτρων δόσης-απόκρισης με τη χρήση τοπικών δεδομένων ασθενών, προκειμένου να προσδιοριστεί η συμβατότητα των εν λόγω παραμέτρων δόσης-απόκρισης με την τοπική κλινική πρακτική [11-16].



Εικόνα 3: Μέρος υπολογισμού των Ραδιοβιολογικών Παραμέτρων των Μοντέλων

Το δεύτερο μέρος του λογισμικού (Εικόνα 4) αφορά στην ραδιοβιολογική αξιολόγηση του πλάνου θεραπείας που υπολογίζει δείκτες απόκρισης στη θεραπεία όπως η πιθανότητα ελέγχου όγκου (TCP), η πιθανότητα επιπλοκών φυσιολογικού ιστού (NTCP), η πιθανότητα ελέγχου όγκου χωρίς επιπλοκές (P+). Αυτό το στοιχείο χρησιμοποιείται για την κλινική αξιολόγηση ενός πλάνου θεραπείας και εκφράζει τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά του πλάνου όσον αφορά στις πιθανότητες απόκρισης των εμπλεκόμενων οργάνων. Το λογισμικό χρησιμοποιεί αυτές τις πληροφορίες για τη βελτιστοποίηση των πλάνων θεραπείας και τη σύγκριση διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολίας [17-22].

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.



Εικόνα 4: Μέρος σύγκρισης πλάνων σχεδιασμού ακτινοθεραπείας

Τα μοντέλα TCP και NTCP που έχουν εφαρμοστεί παρουσιάζονται στο Παράρτημα μαζί με άλλους ακτινοβιολογικούς δείκτες όπως οι συνολικές πιθανότητες οφέλους και τραυματισμού (P_B και P_I , αντίστοιχα), η πιθανότητα ελέγχου όγκου χωρίς επιπλοκές (P_+), η γενικευμένη ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση (gEUD) και η βιολογικά αποτελεσματική ομοιόμορφη δόση (\bar{D}).

2.2 Μέρος υπολογισμού των Σχέσεων δόσης-απόκρισης

Εφαρμόστηκε η μέθοδος μέγιστης πιθανότητας (maximum likelihood) για τον υπολογισμό των τιμών των παραμέτρων των δύο μοντέλων NTCP για κάθε δομή οργάνου και χρόνο παρακολούθησης των ασθενών (follow-up) [12, 13, 23]. Σύμφωνα με τη μέθοδο αυτή θα πρέπει για παράδειγμα για το Relative Seriality μοντέλο να υπολογιστεί ο κατάλληλος συνδυασμός των μεταβλητών D_{50} , γ , s που μεγιστοποιεί την συνάρτηση (πιο κοντά στην τιμή 1) που εικονίζεται στην παρακάτω εικόνα 5:

$$\sum_{i=1}^m \ln \left(P_I \left((D_{50}, \gamma, s), (D_i(\bar{r}), V_i(\bar{r})) \right) \right) + \sum_{j=1}^n \ln \left(1 - P_I \left((D_{50}, \gamma, s), (D_j(\bar{r}), V_j(\bar{r})) \right) \right) =$$

$$\sum_{i=1}^m \ln \left[\left[1 - \prod_{k=1}^{M_i} \left(1 - \exp \left(-e^{\gamma - (D_{ik}/D_{50}) (\gamma - \ln(\ln(2)))} \right) \right)^s \right]^{V_{ik}} \right]^{1/s} +$$

$$\sum_{j=1}^n \ln \left[\left[1 - \prod_{k=1}^{M_j} \left(1 - \exp \left(-e^{\gamma - (D_{jk}/D_{50}) (\gamma - \ln(\ln(2)))} \right) \right)^s \right]^{V_{jk}} \right]^{1/s}$$

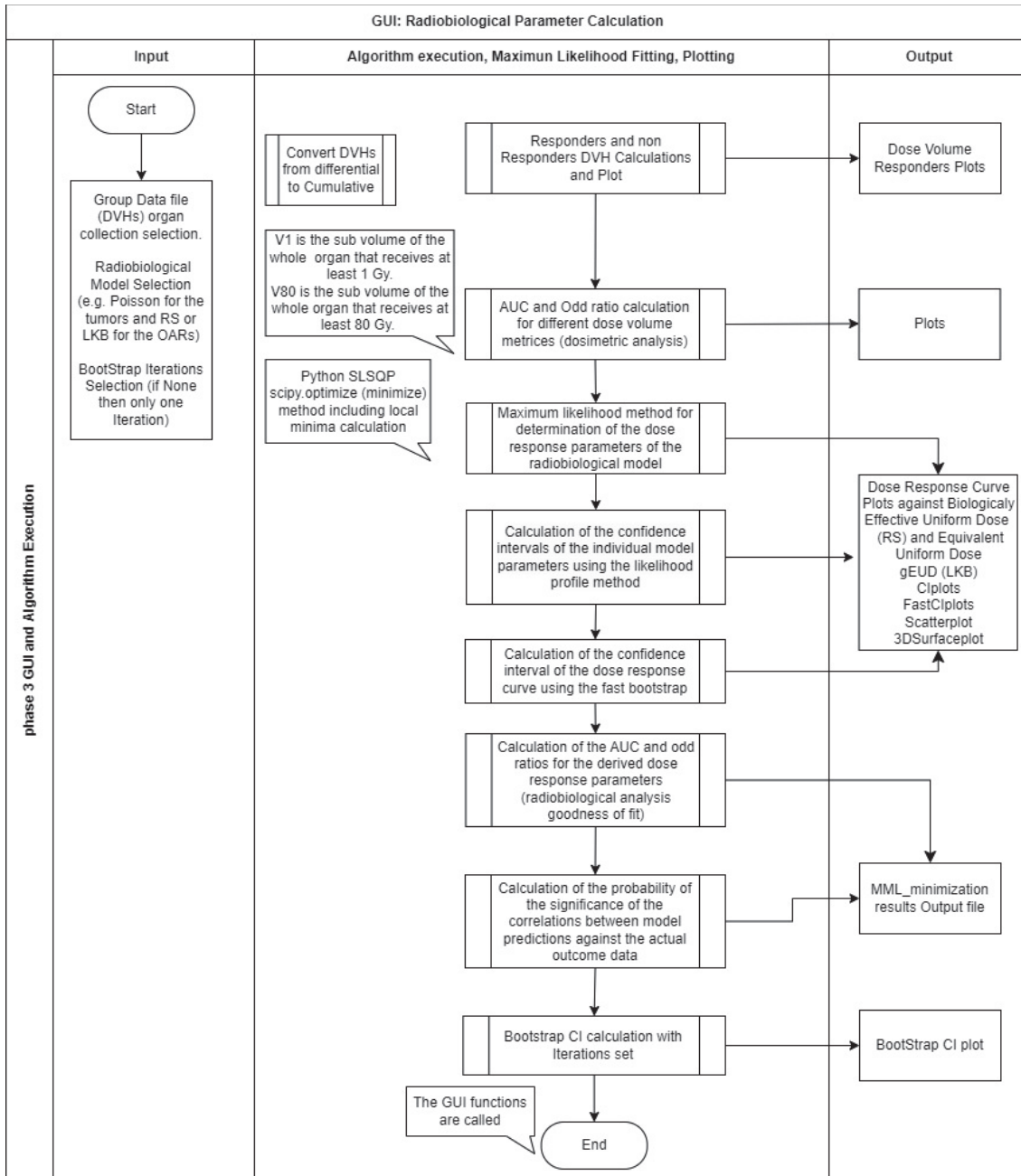
Εικόνα 5: Μέθοδος μέγιστης πιθανότητας (maximum likelihood fitting) όπου m και n οι αριθμοί των ασθενών με και χωρίς επιπλοκές αντίστοιχα. [ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι, Εξίσωση Α(13)]

Η μέθοδος πιθανότητας προφίλ (profile likelihood method) εφαρμόστηκε για τον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% των παραμέτρων του μοντέλου. Η περιοχή (AUC) κάτω από την καμπύλη χαρακτηριστικών λειτουργίας δέκτη (ROC) χρησιμοποιήθηκε αρχικά για την εκτίμηση του επιπέδου συσχέτισης μεταξύ των προβλέψεων NTCP και των πραγματικών καταγεγραμμένων επιπλοκών [15, 24, 25]. Επιπλέον, εφαρμόζεται η μέθοδος Odds Ratio (OR) για τον προσδιορισμό δοσιμετρικών ορίων ή ορίων NTCP, πέρα από τα οποία ο κίνδυνος τοξικότητας αυξάνεται σημαντικά [11, 15, 26]. Αυτά τα όρια είναι ένας συνδυασμός της μεγαλύτερης τιμής OR, του υψηλότερου χαμηλού ορίου του διαστήματος εμπιστοσύνης 95% (95% CI) και του μικρότερου 95% CI. Η ευρεθείσα λύση της διαδικασίας προσαρμογής (fitting) αξιολογείται χρησιμοποιώντας τη δοκιμή αναλογίας πιθανότητας, η οποία συγκρίνει τη μέγιστη λογαριθμική τιμή πιθανότητας του μοντέλου με τη λογαριθμική πιθανότητα για τη μέση πιθανότητα απόκρισης για να προσδιοριστεί εάν το μοντέλο βελτιώνεται σημαντικά στην μηδενική υπόθεση (null hypothesis) [12, 26, 27]. Το διάγραμμα ροής του μέρους υπολογισμού σχέσεων δόσης-απόκρισης παρουσιάζεται στην Εικόνα 6.

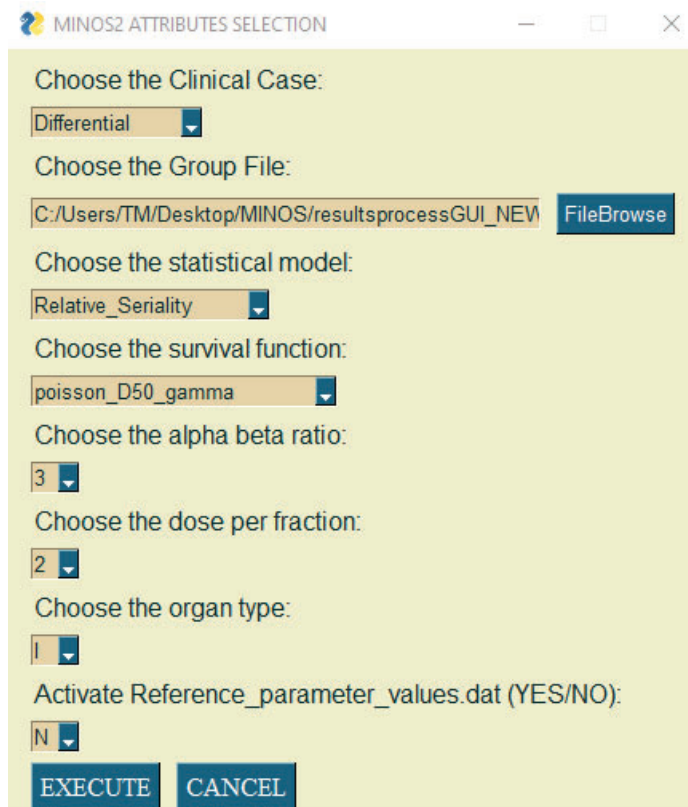
Ο χρήστης εκκινεί το λογισμικό και επιλέγει το σχετικό ομαδικό αρχείο που περιέχει τις παραμέτρους αναφοράς α/β και δόσης ανά κλάσμα και τα αρχεία DVH των μεμονωμένων ασθενών μαζί με τα καταγεγραμμένα δεδομένα απόκρισης. Στη συνέχεια, ο χρήστης επιλέγει το

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

ραδιοβιολογικό μοντέλο (π.χ. LKB, RS ή PV για τα OAR). Η Εικόνα 7 απεικονίζει το σχετικό μέρος του Γραφικού Περιβάλλοντος (GUI). Στη συνέχεια, ενεργοποιείται μια σειρά υπολογισμών προκειμένου να υπολογιστούν διάφορες ραδιοβιολογικές παράμετροι, όπως οι παράμετροι του μοντέλου (π.χ. D_{50} , m , n , για το μοντέλο LKB), η AUC, η OR, το διάστημα εμπιστοσύνης του OR, οι μέσες δόσεις, ο βαθμός της προσαρμογής (goodness of fit).



Εικόνα 6: Ροή εργασιών δεδομένων του GUI σχετικά με την εξαγωγή ή την επικύρωση των τιμών παραμέτρων που περιγράφουν τις σχέσεις δόσης-απόκρισης.

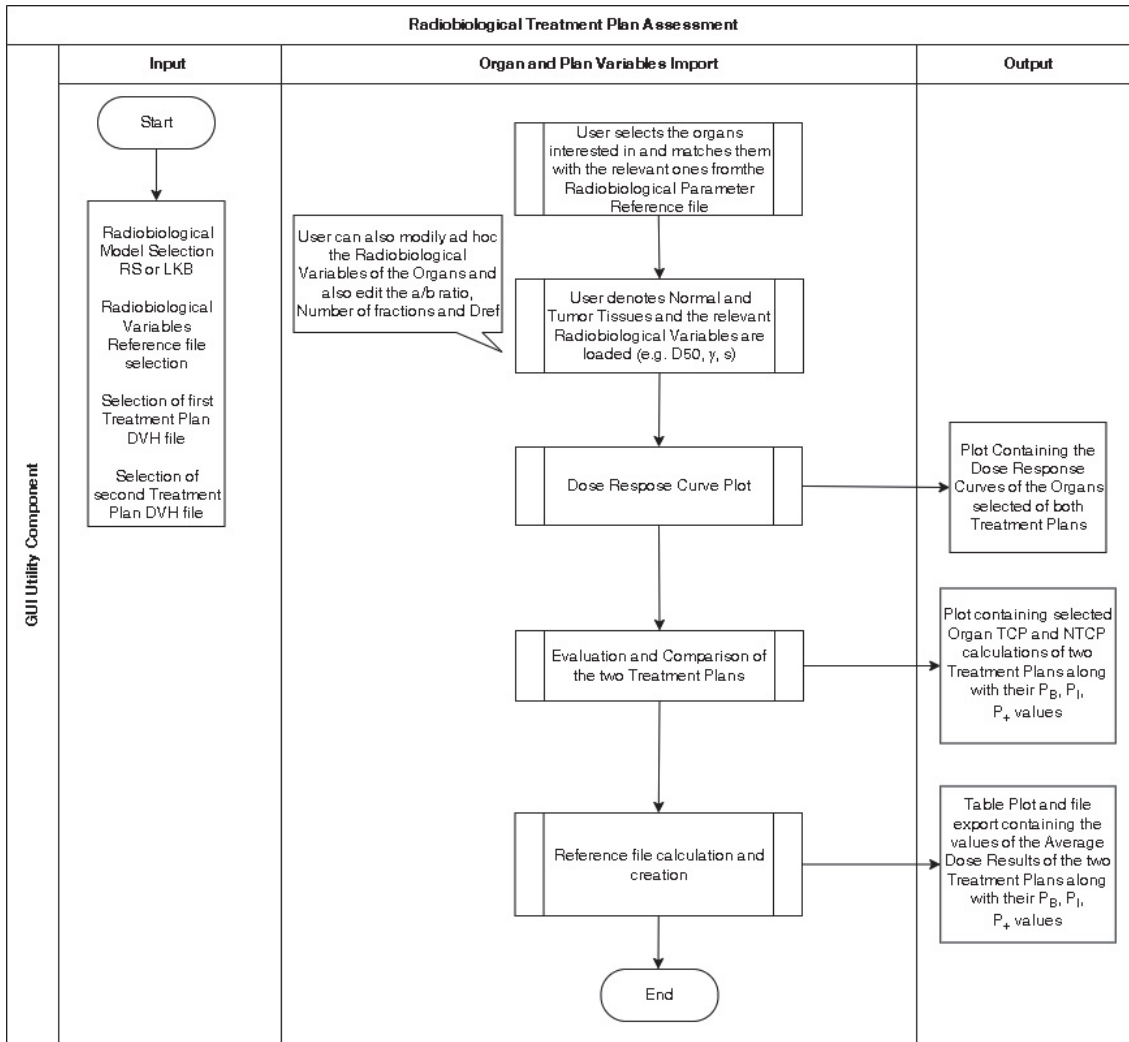


Εικόνα 7: Το υπόδειγμα όπου ο χρήστης επιλέγει το σύνολο δεδομένων της ομάδας των ασθενών, το στατιστικό μοντέλο, τη συνάρτηση επιβίωσης που χρησιμοποιείται από το μοντέλο και τις παραμέτρους του σχήματος κλασματοποίησης.

2.3 Μέρος αξιολόγησης σχεδίου θεραπείας

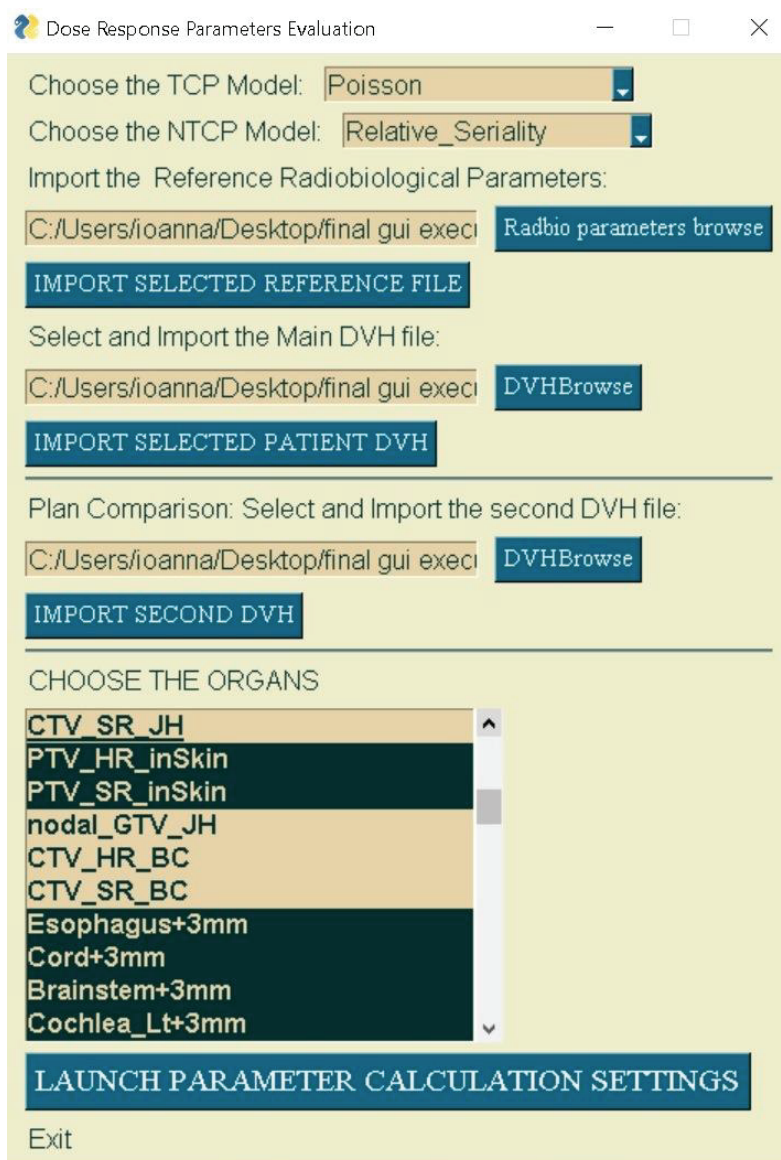
Το διάγραμμα ροής αυτού του τμήματος του λογισμικού φαίνεται στην Εικόνα 8. Στην αρχή ο χρήστης επιλέγει τα αντίστοιχα ραδιοβιολογικά μοντέλα για τους στόχους-όγκους και τα OAR και εισάγει τα αρχεία Ιστογράμματα Δόσης Όγκου (DVH) από τα πλάνα θεραπείας που πρόκειται να συγκριθούν. Στη συνέχεια, ο χρήστης επιλέγει τους στόχους και τα OAR που θα συμπεριληφθούν στη μελέτη και ξεκινά τον υπολογισμό σύγκρισης όπως απεικονίζεται στην Εικόνα 9. Επιλέγοντας το “LAUNCH PARAMETER CALCULATION SETTINGS”, ο χρήστης ανοίγει το σχετικό αρχείο που περιέχει τις τιμές των σχετικών παραμέτρων ραδιοβιολογικών μοντέλων που λαμβάνονται από τη βιβλιογραφία που περιγράφει τις σχέσεις δόσης-απόκρισης των διαφόρων οργάνων. Ο χρήστης αντιστοιχίζει στη συνέχεια τα ονόματα των οργάνων που εισάγονται από το αρχείο DVH με εκείνα στη βάση δεδομένων ραδιοβιολογικών παραμέτρων. Η Εικόνα 10 απεικονίζει το σχετικό μέρος του Γραφικού Περιβάλλοντος.

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.



Εικόνα 8: Ροή εργασιών δεδομένων του GUI σχετικά με το στοιχείο αξιολόγησης σχεδίου θεραπείας.

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.



Εικόνα 9: Το πρότυπο όπου ο χρήστης επιλέγει τα ραδιοβιολογικά μοντέλα, τη βιβλιοθήκη των παραμέτρων των σχέσεων δόσης-απόκρισης και τα αρχεία των DVHs των πλάνων θεραπείας. Στο κάτω πλαίσιο, ο χρήστης μπορεί να επιλέξει τα όργανα που θα συμπεριληφθούν στη ραδιοβιολογική ανάλυση.

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

Selected Organ Evaluation

IMPORT THE ORGANS SELECTED

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|-------------------|-------------|---------------|--------------|-----|----------|------|-----------------|------|---|-------|-----|----|-------|----|
| Organ | PTV_HR_inSkin | Match Organ | PTV_HR | NormalTissue | NO | γ | 4.0 | D ₅₀ | 47.0 | s | N/A | a/b | 10 | Nfrac | 30 |
| Organ | PTV_SR_inSkin | Match Organ | PTV_SR | NormalTissue | NO | γ | 4.0 | D ₅₀ | 40.0 | s | N/A | a/b | 10 | Nfrac | 30 |
| Organ | Esophagus+3mm | Match Organ | Esophagus | NormalTissue | YES | γ | 1.4 | D ₅₀ | 61.5 | s | 0.1 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Cord+3mm | Match Organ | Cord | NormalTissue | YES | γ | 6.7 | D ₅₀ | 57.0 | s | 1.00 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Brainstem+3mm | Match Organ | Brainstem | NormalTissue | YES | γ | 2.4 | D ₅₀ | 65.1 | s | 1.00 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Cochlea_Lt+3mm | Match Organ | Cochlea | NormalTissue | YES | γ | 1.1 | D ₅₀ | 46.5 | s | 0.000 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Cochlea_Rt+3mm | Match Organ | Cochlea | NormalTissue | YES | γ | 1.1 | D ₅₀ | 46.5 | s | 0.000 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Parotid_Rt+3mm | Match Organ | Parotid | NormalTissue | YES | γ | 0.58 | D ₅₀ | 25.8 | s | 0.1 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Parotid_Lt+3mm | Match Organ | Parotid | NormalTissue | YES | γ | 0.58 | D ₅₀ | 25.8 | s | 0.1 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Larynx+3mm | Match Organ | Larynx | NormalTissue | YES | γ | 4.8 | D ₅₀ | 78.8 | s | 0.66 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Submandibular_Rt+ | Match Organ | Submandibular | NormalTissue | YES | γ | 0.45 | D ₅₀ | 46.4 | s | 0.000 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Submandibular_Lt+ | Match Organ | Submandibular | NormalTissue | YES | γ | 0.45 | D ₅₀ | 46.4 | s | 0.000 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Brain+3mm | Match Organ | Brain | NormalTissue | YES | γ | 2.6 | D ₅₀ | 60.0 | s | 0.64 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |
| Organ | Oral Cavity | Match Organ | Oral cavity | NormalTissue | YES | γ | 3.0 | D ₅₀ | 70.0 | s | 0.50 | a/b | 3 | Nfrac | 30 |

Dref 2 Nfrac 30

Load Defaults Calculate DVHs Radbio Evaluation Calculate REFERENCE

Exit Refresh

Εικόνα 10: Ένα αναδύμενο παράθυρο που εμφανίζει τα όργανα (στόχοι και όργανα σε κίνδυνο (OAR)) που επιλέχθηκαν για τη ραδιοβιολογική ανάλυση. Οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου Relative Seriality (D₅₀, γ , s) εμφανίζονται για κάθε όργανο.

2.4 Ανάπτυξη Λογισμικού

Αυτές οι ενότητες αναπτύχθηκαν αποκλειστικά σε γλώσσα python ακολουθώντας την άδεια PSFL χρησιμοποιώντας τις βιβλιοθήκες GUI, NUMPY, MATPLOLIB και SCIPY. Το επίκεντρο της όλης υλοποίησης λογισμικού ήταν η ευκολία χρήσης, η ακρίβεια και η γρήγορη εκτέλεση. Το λογισμικό λαμβάνει ως δεδομένα εισαγωγής τις αποκρίσεις του κάθε ασθενούς και τα DVH τους. Αυτά πρέπει να διατυπωθούν σε συγκεκριμένη μορφή για να είναι προσβάσιμα από την συγκεκριμένη ενότητα του λογισμικού. Ο χρήστης έχει την επιλογή να ορίσει τον αριθμό των επαναλήψεων bootstrap (υψηλός αριθμός οδηγεί σε εκτέλεση μεγαλύτερου χρόνου αλλά υψηλότερη ακρίβεια στον υπολογισμό του διαστήματος εμπιστοσύνης). Το λογισμικό χρησιμοποιεί τον αλγόριθμο βελτιστοποίησης SLSQP για να βρει την ελάχιστη τιμή της συνάρτησης μέγιστης πιθανότητας και εισάγεται από τη βιβλιοθήκη SCIPY optimize Python. Το SLSQP μαζί με πιθανές τοπικές τιμές αναζήτησης βελτιστοποίησης, μειώνει τον χρόνο εκτέλεσης ελαχιστοποίησης από αρκετές ώρες σε λεπτά ανάλογα με τον αριθμό των ασθενών. Ο χρόνος εκτέλεσης είναι μικρότερος από ένα λεπτό για ένα ομαδικό αρχείο 218 ασθενών για έναν επεξεργαστή Intel i5 gen 9. Επιπλέον, οι βιβλιοθήκες python NUMPY και MATPLOLIB

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

χρησιμοποιούνται για γρήγορους υπολογισμούς και σχεδίαση, αντίστοιχα. Στην παρακάτω εικόνα 11, εικονίζεται η απόδοση στην ταχύτητα υπολογισμού και η ακρίβεια που προσδίδει η χρήση της συνάρτησης SLSQP. Εάν απλά υπολογίσουμε όλους τους συνδυασμούς D_{50} , γ , s του μοντέλου Relative Seriality για ακρίβεια δύο μόνο δεκαδικών ψηφίων της δόσης D_{50} θα χρειαστούμε 12,5 ώρες ενώ εάν χρησιμοποιήσουμε την συνάρτηση SLSQP για τα ίδια όρια μεταβολής, θα χρειαστούμε ένα λεπτό και μάλιστα με αποτέλεσμα περισσότερων δεκαδικών ψηφίων.

| Bounds | STEP | SLSQP |
|----------------------|-------------------|-------------|
| $10 < D_{50} < 200$ | 0,01 | |
| $0,1 < \gamma < 5$ | 0,1 | |
| $0,0001 < s < 0,001$ | 0,0001 | |
| Διάρκεια | 12,5 hours | 1min |
| Results | | |
| D_{50} | 14,66 | 14,665547 |
| γ | 0,1 | 0,1 |
| s | 0,000900 | 0,000959 |

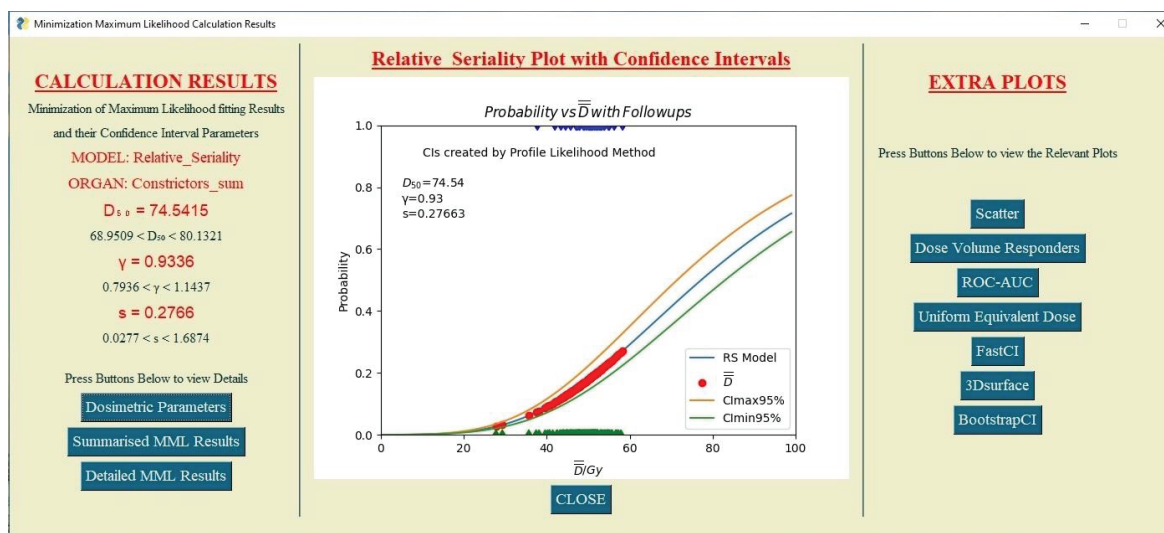
Εικόνα 11: Χρόνος εκτέλεσης προσδιορισμού Ραδιοβιολογικών Παραμέτρων του μοντέλου Relative Seriality

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

3. ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ

3.1 Μέρος Υπολογισμού Σχέσεων Δόσης Απόκρισης

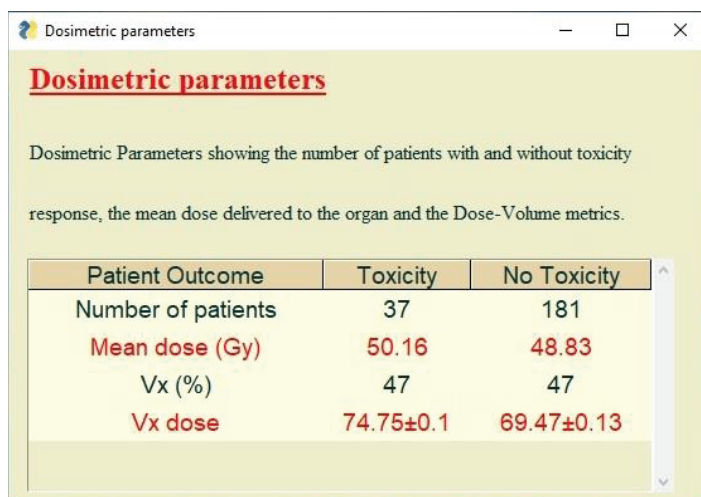
Για να δοκιμαστεί η λειτουργία αυτού του λογισμικού, χρησιμοποιήθηκε μια ομάδα ασθενών 218 ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τη χρήση της τεχνικής ακτινοβολήσης IMRT για καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η καμπύλη δόσης-απόκρισης των συνδυασμένων συσφιγκτήρων του φάρυγγα παρήχθη για το μοντέλο Relative Seriality. Η μέθοδος μέγιστης πιθανότητας χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των βέλτιστων εκτιμήσεων των παραμέτρων του μοντέλου ($D_{50} = 74,5$ Gy, $\gamma = 0,93$ και $s = 0,28$) και η μέθοδος πιθανότητας προφίλ (profile likelihood method) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% αυτών των παραμέτρων. Αυτή η ενότητα του λογισμικού δημιουργεί την ακόλουθη οθόνη που δείχνει τις σχετικές υπολογισμένες τιμές (Εικόνα 12).



Εικόνα 12: Το κύριο παράθυρο της ενότητας Υπολογισμού Σχέσεων Δόσης-Απόκρισης. Η γραφική παράσταση απεικονίζει την πιθανότητα απόκρισης (ή TCP/NTCP) έναντι της βιολογικά αποτελεσματικής ομοιόμορφης δόσης (\bar{D}) μαζί με το διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Οι κουκίδες στην καμπύλη δόσης-απόκρισης υποδεικνύουν τις μεμονωμένες αποκρίσεις των ασθενών. Οι δείκτες στους άξονες απόκρισης 0 και 1 υποδεικνύουν τις βιολογικές δόσεις των ασθενών με και χωρίς απόκριση για την ακτινική επιποική που εξετάστηκε.

Ο χρήστης έχει την επιλογή να δει πιο λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τις τιμές που υπολογίζονται όπως φαίνεται στις εικόνες 13 και 14. Τέλος, ο χρήστης έχει την επιλογή να παράγει πολλά συμπληρωματικά διαγράμματα (π.χ. διάγραμμα διασποράς, γραφική παράσταση δόσης-απόκρισης, διάγραμμα ROC-AUC, διάγραμμα υπερ-επιφάνειας κ.λπ. (Παράρτημα εικόνες A1 έως A8). Σε αυτό το παράδειγμα, οι υπολογισμοί ήταν με βάση τα δοσιμετρικά δεδομένα και τα δεδομένα απόκρισης μετά την ακτινοθεραπεία 37 ασθενών με δυσφαγία που προκαλείται από

ακτινοβολία και 181 ασθενών με ηπιότερα ή καθόλου συμπτώματα. Υπολογίζονται οι μέσες δόσεις των ομάδων ασθενών με και χωρίς τοξικότητα (50,16 έναντι 48,83 Gy, αντίστοιχα) καθώς και οι τιμές της μέτρησης δόσης-όγκου V47 (%), η οποία έδειξε την υψηλότερη διακριτική απόδοση μεταξύ των δύο ομάδων (74,75 έναντι 69,47%, αντίστοιχα). Στη συνέχεια, η εικόνα 14 παρέχει διαφορετικές μετρήσεις καλής προσαρμογής για τις παραμέτρους του μοντέλου που προκύπτουν, ξεκινώντας με μια σύγκριση της προβλεπόμενη πιθανότητας απόκρισης σε σχέση με το παρατηρούμενο ποσοστό απόκρισης (16,97% έναντι 16,98%). Η τιμή του δείκτη διάκρισης, AUC ήταν 0,6 και η στατιστικά σημαντική (p-value = 0,036) τιμή του βιολογικού ορίου δόσης των 53,0 Gy συσχετίστηκε με τιμή OR 2,3, η οποία ερμηνεύεται ως 2,3 υψηλότερος κίνδυνος δυσφαγίας για τους ασθενείς που προσλαμβάνουν περισσότερων από 53 Gy στους συνδυασμένους φαρυγγικούς σφιγκτήρες.



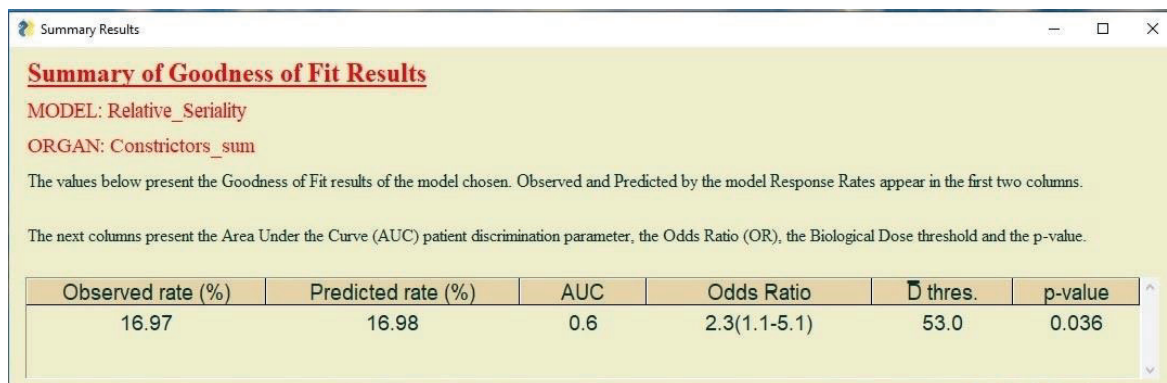
Dosimetric parameters

Dosimetric parameters

Dosimetric Parameters showing the number of patients with and without toxicity response, the mean dose delivered to the organ and the Dose-Volume metrics.

| Patient Outcome | Toxicity | No Toxicity |
|--------------------|-----------|-------------|
| Number of patients | 37 | 181 |
| Mean dose (Gy) | 50.16 | 48.83 |
| Vx (%) | 47 | 47 |
| Vx dose | 74.75±0.1 | 69.47±0.13 |

Εικόνα 13: Σύνοψη των δοσιμετρικών παραμέτρων (μέση δόση στο όργανο, μετρήσεις δόσης-όγκου) για τους ασθενείς με και χωρίς δυσφαγία.



Summary Results

Summary of Goodness of Fit Results

MODEL: Relative_Seriality
ORGAN: Constrictors_sum

The values below present the Goodness of Fit results of the model chosen. Observed and Predicted by the model Response Rates appear in the first two columns.

The next columns present the Area Under the Curve (AUC) patient discrimination parameter, the Odds Ratio (OR), the Biological Dose threshold and the p-value.

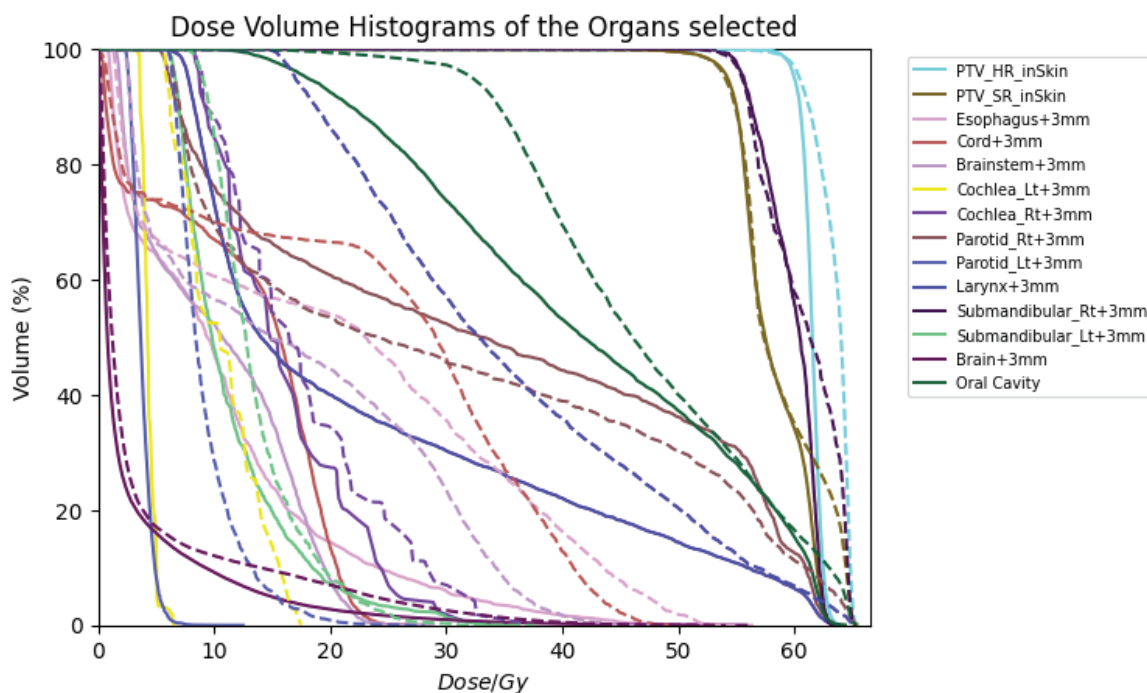
| Observed rate (%) | Predicted rate (%) | AUC | Odds Ratio | D thres. | p-value |
|-------------------|--------------------|-----|--------------|----------|---------|
| 16.97 | 16.98 | 0.6 | 2.3(1.1-5.1) | 53.0 | 0.036 |

Εικόνα 14: Σύνοψη των αποτελεσμάτων goodness-of-fit, η οποία περιλαμβάνει τα παρατηρούμενα και προβλεπόμενα ποσοστά απόκρισης του μοντέλου, την παράμετρο διάκρισης του ασθενούς στην περιοχή κάτω από την καμπύλη

(AUC), την αναλογία πιθανοτήτων (OR) και το σχετικό βιολογικό όριο δόσης και το p-value που σχετίζεται με την ομοιότητα των ομάδων ασθενών με και χωρίς απόκριση για το κλινικό ακτινικό σύμπτωμα που εξετάστηκε.

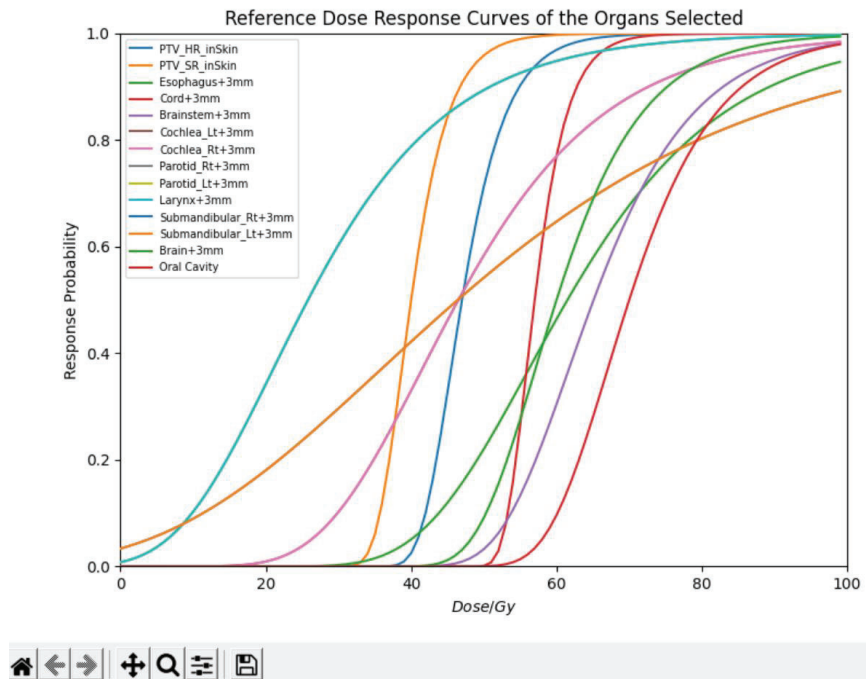
3.2 Μέρος Αξιολόγησης Σχεδίου Θεραπείας

Η εμφάνιση των αποτελεσμάτων κατά την εκτέλεση αυτού του μέρους ξεκινά με την απεικόνιση μιας γραφικής παράστασης με τα DVH των επιλεγμένων οργάνων (Εικόνα 15). Στη συνέχεια, εμφανίζεται γραφική παράσταση με τις καμπύλες δόσης-απόκρισης των επιλεγμένων οργάνων για ένα εύρος ομοιόμορφων δόσεων (Εικόνα 16). Σε αυτήν την περίπτωση κεφαλής και τραχήλου, συγκρίνονται δύο σχέδια θεραπείας. Οι δομές-στόχοι είναι οι τυπικοί και υψηλού κινδύνου όγκοι στόχοι σχεδιασμού (PTV_SR_inSkin, PTV-HR_inSkin), ενώ τα OAR είναι οισοφάγος, νωτιαίος μυελός, εγκεφαλικό στέλεχος, αριστερός και δεξιός κοχλίας, αριστερή και δεξιά παρωτίδα, λάρυγγας, αριστεροί και δεξιοί υπογνάθιοι αδένες, εγκέφαλος και στοματική κοιλότητα (ένα περιθώριο αβεβαιότητας 3 mm έχει προστεθεί σε όλες αυτές τις δομές). Αυτές οι καμπύλες υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τις τιμές παραμέτρων του μοντέλου που φαίνονται στην Εικόνα 10.

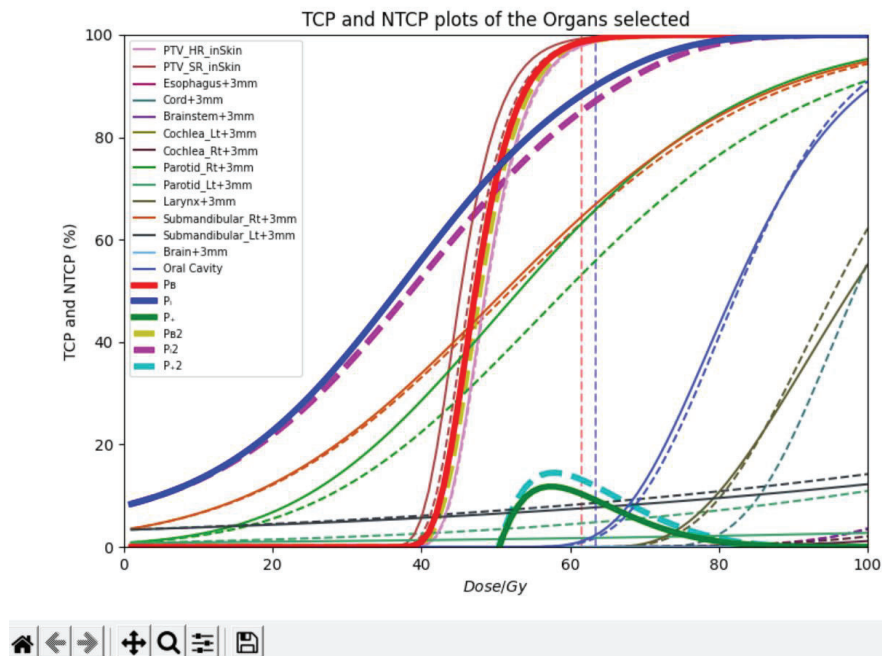


Εικόνα 15: Απεικόνιση της γραφικής παράστασης DVH των επιλεγμένων οργάνων (στόχοι-όγκοι και όργανα σε κίνδυνο). Τα αντίστοιχα DVH των δύο πλάνων θεραπείας εμφανίζονται με συμπαγείς και διακεκομμένες γραμμές, αντίστοιχα. Τα κοινά χρώματα των συμπαγών και διακεκομμένων γραμμών αντιστοιχούν στο ίδιο όργανο.

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.



Εικόνα 16: Απεικόνιση της γραφικής παράστασης των καμπυλών δόσης-απόκρισης των επιλεγμένων οργάνων (στόχοι-όγκοι και όργανα σε κίνδυνο) για μια σειρά ομοιόμορφων δόσεων.



Εικόνα 17: Απεικόνιση της γραφικής παράστασης των καμπυλών δόσης-απόκρισης των επιλεγμένων οργάνων (στόχοι και όργανα σε κίνδυνο) με βάση τις κατανομές δόσεων των δύο υπό σύγκριση πλάνων θεραπείας (συμπαγείς γραμμές για το ένα σχέδιο και διακεκομμένες γραμμές για το άλλο). Τα κοινά χρώματα των συμπαγών και διακεκομμένων γραμμών αντιστοιχούν στο ίδιο όργανο. Ο άξονας x αντιπροσωπεύει τη μέση δόση στον όγκο.

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

Επιπλέον, οι συνολικές πιθανότητες οφέλους (P_B) και τραυματισμού (P_I) καθώς και η πιθανότητα ελέγχου όγκου χωρίς επιπλοκές (P_+) εμφανίζονται επίσης ως έντονες συμπαγείς και διακεκομμένες γραμμές.

AVERAGE DOSE RESULTS

| AVERAGE DOSE TUMOR:61.49 | | | SECOND PLAN AVERAGE DOSE TUMOR:63.44 | | |
|--------------------------|-----------|-----------|--------------------------------------|-----------|-----------|
| Tumor Tissues | PB | DBB | Tumor Tissues | PB | DBB |
| PTV_HR_inSkin | 97.615408 | 61.040177 | PTV_HR_inSkin | 98.505415 | 63.012664 |
| PTV_SR_inSkin | 99.151175 | 55.652817 | PTV_SR_inSkin | 99.179233 | 55.772946 |
| Normal Tissues | | | Normal Tissues | | |
| Esophagus+3mm | 0.0 | 11.016958 | Esophagus+3mm | 0.004142 | 22.02073 |
| Cord+3mm | 0.0 | -inf | Cord+3mm | 0.0 | -inf |
| Brainstem+3mm | 0.0 | -inf | Brainstem+3mm | 1.7e-05 | 35.685719 |
| Cochlea_Lt+3mm | 8e-06 | 2.710191 | Cochlea_Lt+3mm | 0.000664 | 7.087805 |
| Cochlea_Rt+3mm | 0.016477 | 11.43622 | Cochlea_Rt+3mm | 0.039213 | 12.888619 |
| Parotid_Rt+3mm | 62.38753 | 30.907604 | Parotid_Rt+3mm | 55.310197 | 27.889584 |
| Parotid_Lt+3mm | 1.733716 | 2.345849 | Parotid_Lt+3mm | 4.78849 | 6.175294 |
| Larynx+3mm | 1.4e-05 | 60.447366 | Larynx+3mm | 0.000716 | 62.125206 |
| Submandibular_Rt+3mm | 63.790322 | 59.036691 | Submandibular_Rt+3mm | 65.208803 | 60.500641 |
| Submandibular_Lt+3mm | 7.493134 | 7.913 | Submandibular_Lt+3mm | 8.552946 | 9.442486 |
| Brain+3mm | 1.4e-05 | 34.767127 | Brain+3mm | 2e-05 | 34.95962 |
| Oral Cavity | 0.88205 | 54.223092 | Oral Cavity | 1.528992 | 55.23861 |
| Total TCP PB: 98.84175 | | | Total TCP PB: 98.380295 | | |
| Total NTCP PI: 86.675501 | | | Total NTCP PI: 87.730818 | | |
| P plus: 12.16625 | | | P plus: 10.649477 | | |

Εικόνα 18: Σύνοψη των αναλυτικών αποτελεσμάτων της αξιολόγησης και σύγκρισης των πλάνων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης μιας ποσοτικής έκδοσης των πληροφοριών που φαίνονται στην Εικόνα 17.

Τέλος, το μέρος αυτό του λογισμικού δείχνει τη σύγκριση των υπό εξέταση διαφορετικών σχεδίων θεραπείας (συμπαγείς και διακεκομμένες γραμμές) (Εικόνα 17). Σε αυτό το παράθυρο, εμφανίζεται μια γραφική παράσταση των καμπυλών δόσης-απόκρισης των επιλεγμένων οργάνων (στόχοι-όγκοι και OARs) με βάση τις κατανομές δόσης των δύο πλάνων θεραπείας μαζί με τις συνολικές πιθανότητες οφέλους (P_B) και τραυματισμού (P_I) όπως επίσης και η πιθανότητα ελέγχου όγκου χωρίς επιπλοκές (P_+). Όπως φαίνεται στην Εικόνα 18, ένα άλλο παράθυρο εμφανίζει μια σύνοψη των αναλυτικών αποτελεσμάτων της αξιολόγησης των πλάνων θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης μιας ποσοτικής έκδοσης των πληροφοριών που φαίνονται στη Εικόνα 17. Σε αυτήν την οθόνη, εμφανίζεται η μέση δόση στο υψηλού κινδύνου PTV (61,5 Gy έναντι 63,4 Gy, αντίστοιχα). Για κάθε σχέδιο, εμφανίζονται οι πιθανότητες απόκρισης και οι βιολογικές δόσεις για κάθε όγκο-στόχο και OAR καθώς και οι συνολικές πιθανότητες οφέλους, τραυματισμού και ελέγχου του όγκου χωρίς επιπλοκές (P_B , P_I , P_+), αντίστοιχα. Σε αυτό το παράδειγμα, οι πιθανότητες ελέγχου των δύο όγκων-στόχων είναι πολύ παρόμοιες για τα δύο σχέδια (97,6% έναντι 98,5% για το PTV_HR και 99,2% για το PTV_SR, αντίστοιχα). Όσον αφορά τα OAR, τα περισσότερα από αυτά έχουν πολύ χαμηλές πιθανότητες απόκρισης εκτός από τις αριστερές και δεξιές παρωτίδες καθώς και τους αριστερούς και δεξιούς υπογνάθιους αδένες. Πιο

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

συγκεκριμένα, για το πρώτο πλάνο θεραπείας οι πιθανότητες απόκρισης των οργάνων αυτών ήταν 1,7%, 62,4%, 7,5% και 63,8%, αντίστοιχα, ενώ οι αντίστοιχες τιμές για το δεύτερο πλάνο θεραπείας ήταν 4,8%, 55,3%, 8,6% και 65,2% αντίστοιχα. Οι συνολικές τιμές P_B ήταν 98,8% έναντι 98,4%, οι συνολικές τιμές P_I ήταν 86,7% έναντι 87,7% και οι τιμές P_+ ήταν 12,2% έναντι 10,6%, αντίστοιχα.

4. ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΜΕ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΞΗΡΟΣΤΟΜΙΑΣ

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου αντιπροσωπεύει το 3-4% όλων των καρκίνων και η συντριπτική πλειοψηφία τους είναι στοματοφαρυγγικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (OPSCC) [33,34]. Από το 2000, το ποσοστό διάγνωσης OPSCC έχει αυξηθεί κατά περίπου 66%. Υπάρχει αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης OPSCC με λοίμωξη του βλεννογόνου του στοματοφάρυγγα από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) [36-38]. Το 5ετές ποσοστό επιβίωσης για το OPSCC αυξάνεται σταθερά με την πάροδο του χρόνου (55% σε πάνω από 72% από το 1992)[35]. Αν και ο έλεγχος του καρκίνου και η επιβίωση από τον καρκίνο έχουν πολύ υψηλά ποσοστά στο σχετιζόμενο με τον HPV OPSCC, τα τυπικά σχήματα CRT παράγουν σημαντική τοξικότητα[39]. Οι δύο πιο συχνές επιπλοκές που προκαλούνται από ακτινοβολία είναι η δυσφαγία (δυσκολία στην κατάποση) και η ξηροστομία [39,40]. Η ξηροστομία συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τη δόση ακτινοβολίας στους σιελογόνους αδένες. Υψηλές δόσεις ακτινοβολίας στους σιελογόνους αδένες βλάπτουν τη λειτουργία τους και οδηγούν σε μειωμένη παραγωγή σιέλου. Η διατήρηση των παρωτίδων και των υπογνάθιων αδένων (SMG) μπορεί να έχει μεγάλη επίδραση στην πιθανότητα ξηροστομίας μετά από ακτινοθεραπεία (post-RT). Με τη διατήρηση τουλάχιστον μιας παρωτίδας και τουλάχιστον ενός SMG (των ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων), ο κίνδυνος ξηροστομίας μπορεί να μειωθεί σημαντικά[11]. Συγκεκριμένα, τουλάχιστον ένας παρωτιδικός αδένας θα πρέπει να λαμβάνει μέση δόση μικρότερη από 20 Gy, ή και οι δύο αδένες θα πρέπει να λαμβάνουν μέση δόση μικρότερη από 25 Gy [41].

Αρκετές αναφορές έχουν συνδέσει τις μετρήσεις δόσης/όγκου ακτινοβολίας των σιελογόνων αδένων με την επακόλουθη ξηροστομία [42-45]. Άλλες μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει δεδομένα θεραπείας και ακτινικής απόκρισης για να εκτιμήσουν τις τιμές των παραμέτρων για διάφορα μοντέλα πιθανότητας επιπλοκής φυσιολογικού ιστού (NTCP) [40,11,41, 46-48]. Και στους δύο αυτούς τύπους αναλύσεων, το χρονικό σημείο μετά την ακτινοθεραπεία που καταγράφεται η τοξικότητα φαίνεται να είναι ένας σημαντικός παράγοντας. Για παράδειγμα, σε μια πρόσφατη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 178 διαδοχικοί ασθενείς με HNC που έλαβαν θεραπεία με IMRT, τα αναφερόμενα ποσοστά μέτριας έως σοβαρής ξηροστομίας ήταν 52% 38%, 35% και 35% μετά από 6-, 12-, 18- και 24 μήνες μετά την RT, αντίστοιχα [49,50].

Μια πρόσφατη μελέτη ανέλυσε τα δεδομένα θεραπείας και παρακολούθησης σαράντα τριών ασθενών κεφαλής και τραχήλου και προσδιόρισε τις ραδιοβιολογικές παραμέτρους τεσσάρων δημοφιλών μοντέλων NTCP για να περιγράψει τις σχέσεις δόσης-απόκρισης των σιελογόνων αδένων στους 6 και 12 μήνες μετά την RT [11]. Στην παρούσα μελέτη, αυτή η συλλογή ασθενών επεκτάθηκε όσον αφορά τον αριθμό των ασθενών, τους χρόνους παρακολούθησης μετά την RT,

το σύστημα βαθμολόγησης και τα μοντέλα NTCP που εξετάστηκαν. Πιο συγκεκριμένα, η αρχική συλλογή αυξήθηκε σε 231 ασθενείς (συμπεριλαμβανομένων των αρχικών ασθενών), ο χρόνος παρακολούθησης κάλυψε το εύρος των 6-24 μηνών μετά την ακτινοθεραπεία και η ξηροστομία καθορίστηκε με βάση τα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE. Σε αυτή τη μελέτη, αναλύονται δεδομένα δόσης / όγκου / απόκρισης προκειμένου να εκτιμηθούν οι τιμές τριών μοντέλων NTCP και η ικανότητά τους να αναπαριστούν με ακρίβεια τις κλινικά καταγραφείσες επιπλοκές.

4.1 Επιλογή Ασθενών και δοσολογία

Συνολικά 248 ασθενείς εντάχθηκαν σε τρεις πολύ-ιδρυματικές (multi-institutional) μελέτες φάσης II (NCT01530997, NCT02281955, NCT03077243) και υποβλήθηκαν σε σχήμα ακτινοθεραπείας (60 Gy) διάρκειας έξι εβδομάδων με ταυτόχρονες 6 εβδομαδιαίες χαμηλές δόσεις cisplatinum 30 mg/m². Στόχος αυτών των μελετών ήταν η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της απο-εντατικοποιημένης θεραπείας μειωμένου κινδύνου για καρκίνωμα πλακωδών κυττάρων του στοματοφάρυγγα. Αυτοί οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία στα νοσοκομεία του Πανεπιστημίου της Βόρειας Καρολίνας (Chapel Hill, NC), στα νοσοκομεία του Πανεπιστημίου της Φλόριντα (Gainesville, FL) και στο νοσοκομείο University of North Carolina-Rex (Raleigh, NC) των Ηνωμένων Πολιτειών της Αμερικής. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1. Οι ασθενείς με λιγότερο από 6 μήνες παρακολούθησης ή με ελλιπή δεδομένα θεραπείας αποκλείστηκαν, γεγονός που οδήγησε σε μια συλλογή διακοσίων τριάντα ενός (231) ασθενών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτής της συλλογής ασθενών έχουν επίσης περιγραφεί σε προηγούμενες αναφορές [40,11,52,53]. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με δέσμες φωτονίων 6 MV μέσω μιας μεθόδου ακτινοβολήσης με ογκομετρικό διαμορφωμένο τόξο (volumetric-modulated arc therapy, VMAT). Οι θεραπείες εφάρμοσαν τη μέθοδο της ταυτόχρονης διαβαθμισμένης ενίσχυσης (simultaneously integrated boost, SIB), όπου ο πρώτος όγκος-στόχος (PTV1) βασίστηκε στον όγκο υψηλού κινδύνου (high risk, HR) και ο δεύτερος (PTV2) στον όγκο τυπικού κινδύνου (standard risk, SR). Οι καθορισμένες δόσεις για τους όγκους-στόχους PTV1 και PTV2 ήταν 60Gy και 54Gy που χορηγήθηκαν σε 30 συνεδρίες των 2,0Gy και 1,8Gy, 5 ημέρες την εβδομάδα, αντίστοιχα. Και οι δύο όγκοι-στόχοι έλαβαν τουλάχιστον το 95% των αντίστοιχων καθορισμένων δόσεων.

4.2 Παρακολούθηση Ασθενών με Ξηροστομία

Τα αποτελέσματα της θεραπείας των ασθενών καταγράφηκαν με βάση τα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE πριν από την ακτινοθεραπεία (βαθμολόγηση

αναφοράς), εβδομαδιαία κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και σε προγραμματισμένες επισκέψεις παρακολούθησης μετά την Ακτινοθεραπεία [53]. Τα συστήματα PRO-CTCAE και CTCAE περιείχαν 85 και 19 ερωτήσεις, αντίστοιχα. Και τα δύο συστήματα χρησιμοποίησαν μία μόνο ερώτηση για να ταξινομήσουν τη σοβαρότητα της ξηροστομίας σε μια κλίμακα πέντε βαθμών (1: κανένα, 2: ήπια, 3: μέτρια, 4: σοβαρή, 5: πολύ σοβαρή). Ως κλινικά σημαντική τοξικότητα ορίστηκε μια αύξηση ≥ 2 σημείων από την αρχική τιμή (βαθμολόγηση αναφοράς), που αξιολογήθηκε στους 6-, 12-, 18- και 24 μήνες μετά την RT. Δεν καταγράφηκαν πλήρη δεδομένα παρακολούθησης στους ασθενείς που εντάχθηκαν καθυστερημένα σε αυτές τις δοκιμές λόγω της έλλειψης επαρκούς χρόνου παρακολούθησης. Έτσι, η ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας όλα τα δεδομένα που ήταν διαθέσιμα σε κάθε χρόνο παρακολούθησης.

4.3 Οριοθέτηση Οργάνων

Οι ομόπλευροι και οι ετερόπλευροι παρωτιδικοί και οι υπογνάθιοι αδένες καθώς και οι συνδυασμοί τους (π.χ. άθροισμα των παρωτιδικών αδένων, άθροισμα των υπογνάθιων αδένων, άθροισμα των ομόπλευρων (παρωτίδα + υπογνάθια) σιελογόνων αδένων και άθροισμα των ετερόπλευρων (παρωτιδική + υπογνάθια) αδένων οριοθετήθηκαν στα πλάνα θεραπείας αναδρομικά για τη μοντελοποίηση NTCP. Ο χαρακτηρισμός ενός αδένα ως ομόπλευρο ή ετερόπλευρο βασίστηκε στην πλευρικότητα του καρκινικού όγκου. Στις περιπτώσεις αμφοτερόπλευρων όγκων, ο αδένας που έλαβε υψηλότερη δόση ορίστηκε ως ομόπλευρος.

Τα ιστογράμματα όγκου δόσης (DVH) των δομών/οργάνων που αναφέρονται παραπάνω υπολογίστηκαν από τα κλινικά πλάνα θεραπείας. Αυτά τα DVH στη συνέχεια συσχετίστηκαν με τα δεδομένα απόκρισης της ξηροστομίας του κάθε ασθενούς με βάση τις βαθμολογίες PRO-CTCAE και CTCAE. Πιο συγκεκριμένα, οι υψηλότερες τιμές AUC προσδιορίστηκαν για διαφορετικές παραμέτρους δόσης-όγκου (V_{1Gy} - V_{80Gy}) και μέση δόση του οργάνου για κάθε σύστημα βαθμολόγησης και χρόνο παρακολούθησης. Στη συνέχεια, υπολογίστηκαν οι μέσες τιμές και οι τιμές τυπικής απόκλισης αυτών των μετρητικών μεταβλητών δόσης για τις ομάδες ασθενών με και χωρίς ξηροστομία. Ωστόσο, αναλυτικά αποτελέσματα παρουσιάζονται μόνο για τις δομές των ετερόπλευρων παρωτιδικών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων που είχαν υψηλότερες τιμές AUC από τις υπόλοιπες δομές που εξετάστηκαν.

4.4 Προσαρμογή των μοντέλων NTCP στα κλινικά δεδομένα και αξιολόγηση της καταλληλότητας της προσαρμογής

Η μέθοδος μέγιστης πιθανότητας χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των τιμών των παραμέτρων των τριών μοντέλων NTCP για κάθε δομή, σύστημα βαθμολόγησης και χρόνο

παρακολούθησης [12,13,23]. Η μέθοδος πιθανότητας προφίλ (likelihood profile methods) χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% των παραμέτρων του μοντέλου. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη χαρακτηριστικής λειτουργίας δέκτη (ROC) (AUC) χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της διακριτικής ικανότητας διαφορετικών μετρήσεων δόσης και μοντέλων NTCP να διαχωρίζουν τις ομάδες ασθενών με και χωρίς ξηροστομία [24,15,25]. Επιπλέον, εφαρμόστηκε η μέθοδος Odds Ratio (OR) για τον προσδιορισμό των δοσιμετρικών ή NTCP κατωφλίων πέραν των οποίων ο κίνδυνος τοξικότητας αυξάνεται σημαντικά. Οι αναφερόμενες τιμές OR συνοδεύονται από το διάστημα εμπιστοσύνης 95% και το όριο με το οποίο σχετίζονται. Ένα χαμηλότερο όριο στο διάστημα εμπιστοσύνης μεγαλύτερο από ένα υποδηλώνει ότι η τιμή OR είναι στατιστικά σημαντική. Πρακτικά σημαίνει ότι οι ασθενείς που έλαβαν δόσεις πάνω από αυτό το όριο ανέφεραν υψηλότερα ποσοστά ξηροστομίας από εκείνους που έλαβαν δόσεις κάτω από αυτό το όριο και ότι η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική (υπολογίστηκαν οι τιμές p) [25]. Η καταλληλότητα προσαρμογής, η οποία είναι μια έκφραση της βαθμονόμησης του μοντέλου, αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας τη στατιστική μέθοδο Αναλογίας Πιθανότητας. Πιο συγκεκριμένα, η στατιστική μέθοδος αναλογίας πιθανότητας συγκρίνει τη μέγιστη τιμή λογαριθμικής πιθανότητας του μοντέλου έναντι της λογαριθμικής πιθανότητας για τη μέση πιθανότητα απόκρισης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ελεγχθεί εάν το μοντέλο διαφέρει σημαντικά από τη μηδενική υπόθεση. Σε στατιστικούς όρους, το ερώτημα είναι αν μπορούμε να απορρίψουμε την μηδενική υπόθεση, δηλαδή ότι η επίπτωση ενός αποτελέσματος ως συνάρτηση της παραμέτρου που εξετάζεται (σε αυτή την περίπτωση τα ποσοστά ξηροστομίας έναντι NTCP) δεν δείχνει καμία σχέση. Οι τιμές p αυτής της δοκιμής υπολογίστηκαν [12,26,27].

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η ομάδα ασθενών (Πίνακας 1) που συμμετείχαν στη μελέτη μειώθηκε από 231 (στους 6 μήνες) σε 196 (12 μήνες), στη συνέχεια σε 174 (18 μήνες) και σε 155 (24 μήνες). Η συσχέτιση των προβλέψεων του μοντέλου με τις αποκρίσεις των ασθενών παρουσιάζεται για τους ετερόπλευρους παρωτιδικούς, ετερόπλευρους υπογνάθιους και ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες που έδειξαν τις υψηλότερες τιμές AUC. Ο πίνακας 2 παρουσιάζει μια σύνοψη των μετρητικών μονάδων δόσης-όγκου (Vx) με τις υψηλότερες τιμές AUC στους διαφορετικούς χρόνους καταγραφής των αποκρίσεων (6–24 μήνες μετά την RT). Παρουσιάζονται επίσης οι μέσοι όροι των μέσων δόσεων και για τις ομάδες ασθενών με και χωρίς ξηροστομία με βάση τις βαθμολογίες PRO-CTCAE και CTCAE. Με βάση τις βαθμολογίες PRO-CTCAE, για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες, το V₅₀ βρέθηκε να είναι η ισχυρότερη μετρητική μονάδα διάκρισης μεταξύ ασθενών με και χωρίς ξηροστομία. Η μέση διαφορά όγκου μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών κυμάνθηκε μεταξύ 3,5%-7,6% στους διαφορετικούς χρόνους καταγραφής μετά την RT. Ομοίως, για την ετερόπλευρη παρωτίδα και την ετερόπλευρη SMG, οι ισχυρότερες μετρήσεις διάκρισης ήταν V₄₅ και V₃₅, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα με βάση τις βαθμολογίες CTCAE έδειξαν την V₁₀ ως την ισχυρότερη μετρητική μονάδα διάκρισης για την ετερόπλευρη παρωτίδα και τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες με τη μέση διαφορά όγκου μεταξύ των ομάδων ασθενών με και χωρίς ξηροστομία να κυμαίνεται μεταξύ 12,3%-18,8% και 14,5%-22,1%, αντίστοιχα. Για το ετερόπλευρο SMG, το V₄₅ βρέθηκε να είναι ο ισχυρότερος παράγοντας διάκρισης.

Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των Ασθενών

| Factor | Value | Percent |
|-----------------|--------------|----------------|
| Median age (y) | 62.0 | NA |
| Gender | | |
| Male | 219 | 88 |
| Female | 29 | 12 |
| T stage | | |
| T0 | 15 | 6 |
| T1 / T2 | 203 | 83 |
| T3 | 28 | 11 |
| N stage | | |
| N0 / N1 | 60 | 24 |
| N2 / N2c | 186 | 76 |
| Smoking status | | |
| Never | 140 | 56 |
| ≤ 10 pack-years | 61 | 25 |
| > 10 pack-years | 47 | 19 |

Στην εικόνα 19, παρουσιάζονται τα DVHs των εξεταζόμενων δομών των ομάδων ασθενών με και χωρίς ξηροστομία στους 12 μήνες μετά την RT. Οι τιμές των παραμέτρων των NTCP μοντέλων LKB, PV και RS προσδιορίστηκαν για την ετερόπλευρη παρωτίδα, την ετερόπλευρη SMG και τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες για τους προαναφερθέντες χρόνους καταγραφής και συστήματα βαθμολόγησης (Πίνακες 3, 4, B-1 και B-2, αντίστοιχα). Οι αντίστοιχες καμπύλες δόσης-απόκρισης για τα εξεταζόμενα συστήματα βαθμολόγησης και οι χρόνοι καταγραφής παρουσιάζονται στην Εικόνα 20. Επιπλέον, στις Εικόνες 21 και 22, παρουσιάζονται οι καμπύλες δόσης-απόκρισης των διαφόρων δομών μαζί με τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% και τα μεμονωμένα δεδομένα ασθενών για τα αποτελέσματα που καταγράφηκαν στους 12 μήνες μετά την RT για τα μοντέλα LKB και PV, αντίστοιχα.

Τα σχετικά αποτελέσματα της καταλληλότητας προσαρμογής (goodness-of-fit) παρουσιάζονται στους Πίνακες 5 και 6. Οι τιμές της AUC ήταν παρόμοιες για την ετερόπλευρη παρωτίδα και τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες και για το μοντέλο LKB κυμαίνονταν μεταξύ 0,58-0,66 και 0,58-0,64, αντίστοιχα με βάση τις βαθμολογίες PRO-CTCAE, ενώ για τις βαθμολογίες CTCAE κυμαίνονταν μεταξύ 0,64-0,80 και 0,60-0,70, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα του λόγου πιθανοτήτων (Odds Ratio) υποδεικνύουν την αύξηση του κινδύνου ξηροστομίας για τα αναφερόμενα όρια gEUD (gEUD_{LKB} για το LKB και gEUD_{PV} για τα PV μοντέλα, αντίστοιχα). Οι αναφερόμενες ORs είναι στατιστικά σημαντικές για την ετερόπλευρη παρωτίδα και τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες σε όλες τις περιπτώσεις (ανά μοντέλο NTCP, σύστημα βαθμολόγησης ή χρόνο καταγραφής). Για τις βαθμολογίες PRO-CTCAE οι λόγοι πιθανότητας κυμαίνονται μεταξύ 2,0-2,4 και 2,0-2,3 για τις δύο δομές, αντίστοιχα για το μοντέλο LKB (τα αποτελέσματα για το PV μοντέλο είναι παρόμοια). Τα αντίστοιχα αποτελέσματα με βάση τις βαθμολογίες CTCAE κυμαίνονται μεταξύ 1,9-3,6 και 2,0-3,4. Τα αποτελέσματα του μοντέλου RS ήταν πολύ παρόμοια με εκείνα του μοντέλου LKB και παρουσιάζονται στο Παράρτημα Β.

Πίνακας 2: Περιλήψη δισυμετρικών παραμέτρων για τις ομάδες ασθενών με και χωρίς τοξικότητα. Οι μετρητικές μονάδες δόσης-όγκου (Vx) επιλέχθηκαν από το εύρος δόσεων (x) που δείχνει τις υψηλότερες τιμές AUC. Το Vx και οι μέσες δόσεις (D_{mean}) των ομάδων ασθενών με και χωρίς ξηροστομία παρουσιάζονται για την ετερόπλευρη παρωτίδα, την ετερόπλευρη υπογνάθια και την ετερόπλευρη σιελογόνο αδένια, στους 6-24 μήνες μετά την RT, για τα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα.

| Follow-up time | 6 months | | 12 months | | 18 months | | 24 months | |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| | Toxicity | No Toxicity | Toxicity | No Toxicity | Toxicity | No Toxicity | Toxicity | No Toxicity |
| Scoring system | | | | | | | | |
| Patient-reported quality of life (PRO-CTCAE) | | | | | | | | |
| Outcome | Toxicity | No Toxicity | Toxicity | No Toxicity | Toxicity | No Toxicity | Toxicity | No Toxicity |
| Number of patients | 138 | 87 | 80 | 124 | 50 | 125 | 43 | 116 |
| Contralateral salivary glands | | | | | | | | |
| D_{mean} (Gy) | 23.6 ± 8.2 | 21.0 ± 8.4 | 24.4 ± 8.4 | 21.8 ± 8.4 | 24.9 ± 8.1 | 21.4 ± 8.1 | 26.4 ± 8.5 | 22.5 ± 8.1 |
| V50 (%) | 14.3 ± 14.8 | 10.8 ± 14.0 | 16.2 ± 15.2 | 11.7 ± 14.4 | 17.2 ± 15.1 | 10.7 ± 13.2 | 20.3 ± 15.9 | 12.7 ± 14.0 |
| Contralateral parotid gland | | | | | | | | |
| D_{mean} (Gy) | 18.5 ± 7.3 | 16.2 ± 6.5 | 19.1 ± 7.4 | 17.1 ± 7.1 | 19.5 ± 7.2 | 16.8 ± 6.6 | 21.1 ± 7.1 | 17.5 ± 6.8 |
| V45 (%) | 10.1 ± 11.2 | 7.0 ± 8.5 | 11.1 ± 11.1 | 8.2 ± 10.2 | 11.7 ± 10.8 | 7.4 ± 8.8 | 13.8 ± 11.3 | 8.3 ± 10.0 |
| Contralateral SMG | | | | | | | | |
| D_{mean} (Gy) | 40.2 ± 15.0 | 36.2 ± 16.3 | 42.1 ± 14.7 | 36.8 ± 16.0 | 43.0 ± 13.8 | 35.9 ± 15.3 | 44.4 ± 15.1 | 38.0 ± 15.7 |
| V35 (%) | 63.9 ± 35.6 | 55.6 ± 38.2 | 69.8 ± 34.9 | 56.5 ± 37.2 | 71.2 ± 32.3 | 54.4 ± 36.9 | 72.3 ± 36.3 | 59.2 ± 37.0 |
| Scoring system | | | | | | | | |
| CTCAE | | | | | | | | |
| Outcome | Toxicity | No Toxicity | Toxicity | No Toxicity | Toxicity | No Toxicity | Toxicity | No Toxicity |
| Number of patients | 79 | 152 | 27 | 169 | 27 | 147 | 14 | 141 |
| Contralateral salivary glands | | | | | | | | |
| D_{mean} (Gy) | 24.7 ± 8.0 | 21.2 ± 8.3 | 28.8 ± 8.6 | 21.7 ± 8.2 | 27.1 ± 8.9 | 21.8 ± 8.2 | 30.1 ± 11.0 | 23.1 ± 7.9 |
| Vx (%) | 72.5 ± 18.4 | 60.2 ± 23.3 | 80.5 ± 13.8 | 61.7 ± 23.0 | 77.6 ± 16.4 | 62.5 ± 22.6 | 51.8 ± 26.8 | 31.2 ± 16.9 |
| Contralateral parotid gland | | | | | | | | |
| D_{mean} (Gy) | 19.8 ± 7.2 | 16.2 ± 6.8 | 23.8 ± 9.0 | 16.7 ± 6.5 | 22.3 ± 8.1 | 17.0 ± 6.9 | 25.9 ± 10.6 | 17.9 ± 6.4 |
| Vx (%) | 65.5 ± 21.3 | 51.0 ± 25.7 | 75.2 ± 17.6 | 53.1 ± 25.1 | 71.9 ± 18.6 | 53.9 ± 25.4 | 51.8 ± 26.8 | 31.2 ± 16.9 |
| Contralateral SMG | | | | | | | | |
| D_{mean} (Gy) | 40.7 ± 14.1 | 37.6 ± 16.3 | 46.8 ± 11.2 | 37.9 ± 16.1 | 41.2 ± 14.8 | 38.0 ± 15.9 | 46.0 ± 15.8 | 39.6 ± 15.7 |
| Vx (%) | 95.8 ± 12.4 | 90.2 ± 22.0 | 70.3 ± 34.4 | 47.3 ± 39.8 | 58.1 ± 40.2 | 47.8 ± 39.8 | 73.5 ± 39.4 | 52.1 ± 40.3 |

Πίνακας 3: Περίληψη των βέλτιστων εκτιμήσεων και των διασπριμάτων εμπιστοσύνης 95% των παραμέτρων των μοντέλων LKB και Parallel Volume NTCP για ξηροστομία σε 6-24 μήνες μετά την RT, αντίστοιχα, με βάση το σύστημα βαθμολόγησης PRO-CTCAE. Ανταποκρινόμενοι θεωρούνται ασθενείς με ≥ 2 επίπεδα αύξησης από την αρχική τιμή στην κλίμακα PRO-CTCAE.

| | LKB | | | Parallel Volume | | | |
|-------------------------------|-----------------------|-------------------|---------------|-----------------------|-------------------|---------------|----------------------|
| | TD ₅₀ (Gy) | m | n | TD ₅₀ (Gy) | m | k | D ₅₀ (Gy) |
| Contralateral salivary glands | 10.0 (7.8-14.1) | 4.28 (2.99-8.14) | 1.0 (0.4-6.9) | 10.0 (7.8-13.8) | 4.03 (2.82-7.66) | 0.9 (0.1-2.1) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral parotid gland | 10.0 (7.8-13.0) | 2.88 (2.01-5.47) | 1.0 (0.6-6.9) | 10.0 (7.8-12.6) | 2.83 (1.98-5.37) | 1.0 (0.1-2.1) | 1000 (0-2463) |
| Contralateral SMG | 16.2 (12.5-23.4) | 5.00 (3.50-10.25) | 1.0 (0.1-6.9) | 16.1 (12.5-23.4) | 5.00 (3.50-10.25) | 1.0 (0.1-6.9) | 1000 (0-2463) |
| Contralateral salivary glands | 35.5 (27.5-51.5) | 1.28 (0.90-2.72) | 1.0 (0.4-6.9) | 35.1 (27.2-50.9) | 1.28 (0.90-2.73) | 1.0 (0.1-2.8) | 1000 (0-2463) |
| Contralateral parotid gland | 29.7 (21.9-47.5) | 1.44 (1.01-3.05) | 1.0 (0.4-6.9) | 29.4 (21.7-47.1) | 1.44 (1.01-3.06) | 1.0 (0.1-2.8) | 1000 (0-2463) |
| Contralateral SMG | 59.4 (46.1-84.0) | 1.23 (0.86-2.43) | 1.0 (0.1-6.9) | 59.4 (46.1-83.93) | 1.24 (0.87-2.44) | 1.0 (0.1-6.9) | 1000 (0-2463) |
| Contralateral salivary glands | 40.4 (32.8-52.5) | 0.76 (0.59-1.10) | 1.0 (0.6-5.1) | 40.0 (32.5-52.0) | 0.76 (0.59-1.11) | 1.0 (0.2-2.4) | 1000 (0-2462) |
| Contralateral parotid gland | 34.6 (26.8-48.9) | 0.85 (0.66-1.23) | 1.0 (0.4-6.9) | 34.3 (26.6-48.5) | 0.85 (0.66-1.23) | 1.0 (0.1-2.5) | 1000 (0-2463) |
| Contralateral SMG | 68.6 (55.7-89.2) | 0.76 (0.59-0.10) | 1.0 (0.1-6.9) | 68.6 (55.7-89.2) | 0.76 (0.59-1.11) | 0.9 (0.1-6.4) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral salivary glands | 42.1 (34.2-54.7) | 0.69 (0.54-1.00) | 1.0 (0.6-6.0) | 41.6 (33.8-54.1) | 0.69 (0.54-1.01) | 1.0 (0.2-2.1) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral parotid gland | 33.4 (27.1-43.4) | 0.70 (0.54-1.01) | 1.0 (0.6-3.6) | 33.1 (26.9-43.1) | 0.70 (0.54-1.02) | 1.0 (0.3-2.2) | 1000 (63-2463) |
| Contralateral SMG | 79.4 (61.6-112.2) | 0.79 (0.61-1.15) | 1.0 (0.1-6.9) | 79.5 (61.7-112.4) | 0.80 (0.62-1.16) | 0.9 (0.1-6.2) | 1000 (25-2462) |

Πίνακας 4: Σύνοψη των βέλτιστων εκτιμήσεων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% των παραμέτρων των μοντέλων ΝΤCΡ Lyman-Kutcher-Burman (LKB) και παράλληλου όγκου (PV) για ξηροστομία σε 6-24 μήνες μετά την RT, αντίστοιχα, με βάση το σύστημα βαθμολόγησης CTCAE. Ανατοκρινόμενοι θεωρούνται ασθενείς με επίπεδα αύξησης ≥ 2 από την αρχική τιμή στην κλίμακα CTCAE.

| | LKB | | | Parallel Volume | | | |
|-------------------------------|-----------------------|------------------|---------------|-----------------------|------------------|---------------|----------------------|
| | TD ₅₀ (Gy) | m | n | TD ₅₀ (Gy) | m | k | D ₅₀ (Gy) |
| Contralateral salivary glands | 35.3 (30.0-44.6) | 0.87 (0.67-1.33) | 1.0 (0.7-6.9) | 33.7 (28.6-41.3) | 0.85 (0.66-1.30) | 0.9 (0.1-1.3) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral parotid gland | 26.5 (22.5-32.5) | 0.81 (0.63-1.17) | 1.0 (0.7-6.9) | 25.5 (21.7-31.2) | 0.80 (0.62-1.16) | 0.9 (0.1-1.3) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral SMG | 90.1 (63.1-177.9) | 1.39 (1.08-2.22) | 1.0 (0.1-6.9) | 90.3 (63.2-178.4) | 1.40 (1.08-2.23) | 1.0 (0.1-6.9) | 1000 (0-2462) |
| Contralateral salivary glands | 43.3 (38.4-49.8) | 0.39 (0.33-0.48) | 1.0 (0.7-6.9) | 41.6 (36.9-47.9) | 0.39 (0.33-0.48) | 0.9 (0.1-1.2) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral parotid gland | 34.7 (30.8-39.9) | 0.40 (0.34-0.49) | 1.0 (0.7-6.9) | 33.5 (29.7-38.5) | 0.40 (0.34-0.49) | 0.9 (0.1-1.2) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral SMG | 90.7 (77.0-114.5) | 0.49 (0.42-0.60) | 1.0 (0.1-6.9) | 90.9 (77.2-114.7) | 0.49 (0.42-0.60) | 1.0 (0.1-6.9) | 1000 (0-2462) |
| Contralateral salivary glands | 48.7 (41.4-61.4) | 0.50 (0.42-0.61) | 1.0 (0.7-6.9) | 46.6 (39.6-58.8) | 0.49 (0.42-0.61) | 0.9 (0.1-1.4) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral parotid gland | 38.1 (32.4-48.1) | 0.49 (0.42-0.60) | 1.0 (0.7-6.9) | 36.9 (31.4-46.6) | 0.49 (0.42-0.60) | 0.9 (0.1-1.4) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral SMG | 178.6 (104.9-439.8) | 0.77 (0.65-0.94) | 1.0 (0.1-6.9) | 179.7 (105.6-442.5) | 0.77 (0.65-0.94) | 1.0 (0.1-6.9) | 1000 (0-2462) |
| Contralateral salivary glands | 54.4 (46.2-68.6) | 0.39 (0.33-0.48) | 1.0 (0.7-6.9) | 52.4 (44.6-66.2) | 0.39 (0.33-0.48) | 0.9 (0.1-1.6) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral parotid gland | 41.2 (35.0-50.5) | 0.37 (0.32-0.46) | 1.0 (0.6-6.9) | 40.3 (34.2-49.3) | 0.38 (0.32-0.46) | 0.9 (0.1-1.6) | 1000 (25-2462) |
| Contralateral SMG | 143.5 (100.5-272.7) | 0.53 (0.45-0.64) | 1.0 (0.1-6.9) | 143.2 (100.2-272.1) | 0.53 (0.45-0.65) | 0.9 (0.1-6.2) | 1000 (25-2462) |

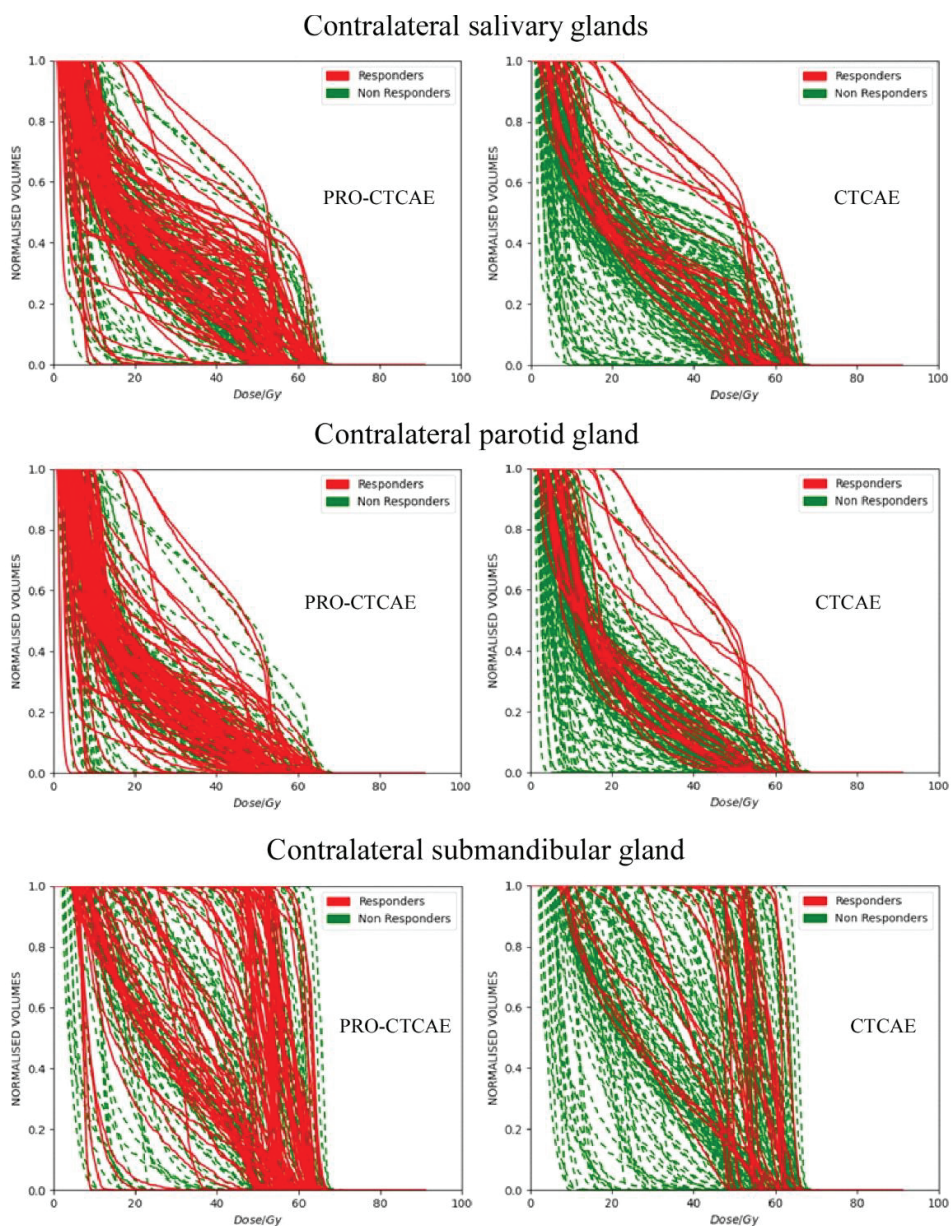
Πίνακας 5: Περιληψη των αποτελεσμάτων από την προσαρμογή των μοντέλων NTCP Lyman-Kutcher-Burman (LKB) και Parallel Volume (PV) στα δεδομένα έμφρασης της ξηροστομίας με βάση το σύστημα βαθμολόγησης PRO-CTCAE. AUC = εμβαδόν κάτω από την καμπύλη. Το προβλεπόμενο ποσοστό απόκρισης είναι ο μέσος όρος των ποσοστών απόκρισης που προβλέπονται από τα μοντέλα. OR = Αναλογία Πιθανοτήτων. Οι τιμές p σχετίζονται με την ανάλυση OR.

| | LKB | | | | Parallel Volume | | | | | | |
|-------------------------------|---------------|----------------|------|---------------|--------------------------|---------|------------------|------|---------------|-------------------------|---------|
| | Obs. rate (%) | Pred. rate (%) | AUC | OR | gEUD _{LKB} (Gy) | p-value | Pred. rate (%) | AUC | OR | gEUD _{PV} (Gy) | p-value |
| | | | | | | | 6 months | | | | |
| Contralateral salivary glands | | 61.3 | 0.58 | 2.0 (1.1-3.5) | 20.3 | 0.02 | 61.2 | 0.58 | 2.0 (1.1-3.5) | 19.8 | 0.02 |
| Contralateral parotid gland | 61.3 | 60.0 | 0.59 | 2.0 (1.1-3.4) | 17.7 | 0.01 | 60.0 | 0.59 | 1.9 (1.1-3.3) | 17.6 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 60.8 | 0.57 | 2.1 (1.1-4.1) | 26.5 | 0.02 | 60.7 | 0.57 | 2.1 (1.1-4.1) | 26.3 | 0.02 |
| | | | | | | | 12 months | | | | |
| Contralateral salivary glands | | 39.2 | 0.59 | 2.0 (1.1-3.5) | 22.2 | 0.02 | 39.2 | 0.59 | 2.0 (1.1-3.5) | 20.0 | 0.02 |
| Contralateral parotid gland | 39.2 | 39.2 | 0.58 | 2.1 (1.1-3.9) | 15.9 | 0.02 | 39.2 | 0.58 | 2.1 (1.1-3.9) | 15.8 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 39.2 | 0.59 | 2.0 (1.1-3.5) | 42.4 | 0.02 | 39.2 | 0.59 | 2.0 (1.1-3.5) | 42.2 | 0.02 |
| | | | | | | | 18 months | | | | |
| Contralateral salivary glands | | 28.6 | 0.62 | 2.2 (1.1-4.3) | 23.6 | 0.02 | 28.6 | 0.62 | 2.2 (1.1-4.3) | 23.4 | 0.02 |
| Contralateral parotid gland | 28.6 | 28.6 | 0.61 | 2.4 (1.1-4.9) | 20.5 | 0.02 | 28.6 | 0.60 | 2.4 (1.1-4.9) | 20.3 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 28.6 | 0.64 | 2.2 (1.1-4.3) | 47.0 | 0.02 | 28.6 | 0.64 | 2.2 (1.1-4.3) | 46.8 | 0.02 |
| | | | | | | | 24 months | | | | |
| Contralateral salivary glands | | 27.0 | 0.64 | 2.3 (1.1-4.6) | 24.7 | 0.02 | 27.1 | 0.64 | 2.3 (1.1-4.6) | 24.4 | 0.02 |
| Contralateral parotid gland | 27.0 | 27.0 | 0.66 | 2.3 (1.1-4.7) | 18.8 | 0.02 | 27.0 | 0.66 | 2.3 (1.1-4.7) | 19.1 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 27.0 | 0.62 | 2.3 (1.1-4.7) | 52.3 | 0.02 | 27.1 | 0.62 | 2.3 (1.1-4.6) | 49.2 | 0.02 |

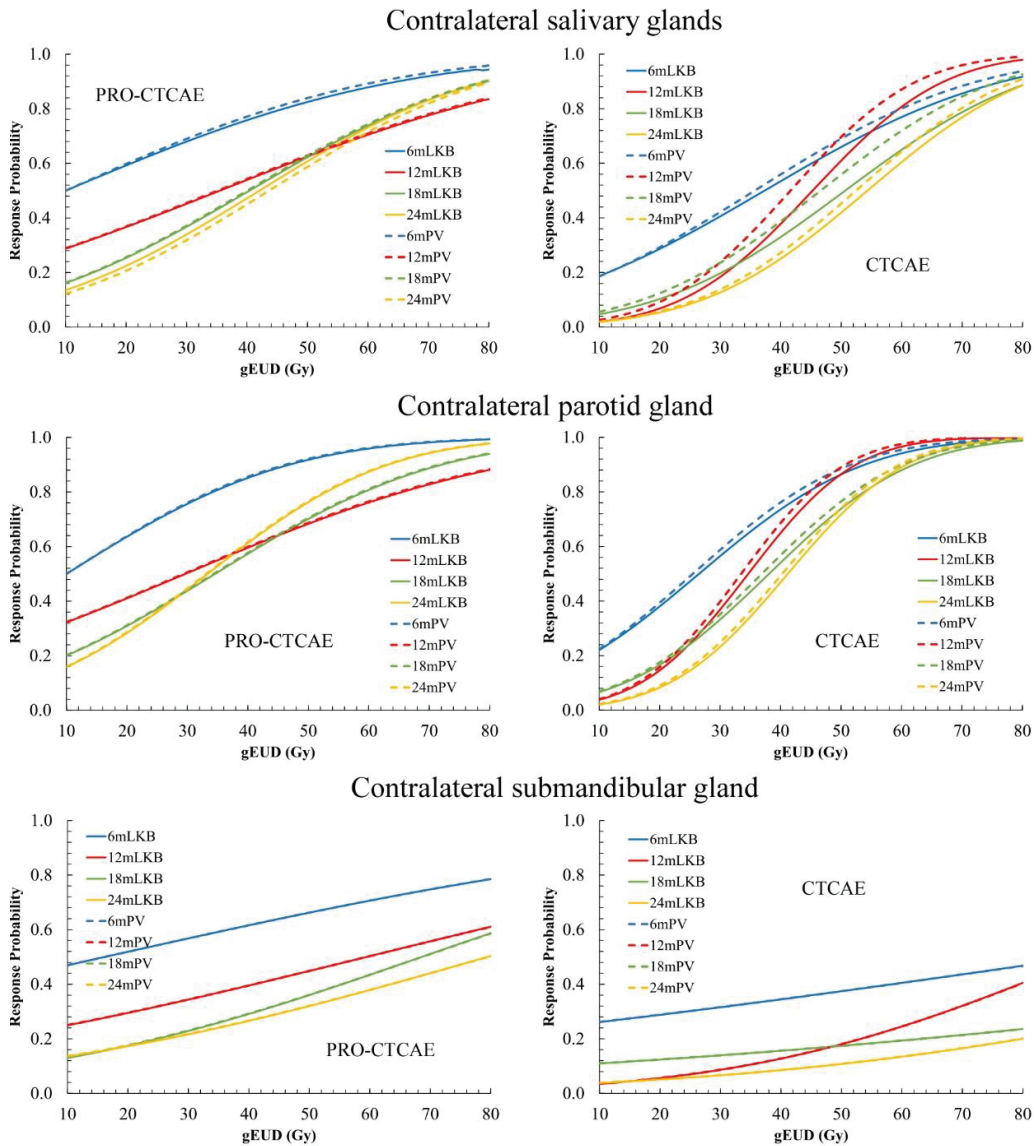
Πίνακας 6: Περιληψη των αποτελεσμάτων από την προσαρμογή των μοντέλων Lyman-Kutcher-Burman (LKB) και Parallel Volume (PV) NTCP στα δεδομένα έκβασης της ξηροστομίας με βάση το σύστημα βαθμολόγησης CTCAE. AUC = εμβαδόν κάτω από την καμπύλη. Το προβλεπόμενο ποσοστό απόκρισης είναι ο μέσος όρος των ποσοστών απόκρισης που προβλέπονται από τα μοντέλα. OR = Αναλογία Πιθανοτήτων. *: Δεν είναι σημαντικό. Οι τιμές p σχετίζονται με την ανάλυση OR.

| | LKB | | | | Parallel Volume | | | | | | |
|-------------------------------|---------------|----------------|------|-----------------|--------------------------|---------|------------------|------|-----------------|-------------------------|---------|
| | Obs. rate (%) | Pred. rate (%) | AUC | OR | gEUD _{LKB} (Gy) | p-value | Pred. rate (%) | AUC | OR | gEUD _{PV} (Gy) | p-value |
| | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | 6 months | | | | |
| Contralateral salivary glands | 34.2 | 34.2 | 0.60 | 2.0 (1.1-3.4) | 24.8 | 0.02 | 34.2 | 0.61 | 1.9 (1.1-3.3) | 23.1 | 0.02 |
| Contralateral parotid gland | | 34.2 | 0.64 | 1.9 (1.1-3.3) | 18.1 | 0.02 | 34.1 | 0.64 | 1.9 (1.1-3.3) | 18.2 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 34.2 | 0.55 | 3.7 (1.2-11.0) | 21.6 | 0.02 | 34.2 | 0.55 | 3.1 (1.1-8.3) | 21.9 | 0.03 |
| | | | | | | | 12 months | | | | |
| Contralateral salivary glands | 13.8 | 13.8 | 0.70 | 2.7 (1.2-6.3) | 24.1 | 0.02 | 13.8 | 0.70 | 2.5 (1.1-5.7) | 23.8 | 0.03 |
| Contralateral parotid gland | | 13.8 | 0.70 | 2.6 (1.2-6.0) | 19.5 | 0.02 | 13.8 | 0.72 | 2.6 (1.1-5.8) | 18.7 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 13.8 | 0.66 | 2.6 (1.1-5.9) | 46.8 | 0.03 | 13.8 | 0.66 | 2.6 (1.1-5.9) | 46.7 | 0.03 |
| | | | | | | | 18 months | | | | |
| Contralateral salivary glands | 15.5 | 15.5 | 0.66 | 2.6 (1.1-5.9) | 24.9 | 0.03 | 15.5 | 0.67 | 2.6 (1.1-5.9) | 23.8 | 0.03 |
| Contralateral parotid gland | | 15.5 | 0.69 | 2.6 (1.1-5.9) | 19.3 | 0.03 | 15.5 | 0.70 | 2.6 (1.1-5.9) | 18.7 | 0.03 |
| Contralateral SMG | | 15.5 | 0.56 | 1.0 (0.4-2.3) * | 38.8 | 1.010 | 15.5 | 0.55 | 1.0 (0.4-2.2) * | 36.8 | 1.04 |
| | | | | | | | 24 months | | | | |
| Contralateral salivary glands | 9.0 | 9.0 | 0.70 | 3.4 (1.1-10.4) | 27.3 | 0.03 | 9.1 | 0.70 | 3.4 (1.1-10.4) | 26.0 | 0.03 |
| Contralateral parotid gland | | 9.0 | 0.80 | 3.6 (1.2-11.1) | 20.1 | 0.02 | 9.1 | 0.75 | 3.9 (1.3-12.0) | 19.5 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 9.0 | 0.63 | 3.4 (1.1-10.4) | 54.9 | 0.03 | 9.0 | 0.63 | 3.4 (1.1-10.4) | 54.9 | 0.03 |

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

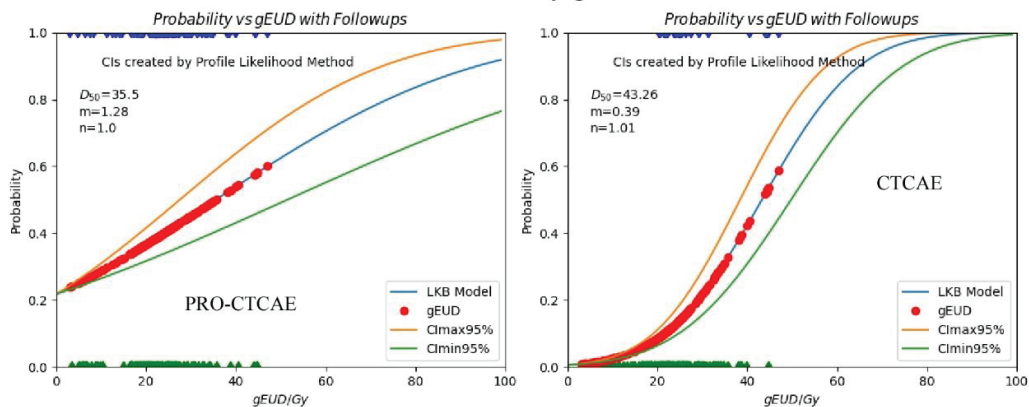


Εικόνα 19: Τα ιστογράμματα δόσης-όγκου (DVHs) των ετερόπλευρων παρωτιδών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων για το ακτινικό σύμπτωμα της ξηροστομίας στους 12 μήνες μετά την RT. Οι συνεχόμενες και διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στους ασθενείς με και χωρίς τοξικότητα. Στο αριστερό και το δεξί πλαίσιο, εμφανίζονται τα αποτελέσματα που βασίζονται στα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα.

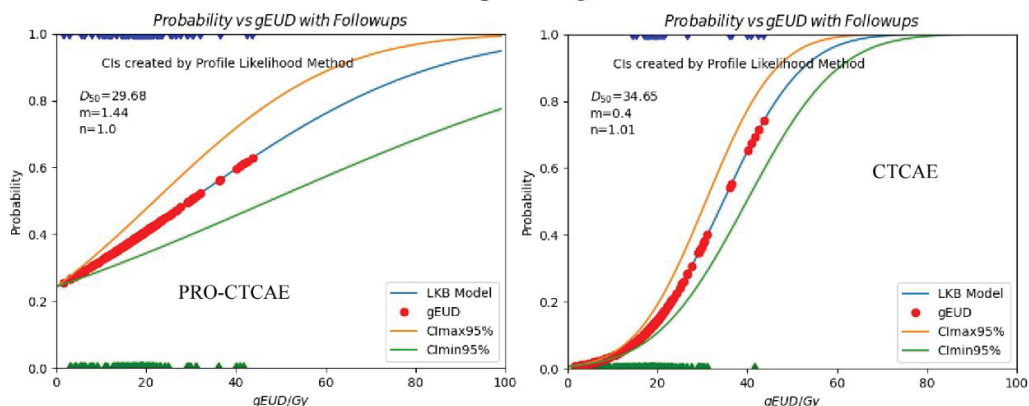


Εικόνα 20: Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης των ετερόπλευρων παρωτιδών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων για το τελικό σημείο ξηροστομίας στους 6-24 μήνες μετά την RT για τα μοντέλα NTCP LKB (συνεχόμενες γραμμές) και παράλληλο όγκου (διακεκομμένες γραμμές). Η μονάδα στον άξονα δόσης είναι η gEUD (gEUD_{LKB} για τα μοντέλα LKB και gEUD_{PV} για τα PV μοντέλα, αντίστοιχα). Στο αριστερό και το δεξί πλαίσιο, εμφανίζονται τα αποτελέσματα που βασίζονται στα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα.

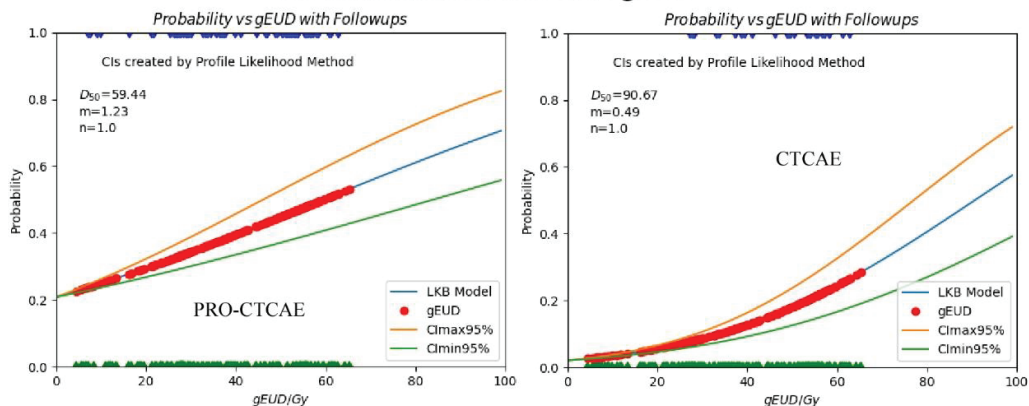
Contralateral salivary glands



Contralateral parotid gland

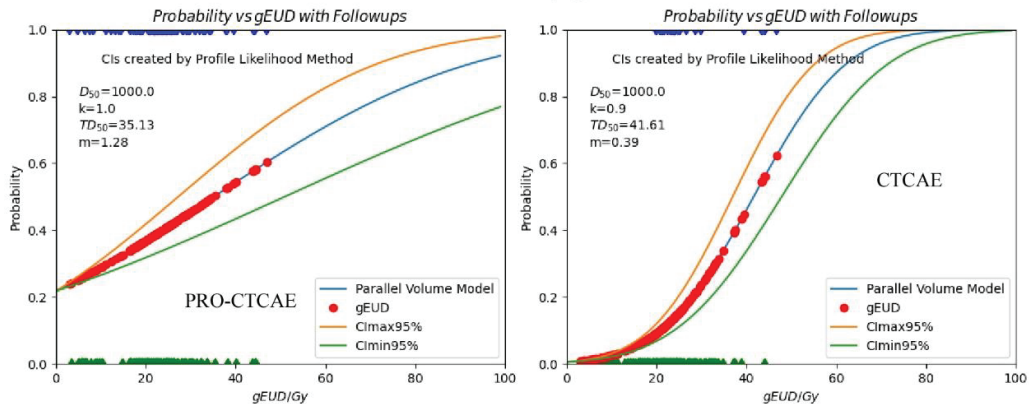


Contralateral submandibular gland

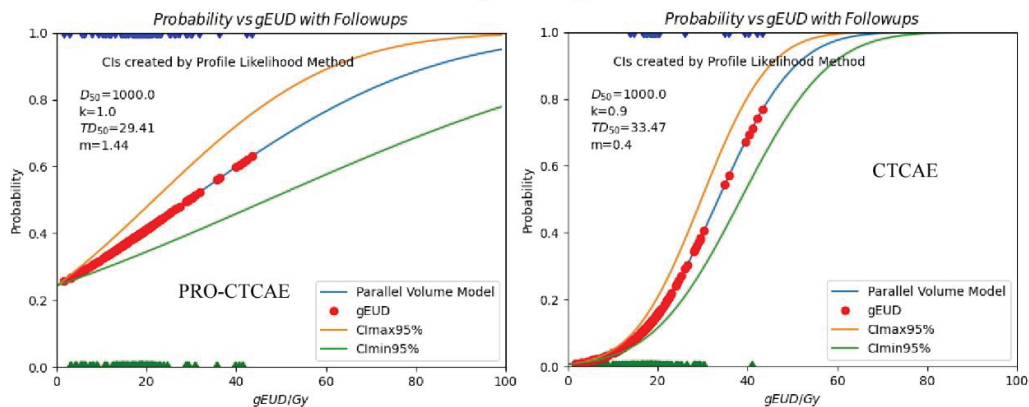


Εικόνα 21: Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης των ετερόπλευρων παρωτιδών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων για το ακτινικό σύμπτωμα της ξηροστομίας στους 12 μήνες μετά την RT για το μοντέλο LKB. Στο αριστερό και το δεξί πλαίσιο, εμφανίζονται τα αποτελέσματα που βασίζονται στα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα. Η μονάδα στον άξονα δόσης είναι η γενικευμένη ισodύναμη ομοιόμορφη δόση (gEUD_{LKB}). Τα δεδομένα των ασθενών με και χωρίς τοξικότητα παρουσιάζονται στον πάνω και κάτω άξονα κάθε διαγράμματος ως μπλε και πράσινο τρίγωνο, αντίστοιχα. Οι κόκκινες κουκκίδες υποδεικνύουν τις πιθανότητες απόκρισης αυτών των ασθενών που προβλέπονται από το μοντέλο.

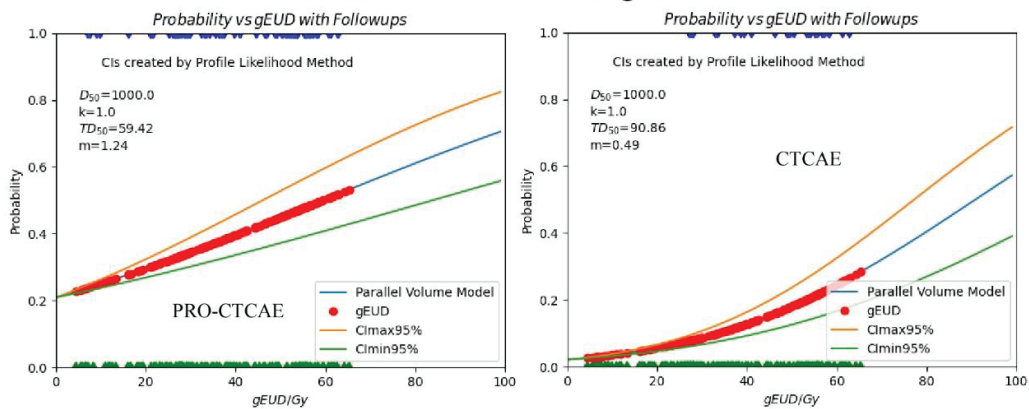
Contralateral salivary glands



Contralateral parotid gland



Contralateral submandibular gland



Εικόνα 22: Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης των ετερόπλευρων παρωτιδών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων για το καταληκτικό σημείο της ξηροστομίας στους 12 μήνες μετά την RT για το μοντέλο παράλληλου όγκου. Στο αριστερό και το δεξί πλαίσιο, εμφανίζονται τα αποτελέσματα που βασίζονται στα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα. Η μονάδα στον άξονα δόσης είναι η γενικευμένη ισοδύναμη ομοίμορφη δόση ($gEUD_{PV}$). Τα δεδομένα των ασθενών με και χωρίς τοξικότητα παρουσιάζονται στον πάνω και κάτω άξονα κάθε διαγράμματος ως μπλε και πράσινο τρίγωνο, αντίστοιχα. Οι κόκκινες κουκκίδες υποδεικνύουν τις πιθανότητες απόκρισης αυτών των ασθενών που προβλέπονται από το μοντέλο.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ

6.1 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το παρόν λογισμικό έχει τη δυνατότητα να προσδιορίζει με ακρίβεια τις σχέσεις δόσης-απόκρισης όγκων και υγιών οργάνων προσαρμόζοντας ραδιοβιολογικά μοντέλα σε σύνολα δεδομένων ασθενών, τα οποία αποτελούνται από μεμονωμένες κατανομές δόσεων και δεδομένα απόκρισης. Επιπλέον, είναι ικανό να πραγματοποιήσει αξιολόγηση ενός πλάνου ακτινοθεραπείας για να προβλέψει με ακρίβεια το κλινικό αποτέλεσμα. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την επαλήθευση της συμβατότητας των ήδη αναφερόμενων ραδιοβιολογικών παραμέτρων με τον τοπικό πληθυσμό ασθενών και τις μεθόδους θεραπείας. Το λογισμικό μπορεί να αξιοποιηθεί από τον αναλυτή μιας μηχανής βελτιστοποίησης σχεδιασμού θεραπείας για την εύρεση της βέλτιστης κατανομής δόσης και διαμόρφωσης δέσμης, η οποία θα έχει τον μέγιστο έλεγχο του όγκου με τις χαμηλότερες πιθανότητες επιπλοκών στους υγιείς ιστούς. Πραγματοποιεί επίσης βελτιστοποίηση του καθορισμούς της δόσης στον καρκινικό όγκο, η οποία μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στην αποτελεσματικότητα του πλάνου θεραπείας.

Συμπερασματικά, αυτό το λογισμικό βοηθάει πολύ στην εξαγωγή των τιμών των παραμέτρων που περιγράφουν τη σχέση δόσης-απόκρισης διαφορετικών μοντέλων για ένα δεδομένο όργανο και κλινικό σύμπτωμα καθώς και στην αξιολόγηση της ποιότητας ενός δεδομένου πλάνου θεραπείας ως προς το αναμενόμενο αποτέλεσμα. Η γλώσσα προγραμματισμού Python έχει εξελιχθεί αποτελώντας την κυρίαρχη γλώσσα προγραμματισμού για υπολογιστικά προβλήματα με γρήγορες υλοποιήσεις. Διαθέτει άδεια PSFL και το λογισμικό είναι εγκατεστημένο σε πολλά λειτουργικά συστήματα που ενσωματώνουν python. Το λογισμικό που παρουσιάζεται είναι ιδανικό για την αποτελεσματική διεξαγωγή μελετών ραδιοβιολογικής μοντελοποίησης και για την εκτέλεση μελετών αξιολόγησης, σύγκρισης και βελτιστοποίησης του σχεδίου θεραπείας για κλινικούς ή ερευνητικούς σκοπούς.

Η μελέτη των συμπτωμάτων ξηροστομίας επιβεβαίωσε προηγούμενα ευρήματα ότι τα μοντέλα NTCP LKB, Parallel Volume και Relative Seriality θα μπορούσαν να ταιριάζουν με τα μεμονωμένα δεδομένα έκβασης του ασθενούς με πολύ παρόμοια ακρίβεια και στατιστική σημασία. Μεταξύ των διαφορετικών τμημάτων των σιελογόνων αδένων, οι ετερόπλευροι παρωτιδικοί και ετερόπλευροι σιελογόνοι αδένες συσχετίστηκαν καλύτερα με την ξηροστομία. Η ανάλυση διαπίστωσε ότι οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου ποικίλλουν ανάλογα με το σύστημα βαθμολόγησης (PRO-CTCAE ή CTCAE) και το χρόνο μετά την RT. Με βάση τις βαθμολογίες PRO-CTCAE, το $D_{\text{mean}} < 22\text{Gy}$, $V_{50} < 10\%$ για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες και το $D_{\text{mean}} < 18\text{Gy}$, $V_{45} < 10\%$ για την ετερόπλευρη παρωτίδα βρέθηκε να μειώνει

σημαντικά κατά 2-3 τον κίνδυνο για ακτινοβολία προκαλούμενη ξηροστομία που παρατηρείται στους 6-24 μήνες μετά την RT, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες τιμές για τις βαθμολογίες CTCAE ήταν $D_{mean} < 25\text{Gy}$, $V_{10} < 80\%$ για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες, $D_{mean} < 20\text{Gy}$, $V_{10} < 65\%$ για την ετερόπλευρη παρωτίδα, αντίστοιχα. Επίσης, με βάση τις βαθμολογίες PRO-CTCAE, gEUD < 22 Gy στους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες και <18 Gy στην ετερόπλευρη παρωτίδα βρέθηκε ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο για ξηροστομία που προκαλείται από ακτινοβολία που παρατηρείται στους 6-24 μήνες μετά την RT από 2,0-2,3 φορές.

6.2 ΘΕΜΑΤΑ ΓΙΑ ΠΕΡΑΙΤΕΡΩ ΕΡΕΥΝΑ

6.2.1 Μέρος Υπολογισμού Σχέσεων Δόσης Απόκρισης

Τα ραδιοβιολογικά μοντέλα μπορούν να ταιριάζουν σε σύνολα δεδομένων ασθενών που αποτελούνται από μεμονωμένα δεδομένα δόσης και απόκρισης. Οι ελεύθερες μεταβλητές αυτών των μοντέλων περιγράφουν τις σχέσεις δόσης-απόκρισης του οργάνου για ένα συγκεκριμένο κλινικό σύμπτωμα. Οι υπολογισμένες σχέσεις δόσης-απόκρισης απεικονίζουν την πιθανότητα απόκρισης ιστού σε σχέση με μια δεδομένη δόση ακτινοθεραπείας. Κανονικά, οι καθορισμένες τιμές παραμέτρων συνοδεύονται από ένα διάστημα εμπιστοσύνης, το οποίο εξαρτάται τόσο από τα κλινικά δεδομένα όσο και από το ραδιοβιολογικό μοντέλο. Είναι πολύ σημαντικό τα δεδομένα που λαμβάνονται από το κλινικό αποτέλεσμα να είναι αρκετά ακριβή για την επεξεργασία και τον υπολογισμό των σχέσεων απόκρισης δόσης. Τα δεδομένα παρακολούθησης απόκρισης ασθενών υπόκεινται σε διαφορετικές πηγές αβεβαιότητας που σχετίζονται με την ραδιοευαισθησία (π.χ. παραλλαγές μεταξύ ασθενών και εντός ασθενών).

Εκτός από τις αβεβαιότητες που σχετίζονται με τα δεδομένα έκβασης του ασθενούς, οι δοσιμετρικές πληροφορίες που χρησιμοποιούνται στη ραδιοβιολογική μοντελοποίηση υπόκεινται επίσης σε αβεβαιότητες, όπως οι πληροφορίες απεικόνισης, η ανάλυση των εικόνων και η ακρίβεια της χορήγησης δόσης. Για τους φυσιολογικούς ιστούς, είναι σημαντικό να προσδιορίζεται ο τρόπος με τον οποίο ορίζεται το όργανο καθώς και το κλινικό τελικό σημείο (π.χ. σύμπτωμα, τοξικότητα που προκαλείται από ακτινοβολία ή έλεγχος). Σε πολλές περιπτώσεις, η διατήρηση των χωρικών πληροφοριών έχει αποδειχθεί σημαντική στη μοντελοποίηση απόκρισης ιστού. Από την άλλη πλευρά, για τους όγκους, η έλλειψη σημαντικών πληροφοριών όπως η πυκνότητα των καρκινικών κυττάρων και ο ακριβής εντοπισμός των υποξικών περιοχών στον όγκο μπορεί να έχει σημαντικό αντίκτυπο στον προσδιορισμό των σχέσεων δόσης-απόκρισης.

6.2.2 Επικύρωση των αναφερόμενων σχέσεων δόσης-απόκρισης

Η εγκυρότητα των παραγόμενων σχέσεων δόσης-απόκρισης μπορεί να εξεταστεί με την εφαρμογή τους σε άλλη ανεξάρτητη ομάδα ασθενών. Με αυτόν τον τρόπο, οι παράμετροι του μοντέλου που προσδιορίζονται για ένα συγκεκριμένο μοντέλο TCP ή NTCP μπορούν να απεικονίσουν την ικανότητά τους να προβλέπουν το μοτίβο των παρατηρούμενων αποκρίσεων. Στις Εικόνες 14 και A1 παρουσιάζεται μια στατιστική επαλήθευση των εκτιμώμενων σχέσεων δόσης-απόκρισης. Αποδεικνύεται ότι οι προβλεπόμενες επιπλοκές είναι πολύ κοντά στα αποτελέσματα της παρακολούθησης. Η αξιολόγηση της κλινικής συνάφειας των παραγόμενων αποτελεσμάτων πραγματοποιείται με τη δοκιμή αναλογίας πιθανότητας, την κανονική κατανομή σφάλματος και την τιμή AUC των καμπυλών ROC. Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης αναφέρονται συνήθως σε συλλογές δεδομένων που αποτελούνται από ασθενείς με παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά.

6.2.3 Μέρος Αξιολόγησης Πλάνου Ακτινοθεραπείας

Το μέρος αξιολόγησης του πλάνου ακτινοθεραπείας εξετάζει τη σχέση μεταξύ της χορηγούμενης θεραπείας και της αναμενόμενης απόκρισης ενσωματώνοντας στην ανάλυση τις πληροφορίες των σχέσεων απόκρισης δόσης των εμπλεκόμενων καρκινικών όγκων και των φυσιολογικών ιστών. Μια δυσκολία στην παρουσίαση της ραδιοβιολογικής αξιολόγησης διαφόρων σχεδίων θεραπείας στη ίδια αναπαράσταση είναι η χρήση μιας κοινής καθορισμένης δόσης στον καρκινικό όγκο. Η χρήση της μέσης δόσης όγκου δεν ικανοποιεί αυτή την ανάγκη επειδή διαφορετικές κατανομές δόσεων με την ίδια μέση δόση μπορεί να οδηγήσουν σε διαφορετικές πιθανότητες απόκρισης. Η ποσότητα που παρέχει μια τέτοια βάση είναι η \bar{D} , η οποία έχει μια μονότονη σχέση με την πιθανότητα απόκρισης. Οποιοδήποτε ραδιοβιολογικό μοντέλο μπορεί να χρησιμοποιήσει την έννοια της βιολογικά αποτελεσματικής ομοιόμορφης δόσης που εφαρμόζεται ως μονάδα άξονα δόσης στα διαγράμματα απόκρισης δόσης (Εικόνα 17).

Τα σχέδια θεραπείας πρέπει να αξιολογηθούν ραδιοβιολογικά επειδή διάφοροι όγκοι και OAR έχουν διαφορετικά ραδιοβιολογικά χαρακτηριστικά που επηρεάζουν την απόκρισή τους στη δόση. Η εφαρμογή των βιολογικών αντικειμενικών συναρτήσεων μπορεί να ενισχύσει την αποτελεσματικότητα των σχεδίων, καθώς μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να ρυθμίσουν με ακρίβεια το σχήμα της κατανομής της δόσης. Ωστόσο, το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό με την καλή προσαρμογή των μοντέλων και εκείνων των σχέσεων δόσης-απόκρισης που χρησιμοποιούνται.

Το μέρος της αξιολόγησης των σχεδίων ραδιοβιολογικής θεραπείας εκτιμά τις πιθανότητες ελέγχου του όγκου και επιπλοκών φυσιολογικού ιστού καθώς και τις συνολικές πιθανότητες

οφέλους (P_B), τραυματισμού (P_I) και ελέγχου όγκου χωρίς επιπλοκές (P_+) από την κατανομή της δόσης του σχεδίου λαμβάνοντας υπόψη τις σχέσεις δόσης-απόκρισης των εμπλεκόμενων όγκων και των OAR. Τα τελευταία χρόνια, η καλή σχέση δόσης-απόκρισης που προκύπτει έχει βελτιωθεί για πολλούς όγκους και τους περισσότερους φυσιολογικούς ιστούς. Ως εκ τούτου, τα νέα δεδομένα θα επιτρέψουν την ακριβέστερη αξιολόγηση των προγραμματισμένων και παρεχόμενων σχημάτων ακτινοθεραπείας.

6.2.4 Τεχνικά Χαρακτηριστικά του Λογισμικού

Το λογισμικό εκτελείται εύκολα σε οποιονδήποτε προσωπικό υπολογιστή με εγκατεστημένα μόνο πακέτα γλωσσών προγραμματισμού Python, αυξάνοντας έτσι την ευελιξία του. Ειδικά, η συνάρτηση βελτιστοποίησης SLSQP της Python αυξάνει δραματικά την ταχύτητα των υπολογισμών του στοιχείου Παραγωγή Σχέσεων Δόσης-Απόκρισης. Σε αυτό το μέρος, απαιτείται μια μικρή προσπάθεια από τον χρήστη για τη δημιουργία του αρχείου εισόδου των απαντήσεων των ασθενών που θα χρησιμοποιήσει το λογισμικό κατά την εκτέλεση. Η δυνατότητα σύγκρισης του σχεδίου θεραπείας του λογισμικού είναι πλήρως αυτόνομη και απλή. Χρειάζεται απλώς μια μικρή προσπάθεια από τον χρήστη για να αντιστοιχίσει τα ονόματα των οργάνων από το αρχείο DVH με αυτά από τη βάση δεδομένων παραμέτρων μοντέλου. Αυτή η ενότητα μπορεί να βοηθήσει το ιατρικό προσωπικό να λάβει γρήγορες αποφάσεις με βάση παραμέτρους που λαμβάνονται είτε από τη βιβλιογραφία είτε από προηγούμενες εσωτερικές αναλύσεις. Ένα άλλο χαρακτηριστικό του λογισμικού είναι η χρησιμότητά του ως εργαλείο έρευνας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ερευνητές για να αξιολογήσουν τα δεδομένα TCP και NTCP εκ των υστέρων και να τροποποιήσουν τα ραδιοβιολογικά μοντέλα ανάλογα με βάση συγκεκριμένες κλινικές περιπτώσεις.

Η λειτουργικότητα του λογισμικού καλύπτει πλήρως τις απαιτήσεις για τις οποίες σχεδιάστηκε και είναι απλό στη χρήση του. Απευθύνεται ειδικά σε ακτινοθεραπευτές και μπορεί να εμπλουτιστεί με περαιτέρω μοντέλα προσομοίωσης πιθανότητας απόκρισης ιστών σε ακτινοβολία εκτός των τριών υλοποιηθέντων μοντέλων RS, LKB και Parallel Volume που κρίνονται ήδη επαρκή. Η φιλικότητα της χρήσης του Μέρους της Αξιολόγησης του Πλάνου Θεραπείας του λογισμικού είναι μεγάλη για έναν βασικό χρήστη-ακτινοθεραπευτή και μία απλή επίδειξη είναι επαρκής. Το Μέρος Υπολογισμού Σχέσεων Δόσης Απόκρισης παρουσιάζει μία πιο αυξημένη πολυπλοκότητα και εξοικείωση από τον χρήστη καθώς τα δεδομένα των ασθενών (Dose Volume Histograms) πρέπει πρώτα να κανονικοποιηθούν (normalized) και αυτό γιατί τα διάφορα όργανα έχουν διαφορετικούς όγκους σε κάθε ασθενή και η επιμέρους τιμή της δόσης που

λαμβάνουν είναι διαφορετική στον καθένα. Επίσης, η εφαρμογή μπορεί να προσπελαστεί και από άλλα λογισμικά συστήματα (είτε σαν Python script είτε σαν απλό εκτελέσιμο αρχείο) αλλά και να προσπελαστούν οι τιμές που υπολογίζει αφού αυτές εξάγονται σε απλά αρχεία (τύπου .txt), αυξάνοντας έτσι τη διαλειτουργικότητά της. Οι απαιτήσεις της σε επεξεργαστική ισχύ είναι μικρές και μπορεί να εκτελεστεί από απλό υπολογιστή γραφείου αλλά και τυπικό φορητό υπολογιστή χωρίς την απαίτηση πρόσβασης στη διαδίκτυο. Το λογισμικό είναι αρκετά σταθερό (robust) και δεν παρουσιάζει σφάλματα και καταρρεύσεις εφόσον τροφοδοτηθεί με τα καταλλήλως κανονικοποιημένα δεδομένα. Στο σημείο αυτό κρίνεται αναγκαία η ύπαρξη ενός εγχειριδίου κανονικοποίησης των δεδομένων των ασθενών. Η εφαρμογή προορίζεται για χρήση από ακτινοθεραπευτές οι οποίοι έχουν ήδη πρόσβαση σε προσωπικά δεδομένα θεραπείας ασθενών και δεσμεύονται από το ιατρικό απόρρητο, γι' αυτό και δεν χρησιμοποιήθηκαν τεχνικές κρυπτογράφησης.

6.2.5 Μελέτη Δεδομένων Συμπτωμάτων Ξηροστομίας

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι τα ποσοστά της ξηροστομίας που σημείωσε ο ασθενής (PRO-CTCAE) ήταν δύο έως τρεις φορές μεγαλύτερα από αυτά της ξηροστομίας που βαθμολογήθηκε από τον γιατρό (CTCAE) στους διαφορετικούς χρόνους παρακολούθησης (61,3%-27,0% έναντι 34,2%- 9,0% μεταξύ 6-24 μηνών μετά την RT). Λόγω αυτής της διαφοράς, οι μετρήσεις δόσης-όγκου (V_x) που σχετίζονται με ένα δεδομένο ποσοστό τοξικότητας είναι σημαντικά μικρότερες (π.χ. V_{10}) όταν προέρχονται από βαθμολογίες γιατρού σε σύγκριση με τις βαθμολογίες ασθενών (V_{35} - V_{50}).

Με βάση τις βαθμολογίες PRO-CTCAE, οι μετρήσεις V_x που είχαν ως αποτέλεσμα τις υψηλότερες τιμές AUC στους διαφορετικούς χρόνους παρακολούθησης (6-24 μήνες μετά την RT) ήταν V_{50} , V_{45} και V_{35} για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες, την ετερόπλευρη παρωτίδα και το ετερόπλευρο SMG, αντίστοιχα (Πίνακας 2). Οι αντίστοιχες τιμές κατωφλίου που βρέθηκαν για τη μέση δόση και αυτές οι μετρήσεις V_x χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Odds Ratio ήταν $D_{\text{mean}} < 22\text{Gy}$, $V_{50} < 10\%$ για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες, $D_{\text{mean}} < 18\text{Gy}$, $V_{45} < 10\%$ για την ετερόπλευρη παρωτίδα και $D_{\text{mean}} < 40\text{Gy}$, $V_{35} < 60\%$ για το ετερόπλευρο SMG, αντίστοιχα. Ομοίως, με βάση τις βαθμολογίες CTCAE, οι μετρήσεις που βρέθηκαν να είναι οι ισχυρότεροι παράγοντες διάκρισης για την πλειονότητα των χρόνων παρακολούθησης ήταν V_{10} για τους ετερόπλευρους παρωτιδικούς και ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες και V_{45} για τον ετερόπλευρο SMG. Στην περίπτωση αυτή, οι αντίστοιχες τιμές κατωφλίου που βρέθηκαν ήταν $D_{\text{mean}} < 25\text{Gy}$, $V_{10} < 80\%$ για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες, $D_{\text{mean}} < 20\text{Gy}$, $V_{10} < 65\%$ για την ετερόπλευρη παρωτίδα και $D_{\text{mean}} < 55\text{Gy}$, $V_{45} < 95\%$ για τους ετερόπλευρους SMG, αντίστοιχα. Τα

παραπάνω όρια δόσης θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως περιορισμοί δόσης κατά τον σχεδιασμό της θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου για ξηροστομία.

Στη βιβλιογραφία, έχουν υπάρξει διάφοροι τρόποι συσχέτισης της κατανομής της δόσης ή των DVH των δεδομένων οργάνων με το αποτέλεσμα της θεραπείας. Σε αυτή τη μελέτη, ακολουθήθηκε η προσέγγιση της εξαγωγής διαφορετικών μετρήσεων δόσης όπως η μέση δόση ή το V_x και η συσχέτισή τους με την ξηροστομία. Μια άλλη προσέγγιση θα ήταν η χρήση μιας ανάλυσης κύριας συνιστώσας των δεδομένων DVH και όχι απευθείας των μετρήσεων δόσης DVH. Η ανάλυση βασικών συνιστωσών (PCA Principal Component Analysis) είναι μια πολυμεταβλητή στατιστική τεχνική που χρησιμοποιεί γραμμικό μετασχηματισμό για να μετατρέψει έναν αριθμό σχετικών μεταβλητών σε ένα μικρότερο σύνολο ασύνδετων μεταβλητών. [54].

Τα τρία εξετασθέντα μοντέλα NTCP (LKB, PV και RS) προσάρμοσαν τα κλινικά δεδομένα με παρόμοια ακρίβεια όπως υποδεικνύεται από τα αποτελέσματα της καλής προσαρμογής. Οι Πίνακες 5 και 6 (ή B-3 και B-4 του 2^{ου} Παραρτήματος για το μοντέλο RS) δείχνουν ότι για τις βαθμολογίες PRO-CTCAE, το ποσοστό επίπτωσης της ξηροστομίας πέφτει μεταξύ 6 και 18 μηνών (61,3% έως 28,6%) και παραμένει σταθερό στη συνέχεια. Ωστόσο, για τις βαθμολογίες CTCAE, το ποσοστό ξηροστομίας μειώνεται μεταξύ 6 και 12 μηνών (34,2% έως 13,8%) και παραμένει περίπου το ίδιο στη συνέχεια. Αυτές οι αλλαγές αντικατοπτρίζονται κυρίως στις τιμές TD_{50} των τριών μοντέλων NTCP, οι οποίες αυξάνονται με παρόμοιο αλλά αντίστροφο μοτίβο (κυρίως μεταξύ 6 και 12 μηνών και στα δύο συστήματα βαθμολόγησης). Οι τιμές του n για τα LKB, D_{50} και k για τα PV και s για τα μοντέλα RS, αντίστοιχα, υποδεικνύουν ένα ισχυρό φαινόμενο όγκου (παράλληλες οργανώσεις λειτουργικών υπομονάδων), το οποίο συμφωνεί με προηγούμενες δημοσιεύσεις [47,48,55,56]. Η διαφορά στα ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ 6- και 12 μηνών μετά την RT έχει επίσης αναφερθεί από άλλες μελέτες, όπως μια που περιελάμβανε 153 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή (βαθμού 2+) ποσοστά επικράτησης ξηροστομίας 20% και 15% στις 6 και 12 μήνες, αντίστοιχα [57].

Οι πίνακες 5 και 6 δείχνουν ότι οι βαθμολογίες με βάση της απαντήσεις των ασθενών (PRO-CTCAE) δίνουν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ξηροστομίας από αυτές που βασίζονται σε ιατρό (CTCAE), γεγονός που οδηγεί σε υψηλότερες τιμές TD_{50} για τις μεταγενέστερες βαθμολογίες. Μια άλλη σημαντική διαφορά είναι οι πολύ υψηλότερες διαβαθμίσεις των καμπυλών δόσης-απόκρισης των βαθμολογιών CTCAE καθώς εκφράζονται από τις τιμές m και γ των μοντέλων (LKB, PV) και RS, αντίστοιχα. Όσον αφορά τις βαθμολογίες PRO-CTCAE, φαίνεται ότι οι τιμές

AUC είναι παρόμοιες μεταξύ των διαφορετικών οργάνων και των χρόνων παρακολούθησης. Για τις βαθμολογίες CTCAE, οι τιμές AUC είναι πολύ υψηλότερες ειδικά για 12-24 μήνες. Επίσης, οι τιμές AUC είναι υψηλότερες για τους ετερόπλευρους παρωτιδικούς και ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες σε όλους τους χρόνους καταγραφής των αποκρίσεων.

Όσον αφορά την ανάλυση Odds Ratio, όλα τα OR και οι αντίστοιχες τιμές κατωφλίου gEUD (ή \bar{D}) που εμφανίζονται στους Πίνακες 5 και 6 (ή B-3 και B-4 του 2^{ου} Παραρτήματος για το μοντέλο RS) είναι στατιστικά σημαντικά για τους ετερόπλευρους παρωτιδικούς και ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες σε όλους τους χρόνους παρακολούθησης (όπως υποδεικνύεται από τις αντίστοιχες τιμές p). Επιπλέον, η καλή προσαρμογή, όπως εκτιμήθηκε από τη δοκιμή αναλογίας πιθανότητας, έδειξε ότι σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις οι τιμές p ήταν στατιστικά σημαντικές, υποδεικνύοντας ότι μπορούμε να απορρίψουμε τη μηδενική υπόθεση και να συμπεράνουμε ότι τα ποσοστά ξηροστομίας αυξάνονται όσο το NTCP αυξάνει. Πιο συγκεκριμένα, για τις βαθμολογίες PRO-CTCAE, οι τιμές p για 6-24 μήνες μετά την RT ήταν 0,008-0,04 για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες, 0,005-0,02 (εξαιρέση τους 12 μήνες, p-value = 0,06) για τους ετερόπλευρους παρωτίδα και 0,005-0,02 (εξαιρούνται οι 6 μήνες, τιμές p = 0,07) για το ετερόπλευρο SMG. Ομοίως, για τις βαθμολογίες CTCAE, οι τιμές p για 6-24 μήνες μετά την RT ήταν <0,001-0,005 για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες, <0,001 για την ετερόπλευρη παρωτίδα και 0,15-0,33 (με εξαιρέση τους 12 μήνες, τιμές p = 0,004) για το ετερόπλευρο SMG.

Όσον αφορά τον ετερόπλευρο παρωτιδικό αδένα, οι τιμές παραμέτρων για το μοντέλο LKB για 6 και 12 μήνες με βάση τις βαθμολογίες CTCAE είναι συνεπείς με άλλες μελέτες στη βιβλιογραφία, οι οποίες έχουν επίσης προκύψει σχετικές σχέσεις δόσης-απόκρισης ($TD_{50} = 31,4-40,0$ Gy και $m = 0,33-0,53$ στους 6 μήνες και $TD_{50} = 28,4-46,0$ Gy και $m = 0,18-0,45$ στους 12 μήνες, αντίστοιχα) [47,48,55,56,58,59]. Ωστόσο, δεν μπορούσαμε να εντοπίσουμε καμία μελέτη που να εξάγει και να μοντελοποιεί σχέσεις δόσης-απόκρισης για τους ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες ή τον ετερόπλευρο υπογνάθιο αδένα. Επίσης, οι παραγόμενες τιμές για τα μοντέλα LKB, PV και RS που βασίζονται στις βαθμολογίες PRO-CTCAE διαφέρουν σημαντικά από αυτές που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για τις βαθμολογίες CTCAE. Στην τρέχουσα μελέτη, αυτό φαίνεται να προέρχεται από το γεγονός ότι οι ασθενείς αναφέρουν συμπτώματα χαμηλού βαθμού σε πολύ υψηλότερο ποσοστό.

Στη βιβλιογραφία, υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που μοντελοποιούν δεδομένα δόσης-απόκρισης ξηροστομίας από θεραπείες καρκίνου κεφαλής και τραχήλου. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτών των μελετών δεν είναι πάντα συγκρίσιμα επειδή χρησιμοποιούν διαφορετικά κριτήρια βαθμολόγησης για τον ορισμό της ξηροστομίας ή χρησιμοποιούν διαφορετικούς

βαθμούς ξηροστομίας. Για παράδειγμα, μια πρόσφατη μελέτη που εξέτασε τριάντα έναν ασθενείς ανέφερε τιμές παραμέτρων $TD_{50} = 43,6$ Gy και $m = 0,18$ με βάση τα δεδομένα απόκρισης ποιότητας ζωής (QoL) από αυτοαναφερόμενα ερωτηματολόγια [46]. Αυτές οι τιμές διαφέρουν σημαντικά από τα αποτελέσματα PRO-CTCAE της παρούσας μελέτης. Ωστόσο, το τελικό σημείο που χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη ήταν η συχνότητα εμφάνισης ξηροστομίας βαθμού 3+, ενώ στην παρούσα μελέτη είναι μια αύξηση ≥ 2 βαθμών από την αρχική τιμή. Μια άλλη διαφορά είναι ότι τα ιστογράμματα όγκου δόσης της ακτινοβολημένης παρωτίδας χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση αντί των ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη.

Μια άλλη μελέτη, η οποία είναι σύμφωνη με τα ευρήματά μας, επιβεβαιώνει ότι ο αποκλεισμός του ετερόπλευρου λαιμού από την εκλεκτική ακτινοβολία θα μπορούσε να μειώσει την τοξικότητα που σχετίζεται με την ακτινοβολία και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής. Σε αυτή τη μελέτη, σαράντα ασθενείς με πλευρικό HNSCC υποβλήθηκαν σε χαρτογράφηση λεμφικής παροχέτευσης. Οι μέσες μειώσεις της δόσης στον ετερόπλευρο παρωτίδα και στον ετερόπλευρο υπογνάθιο αδένα ήταν 19,2 και 27,3, αντίστοιχα. Οι αντίστοιχες διάμεσες μειώσεις του NTCP για την ξηροστομία και την ετερόπλευρη παρωτιδική λειτουργία ήταν 20% και 14% αντίστοιχα [60].

Μια πρόσφατη μελέτη διερεύνησε τη σχέση της δόσης με τη στοματική κοιλότητα (Oral Cavity, OC) με την όψιμη ξηροστομία [52]. Πιο συγκεκριμένα, η μέση δόση στο OC βρέθηκε να σχετίζεται με συμπτώματα ξηροστομίας στους 6 μήνες μετά την RT. Ωστόσο, ο ορισμός της ξηροστομίας σε αυτό το άρθρο (όχι/ήπια έναντι μέτριας έναντι σοβαρών/πολύ σοβαρών συμπτωμάτων) είναι διαφορετικός από αυτόν που χρησιμοποιείται εδώ. Επιπλέον, αν και η τιμή OR ήταν στατιστικά σημαντική μόνο στους 6 μήνες μετά την RT, η σχετική αύξηση κινδύνου στη ξηροστομία ήταν μικρή (6,4%). Στην παρούσα μελέτη, δεν υπήρχε πρόσβαση στα δοσιμετρικά δεδομένα του OC για να πραγματοποιηθεί μια τέτοια ανάλυση.

Για να εξεταστεί ο αντίκτυπος των ελλειπόντων δεδομένων παρακολούθησης, πραγματοποιήθηκε μια δευτερεύουσα ανάλυση που περιελάμβανε μόνο τους ασθενείς με καταγραφές σε κάθε έναν από τους χρόνους καταγραφής μετά την RT που εξετάστηκαν. 133 ασθενείς είχαν καταγραφές παρακολούθησης και στους τέσσερις χρόνους παρακολούθησης που εξετάστηκαν. Οι τιμές των παραμέτρων του μοντέλου LKB προσδιορίστηκαν για τους ετερόπλευρους παρωτιδικούς, ετερόπλευρους SMG και ετερόπλευρους σιελογόνους αδένες με βάση το σύστημα βαθμολόγησης PRO-CTCAE για τους τέσσερις χρόνους παρακολούθησης και

τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα Β-5 του 2^{ου} Παραρτήματος. Εκεί φαίνεται ότι αυτές οι τιμές παραμέτρων είναι παρόμοιες με αυτές που παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Τέλος, είναι γνωστό ότι όλα τα υπάρχοντα μοντέλα NTCP έχουν εγγενείς περιορισμούς όπως η παραμετροποίηση της επίδρασης όγκου. Οι τρέχουσες κλινικές πληροφορίες δεν παρέχουν την πραγματική χωρική κατανομή των λειτουργικών υπομονάδων των οργάνων, η οποία έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε καλύτερη συσχέτιση μεταξύ δόσης και έκβασης [61,62]. Επίσης, υπάρχουν μελέτες που υποδεικνύουν ότι ο πόρος στην παρωτίδα είναι υπεύθυνος για την εκδήλωση ξηροστομίας και θα πρέπει να ληφθούν δεδομένα δόσης-απόκρισης για αυτή τη δομή. Ωστόσο, ο πόρος δεν μπορεί να φανεί στις συμβατικές αξονικές τομογραφίες και μαγνητικές τομογραφίες σχεδιασμού, αλλά μόνο σε ειδικές τεχνικές απεικόνισης όπως η σιαλογραφία MRI (Μαγνητική Τομογραφία)[63]. Σε μια τέτοια περίπτωση, η υπόθεση ότι η δόση σε ολόκληρο τον αδένα είναι υπεύθυνη για την ξηροστομία μπορεί να είναι μια άλλη πηγή αβεβαιότητας στη μοντελοποίηση NTCP.

ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- [1] International Atomic Energy Agency, Radiation Therapy Principles, Chapter 2, Retrieved from https://humanhealth.iaea.org/HHW/MedicalPhysics/e-learning/Radiation_Oncology_Handbook_slides/
- [2] Mavroidis P; Kappas C; Lind B.K. A computer program for evaluating the probability of complication-free tumor control incorporated in a commercial treatment planning system. *JBUON* 3:257-64; 1997.
- [3] Sanchez-Nieto B; Nahum AE. BIOPLAN: software for the biological evaluation of. Radiotherapy treatment plans. *Med Dosim* 25(2):71-6; 2000.
- [4] Gay HA; Niemierko A. A free program for calculating EUD-based NTCP and TCP in external beam radiotherapy. *Phys Med* 23(3-4):115-25; 2007.
- [5] Mavroidis P; Tzikas A; Papanikolaou N; et al. Toolkit for determination of dose-response relations, validation of radiobiological parameters and treatment plan optimization based on radiobiological measures. *Technol Cancer Res Treat* 9(5):523-37; 2010.
- [6] Su FC; Mavroidis P; Shi C; et al. A graphic user interface toolkit for specification, report and comparison of dose-response relations and treatment plans using the biologically effective uniform dose. *Comput Methods Programs Biomed* 100(1):69-78; 2010.
- [7] Zhao B; Joiner MC; Orton CG; et al. "SABER": A new software tool for radiotherapy treatment plan evaluation. *Med Phys* 37(11):5586-92; 2010.
- [8] Uzan J; Nahum AE. Radiobiologically guided optimisation of the prescription dose and fractionation scheme in radiotherapy using BioSuite. *Br J Radiol* 85(1017):1279-86; 2012.
- [9] Voyant C; Julian D; Roustit R; et al. Biological effects and equivalent doses in radiotherapy: A software solution. *Rep Pract Oncol Radiother* 19(1):47-55; 2013.
- [10] Matula P; Koncik J. BioGrayPlus, Modeling and predicting of radiobiological effect in RT. Kosice; 2015.
- [11] Mavroidis P; Price A; Fried D; et al. Dose-volume toxicity modeling for de-intensified chemo-radiation therapy for HPV-positive oropharynx cancer. *Radiother Oncol* 124:240-7; 2017.
- [12] Mavroidis P; Laurell G; Kraepelien T; et al. Determination and clinical verification of dose-response parameters for esophageal stricture from head and neck radiotherapy. *Acta Oncol* 42:865-81; 2003.
- [13] Alevronta E; Lind H; al-Abany M; et al. Dose-response relationships for an atomized symptom of fecal incontinence after gynecological radiotherapy. *Acta Oncol* 52:719-26; 2013.
- [14] Seppenwoolde Y; Lebesque J; Jaeger K; et al. Comparing different NTCP models that predict the incidence of radiation pneumonitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:724-35; 2003.
- [15] Mavroidis P; Pearlstein KA; Moon DH; et al. NTCP modeling and dose-volume correlations for acute xerostomia and dry eye after whole brain radiation. *Radiat Oncol* 16(1):56; 2021.
- [16] Mavroidis P; Pearlstein KA; Dooley J; et al. Fitting NTCP models to bladder doses and acute urinary symptoms during post-prostatectomy radiotherapy. *Radiat Oncol* 13(1):17; 2018.
- [17] Brahme A. Development of radiation therapy optimization. *Acta Oncol* 39(5):579-95; 2000.
- [18] Lind BK; Mavroidis P; Hyödynmaa S; et al. Optimization of the dose level for a given treatment plan to maximize the complication-free tumor cure. *Acta Oncol* 38(6):787-98; 1999.
- [19] Mavroidis P; Lind BK; Van Dijk J; et al. Comparison of conformal radiation therapy techniques within the dynamic radiotherapy project 'DynaRad'. *Phys Med Biol* 45(9):2459-81; 2000.
- [20] Mavroidis P; Ferreira BC; Shi C; et al. Treatment plan comparison between helical tomotherapy and MLC-based IMRT using radiobiological measures. *Phys Med Biol* 52(13):3817-36; 2007.
- [21] Ferreira BC; Mavroidis P; Adamus-Górka M; et al. The impact of different dose-response parameters on biologically optimized IMRT in breast cancer. *Phys Med Biol* 53(10):2733-52; 2008.
- [22] Su FC; Shi C; Mavroidis P; et al. Evaluation on lung cancer patients' adaptive planning of TomoTherapy utilising radiobiological measures and Planned Adaptive module. *J Radiother Pract* 8:185-194; 2009.
- [23] Herring DF. Methods for extracting dose-response curves from radiation therapy data, I: A unified approach. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 6:225-32; 1980.
- [24] Hanley JA; McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 143:29-36; 1982.
- [25] Altman DG; Bland JM. How to obtain the P value from a confidence interval. *BMJ* 343:d2304; 2011.
- [26] Steyerberg EW; Vickers AJ; Cook NR; et al. Assessing the performance of prediction models: a framework for traditional and novel measures. *Epidemiology* 21:128-38; 2010.
- [27] Moiseenko V; Marks LB; Grimm J; et al. A Primer on dose-response data modeling in radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 110:11-20; 2021.
- [28] Källman P; Ågren AK; Brahme A. Tumor and normal tissue responses to fractionated non uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol* 62:249-62; 1992.
- [29] Mavroidis P; Lind BK; Brahme A. Biologically effective uniform dose () for specification, report and comparison of dose response relations and treatment plans. *Phys Med Biol* 46:2607-30; 2001.

- [30] Niemierko A. A generalized concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1999;26:1100.
- [31] Kwa S, Lebesque J, Theuws JC, et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: An analysis of pooled data of 540 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:1-9; 1998.
- [32] Burman C; Kutcher GJ; Emami B; et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 21:123-35; 1991.
- [33] Cancer.net. Head and Neck Cancer: Statistics. Retrieved from <https://www.cancer.net/cancer-types/head-and-neck-cancer/statistics> (2017).
- [34] seer.cancer.gov. Cancer Stat Facts: Cancer of Any Site. Retrieved from <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/all.html> (2014).
- [35] seer.cancer.gov. 5-Year Relative Survival By Year Dx, By Cancer Site, All Ages, All Races, Both Sexes, 1975-2013. Retrieved from <https://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?series=cancer> (2013).
- [36] Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011;29:4294-301.
- [37] D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356:1944-56.
- [38] Mork J, Lie AK, Glatre E, et al. Human papillomavirus infection as a risk factor for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2001;344:1125-31.
- [39] Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: An RTOG analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:3582-9.
- [40] Chera BS, Fried D, Price A, et al. Dosimetric predictors of patient-reported xerostomia and dysphagia with deintensified chemoradiation therapy for HPV-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;98:1022-7.
- [41] Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, et al. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S58-63.
- [42] Nutting CM, Morden JP, Harrington KJ, et al. Parotid-sparing intensity modulated versus conventional radiotherapy in head and neck cancer (PARSPORT): a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2011;12:127-36.
- [43] Little M, Schipper M, Feng FY, et al. Reducing xerostomia after chemo-IMRT for head-and-neck cancer: beyond sparing the parotid glands. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;83:1007-14.
- [44] Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S10-9.
- [45] Deasy JO, Moiseenko V, Marks L, et al. Radiotherapy dose-volume effects on salivary gland function. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S58-63.
- [46] Lee TF, Chao PJ, Wang HY, et al. Normal tissue complication probability model parameter estimation for xerostomia in head and neck cancer patients based on scintigraphy and quality of life assessments. *BMC Cancer*. 2012 Dec 4;12:567.
- [47] Semenenko VA, Li XA. Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data. *Phys Med Biol*. 2008 Feb 7;53(3):737-55.
- [48] Rancati T, Schwarz M, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the larynx and pharynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S64-9.
- [49] Beetz I, Schilstra C, van der Schaaf A, et al. NTCP models for patient-rated xerostomia and sticky saliva after treatment with intensity modulated radiotherapy for head and neck cancer: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol* 2012;105:101-6.
- [50] Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, et al. Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. *Radiother Oncol* 2012;105:86-93.
- [51] Chera BS, Amdur RJ, Tepper J, et al. Phase 2 trial of de-intensified chemoradiation therapy for favorable-risk human papillomavirus-associated oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;93:976-85.
- [52] Fried DV, Das SK, Shen C, et al. Impact of oral cavity dosimetry on patient reported xerostomia and dysgeusia in the setting of deintensified chemoradiotherapy. *Adv Radiat Oncol* 2022;7:100952.
- [53] Institute, NC. Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). Available from: <http://appliedresearch.cancer.gov/pro-ctcae/> 2014.
- [54] Skala M, Rosewall T, Dawson L, et al. Patient-assessed late toxicity rates and principal component analysis after image-guided radiation therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:690-8.
- [55] Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, et al. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51:938-46.
- [56] Braam PM, Roesink JM, Moerland MA, et al. Long-term parotid gland function after radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:659-64.

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

- [57] Gabrys HS, Buettner F, Sterzing F, et al. Parotid gland mean dose as a xerostomia predictor in low-dose domains. *Acta Oncol.* 2017 Sep;56(9):1197-1203.
- [58] Eisbruch A, Ten Haken RK, Kim HM, et al. Dose, volume, and function relationships in parotid salivary glands following conformal and intensity-modulated irradiation of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;45:577–87.
- [59] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
- [60] de Veij Mestdagh PD, Janssen T, Lamers E, Carbaat C, Hamming-Vrieze O, Vogel WV, Sonke JJ, Al-Mamgani A. SPECT/CT-guided elective nodal irradiation for head and neck cancer: Estimation of clinical benefits using NTCP models. *Radiother Oncol.* 2019;130:18-24.
- [61] Men K, Geng H, Zhong H, et al. A Deep Learning Model for Predicting Xerostomia Due to Radiation Therapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma in the RTOG 0522 Clinical Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2019;105:440-7.
- [62] Guo Y, Jiang W, Lakshminarayanan P, et al. Spatial Radiation Dose Influence on Xerostomia Recovery and Its Comparison to Acute Incidence in Patients With Head and Neck Cancer. *Adv Radiat Oncol* 2019;5:221-30.
- [63] Fried DV, Zhu T, Das SK, et al. Prospective assessment of sparing the parotid ducts via MRI sialography for reducing patient reported xerostomia. *Radiother Oncol* 2022;172:42-49.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Ραδιοβιολογικά Μοντέλα

Τα στατιστικά Poisson έχουν χρησιμοποιηθεί για να περιγράψουν την πιθανότητα απόκρισης $P(D)$ μιας δεδομένης δόσης (D) σε ένα voxel (ή υποόγκο οργάνου) με βάση την ακόλουθη μαθηματική έκφραση [18,28]:

$$P(D) = \exp(e^{\gamma - (D_{2Gy}/TD_{50})(\gamma - \ln \ln 2)}) \quad (A1)$$

όπου TD_{50} είναι η δόση που προκαλεί μια δεδομένη απόκριση στο 50% του πληθυσμού ασθενών και γ είναι η κανονικοποιημένη κλίση της καμπύλης δόσης-απόκρισης. Οι τιμές αυτών των παραμέτρων του μοντέλου εξαρτώνται από τον ιστό και τον τύπο της ακτινικής επίδρασης (έλεγχου του όγκου ή επιπλοκή του οργάνου). Το D_{2Gy} είναι η ισοδύναμη δόση 2 Gy και υπολογίζεται από την ακόλουθη εξίσωση [28]:

$$D_{2Gy} = D \cdot \left(\frac{1 + \frac{d}{\alpha/\beta}}{1 + \frac{2}{\alpha/\beta}} \right) \quad (A2)$$

όπου D είναι η δόση voxel, d είναι η αντίστοιχη δόση ανά κλάσμα και α/β είναι μια παράμετρος που εκφράζει τα χαρακτηριστικά κλασματοποίησης αυτού του οργάνου. Οι τυπικές τιμές του α/β είναι 10 για όγκους και πρώιμα αποκρινόμενους ιστούς και 3 Gy για ιστούς καθυστερημένης απόκρισης, αντίστοιχα.

Μοντέλο TCP

Μοντέλο Linear-quadratic-Poisson

Χρησιμοποιώντας το Linear-quadratic-Poisson μοντέλο η πιθανότητα για έλεγχο του όγκου μπορεί να περιγραφεί από την εξίσωση [18]:

$$TCP = \prod_{j=1}^M [P(D_j)]^{\Delta v_j} = \prod_{j=1}^M [\exp(e^{\gamma - (D_{2Gy,j}/D_{50})(\gamma - \ln \ln 2)})]^{\Delta v_j} \quad (A3)$$

όπου $P(D_j)$ είναι η πιθανότητα να ελεγχθεί ο καρκινικός όγκος που έχει όγκο ίσο με τον όγκο αναφοράς όταν ακτινοβοληθεί με δόση D_j , $\Delta v_j = V_j/V_{ref}$ είναι ο υποόγκος του καρκινικού όγκου που λαμβάνει δόση D_j διαιρεμένος με έναν προκαθορισμένο όγκο αναφοράς (και οι δύο όγκοι εκφράζονται σε cm^3) και το M είναι ο αριθμός των voxels (ή υποόγκων) στον καρκινικό όγκο. Όταν εμπλέκονται πολλαπλοί καρκινικοί όγκοι (ή στόχοι όπως θετικοί λεμφαδένες), η συνολική πιθανότητα οφέλους για τον έλεγχο του όγκου (P_B) εκφράζεται ως εξής:

$$P_B = \prod_{i=1}^N TCP_i \quad (A4)$$

όπου N είναι ο συνολικός αριθμός των καρκινικών όγκων και TCP_i είναι η πιθανότητα ελέγχου του καρκινικού όγκου i . Τα δεδομένα που χρειάζονται για τον υπολογισμό του TCP κάθε καρκινικού όγκου είναι οι ραδιοβιολογικές παράμετροι TD_{50} , γ , α/β καθώς και οι δοσιμετρικές πληροφορίες όπως εκφράζονται με D_j και Δv_j από το ιστόγραμμα όγκου δόσης (DVH) ή τον πίνακα δόσης.

Μοντέλα NTCP

Μοντέλο Relative Seriality

Στο μοντέλο Relative Seriality (RS), η σχέση δόσης-απόκρισης ενός voxel (ή υποόγκου οργάνου) σε ένα όργανο σε κίνδυνο (OAR) περιγράφεται με την ακόλουθη μαθηματική έκφραση [18,28]:

$$NTCP = [1 - \prod_{j=1}^M [1 - P(D_j)^s]^{4v_j}]^{1/s} \quad (A5)$$

όπου s είναι η παράμετρος μοντέλου που εκφράζει την εξάρτηση όγκου του εξεταζόμενου ιστού και $P(D_j)$ υπολογίζεται με την εξίσωση (A1). M είναι ο συνολικός αριθμός voxels (ή υποόγκων) του OAR. $\Delta v_j = V_j/V_{tot}$ είναι ο κλασματικός υποόγκος του ακτινοβολούμενου οργάνου. Μια πολύ χρήσιμη ποσότητα είναι η τιμή της βιολογικά αποτελεσματικής ομοιόμορφης δόσης, \bar{D} , η οποία είναι η ομοιόμορφη δόση που προκαλεί την ίδια πιθανότητα απόκρισης με μια μη ομοιόμορφη κατανομή δόσης [29].

$$P(D) \equiv P(\bar{D}) \Rightarrow \bar{D} = \frac{ey - \ln(-\ln(P(D)))}{ey - \ln(\ln 2)} \quad (A6)$$

Μοντέλα Lyman-Kutcher-Burman (LKB) και Parallel (or Critical) Volume (PV)

Μια άλλη έννοια παρόμοια με αυτή της \bar{D} είναι η γενικευμένη ισοδύναμη ομοιόμορφη δόση (gEUD), η οποία είναι η ομοιόμορφη δόση που προκαλεί την ίδια επιβίωση των κυττάρων με μια μη ομοιόμορφη κατανομή δόσης. Ωστόσο, η μαθηματική του έκφραση μπορεί να διαφέρει για διαφορετικά μοντέλα NTCP. Στο μοντέλο Lyman-Kutcher-Burman (LKB), η gEUD εκφράζεται ως εξής [30,31]:

$$gEUD_{2Gy(LKB)} = \left[\sum_{i=1}^M (D_{2Gy})_i^{1/n} \cdot \Delta v_i \right]^n \quad (A7)$$

Στο Parallel (or Critical) Volume (PV) μοντέλο, η $gEUD_{PV}$ μπορεί να καθοριστεί χρησιμοποιώντας την παρακάτω εξίσωση [32]:

$$gEUD_{2Gy(PV)} = D_{50} \cdot \left[\left(\sum_i \frac{1}{1 + (D_{50}/D_{2Gy,i})^k} \cdot \frac{V_i}{V_{tot}} \right)^{-1} - 1 \right]^{-\frac{1}{k}} \quad (A8)$$

Μία ειδική περίπτωση του μοντέλου parallel volume είναι όταν $D_{50} \rightarrow \infty$ (or $D_i \rightarrow 0$), $gEUD_{PV} = gEUD_{LKB}$ με $n = 1/k$. Μια μεγάλη τιμή για το k στο παράλληλο μοντέλο έχει ως αποτέλεσμα μια πολύ απότομη σχέση δόσης-αποτελέσματος. Στη συνέχεια, το $gEUD_{2Gy}$ χρησιμοποιείται στα μοντέλα LKB και Parallel Volume ως εξής [14,32]:

$$NTCP = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^t e^{-\frac{x^2}{2}} dx \quad (A9)$$

όπου

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

$$t = \frac{gEUD_{2Gy} - TD_{50}}{m \cdot TD_{50}} \quad (\text{A10})$$

Οι βασικές παράμετροι κάθε μοντέλου είναι: TD_{50} , που είναι η δόση για ποσοστό επιπλοκών 50%, η κλίση της καμπύλης απόκρισης δόσης (γ για RS και m για LKB και PV) και η παράμετρος που αντιπροσωπεύει την εξάρτηση όγκου του οργάνου (s για RS n για LKB, D_{50} και k για PV).

Όταν εμπλέκονται περισσότερα OAR, η συνολική πιθανότητα τραυματισμού (P_1) εκφράζεται ως εξής [18]:

$$P_1 = 1 - \prod_{i=1}^N (1 - NTCP_i) \quad (\text{A11})$$

όπου N είναι ο συνολικός αριθμός OAR και $NTCP_i$ είναι η πιθανότητα επιπλοκών για το OAR i .

Δείκτης πιθανότητας ελέγχου όγκου χωρίς επιπλοκές (P_+)

Από τα P_B και P_1 , η πιθανότητα επίτευξης του ελέγχου του όγκου χωρίς επιπλοκές, P_+ , μπορεί να προκύψει από [18, 28]:

$$P_+ = P_B - P_1 \quad (\text{A12})$$

με την υπόθεση ότι το P_B και το P_1 συσχετίζονται στατιστικά πλήρως [28].

Μέθοδος Μέγιστης Πιθανότητας (Maximum Likelihood Fitting)

Το ταίριασμα των κλινικών δεδομένων στις παραμέτρους απόκρισης γίνεται χρησιμοποιώντας τη Μέθοδο Μέγιστης Πιθανότητας. Εφαρμόζοντας αυτή τη διαδικασία, θεωρείται ότι υπάρχει μία συνάρτηση που προσομοιώνει τις επιπλοκές που προκαλούνται από ακτινοβολία (Μοντέλο Πιθανότητας Επιπλοκών Υγιών Ιστών). Τέτοιες συναρτήσεις γενικά αποτελούνται από δύο μέρη: το πρώτο μέρος αντιστοιχεί στους ασθενείς που είχαν επιπλοκές λόγω της θεραπείας και το δεύτερο μέρος αντιστοιχεί στους ασθενείς που δεν είχαν συμπτώματα. Η συνάρτηση μέγιστης πιθανότητας L στη λογαριθμική της μορφή και για το Relative Seriality Μοντέλο ορίζεται ως παρακάτω:

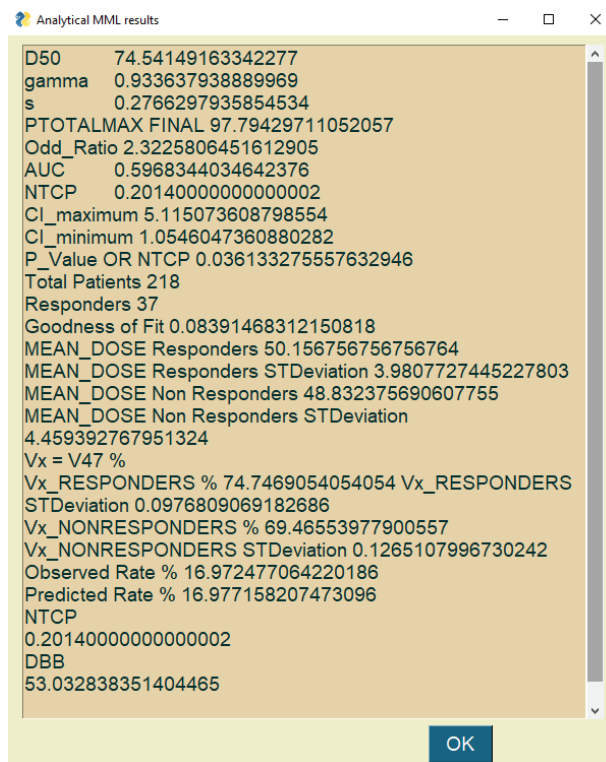
$$\begin{aligned} & \sum_{i=1}^m \ln \left(P_1 \left((D_{50}, \gamma, s), (D_i(\vec{r}), V_i(\vec{r})) \right) \right) + \sum_{j=1}^n \ln \left(1 - P_1 \left((D_{50}, \gamma, s), (D_j(\vec{r}), V_j(\vec{r})) \right) \right) = \\ & \sum_{i=1}^m \ln \left[\left[1 - \prod_{k=1}^{M_i} \left(1 - \exp \left(-e^{\gamma - (D_{ik}/D_{50}) (\gamma - \ln(\ln(2)))} \right) \right)^s \right]^{V_{ik}} \right]^{1/s} + \\ & \sum_{j=1}^n \ln \left[\left[1 - \prod_{k=1}^{M_j} \left(1 - \exp \left(-e^{\gamma - (D_{jk}/D_{50}) (\gamma - \ln(\ln(2)))} \right) \right)^s \right]^{V_{jk}} \right]^{1/s} \end{aligned} \quad (A13)$$

όπου m και n οι αριθμοί των ασθενών με και χωρίς επιπλοκές αντίστοιχα. Το P_1 είναι η πιθανότητα τραυματισμού, $D(\vec{r})$ και $V(\vec{r})$ η δόση και ο όγκος του οργάνου που ακτινοβολήθηκε ο ασθενής αντίστοιχα. Αυτές οι μεταβλητές αναλύονται στο M που είναι ο συνολικός αριθμός voxels (ή υποόγκων) του OAR του ασθενή και $\Delta v_j = V_j/V_{tot}$ που είναι ο κλασματικός υποόγκος του ακτινοβολούμενου οργάνου που λαμβάνει υποδόση Dv_j . Η καλύτερη εκτίμηση των παραμέτρων D_{50} , γ , s του μοντέλου Relative Seriality (ή TD_{50} , m , n για το LKB και D_{50} , m , k για το PV) είναι οι τιμές που μεγιστοποιούν την συνάρτηση πιθανότητας (ή τον λογάριθμό της).

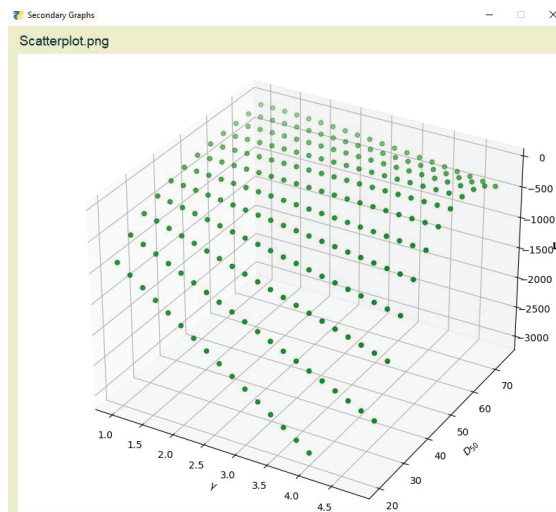
ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

Εικόνες (Screenshots) από το γραφικό περιβάλλον

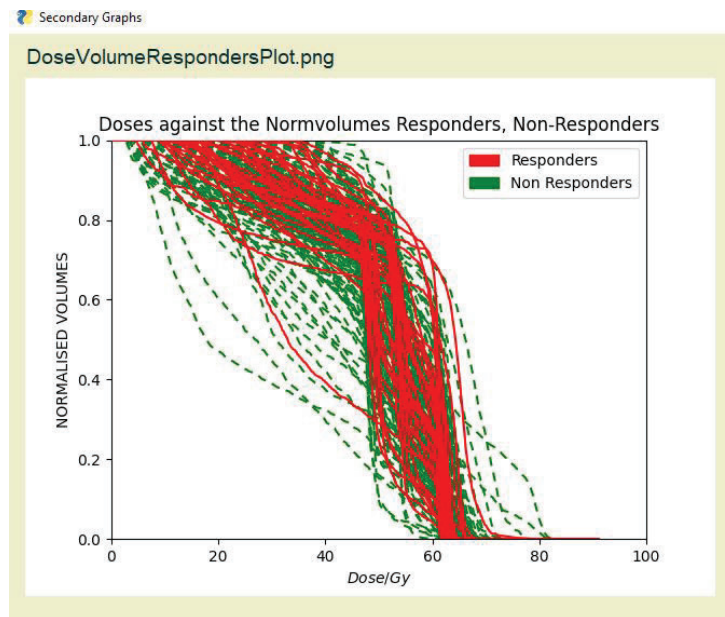


Εικόνα A1: Αναλυτικά αποτελέσματα μετά την ολοκλήρωση μιας διαδικασίας βελτιστοποίησης της μονάδας του λογισμικού παραγωγής ραδιοβιολογικών παραμέτρων.

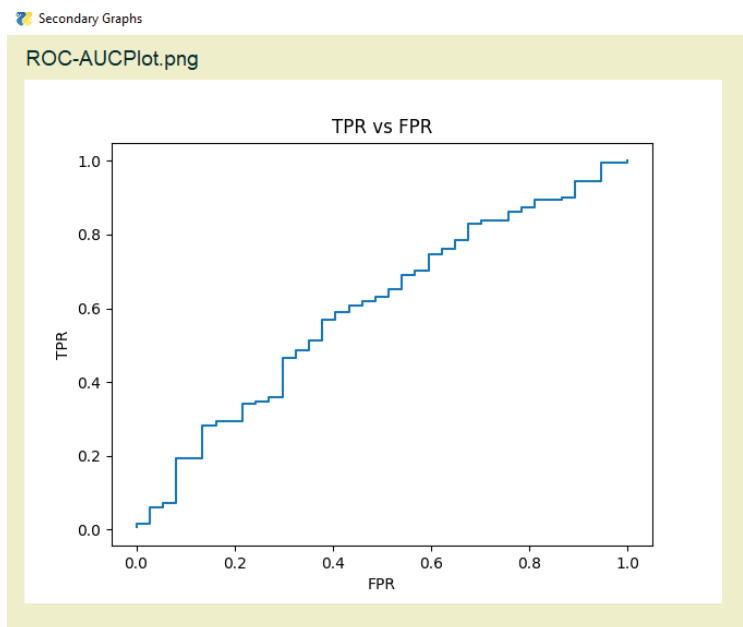


Εικόνα A2: Διάγραμμα σκέδασης (scatter plot) μετά την ολοκλήρωση μιας διαδικασίας βελτιστοποίησης της μονάδας του λογισμικού παραγωγής ραδιοβιολογικών παραμέτρων.

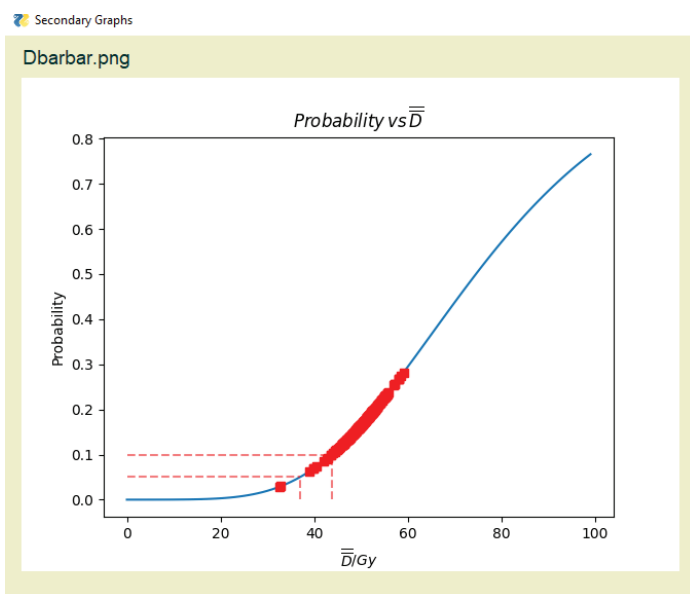
ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.



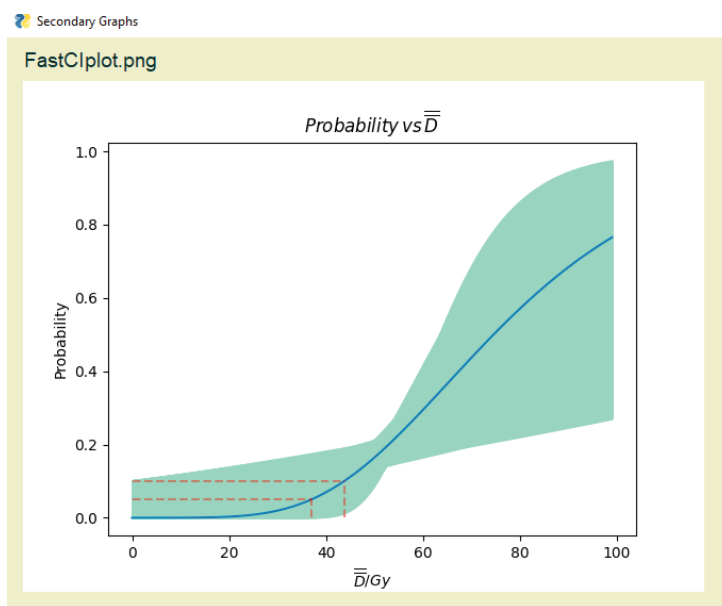
Εικόνα A3: Τα ιστογράμματα δόσης-όγκου (DVHs) του υπό εξέταση οργάνου. Οι συνεχόμενες και διακεκομμένες γραμμές αντιστοιχούν στους ασθενείς με και χωρίς τοξικότητα (ή έλεγχο εάν το όργανο είναι καρκινικός όγκος).



Εικόνα A4: Γραφική παράσταση της χαρακτηριστικής καμπύλης λειτουργίας δέκτη (ROC) από την οποία υπολογίζεται η τιμή του εμβαδού κάτω από την καμπύλη (AUC).

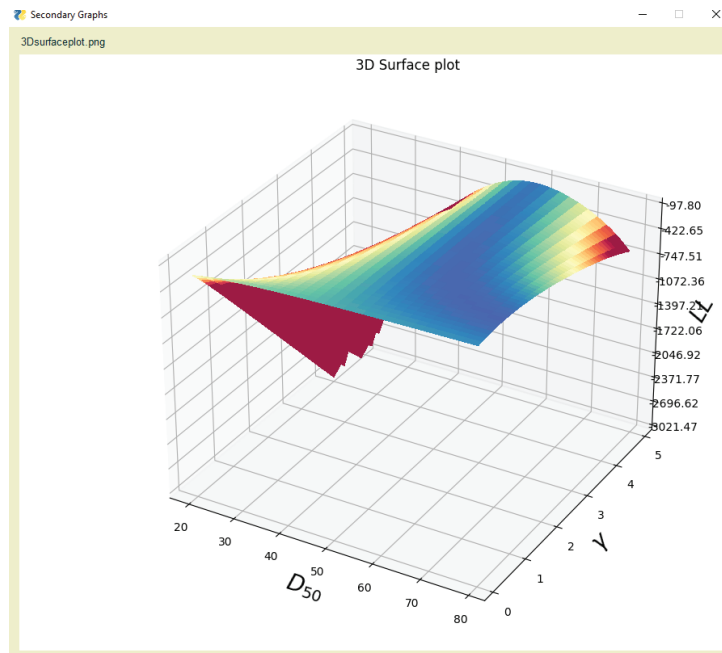


Εικόνα A5: Γραφική παράσταση που δείχνει την πιθανότητα απόκρισης (ή TCP/NTCP) έναντι της βιολογικά αποτελεσματικής ομοιόμορφης δόσης (\bar{D}). Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν τις βιολογικές δόσεις που αντιστοιχούν στα ποσοστά απόκρισης 5% και 10%. Οι κόκκινες κουκίδες στην καμπύλη δόσης-απόκρισης υποδεικνύουν τις ατομικές αποκρίσεις των ασθενών.

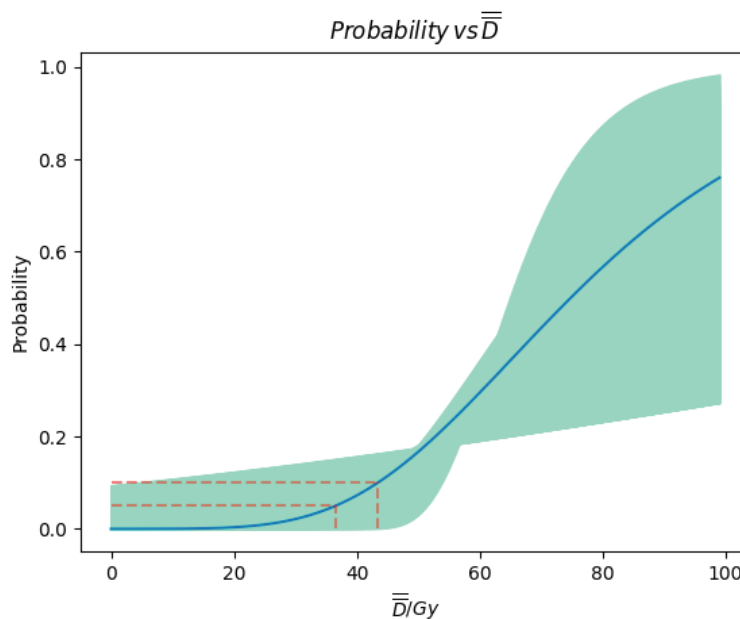


Εικόνα A6: Διάγραμμα που δείχνει τις ίδιες πληροφορίες με την πιθανότητα απόκρισης (ή TCP/NTCP) έναντι της βιολογικά αποτελεσματικής ομοιόμορφης δόσης (\bar{D}). Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν τις βιολογικές δόσεις που αντιστοιχούν στα ποσοστά ανταπόκρισης 5% και 10%. Η σκιασμένη περιοχή απεικονίζει το διάστημα εμπιστοσύνης 95% της καμπύλης δόσης-απόκρισης, το οποίο υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο πιθανότητας προφίλ (profile likelihood method).

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.



Εικόνα A7: Γραφική παράσταση που δείχνει την υπερεπιφάνεια της συνάρτησης λογαριθμικής πιθανότητας (LL) ως συνάρτηση των παραμέτρων μοντέλου D_{50} και γ . Από αυτή τη γραφική παράσταση, τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% αυτών των παραμέτρων του μοντέλου υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο πιθανότητας προφίλ (profile likelihood method).



Εικόνα A8: Διάγραμμα που δείχνει τις ίδιες πληροφορίες με την πιθανότητα απόκρισης (ή TCP/NTCP) έναντι της βιολογικά αποτελεσματικής ομοιόμορφης δόσης (\bar{D}). Οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν τις βιολογικές δόσεις που αντιστοιχούν στα ποσοστά ανταπόκρισης 5% και 10%. Η σκιασμένη περιοχή απεικονίζει το διάστημα εμπιστοσύνης 95% της καμπύλης δόσης-απόκρισης, το οποίο υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Bootstrap.

Οδηγίες Εγκατάστασης Λογισμικού

Για να εγκατασταθεί η εργαλειοθήκη, πρέπει να ακολουθηθούν τα ακόλουθα βήματα:

1. Εγκατάσταση της python από την ιστοσελίδα <https://www.python.org/> και εισαγωγή του python installation path στη μεταβλητή συστήματος PATH του Λειτουργικού Συστήματος (π.χ. Microsoft Windows)
2. Έλεγχος εγκατάστασης του pip Package Management System από το command prompt:
π.χ. from Windows OS command prompt: `python -m pip install -U pip`
3. Εγκατάσταση του Scipy πακέτου από την ιστοσελίδα <https://scipy.org/>
π.χ. από το Windows OS command prompt: `python -m pip install scipy`
4. Εγκατάσταση του πακέτου Matplotlib από την ιστοσελίδα <https://matplotlib.org/>
π.χ. από το Windows OS command prompt: `python -m pip install -U matplotlib`
5. Εγκατάσταση του PySimpleGUI πακέτου από την ιστοσελίδα <https://pypi.org/project/PySimpleGUI/>
π.χ. από το Windows OS command prompt: `python -m pip install PySimpleGUP`

Μετά την εγκατάσταση, ξεκινούμε την εργαλειοθήκη από το command prompt απλά πληκτρολογώντας `python parametercalculation.py` για να υπολογίσουμε τις ραδιοβιολογικές παραμέτρους ή `python trevaluation.py` για να συγκρίνουμε δύο Πλάνα Θεραπείας.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

B1. Αποτελέσματα του Relative Seriality μοντέλου

Πίνακας B1: Σύνοψη των καλύτερων εκτιμήσεων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% των παραμέτρων του Relative Seriality μοντέλου NTCP για το ακτινικό σύμπτωμα της ξηροστομίας στους 6-24 μήνες μετά την RT, αντίστοιχα, με βάση το σύστημα βαθμολόγησης PRO-CTCAE.

| | TD_{50} (Gy) | γ | s |
|-------------------------------|-------------------|----------------------------------|--|
| 6 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 14.7 (12.5-18.5) | 0.10 (0.0-0.18) | 9×10^{-4} (9×10^{-5} - 7×10^{-3}) |
| Contralateral parotid | 11.4 (9.7-14.4) | 0.10 (0.0-0.18) | 6×10^{-4} (6×10^{-5} - 4×10^{-3}) |
| Contralateral SMG | 25.7 (20.9-32.4) | 0.10 (0.0-0.16) | 10^{-3} (10^{-4} - 7×10^{-3}) |
| 12 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 35.9 (27.8-52.0) | 0.17 (0.02-0.31) | 10^{-3} (10^{-4} - 7×10^{-3}) |
| Contralateral parotid | 29.7 (21.9-47.5) | 0.14 (3×10^{-3} -0.27) | 10^{-3} (10^{-4} - 7×10^{-3}) |
| Contralateral SMG | 59.9 (46.4-84.6) | 0.18(0.03-0.31) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| 18 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 41.9 (34.1-56.1) | 0.34 (0.21-0.47) | 10^{-3} (10^{-4} - 7×10^{-3}) |
| Contralateral parotid | 35.7 (27.6-50.4) | 0.30 (0.19-0.41) | 10^{-3} (10^{-4} - 7×10^{-3}) |
| Contralateral SMG | 71.0 (57.7-95.0) | 0.34 (0.21-0.47) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| 24 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 44.2 (35.9-57.4) | 0.37 (0.23-0.49) | 10^{-3} (10^{-4} - 7×10^{-3}) |
| Contralateral parotid | 33.5 (27.2-43.6) | 0.40 (0.25-0.51) | 10^{-3} (10^{-4} - 7×10^{-3}) |
| Contralateral SMG | 84.7 (65.7-122.9) | 0.31 (0.19-0.43) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |

Πίνακας B2: Σύνοψη των καλύτερων εκτιμήσεων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% των παραμέτρων του μοντέλου Relative Seriality NTCP για το ακτινικό σύμπτωμα της ξηροστομίας στους 6-24 μήνες μετά την RT, αντίστοιχα, με βάση το σύστημα βαθμολόγησης CTCAE.

| | TD_{50} (Gy) | γ | s |
|-------------------------------|---------------------|------------------|--|
| 6 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 35.7 (30.3-45.0) | 0.30 (0.17-0.44) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| Contralateral parotid | 26.2 (22.2-31.1) | 0.35 (0.22-0.48) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| Contralateral SMG | 91.2 (63.8-173.2) | 0.14 (0.05-0.24) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| 12 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 45.1 (40.0-51.9) | 0.71 (0.60-0.81) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| Contralateral parotid | 35.6 (31.6-40.9) | 0.70 (0.59-0.80) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| Contralateral SMG | 97.2 (82.6-122.7) | 0.60 (0.46-0.62) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| 18 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 53.2 (43.2-67.2) | 0.52 (0.40-0.64) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| Contralateral parotid | 39.7 (33.8-48.7) | 0.56 (0.43-0.68) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| Contralateral SMG | 200.0 (117.5-492.5) | 0.32 (0.25-0.40) | 10^{-3} (10^{-4} - 7×10^{-3}) |
| 24 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 65.3 (53.0-87.3) | 0.61 (0.52-0.70) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| Contralateral parotid | 46.5 (39.5-58.7) | 0.67 (0.57-0.78) | 10^{-4} (10^{-5} - 7×10^{-4}) |
| Contralateral SMG | 174.8 (122.3-345.1) | 0.47 (0.40-0.54) | 3×10^{-4} (3×10^{-5} - 2×10^{-3}) |

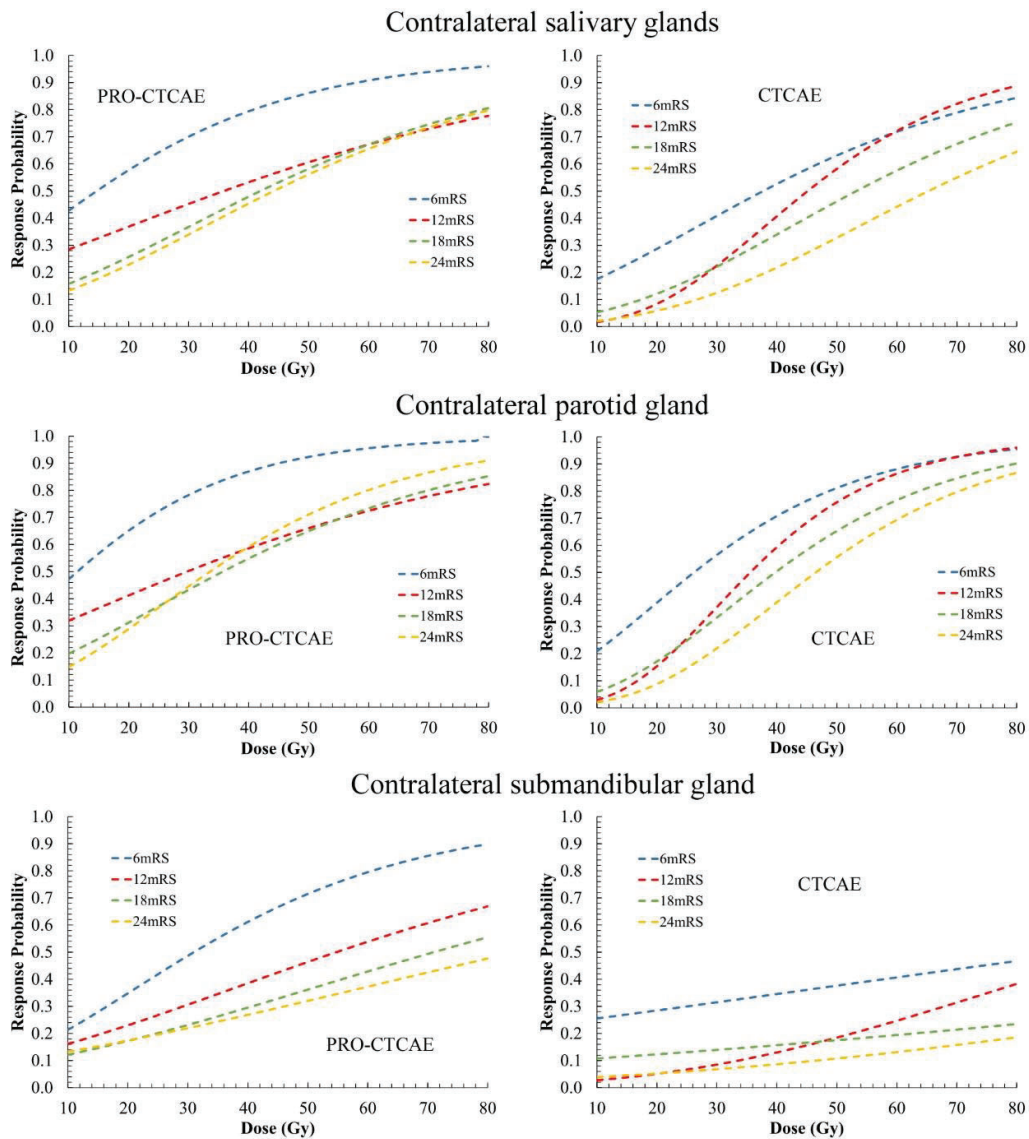
Πίνακας B3: Σύνοψη των αποτελεσμάτων από την προσαρμογή του μοντέλου Relative Seriality στα κλινικά δεδομένα απόκρισης της ξηροστομίας με βάση το σύστημα βαθμολόγησης PRO-CTCAE. AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη. Η προβλεπόμενη πιθανότητα απόκρισης είναι ο μέσος όρος των προβλεπομένων πιθανοτήτων απόκρισης του κάθε ασθενούς που υπολογίζονται από τα μοντέλα. OR = Αναλογία πιθανοτήτων.

| | Obs. rate (%) | Pred. rate (%) | AUC | OR | \bar{D} (Gy) | p-value |
|-------------------------------|---------------|----------------|------|-----------------|----------------|---------|
| | | | | 6 months | | |
| Contralateral salivary glands | 61.3 | 60.3 | 0.58 | 2.0 (1.1-3.5) | 20.4 | 0.02 |
| Contralateral parotid | | 60.2 | 0.59 | 2.0 (1.1-3.4) | 17.7 | 0.01 |
| Contralateral SMG | | 59.5 | 0.57 | 2.1 (1.1-4.1) | 26.5 | 0.02 |
| | | | | 6 months | | |
| Contralateral salivary glands | 39.2 | 39.2 | 0.59 | 2.0 (1.1-3.5) | 22.2 | 0.02 |
| Contralateral parotid | | 39.2 | 0.58 | 2.1 (1.1-3.9) | 15.9 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 39.2 | 0.59 | 2.0 (1.1-3.5) | 42.4 | 0.02 |
| | | | | 6 months | | |
| Contralateral salivary glands | 28.6 | 28.6 | 0.62 | 2.2 (1.1-4.3) | 23.6 | 0.02 |
| Contralateral parotid | | 28.6 | 0.61 | 2.2 (1.1-4.5) | 17.6 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 28.6 | 0.64 | 2.2 (1.1-4.3) | 47.0 | 0.02 |
| | | | | 6 months | | |
| Contralateral salivary glands | 27.0 | 27.0 | 0.64 | 2.3 (1.1-4.6) | 24.7 | 0.02 |
| Contralateral parotid | | 27.0 | 0.67 | 2.3 (1.1-4.7) | 18.8 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 27.0 | 0.62 | 2.3 (1.1-4.6) | 49.3 | 0.02 |

Πίνακας B4: Σύνοψη των αποτελεσμάτων από την προσαρμογή του μοντέλου Relative Seriality στα κλινικά δεδομένα απόκρισης της ξηροστομίας με βάση το σύστημα βαθμολόγησης CTCAE. AUC = περιοχή κάτω από την καμπύλη. Η προβλεπόμενη πιθανότητα απόκρισης είναι ο μέσος όρος των προβλεπομένων πιθανοτήτων απόκρισης του κάθε ασθενούς που υπολογίζονται από τα μοντέλα. OR = Αναλογία πιθανοτήτων. *: όχι σημαντικό.

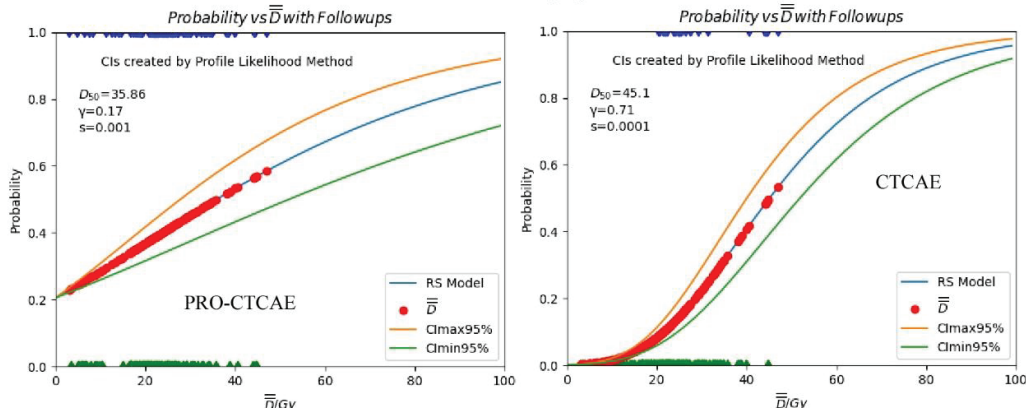
| | Obs. rate (%) | Pred. rate (%) | AUC | OR | \bar{D} (Gy) | p-value |
|-------------------------------|---------------|----------------|------|-----------------|----------------|---------|
| | | | | 6 months | | |
| Contralateral salivary glands | 34.2 | 34.2 | 0.60 | 2.0 (1.1-3.4) | 24.9 | 0.02 |
| Contralateral parotid | | 34.2 | 0.64 | 1.9 (1.1-3.3) | 18.2 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 34.2 | 0.55 | 3.7 (1.2-11.0) | 21.7 | 0.02 |
| | | | | 6 months | | |
| Contralateral salivary glands | 13.8 | 13.8 | 0.70 | 2.7 (1.2-6.3) | 24.2 | 0.02 |
| Contralateral parotid | | 13.8 | 0.71 | 2.6 (1.2-6.0) | 19.5 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 13.8 | 0.66 | 2.6 (1.1-5.9) | 46.8 | 0.03 |
| | | | | 6 months | | |
| Contralateral salivary glands | 15.5 | 15.5 | 0.66 | 2.6 (1.1-5.9) | 25.0 | 0.03 |
| Contralateral parotid | | 15.5 | 0.69 | 2.6 (1.1-5.9) | 19.4 | 0.03 |
| Contralateral SMG | | 15.5 | 0.56 | 1.0 (0.4-2.3) * | 38.8 | 1.010 |
| | | | | 6 months | | |
| Contralateral salivary glands | 9.0 | 9.0 | 0.70 | 3.4 (1.1-10.4) | 27.4 | 0.03 |
| Contralateral parotid | | 9.0 | 0.76 | 3.6 (1.2-11.1) | 20.1 | 0.02 |
| Contralateral SMG | | 9.0 | 0.63 | 3.4 (1.1-10.4) | 54.9 | 0.03 |

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

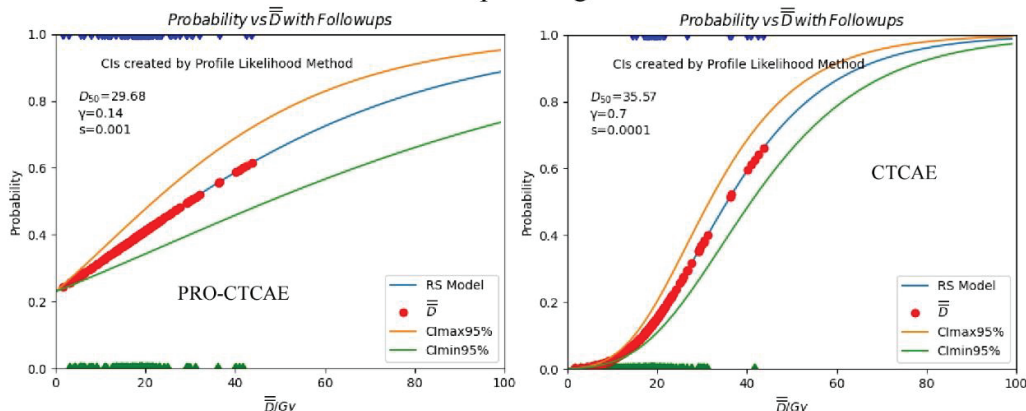


Εικόνα Β1: Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης των ετερόπλευρων παρωτιδικών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων για την ακτινική επιπλοκή της ξηροστομίας στους 6-24 μήνες μετά την RT για το NTCP μοντέλο Relative Seriality. Η μονάδα στον άξονα δόσης είναι η βιολογικά αποτελεσματική ομοιόμορφη δόση (\bar{D}). Στο αριστερό και στο δεξί πάνελ, εμφανίζονται τα αποτελέσματα που βασίζονται στα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα.

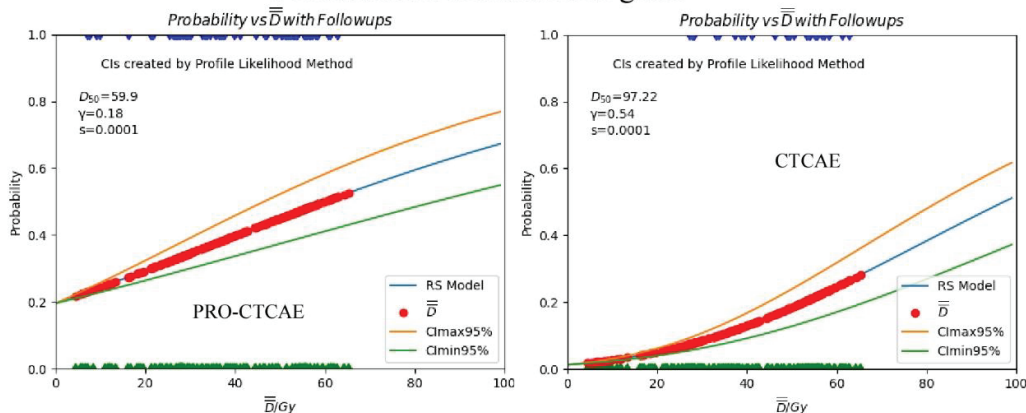
Contralateral salivary glands



Contralateral parotid gland



Contralateral submandibular gland



Εικόνα Β2: Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης των ετερόπλευρων παρωτιδικών, ετερόπλευρων υπογνάθιων και ετερόπλευρων σιελογόνων αδένων για το τελικό σημείο της ξηροστομίας στους 12 μήνες μετά την RT για το μοντέλο Relative Seriality. Στο αριστερό και στο δεξί πάνελ, εμφανίζονται τα αποτελέσματα που βασίζονται στα συστήματα βαθμολόγησης PRO-CTCAE και CTCAE, αντίστοιχα. Η μονάδα στον άξονα δόσης είναι η βιολογικά αποτελεσματική ομοιόμορφη δόση (\bar{D}). Τα δεδομένα των ασθενών με και χωρίς τοξικότητα φαίνονται στον επάνω και κάτω άξονα κάθε διαγράμματος ως μπλε και πράσινα τρίγωνα, αντίστοιχα. Οι κόκκινες κουκκίδες υποδεικνύουν τις προβλεπόμενες από το μοντέλο πιθανότητες απόκρισης αυτών των ασθενών.

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.

B2. Αποτελέσματα του μοντέλου LKB που βασίζεται στο σύστημα βαθμολόγησης PRO-CTCAE, συμπεριλαμβανομένων μόνο των ασθενών που έχουν καταγράψει αποκρίσεις και στους τέσσερις χρόνους παρακολούθησης (6-24 μήνες μετά την RT).

Πίνακας B5: Σύνοψη των καλύτερων εκτιμήσεων και των διαστημάτων εμπιστοσύνης 95% των παραμέτρων του μοντέλου LKB NTCP για το ακτινικό σύμπτωμα της ξηροστομίας στους 6-24 μήνες μετά την RT, αντίστοιχα, με βάση το σύστημα βαθμολόγησης PRO-CTCAE.

| | <i>TD₅₀ (Gy)</i> | <i>m</i> | <i>n</i> |
|--------------------------------------|-----------------------------|-------------------|---------------|
| 6 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 10.0 (7.0-15.6) | 4.65 (2.91-13.02) | 1.0 (0.3-6.9) |
| Contralateral parotid | 10.0 (7.0-14.1) | 3.28 (2.05-9.67) | 1.0 (0.4-6.9) |
| Contralateral SMG | 16.1 (11.9-26.9) | 5.00 (3.50-17.75) | 1.0 (0.1-6.9) |
| 12 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 34.4 (27.9-47.3) | 0.97 (0.68-2.13) | 1.0 (0.4-6.9) |
| Contralateral parotid | 29.8 (22.0-47.7) | 1.17 (0.73-2.84) | 1.0 (0.4-6.9) |
| Contralateral SMG | 57.6 (46.8-79.2) | 0.97 (0.68-2.06) | 1.0 (0.1-6.9) |
| 18 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 42.9 (34.9-57.4) | 0.69 (0.53-1.0) | 1.0 (0.6-6.9) |
| Contralateral parotid | 37.4 (29.0-55.6) | 0.78 (0.60-1.13) | 1.0 (0.4-6.9) |
| Contralateral SMG | 73.2 (59.5-100.7) | 0.70 (0.54-1.02) | 1.0 (0.1-6.9) |
| 24 months | | | |
| Contralateral salivary glands | 43.1 (35.0-56.0) | 0.62 (0.48-0.85) | 1.0 (0.6-6.9) |
| Contralateral parotid | 33.6 (27.3-43.7) | 0.61 (0.47-0.83) | 1.0 (0.6-4.3) |
| Contralateral SMG | 83.7 (64.9-124.6) | 0.73 (0.57-1.06) | 1.0 (0.1-6.9) |

ΧΡΗΣΗ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΛΟΓΙΣΜΙΚΟΥ ΓΙΑ ΣΥΛΛΟΓΗ ΚΛΙΝΙΚΩΝ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΚΑΙ ΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΜΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΠΑΛΗΘΕΥΣΗ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΣΗΣ-ΑΠΟΚΡΙΣΗΣ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΣΤΩΝ ΑΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.