

ČESKÉ VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V PRAZE
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská
Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření

Srovnání běžného plánování radioterapie se znalostním plánováním založeným na modelech

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE



Autor: Aneta Bubeníková
Vedoucí práce: Ing. Tereza Hanušová
Akademický rok: 2022/2023



Katedra: KDAIZ

Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

Student: Aneta Bubeníková

Studijní program: Aplikace přírodních věd

Obor: Radiologická technika

Název práce: Srovnání běžného plánování radioterapie se znalostním plánováním
(česky) založeným na modelech

Název práce: Comparison of ordinary treatment planning and knowledge-based
(anglicky) planning based on models

Pokyny pro vypracování:

1. Popsat techniky IMRT a VMAT v radioterapii a především způsob inverzního plánování těchto technik.
2. Podrobně popsat modul RapidPlan v plánovacím systému Eclipse.
3. V odborné literatuře nalézt články zabývající se srovnáním běžného způsobu plánování s plánováním pomocí RapidPlan.
4. V praktické části práce vytvořit klinicky přijatelný ozařovací plán pro vybraného pacienta technikou IMRT nebo VMAT.
5. Pro stejného pacienta vytvořit plán s využitím modulu RapidPlan na základě existujícího modelu.
6. Oba tyto plány mezi sebou srovnat. Vlastní výsledky srovnat se závěry z literatury.

Doporučená literatura:

- [1] FOGLIATA, A., G. REGGIORI, A. STRAVATO, et al. RapidPlan head and neck model: the objectives and possible clinical benefit. *Radiation Oncology*. 2017, **12**(1). ISSN 1748-717X. DOI: 10.1186/s13014-017-0808-x.
- [2] YU, Gang, Yang LI, Ziwei FENG, Cheng TAO, Zuyi YU, Baosheng LI a Dengwang LI. Knowledge-based IMRT planning for individual liver cancer patients using a novel specific model. *Radiation Oncology*. 2018, **13**(1). ISSN 1748-717X. DOI: 10.1186/s13014-018-0996-z
- [3] MIGUEL-CHUMACERO, Eliane, Garry CURRIE, Abigail JOHNSTON a Suzanne CURRIE. Effectiveness of Multi-Criteria Optimization-based Trade-Off exploration in combination with RapidPlan for head & neck radiotherapy planning. *Radiation Oncology*. 2018, **13**(1). ISSN 1748-717X. DOI:10.1186/s13014-018-1175-y.
- [4] Varian Medical Systems, Inc. Eclipse Photon and Electron Reference Guide. 2017.

Jméno a pracoviště vedoucího bakalářské práce:

Ing. Tereza Hanušová
České vysoké učení technické v Praze
Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská
Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření
Břehová 7
115 19 Praha 1

Jméno a pracoviště konzultanta bakalářské práce:

Datum zadání bakalářské práce: 15.10.2021

Termín odevzdání bakalářské práce: 7.7.2022

Doba platnosti zadání je dva roky od data zadání.



garant oboru



vedoucí katedry



děkan

V Praze dne 15.10.2021





PROHLÁŠENÍ

Já, níže podepsaný

Jméno a příjmení studenta: Aneta Bubeníková

Osobní číslo: 473401

Název studijního programu (oboru): Aplikace přírodních věd (Radiologická technika)

prohlašuji, že jsem bakalářskou práci s názvem:

Srovnání běžného plánování radioterapie se znalostním plánováním založeným na modelech

vypracovala samostatně a uvedla veškeré použité informační zdroje v souladu s Metodickým pokynem o dodržování etických principů při přípravě vysokoškolských závěrečných prací.

V Praze dne 4. 1. 2023


podpis

Poděkování

Ráda bych poděkovala své vedoucí práce Ing. Tereze Hanušové za trpělivost, ochotu, pomoc a cenné rady při zpracování práce. Práce byla podpořena grantem Projekt Národní ústav pro výzkum rakoviny (Program EXCELES, číslo projektu: LX22NPO5102) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

Aneta Bubeníková

Název práce: Srovnání běžného plánování radioterapie se znalostním plánováním založeným na modelech

Autor: Aneta Bubeníková

Obor: Radiologická technika

Druh práce: Bakalářská práce

Vedoucí práce: Ing. Tereza Hanušová

Katedra dozimetrie a aplikace ionizujícího záření

Fakulta jaderná a fyzikálně inženýrská

České vysoké učení technické v Praze

Abstrakt: Bakalářská práce se zaměřuje na porovnání manuálního plánování v radioterapii s plánováním založeným na modelech. Plánování založené na modelech by mohlo zlepšit efektivitu, konzistentnost a kvalitu plánů používaných v klinické praxi. Hlavní výhodou této metody je zkrácení doby potřebné k plánování. V současnosti je jediným komerčně dostupným programem pro plánování založeným na znalostech program RapidPlan od firmy Varian. V teoretické části se práce zabývala technikami ozařování a plánování využívanými v radioterapii, konkrétně technikami IMRT a VMAT, inverzním plánováním, modulem RapidPlan a tím, jak takový model vytvořit, trénovat a validovat. Na závěr teoretické části byly rozebrány výzkumy srovnávající manuální plánování s plánováním v RapidPlan. Z odborné literatury vyplynulo, že použití RapidPlan přináší pozitivní výsledky při plánování nejen u nádorů v oblasti hlavy a krku. V praktické části práce byl v plánovacím systému Eclipse 15.1 manuálně vytvořen léčebný plán pacienta s nádorem v oblasti hlavy a krku, kdy kritéria pro pokrytí PTV dávkou byla čerpána jak z ICRU 50 a ICRU 83, tak z metodiky pro Fakultní Thomayerovu nemocnici. Takto vytvořený plán byl následně porovnán s plány vytvořenými programem RapidPlan, který vycházel ze tří různých knihoven. Bylo zjištěno, že pokud by byly plány vytvořené pomocí RapidPlan dále optimalizovány s úpravou optimalizačních cílů, jejich dávková distribuce by se přiblížila dávkové distribuci v manuálních plánech vytvořených zkušenými plánovači.

Klíčová slova: VMAT, rakovina hlavy a krku, RapidPlan, plánování založené na modelech, optimalizace, Eclipse

Title: Comparison of ordinary treatment planning and knowledge-based planning based on models

Author: Aneta Bubeníková

Abstract: This bachelor project aims to compare manual treatment planning in radiotherapy to knowledge based planning in radiotherapy. Knowledge based planning could improve efficiency, consistency and quality of the clinical plans. The main advantage of knowledge based planning is that it reduces the amount of time required for planning. The only currently commercially available treatment planning system is Varian RapidPlan. In the theoretical part the thesis dealt with different irradiation techniques, specifically IMRT and VMAT, inverse planning, RapidPlan programme and how to create, train and validate DVH estimation modules in RapidPlan. In the final section of the theoretical part, studies comparing manual planning to planning in RapidPlan were briefly discussed. From the scientific literature it was found that using RapidPlan brings positive results in planning not just in head and neck cancer treatment plans. In the practical part of the thesis, a treatment plan for a patient with a tumour in the head and neck area was manually created in the Eclipse 15.1 planning system and as this plan's PTV coverage criteria, the criteria form ICRU 50, ICRU 83 and the methodology used in Thomayer University Hospital were used. The above mentioned plan was then compared to a plan created using 3 different libraries from RapidPlan. It was found that if plans created using RapidPlan were further optimised with adjusting optimization goals, dose distribution of such plans would be more similar to dose distribution in manual plans created by experienced planners.

Key words: VMAT, head and neck cancer, RapidPlan, knowledge-based planning, optimization, Eclipse

Obsah

Seznam použitých zkratk	x
Úvod	1
1 Teorie	2
1.1 Techniky ozařování a plánování v radioterapii	2
1.1.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku	2
1.1.2 Rotační radioterapie s modulovanou intenzitou svazku	4
1.2 Inverzní plánování	4
1.2.1 Výpočet dávkové distribuce	5
1.2.2 Photon Optimization (PO)	6
1.2.3 Analytický anizotropní algoritmus (AAA)	8
1.3 RapidPlan	9
1.3.1 Optimalizace plánu s využitím odhadu DVH a cílů z modelu	9
1.3.2 Cíle optimalizace	10
1.4 Modely odhadu DVH pro RapidPlan	12
1.4.1 Vytvoření setu	12
1.4.2 Trénování modelu	13
1.4.3 Validace modelu	13
1.4.4 Výběr modelu odhadu DVH pro plán	14
1.5 Výzkumy srovnávající běžné plánování s plánováním pomocí RapidPlan	15
2 Metody	18
2.1 Manuální plánování v Eclipse	18
2.1.1 Cíle optimalizace	21
2.2 Využití modulu RapidPlan	22
2.3 Model WUSTL	24
2.4 Model CCMB	25
2.5 Model KRK	26
2.6 Porovnání manuálních plánů z jiných pracovišť s RP plánem	27
3 Výsledky	28
3.1 Manuální plánování v Eclipse	28

3.2	RP modely	30
3.2.1	Optimalizace RP modelů	30
3.2.2	Porovnání RP plánů s manuálním plánem	30
3.3	Model KRK	37
3.4	Porovnání manuálních plánů z jiných pracovišť s RP plánem	40
	Diskuze	42
	Závěr	44
	Bibliografie	46

Seznam použitých zkratek

AAA	Anisotropic Analytical Algorithm (analytický anizotropní algoritmus)
CBCT	Cone-Beam Computed Tomography
CP	Control Point (kontrolní bod)
CT	Computed Tomography (výpočetní tomografie)
CTV	Clinical Target Volume (klinický cílový objem)
DRR	Digitally Reconstructed Radiograph (digitálně rekonstruovaný rentgenogram)
DVH	Dose-Volume Histogram (dávkově-objemový histogram)
GEUD	Generalized Equivalent Uniform Dose (generalizovaná ekvivalentní uniformní dávka)
GBM	Glioblastoma (glioblastom)
GTV	Gross Tumour Volume (nádorový cílový objem)
HNC	Head & Neck Cancer (rakovina hlavy a krku)
IGRT	Image Guided Radiotherapy (radioterapie řízená obrazem)
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy (radioterapie s modulovanou intenzitou svazku)
KBP	Knowledge-Based Planning (plánování založené na znalostech)
LMC	Leaf Motion Calculator
MCO	Multi-Criteria Optimization (multikriteriální optimalizace)
MLC	Multi-Leaf Collimator (multilamelový kolimátor)
MP	Manual Planning (manuální plánování)
MR	Magnetic Resonance (magnetická rezonance)
MRDC	Multi-Resolution Dose Calculation
NTO	Normal Tissue Objective
OAR	Organ At Risk (kritický orgán)
PTV	Planning Target Volume (plánovací cílový objem)
PO	Photon Optimizer (fotonový optimalizátor)
PRV	Planning Organ At Risk
RP	RapidPlan
SIB	Simultaneous Integrated Boost (simultánní integrovaný boost)
SBRT	Stereotactic Body Radiotherapy (stereotaktická radioterapie)
SS	Step-and-Shoot
SW	Sliding Window
TO	Trade-Off (kompromis)
TPS	Treatment Planning System (plánovací systém)
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy (rotační terapie s modulovanou intenzitou svazku)

Úvod

Radioterapie je jednou z léčebných metod při léčbě nádorových onemocnění. Tato léčebná metoda využívá ionizující záření k ozařování nádorových buněk. Cílem je dodání předepsané dávky do nádorové oblasti s maximálním šetřením zdravé tkáně. Současné techniky dodání jsou radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy) a rotační radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (VMAT, Volumetric Modulated Arc Therapy).

Nedílnou součástí radioterapie je její plánování. Dříve se využívala technika dopředného plánování, tzv. pokus-omyl. V současné době se používá tzv. inverzní plánování, je opakem toho dopředného. V plánovacím systému se zadávají objemově-dávková omezení na cílové struktury a kritické orgány. Volí se optimalizační algoritmy, které se snaží k těmto cílům plánování přiblížit a dosáhnout ideální dávkové distribuce. Výše uvedené činí proces plánování časově náročným.

Proces plánování by mohla zrychlit implementace komerčně dostupného modulu RapidPlan (RP) znalostního plánování založeného na modelech do klinické praxe. Plánování založené na modelech je slibnou technikou, která by mohla zlepšit kvalitu a efektivitu plánování na pracovišti.

Cílem této bakalářské práce bylo porovnat běžné manuální plánování (MP) s plánováním pomocí RapidPlan. Manuální plánování záleží na znalostech a zkušenostech osoby, která se softwarem pracuje (plánovače). Proto jsem chtěla zjistit, zda dostupné modely RapidPlan spočítají alespoň srovnatelný plán s plánem začínajícího plánovače (mnou) a jak je to v porovnání se zkušenými plánovači (externí pracoviště). Cílem také bylo zhodnotit, zda při implementaci modulu RapidPlan v nemocnici lze využít již existující model, či je nutné si vytvořit svůj. Dále v případě použití existujícího modelu, zda je možné využít model od výrobce RapidPlan (Varian) či od jiného pracoviště (Multiscan s.r.o.) v České republice.

Při využití modelu RapidPlan při plánování by bylo ideální, kdyby byl plán po první optimalizaci klinicky přijatelný. Model by však mohl ušetřit čas, i kdyby měl být vícekrát optimalizován s manuální úpravou optimalizačních cílů. Proto u jednoho RP modelu bude provedena změna těchto parametrů se spuštěním dalších optimalizací. Cílem nebude vytvoření klinicky přijatelného plánu, pouze zjištění, zda se bude dávková distribuce zlepšovat, co se týče lepšího pokrytí cílových objemů či šetření kritických orgánů.

Motivací pro tuto práci bylo přinést výsledky, které by mohly být použity na pracovišti, kde zavádějí do klinické praxe RapidPlan. Tímto pracovištěm byla myšlena zejména Fakultní Thomayerova nemocnice, kde zrovna probíhá implementace RapidPlanu do klinického provozu. Z toho důvodu jsem se při plánování držela předpisů dávek a dávkově limitních parametrů pro toto zdravotnické zařízení.

Kapitola 1

Teorie

1.1 Techniky ozařování a plánování v radioterapii

Radioterapie je léčebná metoda především onkologických onemocnění. Cílem radioterapie je ozářit nádorový objem za cenu minimálního poškození okolních zdravých tkání, zejména pak kritických orgánů - OARs (Organs At Risk). Poškození zdravé tkáně může mít nežádoucí účinky jak během samotné radioterapie, např. v podobě radiační dermatitidy, tak i do budoucna, kdy může vzniknout nádor nový.

Radioterapie se rozděluje z hlediska způsobu záření na externí radioterapii a brachyterapii, kdy dochází k ozáření z blízké vzdálenosti, často se umísťuje zářič do těla pacienta. Externí radioterapie se dělí na konvenční, 3D konformní (3D CRT), radioterapii s modulovanou intenzitou svazku IMRT, rotační radioterapii s modulovanou intenzitou svazku VMAT a stereotaktickou radioterapii SBRT (Stereotactic Body Radiotherapy).

Výše uvedené techniky ozařování kromě konvenční metody využívají verifikaci polohy pacienta před i během ozařování. Tato technika se nazývá IGRT (Image Guided Radiotherapy) a využívá přídatné zobrazovací systémy na lineárním ozařovači, které poskytují 2D megavoltážní, kilovoltážní nebo CBCT (Cone-Beam Computed Tomography) snímky. A ty slouží k porovnání s digitálně rekonstruovaným rentgenogramem DRR (Digitally Reconstructed Radiograph), což je 2D snímek vytvořený numerickým výpočtem z 3D snímků zobrazovacích metod (CT - Computed Tomography či MR - Magnetic Resonance) vytvořených před plánováním, po kterém dochází ke změně polohy pacienta. [25] Ozařovací stůl s pacientem se posune do požadované polohy. Vzhledem k tomu, jak přesné tyto techniky jsou, funkce okamžité informace o poloze pacienta je nepostradatelná.

IMRT i VMAT využívají tzv. inverzní plánování, které napomáhá k lepšímu pokrytí cíle a většímu šetření zdravé tkáně.

1.1.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

První metodou, kterou se budu zabývat, je radioterapie s modulovanou intenzitou svazku. Metoda IMRT umožňuje lépe ozařovat nádory nepravidelných tvarů. Svazek se rozdělí na jednotlivé paprsky s odlišnou intenzitou záření (fluencí) v ozařovacím poli. Změnu tvaru ozařovacího pole umožňuje multilamelový kolimátor MLC (Multi-Leaf Collimator). MLC obsahuje soustavu lamel uspořádaných do dvojic, které modulují intenzitu svazku v rámci pole. Využívá se toho jak u IMRT, tak u VMAT. MLC je zabudovaný v hlavici lineárního urychlovače viz Obr.1.1.

V hlavici gantry jsou také dvojice clon vykrývající pole v určitém tvaru (čtverec, obdélník). Primární clony vymezují maximální možnou velikost pole (obvykle 40x40 cm), následují sekundární clony ve směru osy X, popřípadě i osy Y.

V IMRT se MLC používá zejména ve dvou režimech.

1. Step-and-shoot (SS) - statická metoda, kdy dochází k střídavému vypínání a zapínání svazku fotonového záření. Během vypnutí se lamely přesunují do jiné požadované pozice.
2. Sliding window (SW) - dynamická metoda, kdy se lamely pohybují i během ozařování. V současné době je tento způsob využíván častěji.



OBRÁZEK 1.1: Pohled do hlavičky lineárního ozařovače (vlevo) s viditelným MLC [2], lamely MLC (napravo) [21].

Vzhledem k přesnosti plánování je nutné verifikovat polohu pacienta před ozařováním. Nezbytná je i volba vhodných fixačních pomůcek, aby byla poloha pacienta při léčbě lépe reprodukovatelná.

Technika IMRT je časově náročná, ať už z výše uvedených důvodů, nebo také kvůli procesu plánování a zakreslování objemů. Oproti konvenčním metodám tak v případě IMRT pacient stráví na ozařovně až čtyřikrát více času.

Mezi onkologická onemocnění, která se pomocí IMRT léčí, jsou např. nádory hlavy a krku (OAR - optické struktury, mozkový kmen, mozek, mícha, slinné žlázy, dutina ústní, hrtan, atd.) a prostaty (OAR - konečník, močový měchýř, močová trubice, atd.).



OBRÁZEK 1.2: Znázornění pohybu gantry lineárního ozařovače kolem pacienta. [1]

1.1.2 Rotační radioterapie s modulovanou intenzitou svazku

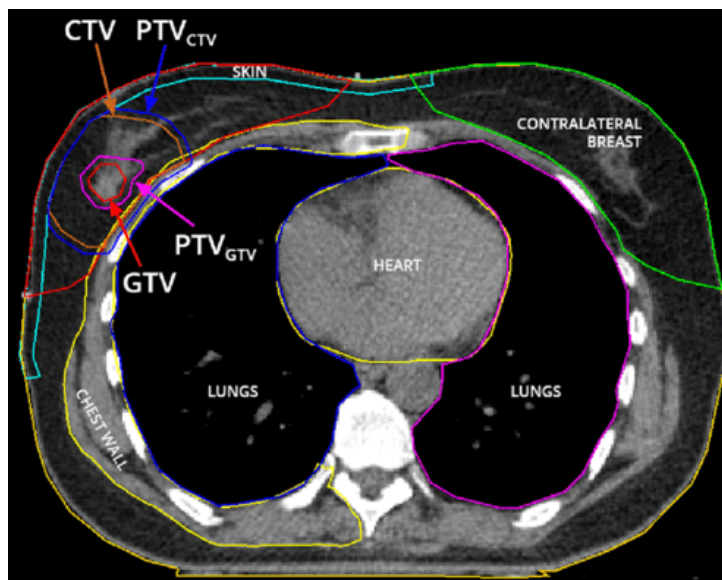
Druhou technikou je rotační radioterapie s modulovanou intenzitou svazku. U VMAT je používán MLC stejně jako u IMRT SW metodě. Navíc se zde využívá rotací gantry lineárního ozařovače v jednom nebo více kyvech kolem pacienta viz Obr.1.2 a změny jeho dávkového příkonu. Díky tomu se využije potenciál volnosti pohybu ozařovače narušit od techniky IMRT.

Vyznačuje se vyšší rychlostí samotného ozařování než IMRT. Díky tomu se snižuje vliv pohybů pacienta na výsledné ozáření. Nevýhodou je vyšší integrální dávka oproti IMRT kvůli nepřetržitému záření. Avšak dávková distribuce je u obou metod srovnatelná.

1.2 Inverzní plánování

Inverzní plánování má opačný průběh než dopředné plánování. Tradiční dopředné plánování obvykle spočívá v metodě pokus-omyl, kdy jsou zkoušena různá nastavení pole a modifikátorů pole tak, aby bylo zjištěno, zda produkují dávky odpovídající předpisu dávky. Na rozdíl od konvenčního plánování léčby začíná inverzní plánování specifikací požadovaného dozimetrického výsledku daného léčebného plánu. [5]

Před samotným plánováním je nutností zakonturovat cílové objemy a kritické struktury. Radiologický fyzik nebo jiná pověřená osoba pak v plánovacím systému TPS (Treatment Planning System) zadá dávku na frakci, počet frakcí a celkovou požadovanou dávku během léčby. Vybírá se technika ozařování (VMAT, IMRT), energie fotonů a dávkový příkon. V případě VMAT úhlové rozmezí kyvu, úhel gantry a stolu. V případě IMRT počet polí a jejich úhlové rozložení. Po uložení těchto základních údajů dochází k optimalizaci plánu, která využívá počítačových optimalizačních metod k rozložení intenzity v každém paprsku záření.



OBRÁZEK 1.3: Konturování cílových objemů a kritických orgánů. [14]

Před samotným plánováním je tedy kladen důraz na přesné zakreslení cílového objemu PTV (Planning Target Volume) a kritických orgánů, což je práce například radiačních onkologů. Pokud k tomu nedojde, pak se musí zakreslené kontury upravit do přijatelného stavu, se kterým se následně pracuje.

Na Obr.1.3 jsou zakresleny důležité cílové objemy, jako je nádorový cílový objem GTV (Gross Tumour Volume), klinický cílový objem CTV (Clinical Target Volume) obsahující GTV + bezpečnostní lem, ve kterém by mohl být mikroskopický rozsev nádorových buněk a PTV obsahující CTV + lem, ve kterém je zahrnut jak pohyb orgánů v blízkosti GTV (např. pohyby plic, srdce,

atd.), tak možné geometrické nepřesnosti v nastavení pacienta před samotným ozařováním. Při vytváření ozařovacího plánu se proto bere ohled i na pohyby vnitřních orgánů, např. vnitřností při plnění močového měchýře, pohybu žaludku či plic. Nyní je však snaha tyto lemy minimalizovat, a proto je kladen důraz na totožnou polohu pacienta při ozařování.

Uživatel si může v případě potřeby přidat další pole a nastavit úhlové rozložení za účelem lepší dávkové distribuce PTV tak, jak potřebuje. Například u kritických orgánů se snažíme, aby přes ně svazek neprocházel. Velkou výhodou inverzního plánování je šetření i té zdravé tkáně, která je v těsné blízkosti PTV.

Inverzní plánování mimo jiné nabízí techniku tzv. simultánního integrovaného boostu SIB (Simultaneous Integrated Boost), což může přinést mnoho výhod. Tato technika navyšuje dávku v určitých podobjemech PTV, může tedy napomáhat ke zkrácení celkové doby ozařování a snižovat celkovou integrální dávku. [31]

Nevýhodou inverzního plánování je časová náročnost, doba plánování je značně závislá na zkušenostech osoby, která se softwarem pracuje. Další nevýhodou je i vysoká pořizovací cena plánovacího software.

1.2.1 Výpočet dávkové distribuce

Před výpočtem dávkové distribuce je součástí plánování proces optimalizace, při kterém dochází ke změnám intenzity v jednotlivých pixelech (beamletech). Do zakreslených struktur, např. na CT řezech pacienta, se specifikují dávky. V TPS může uživatel zadat horní a dolní hranici rozmezí dávky, střední dávku či dávku na určité procento cílové struktury, viz kapitola 1.3.2. K těmto omezením (constraints) se přiřazuje i faktor důležitosti, který určuje, do jaké míry je systém nucen dodržovat nastavené dávkové limity. Proces optimalizace končí v případě nalezení optimální dávkové distribuce, kdy je požadovaná dávka soustředěna do PTV a mimo něj spádem klesá.

Proces optimalizace v Eclipse je interaktivní, iteraci je možné kdykoliv během optimalizačního procesu přerušit a změnit cíle dávky v závislosti na výsledcích optimalizace. Interaktivní optimalizace cílů umožňuje dosažení lepších výsledků v kratším čase. Optimalizace se zastaví v případě, že se křivka objektivní funkce (objective function) dále nemění, bylo dosaženo časového limitu či bylo dosaženo maximálního počtu iterací. Objektivní funkce je suma všech cílů optimalizace. [3]

Výsledkem jsou dávkově-objemové histogramy DVH (Dose-Volume Histogram), které nám říkají, jaké procento objemu obrželo jakou dávkou. Podle ICRU 50 má být homogenně prozářeno PTV s tím, že dávka v objemu může být v rozmezí 95% až 107% z předepsané dávky, která je definována například v izocentru jako ICRU referenční bod a je jí přiřazeno 100% dávky. [16]

Aby se umožnilo porovnávání dvou vytvořených plánů, jsou stanovena hodnotící kritéria, která umožňují hodnotit plán z hlediska kvality dávkové distribuce. Doporučení ICRU 83 uvádí, že do každého klinického plánu je potřeba uvést near-minimum D98%, near-maximum D2% dávku a medián dávky v PTV D50%. [17] D98% popisuje minimální dávku v PTV, tj. dávku, kterou obdrželo 98% cílového objemu. D2% odpovídá maximální dávce v PTV, tj. dávce, kterou obdržela 2% objemu.

Optimalizace IMRT

V IMRT plánování lze v optimalizaci zvolit dvě možnosti. První je **Automatic Optimization Mode**, který vypočítává pohyby lamel MLC a konečný výpočet dávky až po ukončení optimalizace. Druhou možností je **Automatic Intermediate Dose**, kdy už v průběhu optimalizace dochází k výpočtu dávky. U druhé možnosti používá optimalizace stejný algoritmus k výpočtu dávky jako pro konečný výpočet dávky. [5]

Při IMRT optimalizaci vznikne optimální fluence, která se musí následně převést na skutečnou fluenci. K tomu dochází pomocí **LMC** (Leaf Motion Calculator). V optimální fluenci nejsou

zahrnutý určité fyzikální a mechanické parametry MLC jako je hodnota transmise, tvar okraje lamel a omezení pohybu. Po ukončení optimalizace LMC program tato omezení zohledňuje a vytváří pohyby MLC, které reprodukují optimální fluenci tak přesně, jak je to jen možné. Algoritmus výpočtu dávky používá vzory pohybu lamel k výpočtu skutečné fluence pole. Ta se může lišit od optimální, protože skutečná fluence přesně zobrazuje fluenci, která bude dodána pomocí MLC. [5] Výsledná dávka je vypočítána ze skutečné fluence.

Optimalizace VMAT

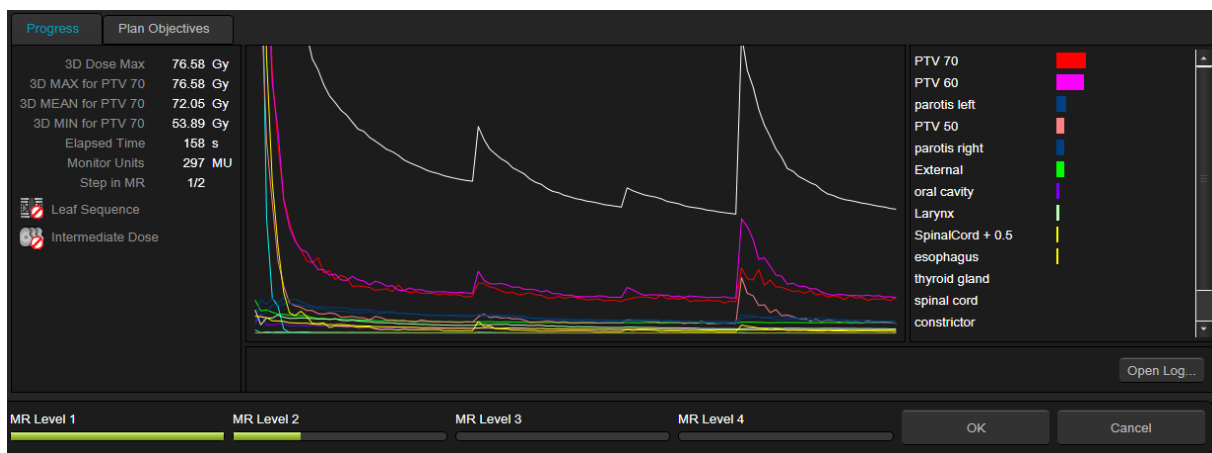
VMAT optimalizace vytváří vysoce konformní distribuce dávky za pomoci iterativní modulace clony MLC a odpovídající dávky na stupeň, a to do okamžiku, dokud nejsou odpovídajícím způsobem dosaženy stanovené cíle předepsané dávky. [5]

Ve VMAT optimalizaci jsou pozice lamel v MLC a dávky v jednotlivých stupních vypočítávány jen pro určitý počet kontrolních bodů (CP) v obloukovém poli. Kontrolní systém léčebného přístroje určuje, jakým způsobem je nutné modulovat dávkový příkon a rychlost gantry k dosažení předpisů pro CP v plánu. [5]

Na počátku optimalizace je počáteční tvar MLC přizpůsoben cílům a počáteční hodnoty dávky jsou stejné pro všechny segmenty výpočtu dávky. Tvar MLC a hodnoty dávky CP ve VMAT poli jsou optimalizovány. Během počáteční fáze optimalizace jsou u lamel prováděny větší úpravy. Velikost těchto úprav se snižuje spolu s tím, jak optimalizace prochází jednotlivými úrovněmi viz Obr.1.4. V první úrovni je k modelování dávky použito pouze několik výpočetních segmentů, s každou další úrovní se jejich počet zvyšuje. Úhel mezi výsledným výpočetním segmentem dávky na poslední úrovni bude přibližně 2° - 4° . V každém segmentu se převádí konfigurace MLC a dávkového příkonu na fluenci, která se převádí na dávku v těchto segmentech. Fluence v sobě již zahrnuje únik záření zapříčiněný zakulacenými konci lamel, únik záření skrz lamely a tongue-and-groove efekt. [3] Konečná dávka pro VMAT pole je součtem dávek ze všech segmentů pole. Pro VMAT plán je vypočítána objemová dávka prostřednictvím AAA (Anisotropic Analytical Algorithm) výpočetního algoritmu. [5]

1.2.2 Photon Optimization (PO)

PO (Photon Optimization) algoritmus určuje optimální tvar pole a intenzitu iterativním přizpůsobením dávkové distribuce požadovaným cílům, dokud není dosaženo optimálního řešení.



OBRÁZEK 1.4: Ukázka dialogového okna průběhu optimalizace, nalevo je obecná statistika daného plánu (informace o dávce, stavu sekvence lamel (pouze pro VMAT), fluenci (pouze pro IMRT) a mezidávce), uprostřed graf objektivní funkce, napravo je seznam struktur s pruhy, které představují "náklady" na optimalizaci struktury. V dolní oblasti je zobrazen průběh MR optimalizace ve 4 úrovních.

Algoritmus PO vytváří VMAT plány založené na dávkově-objemových cílech. Pole VMAT využívají dynamické MLC, variabilní dávkový příkon a rychlost gantry. Počáteční podmínky PO algoritmu jsou definovány pomocí CP. Algoritmus používá pro optimalizaci plánu přístup ve více rozlišeních (multi-resolution, MR). To znamená, že dávka je modelována nejprve pomocí nižšího počtu segmentů, které jsou rovnoměrně rozloženy v každém poli. [3]

PO využívá objektivní funkci k optimalizaci plánu a vyhodnocení jeho kvality (pouze pro HyperArc plány). [3] Příklad průběhu objektivní funkce je znázorněn na Obr.1.4. Během optimalizace je možné, aby se optimalizační proces na určité úrovni po určitou dobu „zastavil“, a to za účelem provedení změn v cílech před tím, než optimalizace dosáhne další úrovně, přičemž je doporučováno tyto změny provádět v úrovních 1 a 2. Pokud se při dalších optimalizacích pokračuje a nespouští se od začátku, pak objektivní funkce začíná ve 3 a 4 úrovni. Geometrie pole a nastavení clon jsou nastaveny z předchozí optimalizace a nemohou být změněny. Je-li tedy zapotřebí výše uvedené změnit, je nutné optimalizaci spustit znovu od začátku. [5]

Během optimalizace může program (MRDC, viz níže) počítat mezidávku, která se počítá za použití stejného algoritmu (AAA) jako při konečném výpočtu dávky. Mezidávka se může použít jako vodítko pro pokračování v další optimalizaci. Program během toho upravuje lamely MLC. Pro VMAT jsou použity aktuální vyprodukované kontrolní body a zahrnuté vlastnosti MLC. Výsledkem je, že DVH, které vznikly při optimalizaci a při konečném výpočtu dávky, se stávají jednotnějšími. [5] [3]

Optimalizační algoritmus může přizpůsobit sekvence lamel pro VMAT pole, nebo fluence pro statické IMRT pole na základě mezidávky. Vypočítá chybu mezi výsledkem optimalizace a výpočtem dávky prvního kola a během druhého optimalizačního kola vykompenzuje rozdíly, snaží se dosáhnout lepší shody. U VMAT začíná druhé optimalizační kolo na úrovni 3 nebo 4, v závislosti na nastavení v možnostech výpočtu PO.

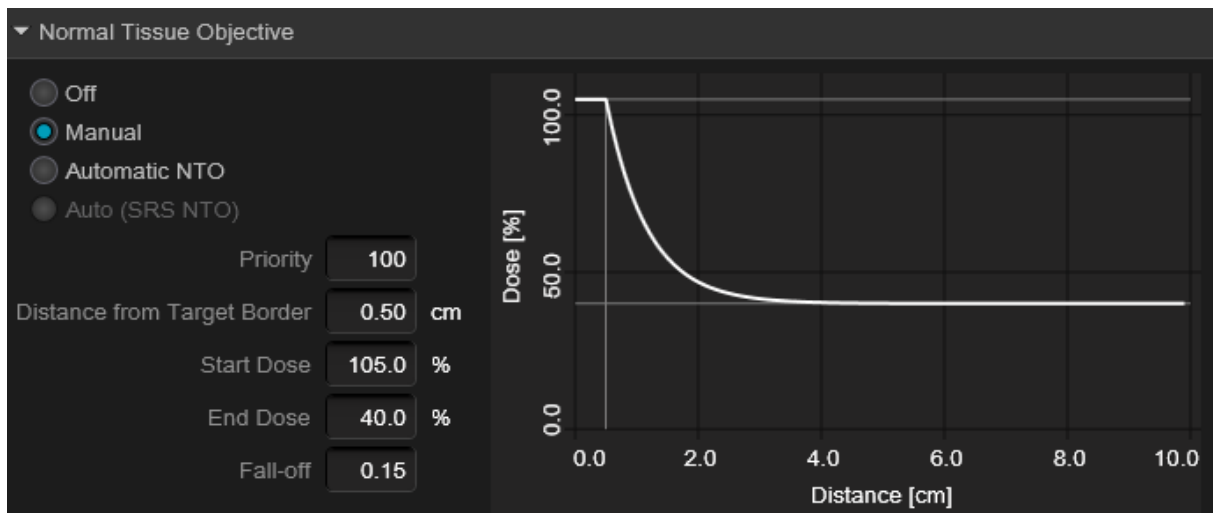
NTO

Při použití PO algoritmu se může v optimalizaci využít **NTO** (Normal Tissue Objective), který slouží k úpravě poklesu dávky s rostoucí vzdáleností od cílového objemu, k prevenci hotspotů (=místo s vysokou dávkou) ve zdravé tkáni a k získání vysokého gradientu dávky okolo cílů. Tvar NTO je vypočítán jako funkce vzdálenosti od hranice cíle a může mít tvar viz Obr.1.5. Hodnoty NTO jsou vypočítány pro všechny body v těle. V případě, že plán obsahuje více cílů, hodnota NTO pro specifický bod v těle je vypočítána ze všech cílů a nejvyšší zaznamenaná dávka pro takový určený bod je hodnota akceptovaná NTO a použita v optimalizaci. [5]

NTO je definován buď pomocí několika parametrů ručně, nebo je zvolen jako automatický, který se přizpůsobuje anatomii pacienta a cílům optimalizace a automaticky si určuje parametry NTO. Vyskytují-li se vzhledem ke vzdálenosti od cíle neobvykle vysoké dávky (dávka je v daném bodě vyšší než průměrná dávka pro všechny body v této vzdálenosti), zkouší automatický NTO snížit takovou dávku v dané oblasti za použití uživatelem definované hodnoty priority. [3] Automatický NTO je dostupný pro VMAT optimalizaci anebo IMRT optimalizaci s PO algoritmem. [5]

MRDC

Multi-Resolution Dose Calculation algoritmus (MRDC) umožňuje rychlý odhad dávky během PO algoritmu, jehož je součástí. Vysoká rychlost algoritmu MRDC umožňuje optimalizačnímu algoritmu provádět během každé iterace výpočet dávky. Díky tomu je možné měnit optimalizační cíle, pokud je např. průběh křivky DVH neoptimální.



OBRÁZEK 1.5: Ukázka Normal Tissue Objective v Eclipse. První parametr *Priority* určuje důležitost NTO, druhý *Distance from Target Border* je oblast, v níž musí být NTO konstantní. *Start Dose* značí relativní úroveň dávky na hranici PTV a naopak *End Dose* definuje relativní úroveň dávky v nejvzdálenější oblasti od PTV. Nakonec *Fall-off* určující strmost křivky. [3]

1.2.3 Analytický anizotropní algoritmus (AAA)

Analytický anizotropní algoritmus je implementován do systému pro výpočet dávek ve fotonových beamletech. Byl vyvinut pro zlepšení přesnosti výpočtu dávky, zejména v heterogenních médiích. Depozice celkové dávky se vypočte jako superpozice od dvou fotonových zdrojů (primárních a sekundárních) a zdroje kontaminačních elektronů pro každý paprsek. Implementace AAA je rozdělena na konfigurační část a část výpočtu dávky. [28]

Konfigurační část popisuje parametry nutné pro výpočet dávky, kdy je potřeba namodelovat zdroje záření. Prvním zdrojem je primární zdroj fotonů, který vzniká při interakci elektronového paprsku dopadajícího na terčík. Tento zdroj je vypočten pomocí metody Monte-Carlo. Druhým zdrojem fotonů jsou myšleny rozptýlené fotony, které vznikají interakcí primárních fotonů v homogenizačním filtru, primárních a sekundárních clonách urychlovače. Tento zdroj je myšlen jako virtuální s konečnou šířkou umístěnou ve spodní části homogenizačního filtru. Modeluje se jako konvoluce primární fluence a Gaussova rozdělení. Třetí zdroj modeluje kontaminační elektrony, které vznikly zejména Comptonovým rozptylem v hlavici urychlovače a ve vzduchu.

Pro výpočet dávky se klinický paprsek rozdělí na malé paprsky (beamlety) a objem těla pacienta se rozdělí na 3D matici voxelů. Každý výpočetní voxel je spojen se střední elektronovou hustotou, která se vypočítává z CT snímků pacienta podle uživatelem definované kalibrační křivky. [28]

U algoritmu AAA se dávka vypočítává z absorbované energie záření. Absorbovanou energii v libovolném bodě pacienta získáme superpozicí jednotlivých energetických příspěvků zdrojů záření (primární, sekundární fotony a elektronová kontaminace) ze všech jednotlivých beamletů. Konečným krokem je převedení distribuce absorbované energie na dávku. K převedení energie na dávku je místo hustoty hmoty použita hustota elektronů. [5] Výsledná dávka je určena

$$D = c \cdot E \cdot \frac{\rho_{water}}{\rho}, \quad (1.1)$$

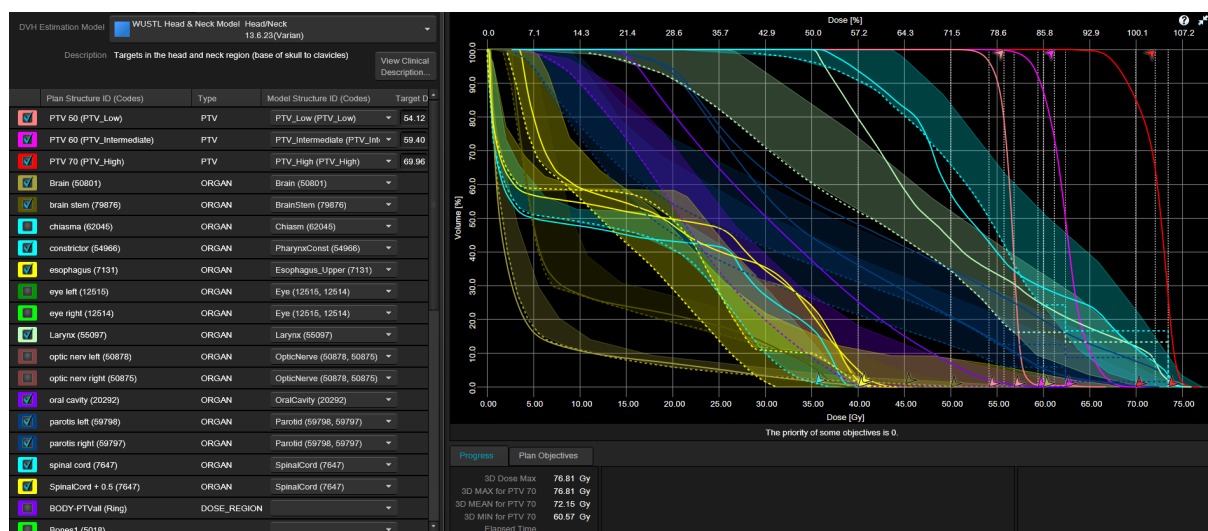
kde c je konverzní faktor z J/m^3 na Gy. [5]

1.3 RapidPlan

Plánovací systém Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) se využívá pro plánování léčby zhoubných i nezahubných nádorů. Eclipse TPS se skládá z mnoha aplikací, které jsou použity v různých fázích plánování léčby. Jednou z nich je **Selection** sloužící k importu patientských snímků, **Contouring** pro konturování nádorových objemů, OARs a jiných pomocných struktur, další pak **External Beam Planning** poskytující nástroje pro samotné plánování a **Plan Evaluation** potřebné k vyhodnocení dokončených plánů.

Program **RapidPlan** je součástí plánovacího systému Eclipse od firmy Varian. Má za cíl zlepšit kvalitu plánu a efektivitu na radioterapeutickém oddělení. [30]

Plánování založené na modelech se dělí do dvou kategorií: atlas-based metody a statistické modelování. Metody založené na atlasu obsahující databázi existujících plánů, kdy model vybere ten nejpodobnější plán tomu našemu a vezme ho jako základ pro optimalizaci. [18] RapidPlan je jednou z metod statistického modelování využívající model založený na databázi předchozích klinických plánů. Výhodou je, že knihovny lze sdílet mezi jednotlivými pracovišti. [12] Knihovny obsahují množství vysoce kvalitních klinicky schválených plánů, díky kterým se model učí. Během plánování model poskytuje odhady dosažitelných DVH kritérií pro OAR s optimalizačními cíli, které lze použít jako výchozí bod pro následné plánování, a tím zefektivnit proces plánování. [29] K predikci DVH model hledá podobnost v konturách a závisí na kvalitě plánů použitých v modelu. Nevýhodou při využití modelu DVH je fakt, že nejsou v tomto přístupu brány v úvahu nezakonturované tkáně. [18]



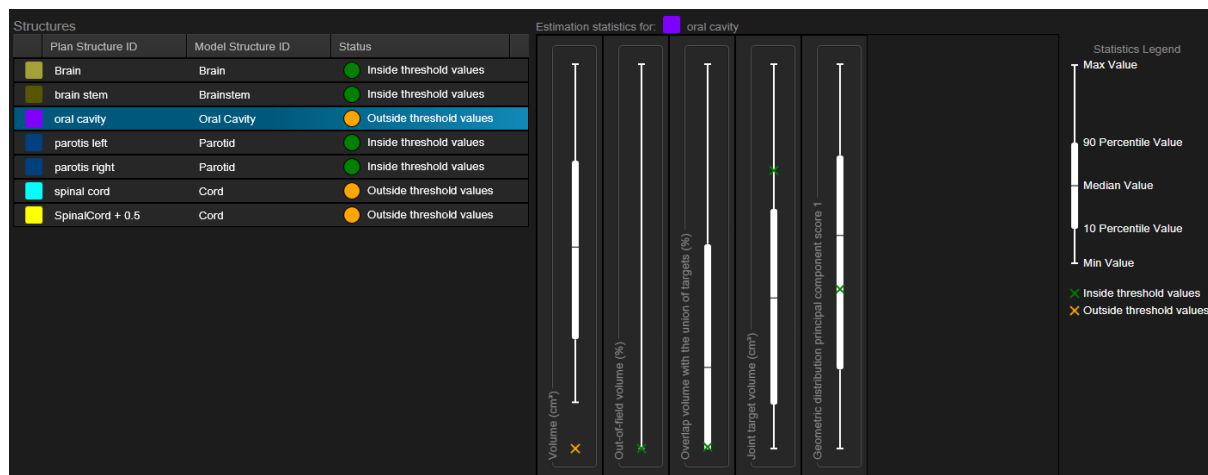
OBRÁZEK 1.6: Nalevo kontrola přiřazení struktur a dávky pro cílové objemy, napravo průsvitné oblasti jsou vygenerované DVH odhady pro OAR, přerušovanou křivkou (line objectives), šipkami optimalizační cíle a plnou čarou jsou znázorněny DVH křivky pro plán.

1.3.1 Optimalizace plánu s využitím odhadu DVH a cílů z modelu

Před použitím modelu se musí v aplikaci *External Beam Planning* vytvořit nový plán, přidat pole a nadefinovat hodnoty pro zamýšlenou dávku. V záložce **Calculation Models** se zvolí **DVH Estimation Algorithm** jako typ výpočtu pro odhad DVH, a v případě výpočtu pro IMRT a VMAT optimalizaci PO (Photon Optimization) algoritmus. Dále se v záložce **Planning** zvolí **Optimization** → **Optimize**. Vybere se záložka **Estimate DVH**, kde si uživatel zvolí daný model RP.

Model RP automaticky přiřadí struktury vyznačené v plánu ke strukturám v modelu, ale je potřeba to zkontrolovat. Poté, co budou vygenerovány odhady DVH a jejich cíle, nebude možné je

upravovat. U cílových objemů se vyplní hodnota dávky. Vygenerované cíle optimalizace a odhady DVH se zobrazí napravo v optimalizačním okně viz Obr.1.6. Odhadovaný DVH rozsah je pak možno použít jako pomoc při vyhodnocování plánu a porovnat ho se skutečným DVH plánu.[4]



OBRÁZEK 1.7: Příklad **Estimation Statistics** zobrazený pro strukturu (dutina ústní), vpravo je legenda ke statistice. Zelená ikona značí, že statistiky jsou v mezích prahových hodnot a žlutá ikona, že statistiky jsou mimo prahové hodnoty.

Pokud statistiky odhadu překračují prahové hodnoty, otevře se okno **Estimation statistics** viz Obr.1.7. Okno ukazuje statistiku odhadu pro každou ze struktur, pro níž byl odhad DVH vytvořen. V případě, že se statistiky odhadu vchází mezi prahové hodnoty, dialogové okno se automaticky neotevřívá. [4]

Statistika odhadu, která překračuje prahové hodnoty, značí, že odhad může být méně spolehlivý než je obvyklé. Toto může také značit skutečnost, že se vyskytla chyba v přiřazování struktur, geometrie pole je odlišná od té, která byla použita v tréninkových plánech nebo je snaha použít model, který není vhodný pro daného pacienta. K nápravě se může kupříkladu zkontrolovat a upravit nastavení geometrie pole, zkontrolovat, zda jsou správně přiřazené všechny struktury či zda není problém ve struktuře samotné.

Pro každou strukturu ukazuje krabicový graf (v závislosti na zvolené struktuře) následující:

- Objem OAR.
- Procento překryvu objemu OAR a cílů.
- Cílový objem.
- Procento OAR mimo pole.
- Skóre pro hlavní část OAR.

Po vytvoření plánu a následné optimalizaci musí dojít k výpočtu dávkové distribuce plnohodnotným algoritmem (např. AAA či Acuros), jelikož během optimalizace se počítá dávka jednodušším algoritmem, je to dáno tím, že optimalizace nebere v úvahu vlastnosti MLC (u IMRT). Dále se kontroluje, zda je daný plán klinicky přijatelný. Pokud tomu tak není, cíle optimalizace se mohou modifikovat (případně přidávat) v seznamu struktur.

1.3.2 Cíle optimalizace

Vygenerování cílů optimalizace, které se využívají k omezení dávky v dané struktuře, se docílí několika způsoby. Prvním z nich je **upper and lower dose-volume objectives**, upper objective

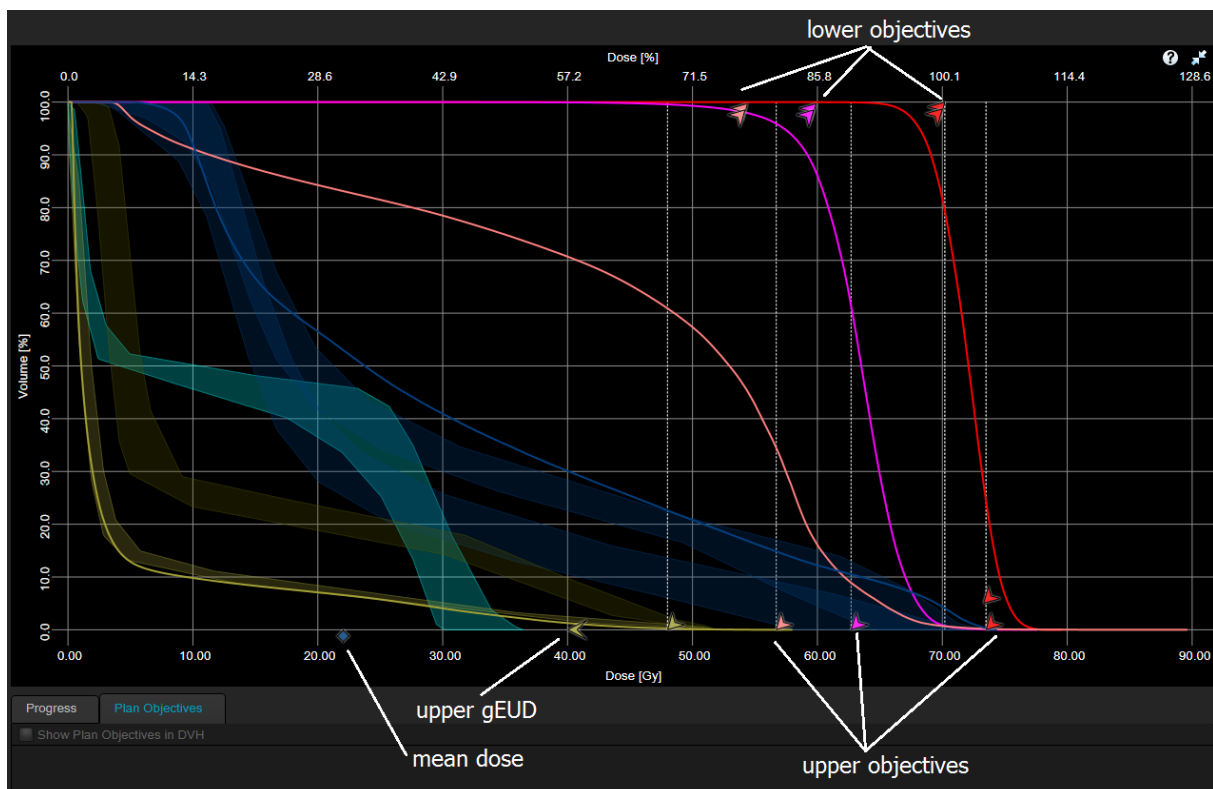
definuje maximální dávku, kterou musí struktura obdržet (například nejvýše 1% objemu struktury obdrží dávku větší než 56 Gy). [20] Lower objective definuje minimální dávku, kterou musí struktura obdržet (například nejméně 95% objemu struktury obdrží alespoň 95% z předepsané dávky). [20]

Optimalizační cíl se může zadat pomocí **mean dose** definující střední dávku, která by neměla být u struktury přecočena. Je definována v Gy a není daná pro určité procento objemu. Je možné použít více cílů středních dávek na jednu strukturu. [5]

Jedním z dalších je **generalizovaná ekvivalentní uniformní dávka gEUD** (generalized Equivalent Uniform Dose) představující homogenní dávkovou distribuci, jejíž biologický účinek je ekvivalentní účinku při dané nehomogenní distribuci. Při použití gEUD je nutné definovat biologický parametr a , což je tkáňově specifický parametr, který popisuje objemový efekt gEUD. Jinak řečeno, hodnota a definuje, na kterou část křivky DVH se optimalizace zaměřuje. Hodnota a je záporná pro cílové objemy a kladná pro OAR. Rozsah je -40 až +40. Při použití záporných hodnot se optimalizace zaměřuje na oblast nízkých dávek, při kladných hodnotách na vyšší dávky a snaží se tak snížit maximální dávku. Je-li parametr roven 1, cílem optimalizace je střední dávka ve struktuře. [5]

Poslední možností je pak **line objectives** preferující PTV či OAR. Cíl je založený na odhadu DVH a nachází se na spodní hranici rozsahu odhadu DVH. Pokud se OAR překrývá s PTV, ale je zvoleno preferování OAR, pak se nic neděje a cíl je na spodním odhadu. V případě preferujícího PTV přejde na nejvyšší upper objective cíle. [5] [20]

Stejně jako upper, lower objectives a mean dose je i gEUD v optimalizačním dialogovém okně vizualizována viz Obr.1.8.



OBRÁZEK 1.8: Vyobrazené optimalizační cíle v dialogovém okně včetně DVH křivky.

Pro všechny optimalizační cíle musí být definována i priorita. Musí mít nenulovou hodnotu, aby ovlivnila optimalizaci. Čím nižší hodnota priority, tím menší bude mít požadavek vliv. V případě VMAT dochází ke speciálnímu zpracovávání pro dolní cíle ve 100% a horní cíle v 0%. [5]

1.4 Modely odhadu DVH pro RapidPlan

Modely DVH reflektují klinickou praxi pracoviště, kde tento model vznikl. Model využívá znalostí z existujících plánů. Generuje rozsah DVH pro OAR, který znázorňuje, kde se skutečná DVH křivka bude nacházet. Některé cíle jsou však pevně dané. Systém Eclipse nabízí předdefinované modely od Varian, je však možno modely vytvářet vlastní a následně je sdílet. Pokud pracoviště chce modely Varian používat v klinické praxi je nutné tyto modely ověřit a zjistit, zda optimalizační cíle odpovídají místním předpisům. Nelze je již trénovat či upravovat. [5]

Používá-li se model na plán, model zohledňuje geometrii pole a předpis dávky pro konkrétního pacienta. Vygenerované cíle se mohou dále upravovat, pokud s nimi uživatel není spokojen. [5]

V případě vytváření nového modelu jsou nutné tři základní kroky: vytvoření setu, trénování a validace modelu.

1.4.1 Vytvoření setu

Nejprve je nutno určit, pro jaké druhy plánů bude model odhadu DVH využit a v návaznosti na to do sady modelových plánů zařadit obdobné plány. Je-li vytvářen obecný model pro široké spektrum pacientů, do sady modelových plánů je vhodné zařadit široké spektrum plánů. Je-li vytvářen specifitější model pro specifické pacienty, do sady modelových plánů je možné zařadit užší rozsah plánů. [5] V souvislosti s anatomii konkrétního pacienta je nutno zohlednit:

- Velikost OAR.
- Umístění OAR ve vztahu k jiným OAR (zda-li se překrývají).
- Velikost cíle.
- Vzájemnou pozici cíle a OAR. [5]

Například, je-li zamýšleno užití modelu pro pacienty se všemi druhy objemu močového měchýře (plný, z poloviny plný, prázdný), je nutné zařadit všechny tyto druhy objemu do sady modelových plánů. Pro specifickou skupinu pacientů (např. pouze s plným měchýřem) je pak možné zařadit do sady modelových plánů užší rozsah. [5]

Dále je nutné zohlednit následující vlastnosti plánu ve vztahu k nastavení pole a předpisu dávky, a sice:

- Techniku léčby (VMAT, IMRT nebo obojí).
- Umístění pole (do jaké míry jsou OAR umístěny uvnitř nebo vně takového pole).
- Nekoplanární a koplanární pole.
- Směrování pole (úhel vstupu).
- Různé orientace pacienta.
- Předpis dávky.
- Frakcionace dávky.
- Použití algoritmu pro výpočet dávky a jeho verzi. [5]

Vždy je třeba zohlednit, jak velké množství odlišností bude do modelu zařazeno. V případě vyššího počtu odlišností je nutné zařadit i větší množství léčebných plánů. Je-li do sady modelových plánů zařazeno velké množství odlišností, avšak zároveň s tím není nahráno dostatečné množství

léčebných plánů, model nebude fungovat správným způsobem. Model s více zařazenými odlišnostmi bude obecnější a bude jej možné využít pro širší spektrum pacientů. Při vytváření specifitějšího modelu s menším množstvím odlišností je nicméně nutné, aby jeho funkce nebyly příliš zúženy, jinak totiž takový model bude fungovat správně pouze v případě, že bude aplikován na případy velmi podobné případům užitým v tréninkových plánech. [5]

Při vybírání vhodných plánů k zařazení do modelu je tak vždy nutné:

- Používat schválené a klinicky akceptovatelné plány s optimálním pokrytím cíle a šetřením OAR, model totiž může dosahovat pouze tak dobrých výsledků, jakých bylo dosaženo v tréninkových plánech.
- Používat takové plány, které naplňují cíl léčby konkrétního modelu.
- Používat plány mající vysokou kvalitu, model totiž vybírá střední hodnoty většiny tréninkových plánů, nikoli nejlepšího plánu. [5]

1.4.2 Trénování modelu

K trénování modelu je nutné zařadit alespoň 20-25 patientských plánů při vytváření specifického modelu, u obecného pak 50-100. Pro správné generování odhadů DVH pro OAR je potřebné, aby v modelu bylo zařazeno alespoň 20 příkladů takového OAR, ledaže by se jednalo o strukturu k níž se vztahují pouze fixní optimalizační cíle. [5]

Nutné je zařazovat unikátní plány, nikoliv několik kopií jednoho plánu. Ne všechny plány musí nutně obsahovat všechny struktury obsažené v modelu. Počet cílů v tréninkových plánech nemusí být stejný jako v modelu. Cíle plánování musí být konzistentní v celé sadě plánů, aby se zabránilo kompromisům mezi rozličnými plány. Směřování pole může být libovolné, jelikož model DVH to zohledňuje automaticky. Je možné používat do jednoho modelu plány s VMAT i IMRT technikou současně. [5]

Během trénování modelu se na data aplikují statistické techniky, jako je analýza hlavních komponent a regresní analýza. Výsledky jsou pak uvedeny ve statistických tabulkách a grafech, které jsou k dispozici v **DVH Estimation Model Configuration**. [5]

Model lze duplikovat a tuto kopii dále trénovat, upravovat a ukládat. Lze mezi sebou modely porovnávat a zjišťovat, který přináší lepší výsledky. Při duplikaci modelu se vymaže jeho historie revizí. Jakmile je model publikován, další modifikace již nelze provést, v takovém případě je nutné jeho publikaci zrušit a modifikovat až následovně. Modely poskytované přímo od Varian nelze modifikovat, pouze duplikovat a takto vytvořený model obsahuje optimalizační cíle a struktury z původního modelu. [5]

1.4.3 Validace modelu

Poté, co je ukončen trénink modelu odhadu DVH, je nutné ověřit výsledky. Účelem validace je ověřit, zda může být model použit k odhadu nových plánů v požadované kvalitě. Validace zahrnuje kontrolu modelem vytvořených odhadů DVH, optimalizačních výsledků a dávkovou distribuci. [5]

Při validaci jsou porovnávány existující klinické plány a plány vytvořené prostřednictvím modelu. Je možné kopírovat existující klinický plán, na tuto kopii aplikovat vytvořený model a porovnat, zda a jakým způsobem se liší výsledky kopie a původního plánu. [5]

Nejprve se zohledňuje jakým způsobem odhaduje model plány, které jsou součástí tréninkového setu. A následně ověřuje jak věrně dokáže model odhadnout plán pro nové pacienty. V případě, že je tato schopnost odhadu dobrá, značí to, že model bude schopen adekvátně odhadnout nové pacienty. V případě, že model nedokáže dostatečným způsobem odhadovat plány, které jsou

zařazeny do tréninkového setu, znamená to, že model nedokáže dostatečným způsobem zachytit vztah mezi anatomickými rysy a DVH. Jestliže se vyskytují v nově odhadnutých plánech jisté mezery, je nutno přidat takové plány, které je zaplní. K validaci by měly být použity plány, které jsou klinicky přijatelné, mají optimální pokrytí cíle a dostatečnou měrou šetří OAR. [5]

Při výběru plánů k validaci je potřeba zhodnotit stejné aspekty jako při výběru modelových plánů viz kapitola 1.4.1. Má-li být model použit pro velmi specifické případy, může být dostačující počet 20 validačních plánů. Pro velmi obecné modely je obvykle nutné vybrat 30-40 a více plánů. Ve validačních plánech by měly být všechny struktury, na které má být model použit. Stejně tak to platí pro frakcionaci, předpis dávky a techniku ozařování. Má-li být používán pro VMAT plány, musí být pomocí VMAT plánů validován. [5]

1.4.4 Výběr modelu odhadu DVH pro plán

Při plánování se používají pouze ověřené a publikované DVH modely. Při výběru modelu DVH pro plán se zvažuje následující:

- Oblast léčby musí být stejná jako ta, pro níž byl model DVH vytvořen, trénován a ověřen.
- Počet cílů (jeden cíl, více cílů).
- Geometrie pole (včetně počtu polí). Generované DVH odhady závisí na geometrii pole nastavené pro plán. V případě, že toto nebude nastaveno správně, správné nebudou ani DVH odhady.
- Geometrie pacienta, velikost, anatomické rysy a diagnóza.
- Konturování. Struktury jsou konturovány podle stejného klíče jako struktury v plánu DVH odhadového modelu.
- Frakcionace (standardní nebo hyperfrakcionovaný) a celková dávka.
- Cíle optimalizace.
- Metoda dodání.

Při vytváření modelu je nutné myslet na to, že v případě vytvoření a validace modelu, model RP bude vytvářet plány srovnatelně kvalitní jako byly ty, které byly použity k tréninku modelu. Tento fakt byl prokázán ve studii [24], kde kvalita RP plánu nepřekonala kvalitu plánů použitých pro trénink modelu.

1.5 Výzkumy srovnávající běžné plánování s plánováním pomocí RapidPlan

Cílem studie [29] bylo zhodnotit zavedení RP do klinického provozu v dané instituci. I když je na začátku implementace časově a finančně náročná, plány s optimalizací RP vykazují klinicky přijatelnou kvalitu a zefektivňují práci na oddělení, což naznačuje, že použití RP je vysoce efektivním nástrojem na pracovišti. RP úspěšně vytvořil klinicky přijatelný plán pro téměř 90% pacientů, u kterých byla vhodná diagnóza. Nevhodnou jsou myšleny např. nádory prsu nebo paliace, jelikož se nelecí VMAT nebo IMRT technikami, ale 3D CRT nebo hybrid IMRT + 3D CRT. Pro tyto techniky nejsou modely vytvářeny, jelikož RP modely jsou obvykle z databáze IMRT nebo VMAT plánů.

Z výše uvedených 90% pacientů bylo 40% plánů přijatelných hned po první optimalizaci. Celková doba plánování s RP byla zkrácena až o 95% ve srovnání s manuálním plánováním (MP). Kvalita plánů byla přinejmenším srovnatelná s MP, pokud jde o pokrytí PTV a ochranu OAR.

Z článku vyplývá, že neexistuje žádná korelace mezi počtem plánů využitých pro vytvoření modelu a jeho úspěšností.

Další studie [6] se zabývala vyhodnocením modelů RP pro léčbu pacientů s karcinomem hlavy a krku (HNC, Head & Neck Cancer). Všech 83 plánů použitých k tréninku modelů byly technikou VMAT, šlo o 2 PTV s dávkou 69,96 Gy a 54,45 Gy ve 33 frakcích se SIB. Byly vytvořeny dva modely, s tím rozdílem, že v prvním se rozlišovaly ipsi a kontra laterální příušní žlázy jako dvě struktury, zatímco v druhém nikoliv. Oba modely byly použity na 20 plánů (10 z nich bylo zahrnuto v tréninkovém setu a 10 bylo nových) a ty byly následně porovnány s MP. RP výrazně zlepšil kvalitu klinického plánu, kdy průměrně snížil střední dávku v příušní žláze, v dutině ústní a v hrtanu o 2 Gy, o 5 Gy a o 10 Gy, v uvedeném pořadí.

Skutečností, zda plánování založené na modelech je srovnatelné s MP, se zabývala i studie [26]. Byly vytvořeny tři modely s plány VMAT u pacientů s karcinomem hlavy a krku. Modely se rozlišovaly podle šetření různých OAR (slinné žlázy, polykačí svaly a dutina ústní). Byly použity na dvě skupiny pacientů, první z nich byla skupina pacientů nedávno léčených a druhá byla léčena dříve, kdy se bral ohled pouze na šetření slinných žláz. Obecně platí, že pokud patientské plány měly podobnou geometrii těm v modelu, poskytl RP stejně dobrou nebo lepší kvalitu plánu jako MP. Modely byly vytvořeny pomocí 30 a 60 plánů, kvalitou byly srovnatelné.

Do klinické praxe se zavádí nová multikriteriální optimalizační (MCO) strategie Trade-Off (TO, kompromis) kombinující použití s RP. MCO vytvoří alternativní plány, přičemž každý z nich upřednostní konkrétní cíl před všemi ostatními a tento cíl nemůže být vylepšen, aniž by nedošlo ke zhoršení ostatních. Ačkoliv použití RP či TO samostatně představuje výhody oproti klinickým plánům, ve studii [20] se zaměřením na plánování HNC technikou VMAT bylo prokázáno, že použitím obou optimalizačních metod bude dosaženo ještě lepšího výsledku, co se týče šetření OAR a lepšího pokrytí PTV. Pokud pracoviště nemá k dispozici TO, může využívat v klinické praxi sdílený RP, který byl sestaven z již dříve optimalizovaných plánů. TO je dostupná v plánovacím systému Eclipse ve verzi 15.5.

Před zavedením RP do klinického provozu je nezbytné vlastnit či vytvořit modely pro jednotlivé diagnózy. Od takového modelu chceme, aby byl co nejvíce robustní a snižoval čas potřebný pro optimalizaci plánu v porovnání s MP. Vytvořením jakéhosi "supermodelu", při plánování HNC se zabývala studie [9], která použila pro vytvoření modelu plány ze tří pracovišť. Model vznikl sloučením tří knihoven obsahující 207 patientských plánů ze všech skupin v oblasti hlavy a krku: hltanu (naso, oro, hypo) a hrtanu. Pacienti vybraní do knihovny museli mít primární nádor s předpisem 65 Gy, nejvýše mohli mít 3 PTV, další s dávkou 60 Gy a/nebo 54 Gy. Model byl validován na 30 plánech, během čehož došlo k vyladění optimalizačních cílů. Nakonec byl vyzkoušen na 40 plánech ze čtyř pracovišť včetně pracoviště, které se nepodílelo na sdílení patientských plánů, což dokázalo úspěšnost modelu v nezávislém prostředí. Nový model RP

vygeneroval plány překonávající dávkové cíle pro všechny pacienty v průměrném čase 10 minut jedinou optimalizací. Šetření zdravé tkáně se významně zlepšilo oproti manuálnímu plánování, u průšních žláz o $4,7 \pm 2,1$ Gy, u míchy o $3,3 \pm 0,9$ Gy a u mozkového kmene o $2,9 \pm 1,7$ Gy. Pokrytí cílových objemů bylo nepatrně sníženo v porovnání s MP, ale bylo splněno. Ze studie tedy vyplývá, že by supermodel mohl zlepšit kvalitu plánování HNC, efektivitu a konzistentnost napříč radioterapeutickými centry.

Například při implementaci RP do provozu u nového centra by se mohlo čerpat ze zkušeností ostatních center. Jednotlivá pracoviště by tak do supermodelu mohla přidávat ojedinělé případy a takový model by pak byl užitečný při vzácných případech onemocnění.

Následující studie ve výsledku potvrzují účinnost radioterapie RP ve srovnání s manuálním plánováním.

Vytvořením KBP modelu s využitím RP pro léčbu glioblastomu (GBM) se zabývali ve studii [15], jde o oblast, kde se vyskytuje spousta sériových (= lokálním ozářením nad dávkový limit dochází k vážnému poškození celého orgánu) OAR (optické nervy, oční čočky a mozkový kmen). Pracoviště vytvořilo RP model z 82 klinických plánů a byl validován na 45 pacientech (21 s diagnózou GBM, 24 se stejným frakcionačním schématem, ale jiným typem nádoru mozku). Druhá sada pacientů kontrolovala, zda by bylo možné model použít i na jiné diagnózy než GBM. Neexistuje žádný důvod, proč by tento model neměl fungovat i u jiných mozkových nádorů. Plány vytvořené modelem vykazovaly lepší metriku dávky PTV v porovnání s manuálními klinickými plány: $\Delta D99\% = -0,52 \pm 0,20$ Gy, a $\Delta D1\% = 0,80 \pm 0,13$ Gy (rozdíly se vypočtou jako MP – RP). Maximální dávky OAR byly statisticky podobné, zlepšení bylo s RP u optického aparátu $\Delta D_{max} = 2,78 \pm 0,82$ Gy. Doba KBP je typicky 7 minut u IMRT a 13 minut u VMAT, oproti typicky 4 hodinám u MP. KBP tedy představuje zlepšení v efektivitě plánování, lepší pokrytí PTV i větší šetření OAR, bez ohledu na velikost nádoru a umístění v mozku.

O klinickém využití komerčního KBP systému RapidPlan u radioterapie prostaty technikou VMAT se přesvědčovali ve studii [27], která byla provedena napříč 5 pracovišti. Každé pracoviště si vytvářelo svůj model s počtem tréninkových plánů od 20 do 123. V jednom z pracovišť byly lékaři zakonturovány CT řezy dvou pacientů a rozeslány do ostatních pracovišť. Tam na tyto pacienty byly použity modely RP s jedinou optimalizací a také byly manuálně naplánovány.

V porovnání KBP a manuálně optimalizovaného plánování nebyly zjištěny žádné významné odlišnosti v OAR a PTV. V KBP dosahoval rozdíl ve velikosti objemu, který pokrýval 90% a 50% z předepsané dávky mezi jednotlivými pracovišti 5, resp. 10%. Bylo zjištěno, že pokud do tréninkového setu byly použity plány s velkými rozdíly, stačilo jich menší množství (20). Pro sdílení KBP modelů je potřebné zjistit, zda daná pracoviště sdílejí podobné dávkové směrnice.

Ve výše zmíněném článku jsme se přesvědčili, že KBP pro rakovinu prostaty lze efektivně implementovat do klinické praxe. Jednou z dalších rakovin v oblasti pánve je rakovina děložního čípku, kterou se zabývala studie [13] a to včetně rakoviny prostaty. Pro model na rakovinu prostaty byly vytvořeny dva RP modely pomocí 40 IMRT plánů. Pro model na rakovinu děložního čípku bylo použito 37 VMAT plánů. Každý z modelů byl použit na vygenerování 10 plánů nevyužitých k tréninku modelu. Bylo provedeno porovnání MP a RP plánů, zda není potřeba upravit parametry modelu. Parametry modelu byly upravovány, dokud se kvalita plánů nezačala blížit kvalitě manuálních plánů vytvořených zkušenými plánovači. Pokrytí PTV bylo mírně sníženo, tudíž byly PTV parametry upraveny tak, aby došlo ke zlepšení pokrytí. Dávky pro OAR byly u RapidPlan i klinických plánů srovnatelné. Manuální opravy klíčových optimalizačních cílů umožnily vytvoření klinicky přijatelných léčebných plánů bez nutnosti dalšího zásahu plánovače u 9 z 10 testovacích pacientů (rakovina prostaty) a u všech 10 testovacích pacientů (rakovina děložního čípku).

Vyšší dávky radiace do srdce jsou spojeny s obecně velmi malou měrou přežití radioterapeutických pacientů v případech třetí fáze rakoviny plic. Ve studii [11] bylo snahou vytvořit KBP nástroj k omezení dávky do srdce při vytváření VMAT léčebných plánů pro pacienty léčené dávkou 60 Gy ve 30 frakcích. VMAT optimalizované plány na redukci dávky do těchto substruktur

a celého srdce byly použity na dva RapidPlan modely, jeden za použití klinických plánů bez optimalizace a druhý vytvořený za použití plánů optimalizovaných za účelem většího šetření srdce. Oba modely byly testovány na externí skupině pacientů. A oba vytvořily co do cílového pokrytí a dávky do OAR klinicky přijatelné plány. V porovnání s dříve vytvořenými plány, které byly optimalizovány na šetření srdce, RP plány šetřící srdce ukázaly významné snížení střední dávky do jícnu a plic, zatímco vykazovaly stejné či lepší výsledky dávky do srdce. Při porovnání těchto dvou modelů, RP model šetřící srdce vykázal nižší střední a maximální dávku do srdce.

Plánování u stereotaktické radioterapie páteře náročné a rozdílné zkušenosti plánovače můžou mít za následek nesrovnalosti v kvalitě plánů. Práce [8] analyzuje KBP s tím účelem, zda může být efektivním nástrojem při zlepšování kvality plánů a efektivity při stereotaxi v okolí páteře. K tréninku RP modelu bylo vybráno 38 plánů a byl validován na dalších 10 pacientech. Těchto 10 plánů bylo vytvořeno i manuálně a porovnáno s RP. Ve snaze vyzkoušet robustnost softwaru byly vytvořeny další dva modely, u kterých byly záměrně použity plány s nekonzistentním konturováním. Použitím všech 3 modelů byly vygenerovány plány, které splňovaly cíle dávky pro OAR - mícha, mícha PRV (Planning Organ At Risk Volume; OAR + bezpečnostní lem, např. 0,5 cm) a jícen - bez nutnosti zásahu uživatele. Pokrytí cíle a šetření OAR bylo lepší nebo srovnatelné s MP vytvořenými expertem plánovačem. Proces MP nicméně vyžadoval 1-1,5 hodiny času, zatímco modelem generované plány vyžadovaly 10-15 min, navíc s minimálním zásahem plánovače.

Cílem studie [32] bylo implementovat do provozu plánování založené na modelech pro stereotaktickou radioterapii v okolí páteře. K dosažení cíle studie byl vytvořen KBP model, který byl aplikován na 22 pacientů. Původní a KBP plány byly porovnány prostřednictvím jejich protokolové shody, indexu shody cílového objemu a gradientového indexu, dávky do kritických struktur a dávek do okolních normálních tkání. Model KBP vygeneroval hned při první optimalizaci plány splňující všechny cíle protokolu. Objem PTV, který má obržet předepsanou dávku se u KBP průměrně zvětšil o 5% v porovnání s MP. Zasažení okolní normální tkáně vysokou dávkou nevykázalo žádné významné rozdíly ve srovnání s manuálním plánováním. Bylo také zjištěno, že plány založené na znalostech jsou výrazně konzistentnější např. v pokrytí cíle.

Mnoho studií ukázalo, že RP model vytváří srovnatelné ne-li lepší plány ve srovnání s MP. Tato studie [7] se ale zabývala tím, zda by bylo možné vylepšit výkonnost RP iterativním procesem učení tj. zda by bylo možné použít modelem vytvořené plány jako vstup pro přeškolení modelu a dosažení lepších výsledků. Bylo použito 83 pacientů s HNC pro vyškolení modelu RP1, který následně tyto plány vzal a vygeneroval plány nové. Ty pak byly použity pro vyškolení nového modelu RP2. Oba modely byly validovány na skupině 20 pacientů. RP2 model představil zlepšení ve srovnání s RP1. Průměrné dávky v RP2 do paralelních OAR se snížily, zatímco D1% do sériových se zvýšilo (ne signifikantně).

Zajímavostí je článek [10], který popisuje snahu zavést optimalizační metody založené na modelech na pracovišti permanentní low-dose brachyterapie, která vyžaduje obzvláště dovednosti a zkušenosti plánovače, jelikož se plánuje během toho, kdy je pacient v celkové anestezii. Plánování tedy musí proběhnout v co nejkratším čase. Model KBP se skládal z 5 vysoce kvalitních plánů a byl použit na 20 pacientů s jedinou optimalizací, která trvala méně než minutu. Výsledky ukázaly, že navrhovaná metoda generuje plány, které jsou rovnocenné současné klinické praxi a že predikce dávek je hnací silou optimalizace pro dosažení vysoce kvalitních léčebných plánů. A to by mohlo potenciálně zkrátit dobu na operačním sále a dobu, po kterou je pacient pod anestézií.

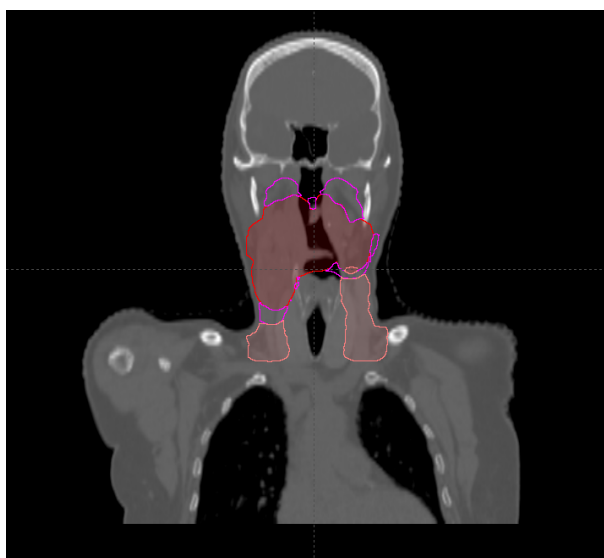
RapidPlan ukazuje, že komerční model plánování založený na znalostech lze implementovat do celé řady léčebných pracovišť a radioterapeutických center. V literatuře existuje mnoho studií, které prokázaly, že RapidPlan lze účinně využít ke snížení dávek u rizikových orgánů. V současnosti (rok 2022) je však jediným komerčně dostupným programem pro plánování založených na znalostech.

Kapitola 2

Metody

2.1 Manuální plánování v Eclipse

V bakalářské práci jsem měla za úkol vytvořit klinicky přijatelný ozařovací plán pro pacienta technikou VMAT v systému Eclipse (verze 15.1). K dispozici mi byly již zakonturované CT řezy pacienta se třemi nádorovými ložisky v oblasti hlavy a krku viz Obr.2.1. Obrys těla je vytvořen v systému Eclipse automaticky, kosti a rizikové orgány jsou konturovány manuálně, stejně jako jsou zakresleny cílové objemy. [19]



OBRÁZEK 2.1: Frontální řez pacientem s cílovými objemy PTV 70, PTV 60, PTV 50 zakonturované červenou, růžovou a lososovou barvou.

Jako první jsem si v TPS zvolila:

- techniku ozařování - VMAT
- počet kyvů - 2 s kolimátory natočenými na 30° a 330°
- energii fotonového záření - 6 MV
- frakcionaci - 2,12 Gy/fr pro PTV 70
- počet frakcí - 33
- celkovou dávku 69,96 Gy předepsanou do PTV 70, pro ostatní uvádím předpis níže

- normalizace plánu - žádná, to znamená, že dávková distribuce se nevztahuje k žádnému bodu v plánu. Hodnoty absolutních dávek jsou převzaty přímo z optimalizace.

U polí se zadává jejich váha, ta se měnila v závislosti na optimalizaci, konečné hodnoty jsou na Obr.2.2. Jako ozařovací přístroj byl zvolen lineární urychlovač TB_Motol typ Varian TrueBeam, který využívají ve Fakultní nemocnici Motol.

Field ID	Technique	Machine/Energy	MLC	Field Weight	Scale	Gantry Rtn [deg]	Coll Rtn [deg]	Couch Rtn [deg]
Field 1	ARC-I	TB_Motol - 6X	VMAT	1.101	Varian IEC	181.0 CW 179.0	30.0	0.0
Field 2	ARC-I	TB_Motol - 6X	VMAT	1.220	Varian IEC	179.0 CCW 181.0	330.0	0.0

OBRÁZEK 2.2: Informace o nastavení polí.

OAR	D_{mean}	D_{max}	Poznámka
Mozek (brain)	x	68	
Mozkový kmen (brainstem)	x	54	Celý objem $D_{\text{max}} \leq 54$ Gy (5 % riziko myelopatie).
Jícen (esophagus)	30	x	
Hrtan (larynx)	30	x	
Příušní žláza L, P (parotid gland)	26	x	QUANTEC: $D_{\text{mean}} < 26$ Gy, nejm. 50 % jedné příušní žlázy méně než 30 Gy; QUANTEC: $D_{\text{mean}} \leq 25$ Gy (20 % riziko snížení fce obou parot. na méně než 25 % původní funkce). Obě ideálně D_{mean} do 20 Gy.
Štítná žláza (thyroid gland)	40	x	
Dutina ústní (oral cavity)	30	x	Dutina ústní mimo PTV: $D_{\text{mean}} \leq 40$ Gy.
Mícha (spinal cord)	x	45	QUANTEC: $D_{\text{max}} \leq 45$ Gy (1 % max 50 Gy); QUANTEC: $D_{\text{max}} \leq 50$ Gy (0,2 % riziko myelopatie).

TABULKA 2.1: Dávkově limitní parametry pro rizikové orgány (při normofrakcionované RT). [19]

Dávkové limity pro OAR jsem brala z místních radiologických standardů pro radioterapii nádorů hlavy a krku ve Fakultní Thomayerově nemocnici (platnost od 1. 7. 2021) v Praze viz Tab.2.1. V tabulce jsou uvedeny ty OAR, které pro mě byly důležité, jelikož například zasahovaly do PTV.

Cílem při tvorbě ozařovacího plánu byla radikální terapie, tzn. za účelem vyléčení pacienta. Předepsané dávky byly pro tři PTV zahrnující techniku SIB viz Tab.2.2 ze stejného dokumentu jako pro OAR.

DRUH RT	SCHÉMA	DÁVKA RT
Radikální	IMRT/VMAT 3 SIB	PTV_high 69,96 Gy/33 fr/2,12 Gy/d PTV_mid 61,05 Gy/33 fr/1,85 Gy/d PTV_low 54,12 Gy/33 fr/1,64 Gy/d

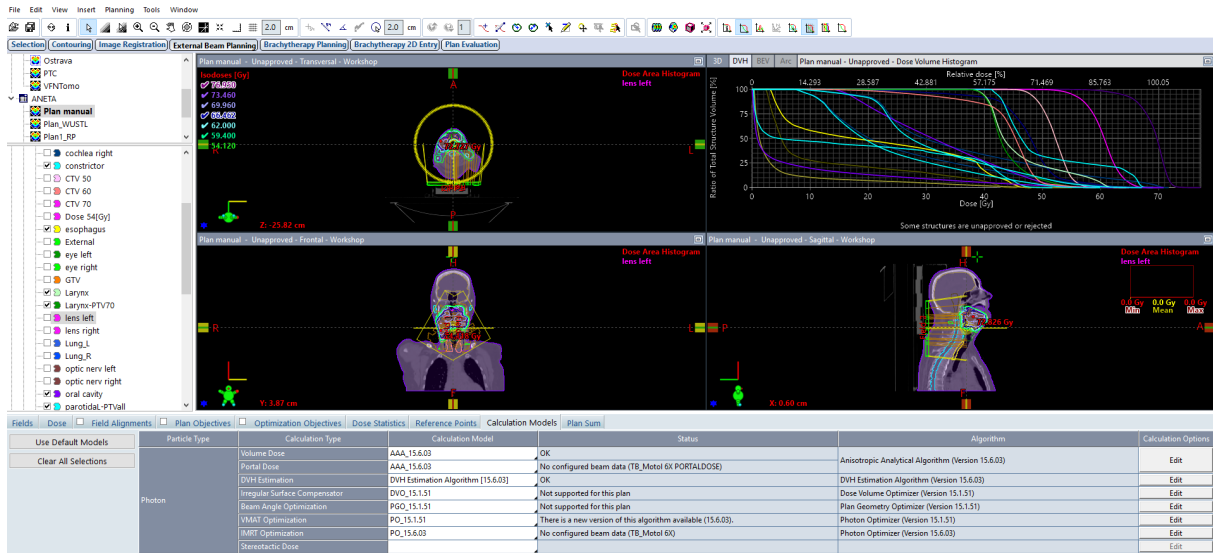
TABULKA 2.2: Předpis dávek RT. [19]

Kritéria pro pokrytí PTV dávkou jsem čerpala z ICRU 50 [16] a ICRU 83 [17]. Hodnotící kritéria z doporučení ICRU pro pokrytí PTV jsou taková, že nejméně 98% objemu PTV musí

obdržet alespoň 95% z předepsané dávky a nejvýše 2% objemu PTV mohou obdržet maximálně 107% z předepsané dávky.

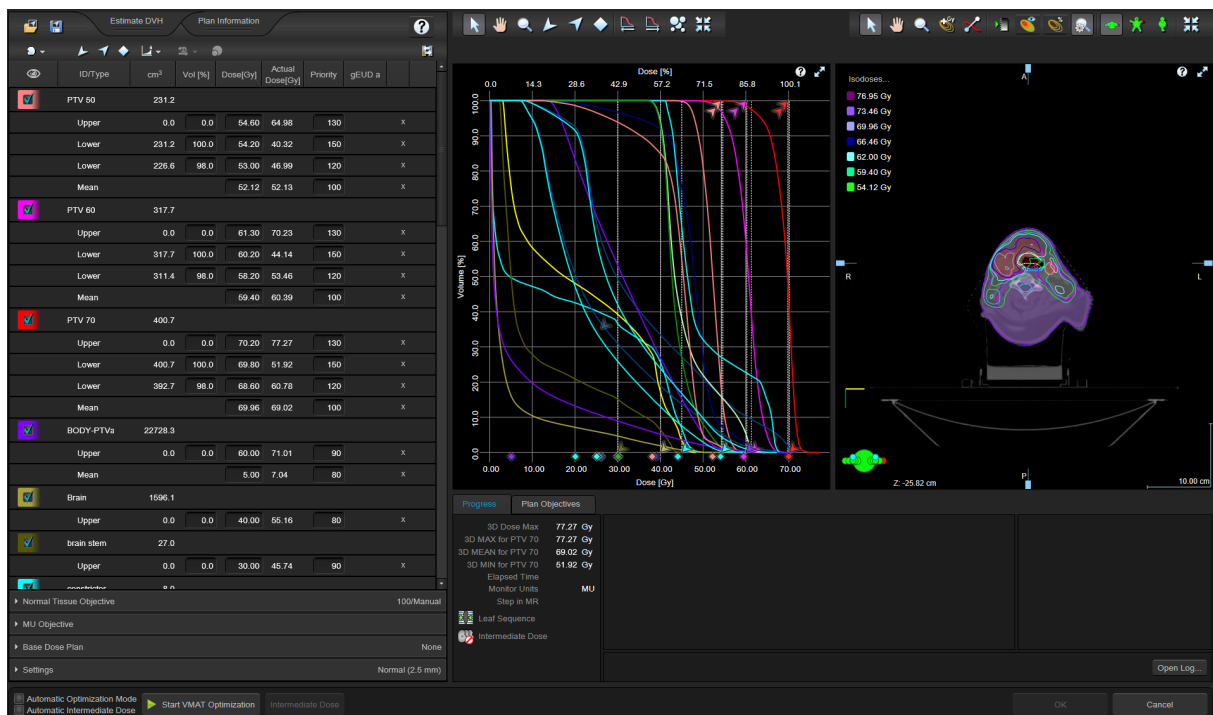
Cílem plánování v metodice pro Fakultní Thomayerovu nemocnici je pokrytí $\geq 95\%$ objemu PTV $\geq 95\%$ z předepsané dávky, s tím, že maximální dávka je do 107% z předepsané dávky. [19]

V záložce **Calculation Models** viz Obr.2.3 jsem zvolila **DVH Estimation Algorithm** (verze 15.6.03) jako typ výpočtu pro odhad DVH, a v případě výpočtu VMAT optimalizace **PO 15.1.51** (Photon Optimizer). Pro výpočet dávky jsem využívala algoritmus **AAA 15.6.03**.



OBRÁZEK 2.3: Ukázka prostředí External Beam Planning.

Následně jsem se přesunula k optimalizaci v záložce **Planning** → **Optimization** → **Optimize**, kde jsem postupně zadávala dávkové limity na zakonturované orgány. Ukázka tohoto prostředí je na Obr.2.4.



OBRÁZEK 2.4: Ukázka prostředí optimalizace.

Po zadání cílů optimalizace jsem zaškrtnla **Automatic Intermediate Dose** a spustila optimalizaci **Start VMAT Optimization**. To znamená, že po provedení optimalizace se vypočte mezidávka, která může sloužit jako vodítko k případné další optimalizaci. Pro vypočtení konečné dávkové distribuce jsem se vrátila zpět do **External Beam Planning** → **Planning** → **Dose Calculation** → **Calculate Volume**.

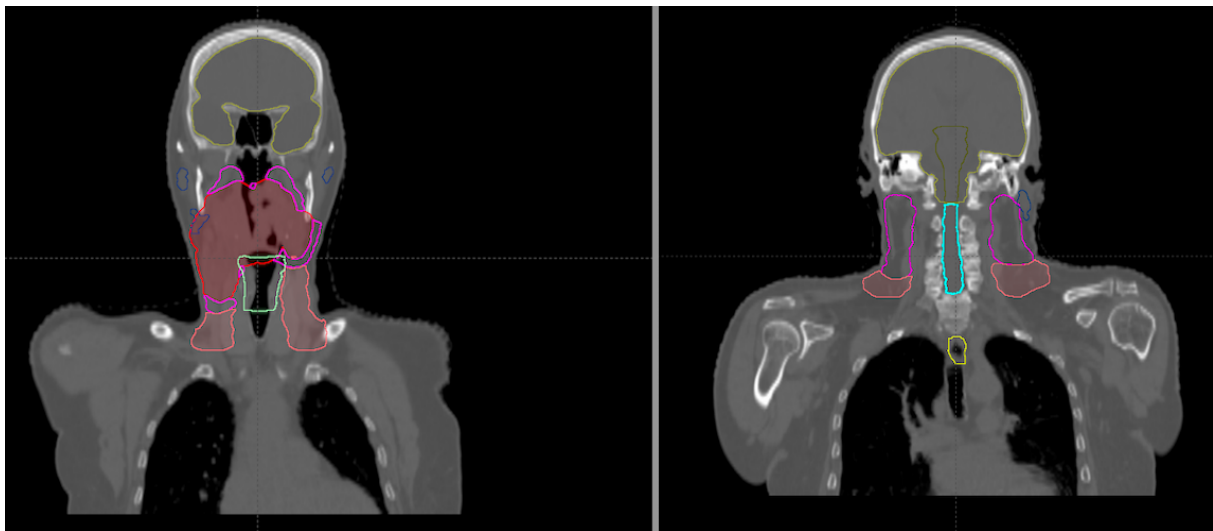
Pokud jsem nebyla spokojena s výsledkem dávkové distribuce, vrátila jsem se a změnila optimalizační cíle, spouštěla optimalizaci a znovu vypočetla dávkovou distribuci. Tento krok jsem prováděla do té doby, dokud nebyla distribuce klinicky přijatelná. Další optimalizace jsem nespouštěla od začátku, ale zvolila jsem pokračovat v předchozí optimalizaci (Continue the previous optimization).

2.1.1 Cíle optimalizace

Cíle optimalizace pro manuální plánování jsou v Tab.2.3. Zároveň jsem využívala implementované funkce NTO, kterou jsem zvolila jako automatickou.

Na Obr.2.5 jsou ukázky frontálních řezů pacientem se zakonturovanými strukturami. U pacienta většina kritických orgánů zasahovala do cílových struktur. Z toho důvodu jsem vytvářela pomocné struktury v **Contouring** pomocí operátorů, kde jsem odečítala PTV od OAR. Tyto nové struktury jsem používala ke kontrole a zejména k většímu důrazu na nižší dávku.

Mozek ani mozkový kmen nepatřily mezi ty OAR, do kterých by zasahovaly cílové objemy. Nebyl u nich problém splnit dávkové limity, ale zařadila jsem je mezi zájmové objemy kvůli porovnávání s plány pomocí RP, jelikož optimalizační cíle pro tyto dva orgány byly zadane u všech modelů. Jícen se s žádnými cílovými objemy neprolínal, avšak byl obklopen PTV 50.



OBRÁZEK 2.5: Frontální řezy pacienta se zakonturovanými OAR; nalevo hrtan, příušní žlázy a mozek zakonturované zelenou, modrou a hnědou barvou; napravo mícha a jícen zakonturované světle modrou a žlutou barvou.

Hrtan byl zasažen PTV 70. Štítná žláza se prolínala se všemi nádorovými objemy obzvláště s PTV 50. Do obou příušních žláz zasahovaly cílové objemy PTV 70 a PTV 60. Do dutiny ústní a míchy nezasahovaly žádné cílové objemy.

STRUKTURA	TYP	OBJEM [%]	DÁVKA [Gy]	PRIORITA
PTV 70	Upper	0	70,20	130
	Lower	100	69,80	150
	Lower	98	68,60	120
	Mean		69,96	100
PTV 60	Upper	0	61,30	130
	Lower	100	60,20	150
	Lower	98	58,20	120
	Mean		59,40	100
PTV 50	Upper	0	54,60	130
	Lower	100	54,20	150
	Lower	98	53,00	120
	Mean		54,12	100
Mozek	Upper	0	50,00	80
Mozkový kmen	Upper	0	40,00	90
Jícen	Mean		25,00	80
Hrtan	Upper	0	57,20	90
	Upper	2	50,00	80
	Lower	100	22,70	80
	Mean		30,00	100
Příušní žláza L	Mean		24,00	100
Příušní žláza P	Upper	50	28,00	90
	Mean		26,00	70
Štítná žláza	Upper	0	58,63	80
	Mean		39,00	100
Dutina ústní	Upper	0	42,20	85
	Mean		30,00	90
Mícha	Upper	2	44,00	90
	Mean		45,00	80

TABULKA 2.3: Optimalizační cíle při manuálním plánováním.

2.2 Využití modulu RapidPlan

Jedním z dalších cílů této práce bylo srovnat manuálně vytvořený plán s plány vytvořenými pomocí modulu RapidPlan, přičemž jsem použila 3 různé knihovny. Dvě z nich byly přímo implementovány do systému Eclipse a třetí jsem měla vypůjčenou ze zdravotnického zařízení Multiscan s.r.o. Cílem bylo vyzkoušet, zda plán pomocí RP bude již po první optimalizaci klinicky přijatelný. Optimalizace pro RP i MP probíhala ve stejném softwaru.

Vzhledem k tomu, že by výsledky této práce mohly posloužit jako inspirace pro pracoviště, která nově implementují do své klinické praxe RapidPlan, jsem chtěla zjistit, zda by bylo možné na pracovišti využívat model vytvořený firmou Varian, nebo by bylo lepší si model zapůjčit od jiného zdravotnického zařízení. V této části jsem srovnávala účinnost RP s MP vytvořeným plánovačem začátečníkem. Nejde pouze o samotné používání modelu, ale i o jeho vytvoření. Chci tedy zjistit, zda by stačilo si model RP od nějakého pracoviště vypůjčit či je nutno si ho vytvořit.

Převzít model od jiného pracoviště by jistě bylo časově výhodnější. Vytvoření (trénink a validace) modelu může trvat až několik měsíců. [29] Na druhou stranu další modely na pracovišti [29] trvalo vytvořit jeden týden nebo méně. V této studii [29] byl prvním modelem konkrétně orofaryngeální model. Otázkou je, zda zkrácení času ovlivnila předešlá zkušenost, či zda další modely byly již jednodušší.

Zároveň jsem se chtěla přesvědčit o tom, že změním-li některé optimalizační cíle po první optimalizaci pomocí RP, dávková distribuce se bude zlepšovat. K tomuto jsem si zvolila plán RP KRK z Multiscan s.r.o.

V druhé části bych chtěla porovnat MP vytvořené zkušenými plánovači s plánem pomocí modelu RP, který měl nejlepší pokrytí PTV a nejvíce chánil OAR.

2.3 Model WUSTL

První z RP modelů nabízený firmou Varian je model WUSTL Head & Neck, vznikl ve spolupráci s Washingtonskou univerzitou v St. Louis v Missouri. V Eclipse je přímo implementován. Je určen pro léčebné plány, kde je cílový objem v jedné z následujících anatomických oblastí: dutina ústní, hltan (oro, naso, hypo), hrtan nebo jiné oblasti hlavy a krku. Model se může použít na jeden cílový objem, dva či tři cíle, může být využit při technikách SIB a odhaduje DVH na mozek, mozkový kmen, horní jícen, hrtan, rty, míchu, čelisti, střední ucho, ústní dutinu, příušní žlázy, hltan a podčelistní žlázy.

V tabulce 2.5 jsou uvedeny všechny optimalizační cíle pro tento model. Normal Tissue Objective je zvoleno jako manuální, hodnoty parametrů NTO jsou v Tab.2.4.

PRIORITA	DISTANCE [cm]	START DOSE [%]	END DOSE [%]	FALL-OFF [1/mm]
100	0,20	100	50	0,20

TABULKA 2.4: Parametry NTO pro WUSTL RP. Pod pojmem *Distance* je myšleno *Distance from Target Border*.

STRUKTURA	TYP	OBJEM [%]	DÁVKA [Gy]	PRIORITA
PTV 70	Upper	0	69,96	0
	Upper	0	73,46	120
	Lower	100	72,06	125
PTV 60	Upper	0	64,10	120
	Upper	0	61,05	0
	Lower	100	62,88	125
PTV 50	Upper	0	54,12	0
	Upper	0	56,83	120
	Lower	100	55,74	125
Mozek	Upper	0	60,00	80
	Line	Gen	Gen	30
Mozkový kmen	Upper	1	45,12	35
	Upper	0	50,00	130
	Line	Gen	Gen	30
Mícha	Upper	1	35,39	35
	Upper	0	40,00	130
	Line	Gen	Gen	30

TABULKA 2.5: Optimalizační cíle pro WUSTL; Generované (Gen) cíle jsou plně automatizované liniové cíle vytvořené modelem RapidPlan WUSTL. Ostatní OAR měly vygenerované optimalizační cíle Line; jícen, hrtan a dutina ústní s prioritou 40; příušní žlázy P a L s prioritou 45.

2.4 Model CCMB

Druhý z modelů nabízený firmou Varian je model CCMB Head and Neck, vytvořen ve spolupráci s centrem CancerCare Manitoba ve Winnipegu v Kanadě. Stejně jako WUSTL je v Eclipse implementován. Je určen pro léčebné plány, kde je cíl vymezen v jedné z následujících anatomických oblastí: dutina ústní, hltan, hrtan, slinné žlázy, nosní dutina, štítná žláza nebo jiné oblasti hlavy a krku. Model se může použít na jeden cílový objem, dva či tři cíle, může být využit při technikách SIB a odhaduje DVH na mozek, mozkový kmen, míchu, míchu PRV, dolní čelist, dutinu ústní, příušní žlázy a hltanový svěrač.

V tabulce 2.7 jsou uvedeny všechny optimalizační cíle pro tento model. Normal Tissue Objective je zvoleno jako manuální, hodnoty parametrů NTO jsou v Tab.2.6.

PRIORITA	DISTANCE [cm]	START DOSE [%]	END DOSE [%]	FALL-OFF [1/mm]
80	0,20	100	50	0,20

TABULKA 2.6: Parametry NTO pro CCMB RP. Pod pojmem *Distance* je myšleno *Distance from Target Border*.

STRUKTURA	TYP	OBJEM [%]	DÁVKA [Gy]	PRIORITA
PTV 70	Upper	0	69,96	0
	Upper	0	71,36	130
	Upper	15	70,66	100
	Lower	100	69,96	130
PTV 60	Upper	0	61,05	0
	Upper	15	61,66	100
	Upper	0	62,27	130
	Lower	100	61,05	130
PTV 50	Upper	0	54,12	0
	Upper	15	54,66	100
	Upper	0	55,74	100
	Lower	100	54,12	130
Mozkový kmen	Upper	0	50,37	150
	Upper	0	50,00	60
	Line	Gen	Gen	40
Jícen	Mean	—	40,00	40
Hrtan	Mean	—	30,00	40
Mícha	Upper	0	44,07	60
	Upper	0	40,00	60
	Line	Gen	Gen	40

TABULKA 2.7: Optimalizační cíle pro CCMB; Generované (Gen) cíle jsou plně automatizované liniové cíle vytvořené modelem RapidPlan CCMB. Ostatní OAR měly vygenerované optimalizační cíle Line; mozek, dutina ústní s prioritou 40; příušní žlázy P a L s prioritou 65.

2.5 Model KRK

Tento model jsem měla vypůjčený ze zdravotnického zařízení Multiscan s.r.o. Pro lepší orientaci ho budu označovat v textu jako model RP KRK. Optimalizační cíle pro tento model jsou v Tab.2.8. V tabulce vidíme, že tento model počítá pouze se 5 OAR, takže předpokládám, že šetření ostatní normální tkáně bude u tohoto modelu nejhorší. Z dokumentu o tomto modelu jsem zjistila, že je určen pro plány se třemi PTV. NTO bylo nastaveno jako automatické.

STRUKTURA	TYP	OBJEM [%]	DÁVKA [Gy]	PRIORITA	gEUD a
PTV 70	Upper	0	73,50	200	
	Upper	5	73,30	100	
	Lower	100	70,20	205	
	Lower	98,7	70,00	210	
PTV 60	Upper	0	62,70	175	
	Lower	99,7	59,90	200	
	Lower	99,5	59,70	205	
PTV 50	Upper	0	56,70	175	
	Lower	99,7	54,40	195	
	Lower	98,5	54,20	200	
Mozek	Upper	0	48,00	100	
	Upper gEUD	—	40,00	95	2
Mozkový kmen	Upper	0	46,00	100	
	Upper gEUD	—	20,00	80	2
Příušní žláza L	Mean	—	22,00	100	
Příušní žláza P	Mean	—	22,00	100	
Mícha	Upper	0	29,00	100	

TABULKA 2.8: Optimalizační cíle pro model KRK.

2.6 Porovnání manuálních plánů z jiných pracovišť s RP plánem

K dispozici jsem měla klinicky přijatelné plány z jiných pracovišť (Fakultní nemocnice Ostrava, Fakultní nemocnice v Motole, Multiscan s.r.o. a Masarykův onkologický ústav). Dále je budu popisovat jako manual (manuální plánování) 1 - 4, ne nutně ve výše uvedeném pořadí.

Inspirovala jsem se studií [24], která srovnávala průměrně zkušené plánovače s plánem pomocí RP. RP plán byl vytvořen bez jakéhokoli lidského zásahu do optimalizace. Čas potřebný pro tvorbu jednoho RP plánu byl přibližně 10 minut. Z toho bylo asi 5 minut potřeba pro lidský vstup, kdy se definovala pole, předepisovala dávka do PTV, přidělovaly struktury a čekalo se na vytvoření odhadu DVH. [24]

Bylo zde i zmíněno, že při použití RP byla podstatná část ručního plánovacího času vynaložená na přidělování struktur, jelikož některé názvy struktur v modelu neodpovídaly těm v klinickém plánu. Standardizace konvencí klinického pojmenování by mohla pomoci snížit tuto část času manuální interakce a proces více automatizovat. [24]

Kapitola 3

Výsledky

3.1 Manuální plánování v Eclipse

Hodnoty výsledných dávek z manuálního plánování v daných strukturách jsou v Tab.3.1. Dávkový limit byl dodržen u následujících OAR: mozek, mozkový kmen, jícen a levá příušní žláza. V poznámkách u dávkově limitních parametrů je u dutiny ústní napsáno, pokud je dutina ústní mimo PTV, což v našem případě je, tak může obdržet $D_{\text{mean}} \leq 40$ Gy, takže taky splňuje dávkové limity.

U hrtanu jsem neměla k dispozici dávkový limit, tak jsem si zvolila stejný jako pro jícen. V tomto případě by limit nebyl dosažen. Avšak v porovnání s dávkovou distribucí z jiných pracovišť či plánů RP je vidět, že pro hrtan je pravděpodobně limit kolem 40 Gy. Ve studii [20] uvádí maximální dávkový limit pro hrtan $D_{\text{mean}} = 40$ Gy. Podle QUANTEC [23] se jeví jako rozumné navrhnout D_{mean} v rozsahu 40 – 45 Gy, pokud hrtan nezasahuje do cílového objemu a $D_{\text{max}} < 63 - 66$ Gy v případě, že PTV zasahuje do hrtanu. V tomto případě není dávkový limit splněn.

Dávkový limit nebyl dodržen u pravé příušní žlázy, jelikož do ní hodně zasahovaly cílové objemy. Klada jsem tedy větší důraz na šetření levé parotidy, aby alespoň u jedné parotidy byla zachována její funkce.

Štítná žláza je z velké části zasažena cílovými objemy a proto mi dělalo problém dosáhnout menší střední dávky.

Podle QUANTEC [23] je psáno, že pokud bude na míchu $D_{\text{max}} = 45$ Gy, pak riziko myelopatie (nezánětlivé onemocnění míchy) je 0,03% a v případě $D_{\text{max}} = 50$ Gy se riziko zvyšuje na 0,2%. V mém případě ani 1% objemu míchy neobdrží 48 Gy. Zároveň podle MRS [19] je uvedeno, že 1% objemu míchy může obdržet 50 Gy, v mém případě 1% objemu obdrží 47,6 Gy.

Co se týče pokrytí cílových objemů, tak z Tab.3.2 lze dle kritérií podle ICRU říct, že PTV 70 bylo v oblasti near minima $D98\% = 63,6$ Gy, ale z doporučení by mělo obdržet minimálně 66,5 Gy ($D95\%$), takovou dávku však obdrželo pouze 90% objemu. V oblasti near-maxima $D2\%$ (max. 74,9 Gy) byla dávková distribuce splněna, 2% objemu PTV 70 obdrželo 72,5 Gy.

U PTV 60 bylo $D98\% = 55,65$ Gy, ale z předpisu by mělo obdržet minimálně 58 Gy ($D95\%$), této dávky dosáhlo pouze 91% objemu. Co se týče $D2\%$ (max. 65,3 Gy) obdržela struktura 66,1 Gy. Dávku nad 65,3 Gy obdrželo 5%.

V PTV 50 v oblasti $D98\%$ byla dávka 49,6 Gy, z předpisu měla být 51,4 Gy ($D95\%$), touto dávkou bylo pokryto pouze 93% objemu. Near-maximum $D2\%$ (max. 57,9 Gy) bylo splněno, 2% objemu pokrývala dávka 57,1 Gy.

Co se týče kritérií z Fakultní Thomayerovy nemocnice, nebyly splněny ani u jednoho PTV. Vždy přibližně o 1 Gy byla v 95% objemu menší dávka než 95%D.

STRUKTURA	MIN. DÁVKA [Gy]	MAX. DÁVKA [Gy]	STŘEDNÍ DÁVKA [Gy]
PTV 70	47,83	75,63	69,34
PTV 60	40,86	70,90	61,12
PTV 50	41,07	64,73	54,22
Mozek	0,32	54,77	4,60
Mozkový kmen	2,34	44,92	11,51
Jícen	3,20	51,90	24,34
Hrtan	17,80	68,40	32,94
Příušní žláza levá	7,63	71,16	24,76
Příušní žláza pravá	6,96	72,45	31,51
Štítná žláza	7,82	69,16	44,98
Dutina ústní	14,33	54,94	30,57
Mícha	0,11	49,78	19,37

TABULKA 3.1: Dávková statistika při manuálním plánováním.

Celkově lze říct, že dle kritérií daných ICRU a MRS pracoviště je nádorový objem podzářen a neobsahuje výrazné hotspoty. Avšak vzhledem k náročnosti plánu a faktu, že to byl můj první plán, lze říci, že kvalita dávkové distribuce se blíží klinicky akceptovatelným plánům a pro účely této studie a srovnání s modulem RapidPlan je dostačující.

3.2 RP modely

3.2.1 Optimalizace RP modelů

Jako první jsem pracovala s RP WUSTL, u kterého jsem po optimalizaci zjistila, že daný RP nemá optimalizační cíle pro štítnou žlázu, takže předpokládám, že pro tuto strukturu bude vysoká střední dávka.

Poté, co jsem nechala vygenerovat cíle optimalizace a odhady DVH, se otevřela statistika odhadu pro každou strukturu. Ze statistiky vyplynulo, že mícha v klinickém plánu byla mnohem větší než ty, pro které byl model vytvořen. Dutina ústní byla zase naopak moc malá v porovnání s těmi, které byly v plánech při tréninku modelu.

Při práci s druhým modelem RP CCMB, jsem došla ke stejnému závěru jako u WUSTL a to k takovému, že model nemá optimalizační cíle pro štítnou žlázu. Co se týče statistiky pro míchu a dutinu ústní, dopadlo to stejně jako u WUSTL.

U třetího modelu RP KRK jsem při přiřazování struktur zjistila, že nemá optimalizační cíle pro dutinu ústní, hrtan, jícen a štítnou žlázu. Ze statistiky vyplynulo, že mozek v použitém plánu je mnohem větší než ty, které byly v plánech použitých k tréninku modelu. A pravá příušní žláza se překrývá s cílovým objemem více než je tomu v tréninkových plánech.

Z dokumentu, který jsem měla k dispozici od poskytovatele RP KRK, jsem zjistila, že v plánech použitých pro trénink modelu měl mozek průměrně objem $1\,341\text{ cm}^3$. Objem mozku v použitém plánu byl $1\,596\text{ cm}^3$, proto při vytváření odhadu DVH pro tento plán vyskočilo hlášení, že daná struktura přesahuje modelový objem. Stejně tak byly obě příušní žlázy a štítná žláza větší než střední objemy daných struktur v RP KRK. Co se týče objemu mozkového kmene, tak ten byl velice podobný v obou plánech. Mícha byla v použitém plánu větší. Avšak vešla se do rozmezí, které je dáno modelem.

3.2.2 Porovnání RP plánů s manuálním plánem

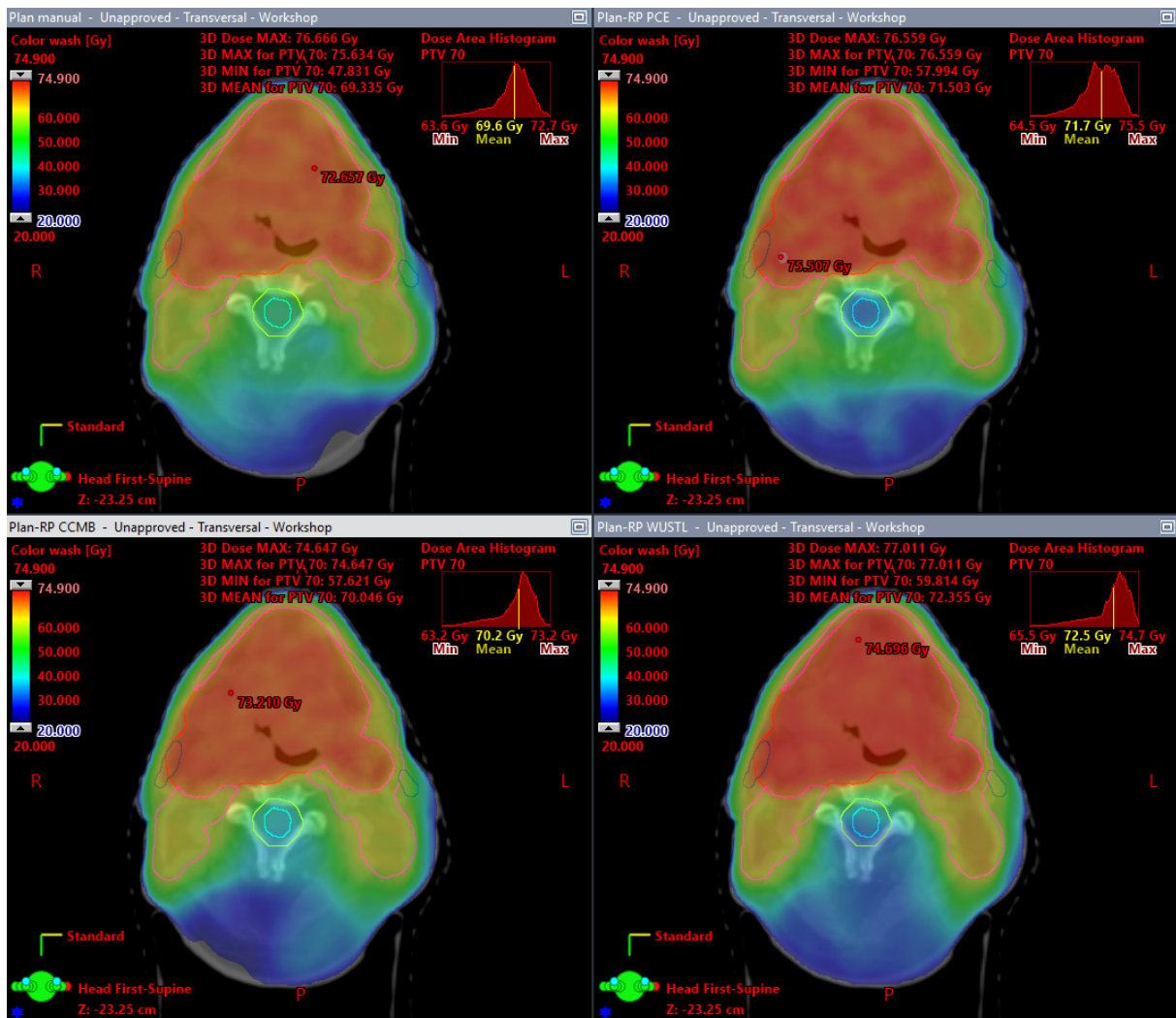
Plány vytvořené pomocí modulů RP s jednou optimalizací jsem srovnávala s manuálně vytvořeným plánem. Porovnávání jsem prováděla v aplikaci **Plan Evaluation**. Po řezech jsem kontrolovala dávkovou distribuci viz Obr.3.1, která byla velice podobná ve všech plánech.

Plány jsem porovnávala vizuálně z hlediska dávkové mapy na 2D transverzálních řezech, podle dávkově-objemových hodnot ($D_{98\%}$, $D_2\%$ a $D_{95\%}$) a tvaru DVH křivek. Obecně lze říci, že u plánů s RP bylo více kladeno na pokrytí PTV než na ochranu OAR viz Obr.3.2, kde je fialově vyznačena dutina ústní. Na pravém horním obrázku (RP KRK) je vidět, jak je celá zasažena minimálně 40 Gy. Samozřejmě rozhodnutí, zda je lepší pokrýt PTV s menší ochranou OAR je vždy na rozhodnutí klinického lékaře a je konkrétní pro daného pacienta.

Na Obr.3.3 jsou DVH křivky pro PTV 70, PTV 60, PTV 50, příušní žlázy L a P a míchu. Jak už z tabulek 3.2, tak 3.3 a 3.4 je evidentní, že model RP CCMB má nejpodobnější dávkovou distribuci jako MP, co se týče pokrytí PTV. Co se týče dávkové distribuce v kritických orgánech, tak nejvíce podobná manuálnímu plánování jsou ty z RP od Varianu. Konkrétně pak u WUSTL je to u mozku, mozkového kmene, jícnu a dutiny ústní, u CCMB je nejpodobnější dávková distribuce v hrtanu, pravé příušní žláze, štítné žláze a míše.

Dávkové pokrytí v PTV 50 v oblasti near-minima $D_{98\%}$, tj. min. 98% objemu musí pokrývat minimálně $95\%D = 51,4\text{ Gy}$, je nejhorší u manuálního plánu, PTV 50 byl pokryt touto dávkou z 93% objemu. Modely RP měly všechny téměř 100% pokrytí. V oblasti near-maxima $D_2\%$ tj. max. 2% objemu mohou obdržet do $107\%D = 57,9\text{ Gy}$ na tom nejhůř byl RP WUSTL (cca 7% objemu) a nejlépe MP (cca 1% objemu).

U PTV 60 v oblasti near-minima $D_{98\%}$, ($95\%D = 58\text{ Gy}$) bylo pokrytí podobné jako u PTV 50, opět nejhorší byl MP (91% objemu), WUSTL měl touto dávkou pokryto téměř 100% objemu,



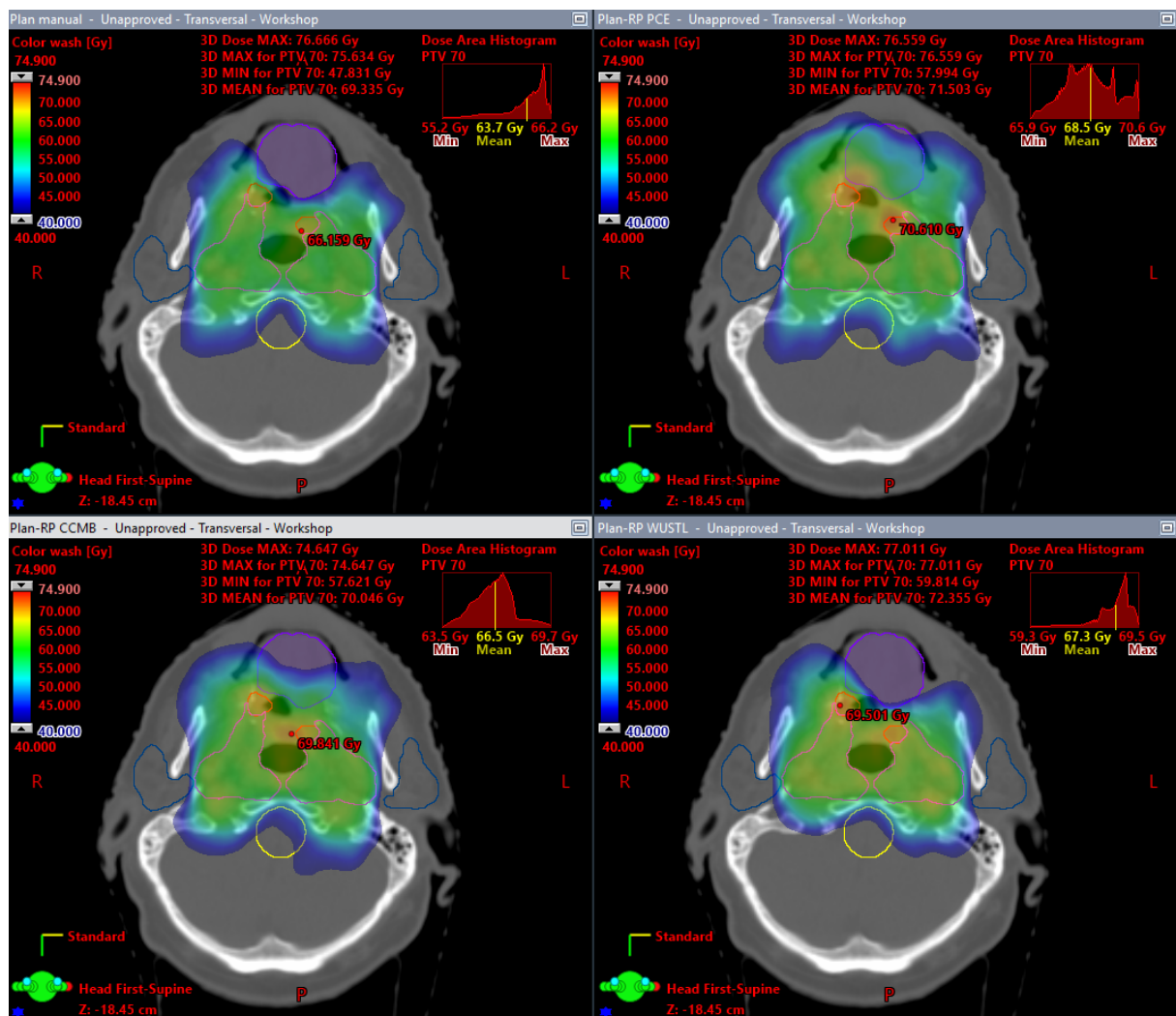
OBRÁZEK 3.1: Dávková distribuce na transverzálním řezu pacienta; vlevo nahoře manuální plán, vpravo nahoře plán RP KRK, vlevo dole plán RP CCMB, vpravo dole plán RP WUSTL. Nalevo od řezu je legenda pro dávkovou mapu, minimální barevná hladina je nastavena na 20 Gy (modrá barva), maximum má přibližně v 75 Gy (červená barva). Struktury na řezu jsou PTV 70, PTV 60, příušní žlázy, mícha a jícen konturované červenou, růžovou, tmavě modrou, světle modrou a žlutou barvou.

CCMB 98% a KRK 97% objemu. V oblasti near-maxima D2% ($107\%D = 65,3$ Gy) na tom byl nejhůře WUSTL, který obdržel tuto dávku do 22% objemu, CCMB do 4% a KRK do 11% objemu.

Pokrytí v oblasti minimální dávky u PTV 70, tj. 66,5 Gy, bylo opět nejhorší u manuálního plánu (90% objemu) a nejlepší u RP WUSTL (téměř 100% objemu). V oblasti maximální dávky tj. $107\%D = 74,9$ Gy na tom nejhůře byl RP WUSTL, který sice nepřesáhl kritéria, ale obdržel tuto dávku do 2% objemu, zatímco MP a RP CCMB neměly tuto dávku v žádném procentu objemu.

Z toho vyplývá, že nejideálnější pokrytí PTV měl model RP CCMB.

U plánu RP KRK jsem předpokládala nejlepší šetření těch OAR, pro která měl constraints v modelu. Potvrdilo se mi to u obou příušních žláz a míchy. Dokonce měl v těchto OAR nejnižší dávkovou distribuci ze všech plánů. Avšak u mozku a mozkového kmene byla maximální dávka nejvyšší ze všech plánů. Stále se však vešly do dávkových limitů. U ostatních OAR bylo také dávkové pokrytí nejvyšší, ale bylo to z toho důvodu, že s nimi model zkrátka nepočítal. U pravé příušní žlázy může být vysvětlením k vyšší dávce fakt, že struktura se překrývala více s PTV



OBRÁZEK 3.2: Dávková distribuce na transversálním řezu pacienta; vlevo nahoře manuální plán, vpravo nahoře plán RP KRK, vlevo dole plán RP CCMB, vpravo dole plán RP WUSTL. Nalevo od řezu je legenda pro dávkovou mapu, minimální barevná hladina je nastavena na 40 Gy (modrá barva), maximum má přibližně v 75 Gy (červená barva). Struktury na řezu jsou PTV 70, PTV 60, příušní žlázy, dutina ústní a jícen konturované červenou, růžovou, tmavě modrou, fialovou a žlutou barvou.

	PARAMETRY	WUSTL [Gy]	CCMB [Gy]	KRK [Gy]	MANUAL [Gy]
PTV 70	D98%	67,8	65,5	67,3	63,6
	D50%	72,8	70,4	71,7	69,8
	D2%	74,9	72,8	74,4	72,5
PTV 60	D98%	59,6	57,8	57,4	55,7
	D50%	64,1	62,0	62,3	61,1
	D2%	68,1	65,8	67,4	66,1
PTV 50	D98%	53,5	52,7	53,7	49,6
	D50%	56,6	54,9	56,0	54,5
	D2%	58,8	58,3	58,3	57,1

TABULKA 3.2: Dávková distribuce v cílových objemech z jednotlivých plánů.

než ty žlázy, které byly použity v tréninkovém modelu. Stejně odůvodnění může být použito u mozku, kdy byl mozek v plánu větší než ty v tréninkových plánech.

Model WUSTL nejvíce ze všech chránil jícen, dutinu ústní, mozek a mozkový kmen. Vzhledem k velikosti míchy jsem předpokládala, že by maximální dávka v této struktuře mohla být vyšší, jelikož je pro model těžké odhadnout správně DVH, pokud struktura neodpovídá tréninkovým plánům, avšak maximální dávka, kterou tato struktura obdržela, dodržela dávkové limity. V případě použití výsledků z RP WUSTL by byly příušní žlázy ozářené nejvyšší dávkou. Mezi další struktury, které by obdržely v tomto plánu nejvyšší dávky by patřil hrtan a štítná žláza.

Model CCMB obecně nebyl v ničem nejlepší/nejhorší. Dávková distribuce se pohybovala někde mezi výsledky z ostatních plánů. V porovnání s ostatními RP modely chránil daný model nejvíce hrtan a štítnou žlázu. Pro oba RP modely od firmy Varian byla dutina ústní menší a mícha byla větší v plánu než v těch tréninkových. Dávkové limity u míchy byly dodrženy.

MODEL	D _{mean} [Gy]					
	JÍCEN	HRTAN	PŘÍUŠ. ŽL. P	PŘÍUŠ. ŽL. L	ŠTÍTNÁ ŽLÁZA	DUTINA ÚSTNÍ
WUSTL	20,48	51,40	42,05	34,92	55,85	30,73
CCMB	27,18	49,25	33,02	27,34	54,64	42,81
KRK	27,68	56,85	27,56	24,40	56,18	53,21
MANUAL	24,34	32,94	31,51	24,76	44,98	30,57

TABULKA 3.3: Střední dávky pro OAR z jednotlivých plánů.

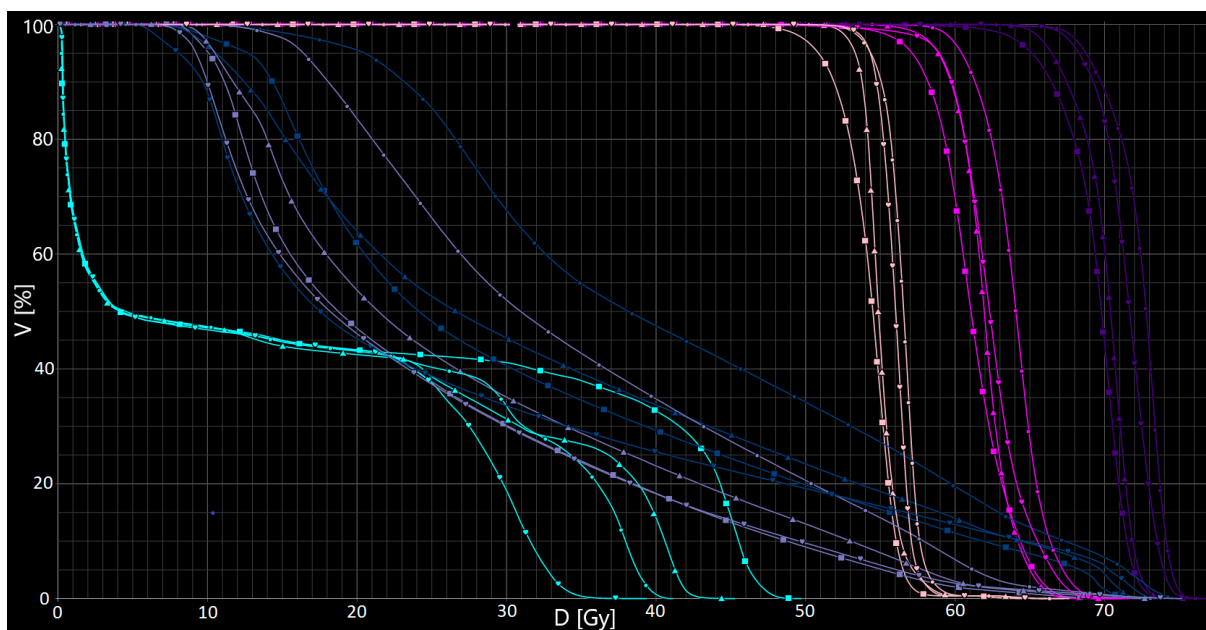
MODEL	D _{max} [Gy]		
	MÍCHA	MOZEK	MOZKOVÝ KMEN
WUSTL	41,13	55,78	45,99
CCMB	45,32	58,49	46,78
KRK	39,41	60,69	50,35
MANUAL	49,78	54,72	44,92

TABULKA 3.4: Maximální dávky pro OAR z jednotlivých plánů.

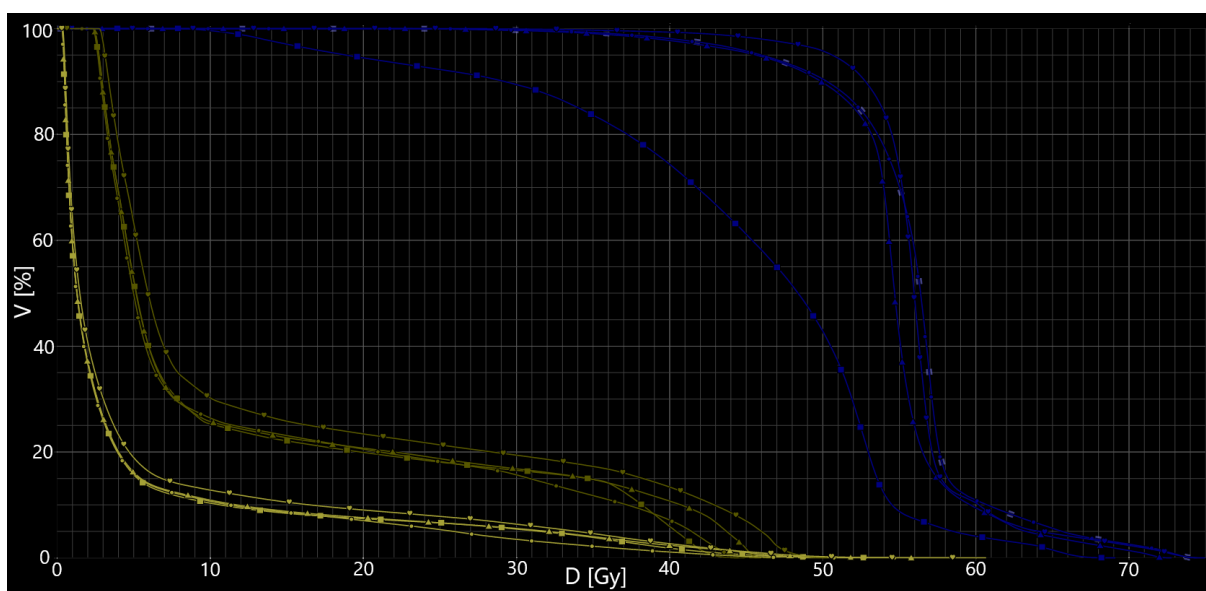
Z DVH křivky na Obr.3.4 a Obr.3.6 je na první pohled vidět, že nejlepší dávkovou distribuci ve štítné žláze je v manuálním plánu. Nejhůře si vedl RP KRK. Štítná žláza by byla ozářena při použití RP o více než 10 Gy, v porovnání s MP. Bude to dáno zejména tím, že ani jeden z RP modelů neobsahoval optimalizační cíle pro tuto strukturu. Na rozdíl od mozku a mozkového kmene, který měl u všech modelů optimalizační cíle. U těchto struktur nebyl problém dodržet dávkové limity a nejlépe si vedl manuální plán, nejhůře RP KRK.

Z posledního DVH na Obr.3.5 lze vyčíst, že nejlepší pokrytí u jícnu bylo v plánu RP WUSTL, nejhorší u RP KRK. Avšak u všech plánů byl splněn dávkový limit. Hrtan nejvíce šetřil MP, střední dávka v této struktuře byla o více než 20 Gy menší v porovnání s RP KRK, který tuto strukturu chránil nejméně. Každopádně dávkový limit nebyl splněn ani v jednom plánu, jelikož maximální dávka přesahovala 68 Gy. Z DVH křivek je jasně vidět, že dutina ústní byla nejlépe chráněna v MP srovnatelně jako v RP WUSTL a u těch také byly dávkové limity splněny. To je vidět i na Obr.3.2. Nejvyšší byla v RP KRK.

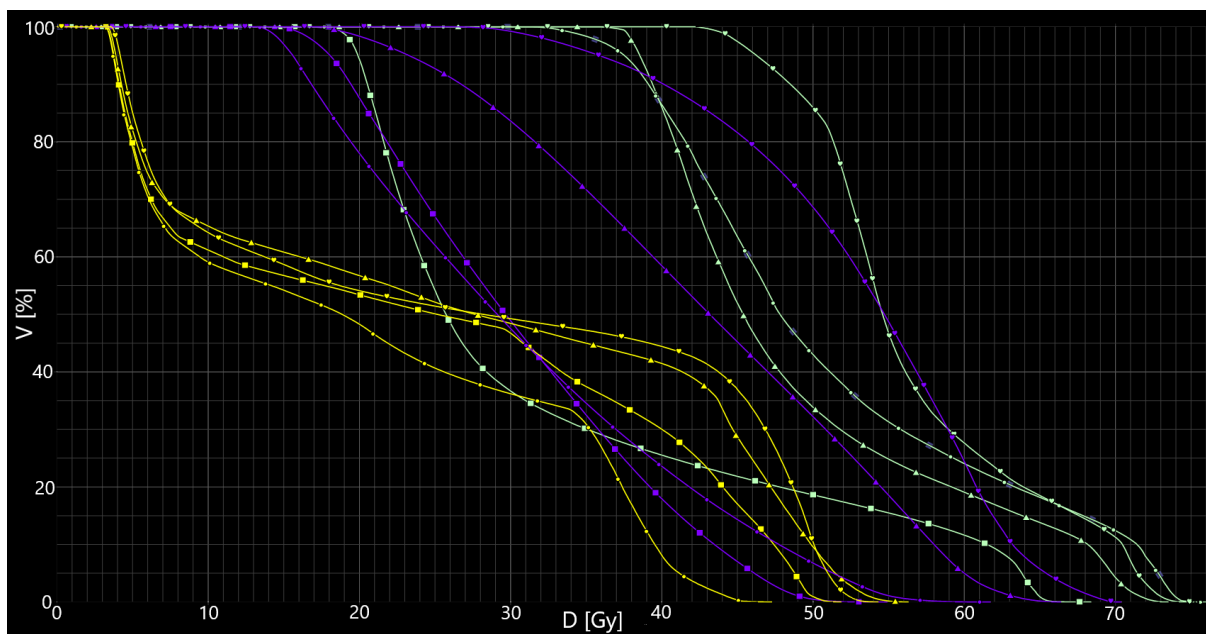
Z výsledků vyplývá, že RP KRK měl výborné pokrytí PTV i šetření většiny OAR, co měl zadané v modelu. Z RP od firmy Varian si lépe vedl WUSTL. Co se týče srovnání u pokrytí OAR, tak nejpodobnější MP byly RP od Varianu. Nejhorší pokrytí PTV ze všech měl manuální plán, většinu OAR avšak chránil nejvíce. To je patrné i z Obr.3.6, kde je nastavena minimální dávka (modrá barva) jako 95% z předepsané dávky pro PTV 50, tzn. 51,41 Gy. Je vidět, jak jsou hezky pokryty PTV v RP plánech (obrázky kromě obrázku nahoře vlevo). Zatímco manuální plán (nahoře vlevo) dává větší přednost šetření štítné žlázy.



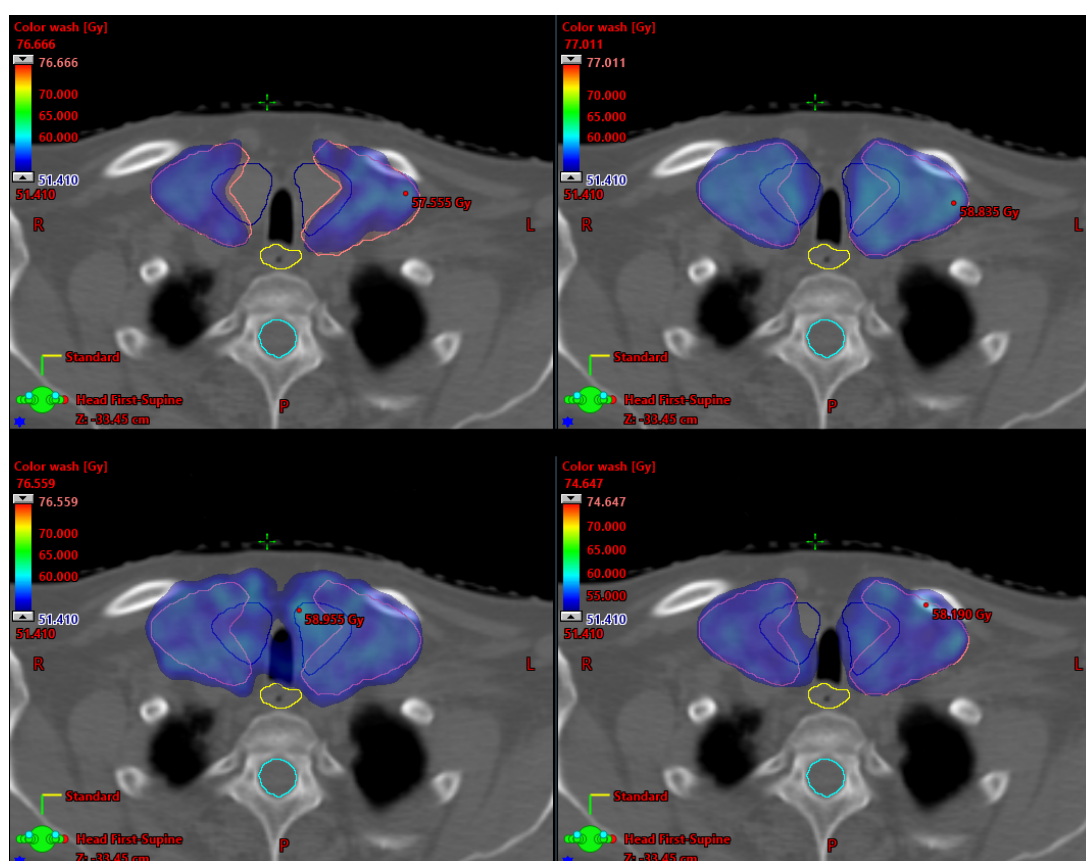
OBRÁZEK 3.3: DVH křivky pro MP v porovnání s plány pomocí RapidPlan, křivka se čtvercem odpovídá MP, trojúhelníkem je označena RP CCMB, tečkou RP WUSTL a srdíčkem RP KRK; křivky pro PTV 70, PTV 60, PTV 50, příušní žlázy P a L a míchu jsou zobrazeny tmavě fialovou, růžovou, lososovou, tmavě modrou, světle fialovou a světle modrou barvou.



OBRÁZEK 3.4: DVH křivky pro OAR z plánů s RP v porovnání s MP; křivka se čtvercem odpovídá MP, trojúhelníkem je označena RP CCMB, tečkou RP WUSTL a srdíčkem RP KRK; žlutou barvou je zobrazena křivka pro mozek, hnědou pro mozkový kmen a modrou štítná žláza.



OBRÁZEK 3.5: DVH křivky pro OAR z plánů RP v porovnání s MP; křivka se čtvercem odpovídá MP, trojúhelníkem je označena RP CCMB, tečkou RP WUSTL a srdíčkem RP KRK; žlutou barvou je zobrazena křivka pro jícen, zelenou pro hrtan a fialovou dutina ústní.



OBRÁZEK 3.6: Dávková distribuce na transverzálním řezu pacienta; vlevo nahoře manuální plán, vpravo nahoře plán RP WUSTL, vlevo dole RP KRK, vpravo dole plán RP CCMB. Nalevo od řezu je legenda pro dávkovou mapu, minimum je nastaveno na near-minimum 95%D = 51,41 Gy (modrá barva). Struktury na řezu jsou PTV 50, štítná žláza, jícen a mícha konturované lososovou, tmavě modrou, žlutou a světle modrou barvou.

Závěrem lze říci, že optimalizační cíle, vynechám-li liniové, tak u RP WUSTL a RP KRK byly v souladu s dávkovými parametry pro Fakultní Thomayerovu nemocnici. U CCMB byla předepsána vyšší střední dávka na jícen. Nejlepší model by tak pro nemocnici byl RP WUSTL, jelikož RP KRK obsahoval málo kritických orgánů. Avšak při úpravě optimalizačních cílů a spuštěním několika optimalizací by pravděpodobně došlo k vytvoření klinicky přijatelného plánu u všech plánu s využitím RP.

3.3 Model KRK

Při použití modelu RapidPlan by bylo ideální, kdyby stačila jedna optimalizace a plán by byl klinicky přijatelný. Ve skutečnosti je ale potřeba provést malé změny v cílech optimalizace pro lepší dávkovou distribuci a spustit optimalizaci víckrát. I tak si myslím, že by mohl mít RP efektivní přínos na pracovišti. Proto jsem zkusila u jednoho RP pozměnit cíle tak, aby více vyhovovaly klinickému protokolu z Fakultní Thomayerovy nemocnice a provedla další optimalizaci. Cílem bylo zjistit, zda se plán bude zlepšovat.

Tento pokus jsem prováděla u plánu RP KRK, jelikož už na začátku byly zadány optimalizační cíle na malé množství kritických orgánů, takže předpokládám, že by změna dávkové distribuce měla být velice znatelná. U modelu bylo dobré pokrytí PTV a šetření zejména třech OAR (příušní žlázy L i P a mícha). Zkusila jsem další dvě optimalizace. Hned po první optimalizaci bylo vidět velké zlepšení u hrtanu, štítné žlázy a dutiny ústní viz Tab.3.6, což je viditelné i na Obr.3.7, kde je dutina ústní zobrazena fialovou konturou s výplní. Velké zlepšení u hrtanu je viditelné i na transversálních řezech na Obr.3.9.

Po třetí optimalizaci se střední dávka na hrtan zmenšila o více než 10 Gy, u štítné žlázy o téměř 8 Gy a u dutiny ústní bylo zlepšení o téměř 20 Gy, tyto velké změny jsou dobře viditelné i na dávkově-objemovém histogramu viz Obr.3.8. U struktur jako je jícen, příušní žlázy, mozek a mozkový kmen došlo ke změně dávkové distribuce o ± 2 Gy. U míchy se maximální dávka téměř nezměnila.

Dávkové pokrytí v PTV se nijak výrazně nezměnilo viz Tab 3.5, ale téměř ve všech parametrech došlo ke snížení dávky. U PTV 60 se zejména D98% snížila o více než 1,5 Gy. K největšímu zhoršení došlo v PTV 50, kde se D98% snížila o více než 4 Gy, naopak D2% se nepatrně zvýšila.

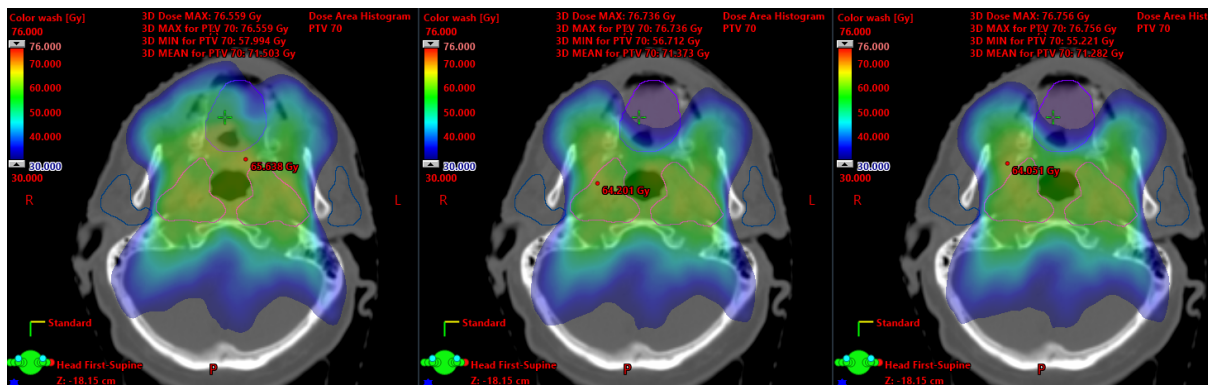
PARAMETRY		PRVNÍ OPTIM. [Gy]	DRUHÁ OPTIM. [Gy]	TŘETÍ OPTIM. [Gy]
PTV 70	D98%	67,34	66,90	66,57
	D50%	71,67	71,56	71,50
	D2%	74,38	74,43	74,34
PTV 60	D98%	57,34	56,65	55,82
	D50%	62,31	62,12	62,05
	D2%	67,41	67,34	67,29
PTV 50	D98%	53,72	50,98	49,48
	D50%	56,03	55,83	55,73
	D2%	58,17	58,33	58,35

TABULKA 3.5: Změna dávkové distribuce v cílových objemech po dalších optimalizacích v RP KRK.

OPTIMALIZACE	D_{mean} [Gy]					
	JÍCEN	HRTAN	PŘÍUŠ. ŽL. P	PŘÍUŠ. ŽL. L	ŠTÍTNÁ ŽL.	DUTINA ÚSTNÍ
PRVNÍ	27,68	56,85	27,56	24,40	56,18	53,21
DRUHÁ	25,92	47,80	28,51	24,80	50,07	34,39
TŘETÍ	25,57	46,44	28,05	24,37	48,47	33,57

TABULKA 3.6: Změna středních dávek u kritických orgánů po dalších optimalizacích v RP KRK.

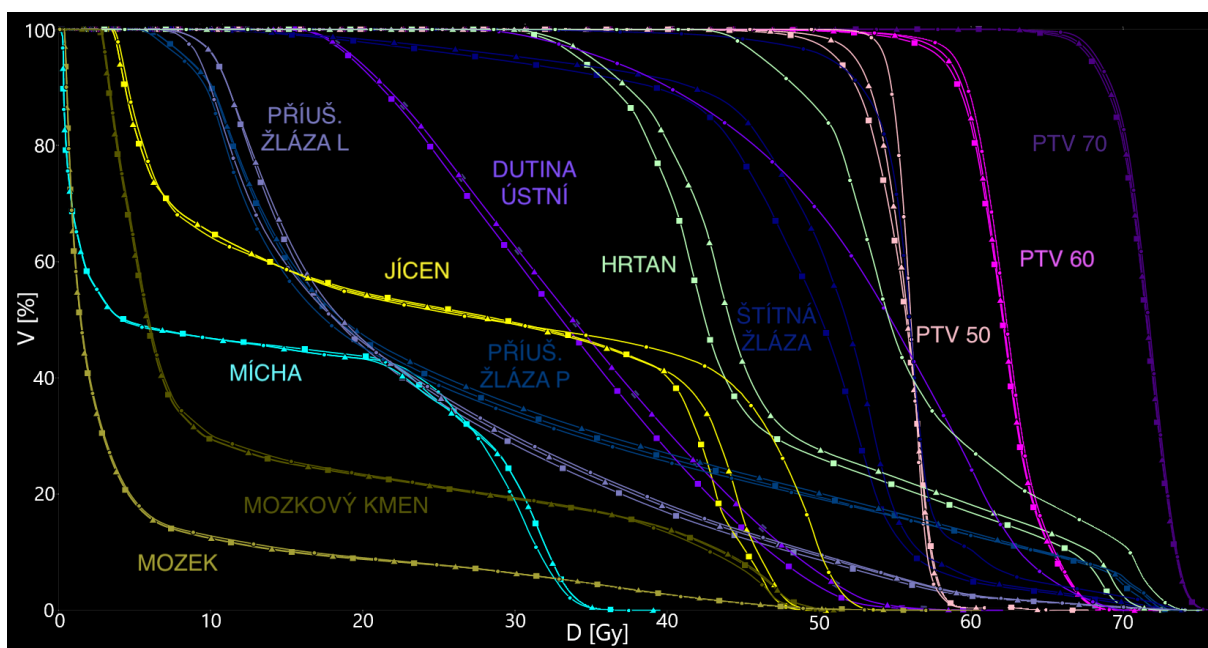
Obecně lze tedy říci, že plán se po manuální úpravě optimalizačních cílů a spuštění další optimalizace zlepšil, co se týče lepšího šetření OAR. Co se týče pokrytí PTV, tak to se v oblasti minimálních dávek zhoršilo, v parametrech D50% a D2% se nijak výrazně nezměnilo.



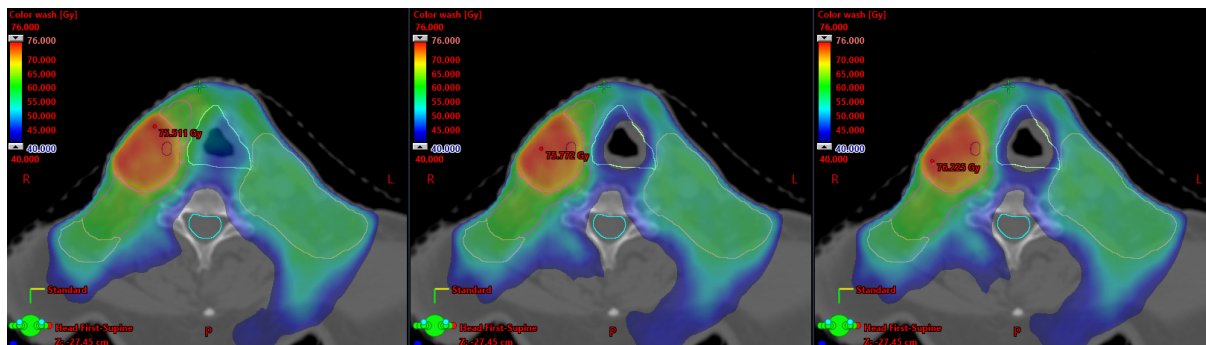
OBRÁZEK 3.7: Dávková distribuce na řezu pacienta pomocí modelu KRK; nalevo jedna optimalizace, uprostřed dvě a napravo tři. Nalevo od řezu je legenda pro dávkovou mapu, minimální barevná hladina je nastavena na 30 Gy (modrá barva), maximum má v 76 Gy (červená barva). Struktury na řezu jsou PTV 70, PTV 60, PTV 50, hrtan a mícha konturovány červenou, růžovou, lososovou, světle zelenou a světle modrou barvou.

OPTIMALIZACE	D_{\max} [Gy]		
	MÍCHA	MOZEK	MOZKOVÝ KMEN
PRVNÍ	39,41	60,69	50,35
DRUHÁ	39,58	58,13	51,74
TŘETÍ	39,62	58,72	51,74

TABULKA 3.7: Změna maximálních dávek po dalších optimalizacích v RP KRK.



OBRÁZEK 3.8: Dávkově-objemový histogram plánu RP KRK; tečkou je značena první optimalizace, trojúhelníkem druhá a třetí čtvercem.



OBRÁZEK 3.9: Dávková distribuce na řezu pacienta pomocí modelu KRK; nalevo jedna optimalizace, uprostřed dvě a napravo tři. Nalevo od řezu je legenda pro dávkovou mapu, minimální barevná hladina je nastavena na 40 Gy (modrá barva), maximum má v 76 Gy (červená barva). Struktury na řezu jsou PTV 70, PTV 60, PTV 50, hrtan a mícha konturovány červenou, růžovou, lososovou, světle zelenou a světle modrou barvou.

3.4 Porovnání manuálních plánů z jiných pracovišť s RP plánem

Pro porovnání manuálních plánů vytvořených zkušenými plánovači jsem si zvolila model RP CCMB, který měl dobré pokrytí PTV a nejvíce ze všech RP byl podobný manuálnímu plánu. Vybrala jsem CCMB z toho důvodu, že WUSTL měl větší množství hotspotů a měl vysokou střední dávku na pravou průšňí žlázu (o více než 9 Gy) a levou průšňí žlázu (o téměř 8 Gy). Tyto dva kritické orgány jsou stěžejní u HNC.

Manuální plány splnily dávkové předpisy, co se týče PTV 70. U PTV 60 a PTV 50 bylo však překročena hranice 107%D. Nelze říci, že by manuální plány byly horší/lepší v pokrytí PTV v porovnání s RP plánem. Dávková distribuce byla velice podobná.

PARAMETRY		RP CCMB	MANUAL 1	MANUAL 2	MANUAL 3	MANUAL 4
PTV 70	D98% [Gy]	65,54	67,22	67,46	66,50	66,83
	D50% [Gy]	70,40	70,06	70,79	70,04	69,96
	D2% [Gy]	72,79	71,96	73,04	72,47	71,18
PTV 60	D98% [Gy]	57,82	58,13	58,68	57,08	57,12
	D50% [Gy]	61,95	62,04	62,57	61,24	61,58
	D2% [Gy]	65,81	67,76	69,26	67,79	68,47
PTV 50	D98% [Gy]	52,68	51,38	51,90	51,36	51,61
	D50% [Gy]	54,88	54,78	55,24	54,53	54,40
	D2% [Gy]	58,27	58,51	60,50	59,00	59,21

TABULKA 3.8: Výsledná dávková distribuce v cílových objemech z jednotlivých plánů.

U kritických orgánů je to jednoznačnější, zejména pak střední dávky u jícnu, průšňích žláz a štítné žlázy byly nižší u manuálních plánů. Maximální dávky u mozkového kmene a až na jeden plán u míchy byly také nižší u MP. Obecně lze říci, že až na jeden MP byly manuální plány šetrnější ke kritickým orgánům než RP.

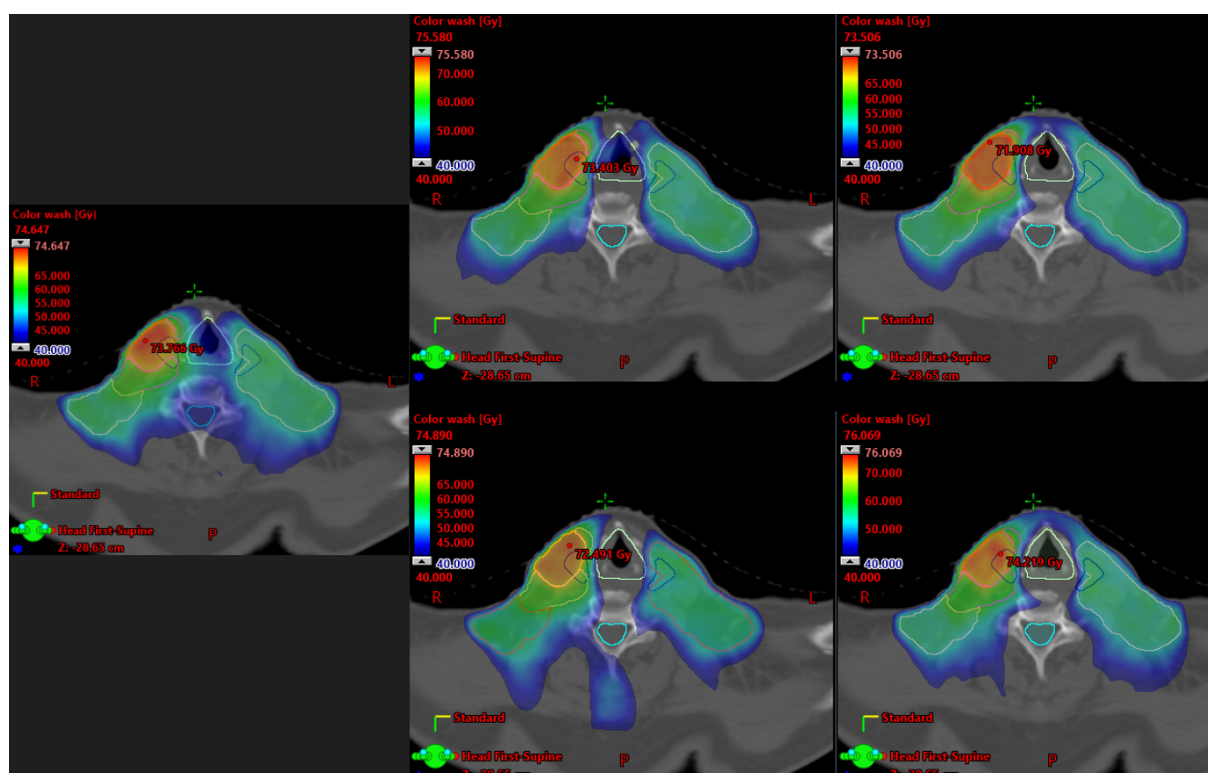
MODEL	D_{mean} [Gy]					
	JÍCEN	HRTAN	PŘÍUŠ. ŽL. P	PŘÍUŠ. ŽL. L	ŠTÍTNÁ ŽLÁZA	DUTINA ÚSTNÍ
RP CCMB	27,18	49,25	33,02	27,34	54,64	42,81
MANUAL 1	15,70	40,03	28,96	25,72	46,29	37,66
MANUAL 2	16,37	47,46	28,91	25,49	50,72	43,11
MANUAL 3	18,75	41,11	27,13	21,31	49,32	31,14
MANUAL 4	14,68	42,08	27,43	22,80	50,66	30,85

TABULKA 3.9: Střední dávky pro OAR z jednotlivých plánů.

Na Obr.3.10 je ukázka dávkové distribuce na CT řezu, kde je minimální (modrá barva) hladina dávky 40 Gy. Na levém obrázku je jasně vidět, jak u RP modelu byly méně šetřeny hrtan (světle zelená kontura) a mícha (světle modrá kontura) narozdíl od manuálních plánů.

MODEL	D _{max} [Gy]		
	MÍCHA	MOZEK	MOZKOVÝ KMEN
RP CCMB	45,32	58,49	46,78
MANUAL 1	44,85	59,46	45,59
MANUAL 2	35,81	60,46	34,47
MANUAL 3	32,32	53,65	32,26
MANUAL 4	35,28	52,50	40,21

TABULKA 3.10: Maximální dávky pro OAR z jednotlivých plánů.



OBRÁZEK 3.10: Dávková distribuce na transverzálním řezu pacienta; vlevo plán RP CCMB a ostatní jsou MP. Nalevo od řezu je legenda pro dávkovou mapu, minimální barevná hladina je nastavena na 40 Gy (modrá barva). Struktury na řezu jsou PTV 50, PTV 60, PTV 70, štítná žláza, hrtan a mícha konturovány lososovou, růžovou, červenou, tmavě modrou, světle zelenou a světle modrou barvou.

Diskuze

Vytvoření klinicky přijatelného plánu pro mě bylo nelehkým úkolem, jelikož jsem se s plánovacím systémem setkala poprvé. Vytvořit konečnou verzi plánu mi trvalo v součtu několik dní, zatímco vytvořit plán pomocí RP trvalo jen několik minut. Mohu říct, že pokud bych měla k dispozici na začátku odhady některého z RP modelů, určitě bych došla ke stejnému či lepšímu výsledku v mnohem kratším čase. Použitý plán byl složitý co do počtu ozařovacích objemů, tak do množství kritických orgánů překrývajících se s PTV. Proto zde hrála velkou roli otázka ochrany průušních žláz. Já osobně jsem se rozhodla pro šetření levé žlázy. Z výsledku RP plánů i expertních MP je vidět, že tento přístup byl stejný. Při srovnání mého plánu a RP plánů vyplývá, že manuálně vytvořený plán více chránil OAR a RP plány lépe pokrývaly PTV. Nižší pokrytí PTV u MP je jistě dáno tím, že to byl můj první plán

Vyšší dávky na OAR v RP by se daly bezpochyby snížit dalšími optimalizacemi, jak jsem se přesvědčila u modelu RP KRK, kde se po dalších optimalizacích a úpravě optimalizačních cílů snížila dávka v OAR. Bohužel se snížila i v některých parametrech u PTV.

Ideální radioterapeutický plán splňuje omezení jak v pokrytí dávkové distribuce v PTV, tak i dávkové limity pro OAR. Tento proces je závislý na zkušenostech plánovače a může tak být časově náročný. KBP využívá databázi již schválených plánů pro vytvoření nového plánu pro daného pacienta často s lepším pokrytím PTV a nižšími dávkami na OAR. Předchozí studie prokázaly, že méně zkušení plánovači jsou schopni pomocí RP vytvořit srovnatelně kvalitní plány v porovnání se zkušenými plánovači. [29]

Začlenění RP do klinického provozu tedy může zkrátit čas při plánování. Na začátku je ale třeba vytvořit modely pro jednotlivé diagnózy, což je časově náročné. Myslím si, že ale nakonec benefity budou převládat. V případě, že by pracoviště chtělo sdílet knihovnu plánů s jiným pracovištěm, je potřeba zjistit, zda daná pracoviště mají podobné dávkové směrnice. Pokud ano, pak by mohlo být řešením vytvoření "supermodelu", a to tak, že by k tréninku modelu byly použity plány z obou či více pracovišť. Bylo by to jistě praktičtější než půjčování vytvořeného modelu jednoho pracoviště tím druhým.

Nejen, že je problém v tom, že může mít každé pracoviště jiné dávkové limity, ale také jistě nebude konzistentní například v zakreslování PTV a OAR do např. CT řezů pacienta. I mezi jednotlivými lékaři na jednom pracovišti může být v konturování rozdíl. Jak už jsem zmínila v práci výše, problémem může být i nekonzistentní pojmenovávání konturovaných struktur. Proto kdyby se vytvořil model RP z plánů na daném pracovišti a zavedla se jednotná pravidla pro pojmenovávání struktur, mělo by to přinést jakousi konzistentnost a určitě menší časovou náročnost plánování.

V odborné literatuře se ve většině případů použitím RP snížila dávka na kritické orgány v porovnání s MP. Tato skutečnost se mi v bakalářské práci nepotvrdila a může to být dáno několika důvody. Ve studiích byl RP model sestaven z plánů daného pracoviště, já měla k dispozici RP od firmy Varian a od jiného českého pracoviště. Zároveň se plány pomocí RP srovnávají většinou s MP plány, které byly vytvořeny na stejném pracovišti jako RP. To u mě opět neplatilo, srovnávala jsem RP plán s plány z externích pracovišť. Jako klinicky přijatelný plán jsem brala ten, který splňoval dávkové limitní parametry Fakultní Thomayerovy nemocnice, přičemž RP plány a MP z externích pracovišť tyto parametry měly nastavené jinak. Není mi známo, jak

dlouho plán vytvářeli externí plánovači. Ale z vlastní zkušenosti a odborné literatury mohu potvrdit, že čas potřebný k vytvoření plánu by měl být za použití RP kratší.

Závěr

V teoretické části práce byly popsány techniky radioterapie IMRT a VMAT a jejich inverzní plánování. Stručně byly popsány algoritmy použité v optimalizaci a výpočtu dávky v plánovacím systému. Podrobně byl popsán model RapidPlan zejména pak optimalizační cíle, které používá k dosažení optimální dávkové distribuce. Dále bylo popsáno jak takový model vytvořit, trénovat a validovat. V další kapitole byla provedena rešerše odborné literatury, která popisovala srovnání manuálního plánování s plánováním pomocí RapidPlan. Z odborných studií vyplývá, že RP má pozitivní vliv nejen u nádorů hlavy a krku, ale také nádorů v oblasti mozku, prostaty, děložního čípku, plic, páteře či dokonce permanentní low-dose brachyterapie. Vzhledem k tomu, že RP modely jsou obvykle vytvářeny z databáze IMRT a VMAT plánů, není zatím možné RP používat pro paliativní pacienty a pacienty s nádory prsu. RapidPlan ukazuje, že komerční modul plánování založený na znalostech lze implementovat do celé řady léčebných pracovišť a radioterapeutických center. V literatuře existuje mnoho studií, které prokázaly, že RapidPlan lze účinně využít ke snížení dávek u rizikových orgánů. V současnosti (rok 2022) je jediným komerčně dostupným programem pro plánování založeným na znalostech.

V praktické části bylo popsáno manuální plánování a využití modelů RapidPlan. Dále byly popsány použité modely RP. Ve výsledcích je shrnuta konečná dávková distribuce v manuálním plánu a stejně tak v RP plánech. A jelikož plánování radioterapeutických plánů silně závisí na zkušenostech plánovače a na jeho subjektivní optimalizaci, zejména při plánování HNC může být obtížné zavést na pracovišti jednotný pracovní postup, porovnávala jsem RP plán jak s mnou vytvořeným plánem (začínající plánovač), tak s externími pracovišti (zkušení plánovači). Došla jsem k závěru, že mezi mnou a zkušenými plánovači byly rozdíly v dávkové distribuci, což jsem i předpokládala. To by v praxi znamenalo, že by kvalita plánů mohla být nekonzistentní a případně neoptimální. Jak z odborné literatury, tak mnou zjištěných závěrů lze říci, že začleněním modelů KBP do prostředí klinické praxe by mohlo mít pozitivní vliv, a to díky zvýšení konzistence a standardizace plánování, zejména pro místa léčby nebo techniky, které nejsou standardní. Hlavní výhodou může být zkrácení doby plánování a vytvoření srovnatelně kvalitních plánů od plánovačů s odlišnými zkušenostmi.

Tato práce prezentuje výsledky srovnání manuálního plánování a plánování pomocí RapidPlan. Moje výsledky se od odborné literatury liší, zejména pak ve srovnání RP plánu s MP vytvořenými zkušenými plánovači. V mé práci byly MP jednoznačně lepší, co se týče ochrany OAR. V pokrytí PTV si byly dávkové distribuce podobné.

Jak už z manuálů, tak z literatury vyplývá, že velmi záleží na výběru plánů do knihovny modelu. Pokud budeme vybírat jednoduché, podobné plány či malé množství, pak nebude dostatečná kvalita výsledných plánů. Naopak pokud do tréninku modelu budou zahrnuty rozličné plány, co do složitosti (počet PTV a OAR), velikosti daných struktur a větší množství, pak lze předpokládat, že bude snazší dosáhnout optimálního výsledku u komplikovanějších plánů. Z odborné literatury nevyplývá, že vytvořené plány pomocí RP budou kvalitnější s rostoucím počtem použitých plánů pro trénink modelu. S rostoucím množstvím plánů roste pravděpodobnost vytvoření klinicky přijatelného plánu se složitější vnitřní strukturou (počet a velikost PTV, překryv s OAR, atd.), zvyšuje se tak robustnost modelu.

Myslím si, že je obecně lepší vytvořit si svoji knihovnu pro jednotlivé diagnózy. V plánech budou zahrnuty dávkové limity z daného pracoviště a plán tak bude přijatelnější hned po první optimalizaci, což se i v odborné literatuře potvrdilo. Dle mého názoru je lepší, když je pracovišti známo, jaké plány byly použity pro trénink modelu. Ačkoli je vytvoření modelu časově náročné, výše popsané benefity v dlouhodobém horizontu více než dostatečně vyrovnávají počáteční časovou investici.

Literatura

- [1] ALLIANCE RADIATION ONCOLOGY. Anna Jaques Hospital. Massachusetts, USA [online]. [cit. 2022-11-25]. Dostupné z: <https://allianceradiationoncology.com/about>
- [2] BULLOCK, D., 2007. ASTRO 07: Multi-Leaf Collimator [online]. [cit. 2022-11-25]. Dostupné z: <http://eecue.com/p/29713/Multi-Leaf-Collimator.html>
- [3] ECLIPSE PHOTON AND ELECTRON ALGORITHMS REFERENCE GUIDE. Varian Medical Systems. Finsko. 2017.
- [4] ECLIPSE PHOTON AND ELECTRON INSTRUCTIONS FOR USE. Varian Medical Systems. Finsko. 2017.
- [5] ECLIPSE PHOTON AND ELECTRON REFERENCE GUIDE. Varian Medical Systems. Finsko. 2017.
- [6] FOGLIATA, A., G. REGGIORI A A. STRAVATO, et. al., 2017. RapidPlan head and neck model: the objectives and possible clinical benefit. *Radiation Oncology*, **12**(73). DOI: 10.1186/s13014-017-0808-x.
- [7] FOGLIATA, A., L. COZZI A G. REGGIORI, et. al., 2019. RapidPlan knowledge based planning: iterative learning process and model ability to steer planning strategies. *Radiation oncology*, **14**(1), 187. DOI: 10.1186/s13014-019-1403-0.
- [8] FOY, J. J., R. MARSH A R. K. TEN HAKEN, et al., 2017. An analysis of knowledge-based planning for stereotactic body radiation therapy of the spine. *Practical radiation oncology*, **7**(5), e355–e360. DOI: 10.1016/j.prro.2017.02.007.
- [9] FRIZZELLE, M., A. PEDIADITAKI A C. THOMAS, et al., 2022. Using multi-centre data to train and validate a knowledge-based model for planning radiotherapy of the head and neck. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, **21**;18-23.
- [10] GUTHIER, CH., P. ORIO A I. BUZUROVIC, et al., 2021. Knowledge-based Inverse Treatment Planning for Low-Dose-Rate Prostate Brachytherapy. *Medical Physics*, **48**(3). DOI: 10.1002/mp.14775.
- [11] HARMS, J., J. ZHANG, A J. WOLF, et al., 2021. Implementation of a Knowledge-Based Treatment Planning Model for Cardiac-Sparing Lung Radiotherapy. *Advances in Radiation Oncology*, **6**, 100745. DOI: 10.1016/j.adro.2021.100745.
- [12] HIRASHIMA, H., M. NAKAMURA A N. MUKUMOTO, et al., 2021. Reducing variability among treatment machines using knowledge-based planning for head and neck, pancreatic, and rectal cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, **22**(7), 245-254. DOI: 10.1002/acm2.13316.
- [13] HUSSEIN, M., C. P. SOUTH A M. A. BARRY, et al., 2016. Clinical validation and benchmarking of knowledge-based IMRT and VMAT treatment planning in pelvic anatomy. *Radiotherapy*

and oncology: journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, **120**(3), 473–479. DOI: 10.1016/j.radonc.2016.06.022

- [14] CHARAGHVANDI, R., B. VAN ASSELEN A M. PHILIPPENS, et al., 2017. Redefining radiotherapy for early-stage breast cancer with single dose ablative treatment: A study protocol. *BMC Cancer*. DOI: 10.1186/s12885-017-3144-5.
- [15] CHATTERJEE, A., M. SERBAN A B. ABDULKARIMOUDA, et al., 2017. Performance of Knowledge-Based Radiation Therapy Planning for the Glioblastoma Disease Site. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, **99**(4), 1021–1028. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.07.012.
- [16] ICRU. ICRU REPORT 50, 1993. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy.
- [17] ICRU. ICRU REPORT 83, 2010. Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT).
- [18] KONIAROVÁ, I., 2020. Zpráva č. 35/2020: Zpráva o současných přístupech k hodnocení kvality radioterapeutických plánů. Praha. Státní ústav radiační ochrany.
- [19] LOHYNSKÁ R. A P. ČECH, 2021. Radioterapie nádorů hlavy a krku - místní radiologický standard. Fakultní Thomayerova nemocnice.
- [20] MIGUEL-CHUMACERO, E., G. CURRIE A A. JOHNSTON, et. al., 2018. Effectiveness of Multi-Criteria Optimization-based Trade-Off exploration in combination with RapidPlan for head & neck radiotherapy planning. *Radiation Oncology*, **13**(1). ISSN 1748-717X. DOI: 10.1186/s13014-018-1175-y.
- [21] OSPINA ARANGO, J., 2014. Predictive models for side effects following radiotherapy for prostate cancer.
- [22] O'TOOLE, J., K. WU A R. BROMLEY, et. al., 2020. Parotid sparing in RapidPlan Oropharynx models: To split or not to split. *Journal of Medical Radiation Sciences*, **67**(1), 80–86. DOI:10.1002/jmrs.376
- [23] QUANTEC, SROBF. Společnost radiační onkologie, biologie a fyziky. [cit: 2022-11-26] Dostupné z: <https://www.srobf.cz/cs/pro-odborniky/ro-zalozena-na-dukazech/quantec>
- [24] SMITH A., A. GRANATOWICZ A C. STOLTENBERG, et al., 2019. Can the Student Outperform the Master? A Plan Comparison Between Pinnacle Auto-Planning and Eclipse knowledge-Based RapidPlan Following a Prostate-Bed Plan Competition. *Technology in Cancer Research & Treatment*. DOI: 10.1177/1533033819851763
- [25] ŠIMONIČOVÁ, L. a T. PROCHÁZKA, 2018. Nové techniky IGRT - sledování povrchu těla pacienta (SIGRT). *Klinická onkologie*, **31**(4), 309-310. ISSN 1802-5307.
- [26] TOL, J. P., A. R. DELANEY A M. DAHELE, et. al., 2015. Evaluation of a knowledge-based planning solution for head and neck cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, **91**(3), 612–620. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.11.014.
- [27] UEDA, Y., JI. FUKUNAGA A T. KAMIMA, et al., 2018. Evaluation of multiple institutions' models for knowledge-based planning of volumetric modulated arc therapy (VMAT) for prostate cancer. *Radiation Oncology*, **13**(46). DOI: 10.1186/s13014-018-0994-1.
- [28] VAN ESCH, A., L. TILLIKAINEN A J. PYYKKONEN, et al., 2006. Testing of the analytical anisotropic algorithm for photon dose calculation. *Medical Physics*, **33**, 4130-4148. DOI: 10.1118/1.2358333.

- [29] VAN GYSEN, K. A J. O'TOOLE, et al., 2020. Rolling out RapidPlan: What we've learnt. *Journal of Medical Radiation Sciences*. DOI: 10.1002/jmrs.420.
- [30] VARIAN. VARIAN RAPIDPLAN. [cit. 2022-10-13]. Dostupné z: <https://www.varian.com/en-au/products/radiosurgery/treatment-planning/rapidplan>.
- [31] VOŠMIK, M., 2008. Radioterapie s modulovanou intenzitou v léčbě karcinomů hlavy a krku. *Onkologie*, **2**(2), 82-84. ISSN 1802-4475.
- [32] YOUNGE, K. C., R. B. MARSH A D. OWEN, et al., 2018. Improving Quality and Consistency in NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group 0631 for Spine Radiosurgery via Knowledge-Based Planning. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, **100**(4), 1067–1074. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.12.276.