

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

JADERNÁ FYZIKA V RADIOTERAPII: VLIV POČTU STRUKTUR NA VÝSLEDEK VERIFIKACE IMRT PLÁNU

Barbora Dršková

Česká Lípa 2012

STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor SOČ: 02. fyzika

*(Jaderná fyzika v radioterapii: Vliv počtu struktur na výsledek verifikace
IMRT plánu)*

*(Nuclear Physics in Radiotherapy: Impact of the Number of Structures
on the Result of IMRT Plan Verification)*

Autor: Barbora Dršková

Škola: Gymnázium
Žitavská 2969
470 01 Česká Lípa

Konzultant: Ing. Tereza Kulatá

Česká Lípa 2012

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou práci na téma Jaderná fyzika v radioterapii: Vliv počtu struktur na výsledek verifikace IMRT plánu vypracovala samostatně, pouze s pomocí podkladů uvedených v seznamu na konci práce, s využitím konzultací a na základě vlastního měření. Postup při zpracování a dalším nakládání s prací je v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění.

V České Lípě dne podpis:

Poděkování.

Děkuji Ing. Tereze Kulaté za vedení mé práce, obětavou pomoc a podnětné připomínky.

ABSTRAKT

Radioterapie je velmi využívaný a jeden z neúčinnějších způsobů léčení onkologických pacientů. Spočívá v tom, že nádor je ozařován paprskem ionizujícího záření o dostatečné energii. Toto záření nádorové buňky zničí, nebo zastaví jejich růst.

Jednou z novějších radioterapeutických metod je technika IMRT. Ta díky možnosti modulace intenzity svazku dovoluje dodávat do nádorové oblasti co nejvyšší dávky při současném zachování radiační zátěže okolních tkání, tudíž je výhodná při ozařování například krku, hlavy, nebo prostaty, jelikož tyto lokace obsahují velké množství kritických orgánů a užitím této metody se jim dá při ozařování nejlépe vyhnout. Problémem této metody je časová náročnost verifikace plánů, protože u IMRT se kontroluje plán každého pacienta, a to proto, že díky modulaci intenzity svazku je IMRT plán složitější na doručení než konformní. Konformní plány se neverifikují.

Možným řešením by bylo nalézt nějaké pole, které by pro veškeré pacienty vykazovalo nejhorší výsledky verifikace, respektive nalézt kritéria, podle kterých by se dalo zjistit předem, které pole bude vycházet nejhůře. Následně by totiž stačilo verifikovat pouze toto pole, jelikož by bylo možné předpokládat, že pokud verifikace vyjde uspokojivě zde, pak automaticky i pro ostatní pole.

Tato práce se zabývala tím, jestli existuje nějaká přímá souvislost mezi počtem struktur uvažovaných v daném plánu a výsledky verifikace. Výsledky byly překvapivé, jelikož se ukázalo, že výsledky verifikace mají tendenci se se snižujícím počtem struktur zhoršovat, oproti předpokládanému zlepšení.

Klíčová slova: radioterapie, IMRT, verifikace, počet struktur, plán, pole

ABSTRACT

Radiotherapy is very commonly used and one of the most effective ways of treating oncology patients. Its principle is that the tumor is irradiated by a beam of ionizing radiation of sufficient energy. This irradiation destroys tumor cells or stops their growth.

One of the newer radiotherapeutic methods is IMRT. Thanks to the possibility of the beam intensity modulation, this method allows us to deliver the biggest possible doses into the tumor area, while the radiation burden of the surrounding tissues is kept on an acceptable level, and therefore IMRT is highly convenient for treating neck, head or prostate tumors because these locations contain many critical organs and by using this method we are able to avoid them as much as possible. A problem of this method is that the verification takes a lot of time, because each patient's plan is verified for the IMRT plan is thanks to the intensity modulation harder to deliver than the conformal radiotherapy plan.

A possible solution might be to find one field for which the verification would always show the worst results, or better said, find the criteria using which we would be able to determine the field with the worst results in advance, without having to verify it. Subsequently, it would be enough to verify only that field and if it showed acceptable results, we could assume that verification of the other fields would be successful as well.

This work engaged itself in finding whether there is any direct correlation between the amount of the structures that are considered and the verification results. The outcomes were surprising because the experiment showed that verification results tend to be the worse the less structures we consider, while we assumed that they would improve.

Key words: radiotherapy, IMRT, verification, amount of structures, plan, field

Obsah

1 Úvod	7
2 Teorie	8
2.1 Radioterapie	8
2.2 IMRT	10
2.3 Fluence (intenzita svazku)	13
2.4 Dávka	15
2.5 Verifikace IMRT	15
2.6 Gama analýza	16
3 Metody	18
3.1 Příprava dat	18
3.2 Měření	21
3.3 Zpracování dat	23
4 Výsledky	25
5 Diskuze	27
6 Závěr	28
Seznam použitých zkratk	29
Seznam použité literatury	30

1 Úvod

IMRT je radioterapeutická technika, která díky možnosti modulace intenzity svazku dovoluje ozařovat nádor v jeho plném objemu co největší dávkou a zároveň chránit okolní tkáň. V porovnání s obvyklou konformní radioterapií lze u IMRT dodávat větší dávku záření do nádorové oblasti při zachování míry zátěže pro zdravé struktury. Z těchto důvodů umožňuje lepší kontrolu nádoru, ale zároveň by i každá sebemenší nepřesnost měla díky velkým dávkám horší dopad na zdravé orgány. Tím pádem je nutné provádět důkladné verifikace plánů pacientů, které jsou v současné době velmi časově náročné a prakticky je nelze provádět v běžném klinickém procesu, tudíž mohou být argumentem proti IMRT technice.

Nyní jsou ověřována všechna pole pro každého pacienta (5-9 polí, mohou být dělena na 2-3 subpole) a každé z nich musí splňovat určitá kritéria. Otázkou je, zda by se nedal verifikační proces nějak zjednodušit a tím pádem zmenšit jeho časová náročnost.

Téma, kterým se zabývá tato práce je, zda složitost a počet struktur okolo nádorové oblasti, kterým je nutno se vyhnout, nějakým způsobem ovlivňuje výsledky verifikace IMRT plánu. Předpokládá se, že čím více struktur, tím horší výsledky ověřování. Pokud by byla zjištěna nějaká souvislost mezi počtem okolních tkání a výsledky měření, dalo by se vztahu využít při verifikaci a ověřovat vždy jen pole, které obecně vykazuje nejhorší výsledky, případně ověřovat od určité hranice.

Cílem této práce bude vytvořit soubor plánů o různém počtu struktur, tím pádem různé fluenci a sledovat možnou vzájemnou závislost s výsledky měření.

2 Teorie

2.1 Radioterapie

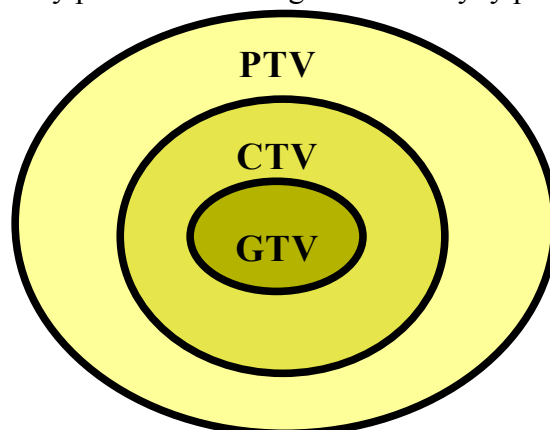
Radioterapie je v současné době jednou z nejúčinnějších metod léčby onkologických onemocnění (v medicínsky vyspělých zemích je indikována v průběhu nemoci nejméně u 40 – 50% onkologických pacientů) [5]. Jedná se o kontrolované užití ionizujícího záření s vysokou energií. Využívá se především k léčbě zhoubných nádorů citlivých na záření. Cílem je zničení nádoru, případně zastavení jeho růstu, při co nejmenším poškození okolní zdravé tkáně. Paprsek, který zničí rakovinové buňky, působí i na zdravé, ty mají ovšem větší schopnost se obnovit a uzdravit, než ty nádorové. [2] Záření je možné použít i k zmírnění či odstranění průvodních symptomů (například bolesti), či ke zmenšení nádoru, který je následně operabilní. Ozařování se může aplikovat zároveň s operativním řešením, samotné nebo současně s chemoterapií.

V dnešní době lze díky použití moderních zobrazovacích metod (CT, MRI, PET) dobře stanovit rozsah onemocnění a zacílit tak záření s velkou přesností. K ozařování se dnes používají hlavně elektrony a fotony (možno využít i hadrony). Při průchodu fotonů a elektronů látkou dochází s přibývajícím dráhou k poklesu předávané energie. V radioterapii to znamená, že maximální dávka je předána na povrchu těla a do nádoru ležícího hlouběji se dostane záření podstatně méně. Toto je možné do určité míry ovlivnit například zářením z různých směrů, kdy se oblast maximální předané dávky dá umístit do požadovaného místa, zároveň je léčba optimálně frakcionovaná.

Primárně lze radioterapii rozdělit na externí (zářič umístěn mimo tělo pacienta) a interní, nebo-li brachyterapii (zářič je přímo v těle pacienta, v nebo blízko nádoru). [2]

Externí radioterapii je možné provádět několika způsoby. V počátcích se užívalo tzv. konvenční radioterapie, při které je ozařováno pole ve tvaru čtverce či obdélníku svazkem s homogenní intenzitou. Nyní je pravděpodobně nejpoužívanější konformní radioterapie, kdy se využívají multilamelové kolimátory umístěné v hlavici urychlovače a tím pádem lze docílit různých tvarů ozařovaného pole, které tudíž odpovídá co nejpřesněji tvaru nádoru, ale do celého cílového objemu se dodává stejná dávka. Poměrně novou metodou je radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT), při které je libovolně tvarované pole rozdělené do pixelů a každý z nich dostává jinou dávku.

Při plánování léčby ozařováním vyznačí lékař na CT snímku nádor a kritické struktury. Následně se podle doporučení International Commission of Radiation Units and Measurements (ICRU) č. 50 rozlišují tři základní objemy – GTV, CTV a PTV. GTV (gross tumor volume) vyjadřuje objem nádoru, který je viditelný na snímcích (CT, MRI, PET), CTV (clinical target volume) představuje klinický cílový objem, což je vlastně GTV plus lem představující potencionální mikroskopické šíření nádoru, a PTV (planning target volume) značí plánovací cílový objem, tedy CTV plus lem zahrnující fyziologické změny pozice CTV v organismu a chyby při nastavení pacienta.



Obr. 2.1.1 Definice cílového objemu podle ICRU 50 Report [1]

Medicína používá radioterapii pro léčení nádorů již přes sto let, počínaje objevem rentgenových paprsků roku 1895 (W. Roentgen), které byly již o rok později použity k léčbě rakoviny (E. Grubbe). Velkého rozvoje se oblast radioterapie dočkala po roce 1900, z velké části díky práci manželů Curieových, kteří objevili radioaktivní prvky polonium a radium. Radium se k léčebným procesům používalo až do poloviny dvacátého století, kdy nastoupila éra kobaltu a cesia. Od sedmdesátých let je možná už i 3D radioterapie (konformní a IMRT) díky novým zobrazovacím technologiím, mezi které patří magnetická rezonance (MRI), pozitronová emisní tomografie (PET) nebo počítačová tomografie (CT).

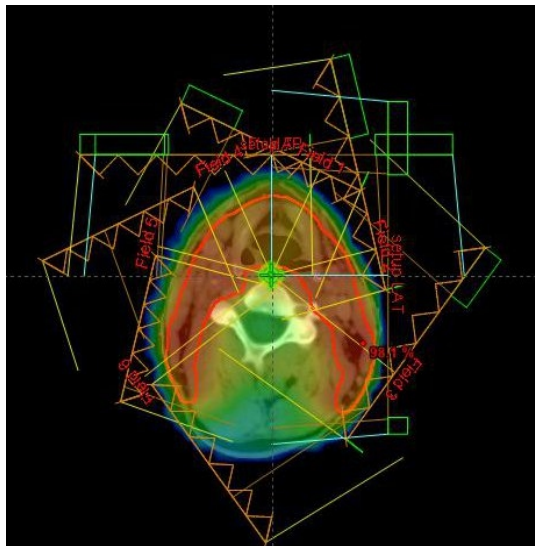
2.2 IMRT

Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (IMRT = intensity-modulated radiation therapy) je moderní způsob ozařování, který díky modulaci intenzity svazku umožňuje lépe zacílit a ozařovat požadovaný objem při zachování míry zátěže zdravých struktur. Toho se dosahuje použitím vícelistých kolimátorů (MLC), které moduluji intenzitu svazku.

Multilamelových kolimátorů využívá i konformní radioterapie. Díky nim je možné přizpůsobit ozařované pole do téměř jakéhokoliv tvaru. U IMRT slouží navíc lamely také k modulaci intenzity (fluence) svazku. Lze dosáhnout mnohem složitější modulace, než použitím jiných prostředků (klíny, bloky,...). [8]

Ozařování metodou IMRT může probíhat buď staticky technikou step and shoot nebo dynamickou metodou sliding window. Technika step and shoot spočívá v tom, že

ozařovací pole jsou rozdělena na subpole s určitou intenzitou. Lamely se nastaví do určité pozice, odzáří dané subpole a až poté se zase pohnou do tvaru dalšího subpole. Subpole se mohou navzájem překrývat, což umožňuje různou dávkovou distribuci v různých částech cílového objemu. Technika step and shoot je statická, tudíž svazek září pouze ve chvíli, kdy jsou lamely nastavené a nehýbou se. [8] Při technice sliding window se lamely pohybují v průběhu ozařování, každá jinou a nekonstantní rychlostí. Počet polí využívaných při IMRT je většinou 5-9, každé může být dále děleno na subpole. Složitost jednotlivých plánů a polí se dá vyjádřit fluencí.[7]



Obr. 2.2.1 Radioterapie s modulovanou intenzitou nabízí konformní ozáření plánovacího cílového objemu při současném šetření okolní zdravé tkáně, zvláště v oblasti konkavit cílového objemu – mícha, slinné žlázy atd.[1] Dávková distribuce je opicky odlišena barevně – nejvyšší dávku obdrží červené oblasti, nejnižší modré. Červenou linkou je označen cílový objem. Na obrázku jsou vidět i pole mířící z různých směrů, aby nádor dostal co nejvyšší možnou dávku při zachování přijatelné zátěže okolních struktur.

Velkou nevýhodou radioterapie s modulovanou intenzitou svazku je její časová náročnost, která ztěžuje její častější užívání. Je nutné naplánovat ozařování několika polí a subpolí a u všech subpolí verifikovat, jestli vypočtená dávková distribuce odpovídá té dodávané, což je v klinickém provozu téměř nemožné, jelikož přes den jsou zářeni pacienti, měření tudíž musí probíhat jindy. Dalším proti může být i fakt, že IMRT se komerčně začalo využívat až v devadesátých letech, tudíž jde pořád o poměrně novou a neprozkoumanou techniku.

Naproti tomu je jasné, že neoddiskutovatelným plusem je právě možnost modulace svazku a intenzity. Proto je IMRT většinou využívána, pokud nádor obklopuje nějaké kritické struktury, konkrétně jde hlavně o nádory krku a hlavy a prostaty. Díky vyšší dávce než například u konformní radioterapie IMRT ovšem není dobré využívat v oblastech pohyblivých lokalit, kde by pohyb orgánů mohl způsobit chybu v prostorovém doručení dávky, čímž by došlo k ohrožení zdravé tkáně. V dnešní době lze ale i tyto pohyby ošetřit pomocí různých systémů, které v případě potřeby mohou i přerušit ozařovací proces.

Klinické využívání IMRT se datuje už do šedesátých let minulého století, moderní IMRT existuje v praxi od druhé poloviny devadesátých let. V České republice byla tato technika poprvé zavedena v roce 2002 ve Fakultní nemocnici Hradec Králové. K používání IMRT bylo nutné dostatečné rozvinutí 3D zobrazovacích metod (CT, MRI,...), plánovacích systémů a techniky verifikace. [8]

Výhody IMRT
<ul style="list-style-type: none"> • Větší míra šetření zdravých orgánů a tkání
<ul style="list-style-type: none"> • Nižší dávka v rizikových orgánech umožňuje navýšení dávky v cílovém objemu – předpokládá se zvýšení lokální kontroly nádoru
<ul style="list-style-type: none"> • Možnost navýšení dávky v subobjemu s nejvyšším rizikem recidivy – plánovaná nehomogenita distribuce dávky v cílovém objemu = simultánní integrovaný boost (SIB)
Nevýhody IMTR
<ul style="list-style-type: none"> • Technické požadavky – lineární urychlovač s vícelistým kolimátorem umožňující IMRT
<ul style="list-style-type: none"> • Softwarové požadavky – plánovací systém umožňující inverzní plánování
<ul style="list-style-type: none"> • Problematictější zajištění quality assurance (dozimetrie, verifikace)
<ul style="list-style-type: none"> • Fixační pomůcky zajišťující přesnou reprodukovatelnost ozařovací plochy pacienta
<ul style="list-style-type: none"> • Časová náročnost – definice objemů – contouring, proces inverzního plánování, dozimetrie, verifikace atd.
<ul style="list-style-type: none"> • Odborné požadavky na radioterapeuta a fyzika
<ul style="list-style-type: none"> • Finanční požadavky – cena technického a softwarového vybavení, časová náročnost plánovacího procesu u každého pacienta, cena fixačních pomůcek a dozimetrie

Tabulka 2.2.1 Výhody a nevýhody IMRT techniky [1]

2.3 Fluence (intenzita svazku)

Ve fyzice je fluence tok (částic nebo radiace) integrovaný v průběhu času.

Vyjadřuje tok elementárních částic skrz určitou plochu, nebo energii na této ploše v hodnotách částic na metr čtvereční (m^{-2}) nebo joule energie na metr čtvereční (J/m^2). Často se využívá v nukleární medicíně k určení doručeného ionizujícího záření a je považována za jednu z fundamentálních veličin v dozimetrii. Při zjišťování fluence se za nejdůležitější považují kladně nabitě částice tvořící jádro atomů – protony - a energie záporných částic v elektronovém obalu – elektronů. V radioterapii se neuvažují atomy, ale pouze fotony – elektromagnetické záření, někdy případně elektrony. Takže se jedná o fluenci fotonů.

Pro přesnost ve třech dimenzích jsou výpočty fluence založené na počtu částic nebo množství energie, která dopadá na povrch koule v prostoru v určitém čase. Fluence částic bývá někdy označována jako hustota toku částic a vyjadřuje se v částicích na metr čtvereční násobených hodnotou času. Fluence energie je vyjadřovaná v joulech na metr čtvereční násobených hodnotou času.

Fluence částic je definována jako

$$\phi = \frac{dN}{dA} ,$$

kde dN je počet částic, které dopadly na povrch koule v prostoru a dA je obsah příčného řezu tou koulí. V závislosti na této definici může pak fluence energie být vyjádřena jako

$$\psi = \phi * E ,$$

kde ϕ je fluence částic v daném místě a E je jejich energie. Jinak lze fluenci energie vyjádřit jako

$$\psi = \frac{dE}{dA} ,$$

kde dE je energie dopadající na kouli v prostoru a dA je obsah příčného řezu tou koulí.

[7]

2.4 Dávka

Absorbovaná dávka nebo jen dávka ionizujícího záření je fyzikální veličina, která udává energii dodanou jednotkovému množství hmoty průchodem příslušného záření. Veličina se značí D , jednotkou je gray (Gy), který je rozměrově definován jako joule (J) na kilogram (kg). Dříve byla používána jednotka rad, platí $100 \text{ rad} = 1 \text{ Gy}$. [7]

2.5 Verifikace IMRT

Stejně jako u samotného ozařování, i u verifikace se přístup při IMRT liší od běžného. Je nutno brát v úvahu větší segmentaci dávky a dynamické ozařování technikou sliding window. Při IMRT je také nádoru předepsána vyšší dávka než při konformní radioterapii, tudíž její nepřesné dodání by vedlo k většímu ohrožení zdravé tkáně. Takže je nutné, aby verifikace byla prováděna pozorněji a důkladněji než u starších technik.

Je potřeba provést kontrolu vypočtených údajů dávkových distribucí s naměřenými údaji, ověřit naplánovanou sekvenci lamel a polohu lamel na počátku a na konci záření každého pole.

Porovnávání vypočtených a naměřených údajů se provádí buď ve 3D pomocí fantomů, které mají podobné vlastnosti jako lidská tkáň, nebo 2D detektory. [8] Tyto úkony se musí provádět pro každý nový IMRT plán před prvním ozařováním pacienta. S použitím stejných údajů jako pro originální plán se vytvoří takzvaný verifikační plán, ve kterém je dávka vypočtena pro fantom nebo portálový dozimetr, ten se následně ozaří.

Měřením dávky v bodě fantomu se zjistí její případná odchylka od vypočtené hodnoty. 2D dávkovou distribuci lze vyhodnocovat pomocí tzv. gama analýzy.

2D dozimetrie se nyní hojně provádí pomocí portálového zobrazovacího zařízení EPID (electronic portal imaging device), který nahradil dřívější filmy a bývá součástí urychlovačů. Ten ovšem neměří v pravém smyslu dávku. Kvůli složitosti procesů v amorfním křemíku/selenu není zcela jasné, jaké fyzikální veličině odpovídají výstupní hodnoty. Ty se tudíž neudávají v jednotce Gy, ale v CU (calibration unit – kalibrační jednotka). 1 CU odpovídá dávce 1 Gy. [8]

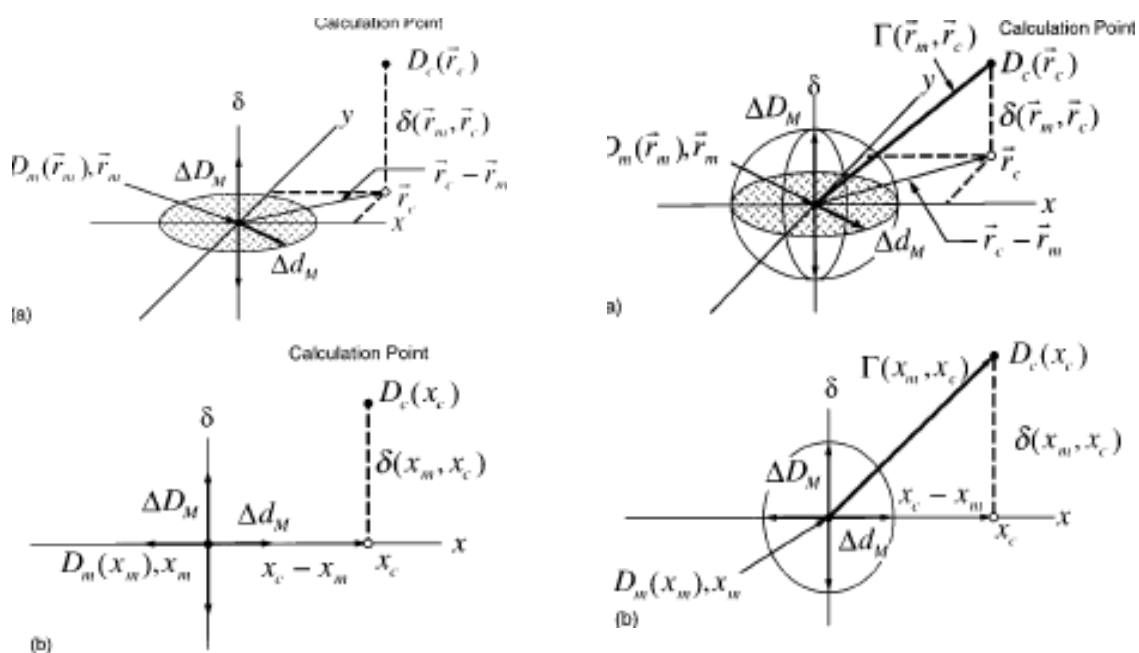
Verifikace jednotlivých plánů představuje velkou časovou zátěž a jeden z hlavních argumentů proti technice IMRT. Tento problém by mohl být vyřešen, kdyby se podařilo u každého plánu určit pole, které by v závislosti na fluenci vykazovalo vždy nejhorší výsledky verifikace. V tomto případě by stačilo verifikovat vždy to jedno nejhorší pole. Dále může složitost celého plánu záviset na počtu struktur započítaných do optimalizace.

2.6 Gama analýza

Gama analýza je jedna z metod – ta nejčastější - , kterých se využívá pro správné a vhodné porovnání naměřených a naplánovaných dávkových distribucí pro jednotlivé plány a pole. Technika IMRT ji vyžaduje.

U gama analýzy je prostor akceptačních kritérií vyjádřen přesně určeným elipsoidem. Tento elipsoid je určován osami x, y z, přičemž osa z představuje dávku a osy x,y udávají prostorové umístění bodu v rovině. Tuto rovinu pro nás představuje

EPID, nebo-li matice naměřených hodnot dávky. Jsou určeny hodnoty X_{\max} a Y_{\max} , ty dohromady představují kritérium DTA(distance-to-agreement), které zohledňuje situaci kolem daného bodu. Také máme vypočtenou matici dávky, která by měla být dodána. Podle souřadnic X a Y najdeme na detektoru bod A' , který odpovídá umístěním vypočtenému bodu A . Kolem bodu A' hledáme do vzdálenosti X_{\max} po jedné ose a Y_{\max} po druhé bod, kterému je dodávána dávka vypočtena pro bod A s tolerancí ve velikosti parametru dose-difference. Tento parametr je vynesena na ose zobrazující dávku D jako hodnota D_{\max} . Elipsoid je tudíž zadán body Y_{\max} , $-Y_{\max}$, X_{\max} , $-X_{\max}$, D_{\max} a $-D_{\max}$. Pokud se podaří v matici změřené detektorem EPID najít nějaký bod ležící uvnitř tohoto elipsoidu, víme, že tento bod splnil námi zadané požadavky a splňuje kritéria gama analýzy. Jeho gama index γ je tím pádem menší nebo roven jedné. [4][6]



Obr. 2.6.1 Geometrické znázornění vyhodnocení shody dávkových distribucí pomocí kritérií DTA a rozdílu v dávce. (a) Dvojměrný případ. (b) Jednoměrný případ. (Pouze ilustrační) [Převzato z literatury [6].]

Pro vyhodnocení verifikace plánu se většinou přihlíží ke třem dalším specifitějším parametrům – maximum gamma, average gamma a area gamma. Maximum gamma je maximální hodnota gama v jednom bodě pole. Díky tomu, že charakterizuje pouze jeden bod, nejedná se o příliš spolehlivý ukazatel a nemusí na něj vždy tudíž být brán ohled. Average gamma vyjadřuje průměrnou hodnotu gama v rámci celého pole. Parametr area gamma ukazuje procento bodů, pro které gama index vychází větší než jedna. [3]

Pro každý parametr se následně zvolí hranice, do které je verifikace pole považována za úspěšnou. Určování těchto tolerančních kritérií a kritéria samotná jsou různá na každém pracovišti. Odvíjí se od experimentálně zjištěných údajů získaných při ověřování plánů jistého souboru pacientů a obecného doporučení ESTRO. V této práci byla uvažována toleranční kritéria pro maximální hodnotu gama do 3,5 pro průměrnou hodnotu do 0,33 a parametr area gamma do 1%.

Podrobné vysvětlení gama analýzy včetně matematických postupů lze nalézt například v [6].

3 Metody

3.1 Příprava plánů

Pro účely této práce byly použity plány skutečných pacientů Nemocnice Na Bulovce, které se následně upravovaly podle potřeb experimentu. Kvůli možnosti

srovnání a následného vyhodnocení celé práce byly voleni pacienti se stejně lokalizovaným nádorem, jednalo se o nádor krku. Nemocnice Na Bulovce uplatňuje IMRT techniku zejména při léčení nádorů krku, hlavy a prostaty. V oblasti krku se vyskytuje velké množství dalších struktur a kritických orgánů (větší než třeba u nádorů prostaty), které jsou zahrnuty do optimalizace a při plánování léčby na ně musí být brán zřetel, což se pro tento experiment hodilo. [8] Bylo vybráno patnáct pacientů pro techniku sliding window, u kterých byla zkoumána závislost výsledků gama analýzy na počtu struktur uvažovaných při optimalizaci. Každému pacientovi bylo vytvořeno pět plánů (včetně originálního) s různým počtem struktur. Pro třetinu pacientů byl vytvořen i plán šestý, ve kterém nebyly uvažovány žádné struktury.

Pro účely experimentu byli vybráni vhodní pacienti s nádorem krku, kterým byla naordinována léčba pomocí metody IMRT. U těchto pacientů byl už dříve vytvořen plán a většinou byla jejich léčba již ukončena. Počet polí se pohyboval od pěti do sedmi, přičemž tato pole mohla být ještě následně dělena na dvě subpole. Žádný plán tudíž nemohl obsahovat více než 14 subpolí. Nominální energie svazku byla 6 MeV.

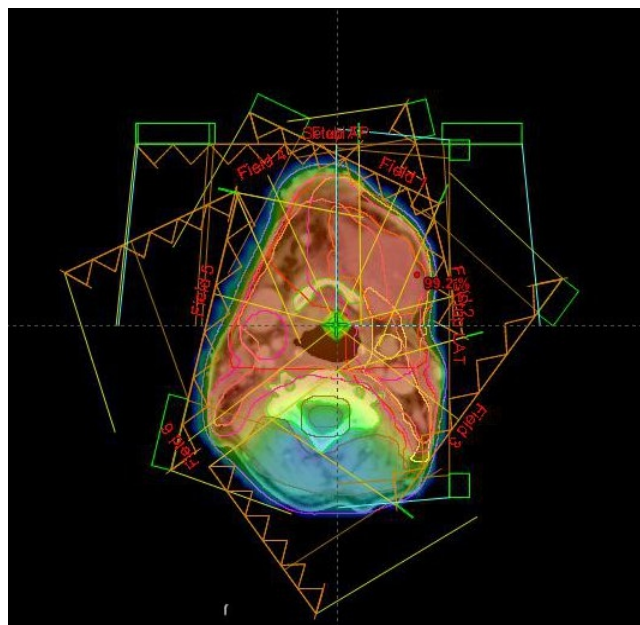
Vhodným plánem byl ten, na kterém bylo zakresleno dostatečné množství kritických orgánů a pomocných struktur, na něž musel být při plánování brán ohled a které měly definované své dávkově-objemové limity. Tyto struktury byly pak vhodně odebírány a tím vznikaly další plány.

Původní plán vybraného pacienta byl zkopírován do nového kurzu sloužícího pouze pro experimentální měření. Následně sloužil jako první pro měření. Poté byly zvoleny struktury, které se měly postupně odebírat. Byly to takové struktury, které zasahovaly do PTV, nebo ležely v jeho bezprostřední blízkosti, tudíž ovlivňovaly výslednou fluenci. Kromě skutečných kritických orgánů jsou do plánů někdy zakresleny

i takzvané dummy structures nebo-li pomocné struktury (například třeba i kosti), které zvyšují počet podmínek pro výpočet. Při nedostatku kritických orgánů musely být odstraňovány i dummy structures. Jelikož se jednalo jen o experiment a ne o skutečného pacienta, nebylo odstraňování kritických struktur problémem.

Postupně se odebíraly dávkově-objemové limity pro dané struktury. Po odebrání byla vždy provedena nová optimalizace a nové výpočty (fluence, dávková distribuce,...) Ze vzniklého plánu byl vytvořen plán verifikační upravený pro verifikaci pomocí zařízení EPID. Po schválení byly tyto plány pomocí verifikačního systému ozářeny. Vzniklo tak pět plánů pro každého pacienta, kdy v každém dalším plánu bylo počítáno s méně kritickými strukturami, než v tom předchozím. Pro některé pacienty byl vytvořen i plán šestý bez jakýchkoli struktur.

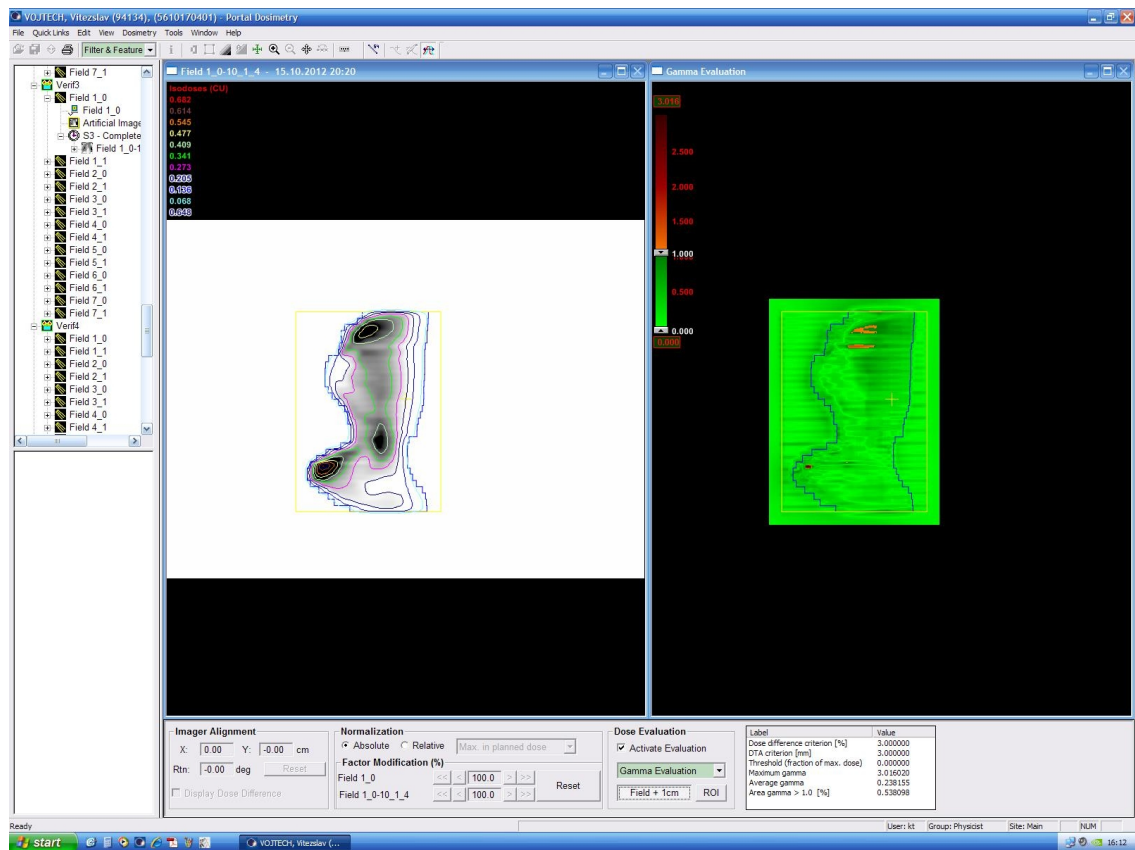
Mezi nejčastěji odstraňované struktury patřily kosti, dolní čelist, slinné žlázy, polykací cesty, hrtan, mícha nebo mozkový kmen.



Obr. 3.1.1 Ilustrace k výběru struktur k odstranění – každá linka znázorňuje jinou strukturu. PTV je vyznačen červeně. Barevnou výplní je vyznačeno dávkové pokrytí.

3.2 Měření

Veškeré plány byly odeslány k ozáření a následně nazářeny na elektronický zobrazovací portál EPID na urychlovači CLINAC 600C/D 6X. Získali jsme tak naměřené dávkové distribuce pro všechna pole. Vyhodnocování plánů nazářených fotony o energii 6X se provádí pouze pomocí gama analýzy v programu Portal Dosimetry.



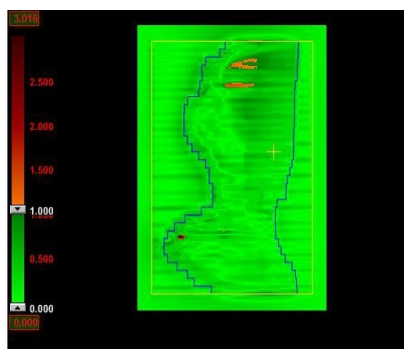
Obr. 3.2.1 Pracovní prostředí v programu Portal Dosimetry. Linky v levé části znázorňují místa se stejnými dávkami, v pravé části jsou barevně vyznačeny hodnoty gama indexů. Tabulka v pravé dolní části ukazuje výsledky gama analýzy.

Byla použita kritéria, která jsou užívána v Nemocnici Na Bulovce. Jejich hodnoty ukazuje Tabulka 3.2.1. Parametr maximum gamma (maximální hodnota gama indexu) se v běžné praxi moc nepoužívá (Nemocnice Na Bulovce jej neuvádí vůbec), protože charakterizuje pouze jeden bod, ale pro účely experimentu bylo vhodné jej do vyhodnocování zařadit též. Oproti tomu za nejdůležitější se považuje parametr area gamma (procento bodů, které měly gama index větší než jedna). Dále se hodnotí parametr average gamma (průměrná hodnota gama indexu).

Vstupní parametry		Výstupní parametry		
<u>DTA</u>	<u>Dose-difference</u>	<u>Maximum gamma</u>	<u>Average gamma</u>	<u>Area gamma</u>
3 mm	3%	≤ 3,5	≤ 0,33	≤ 1%

Tabulka 3.2.1 Toleranční kritéria pro gama analýzu

Při výpočtu gama indexů se pro vzájemnou srovnatelnost výsledků vždy volila velikost radiačního pole s lemem 1 cm.



Obr. 3.2.2 Výsledky gama analýzy pro techniku sliding window. Velikost gama indexů je v tomto případě odstupňována barevně.

3.3 Zpracování dat

Po nazáření plánů na EPID byla provedena gama analýza, při které se hledělo na parametry popsané výše. Veškeré matematické operace byly aplikované na vypočtené a naměřené dávkové distribuce zároveň; tím pádem, kdyby výsledky gama analýzy vycházely jednoznačně vždy nejhorší pro jedno určité pole, bylo by příště možné ozařovat jen toto pole, případně ozařovat pole od určité hranice, nebylo by nutné ozařovat všechna.

Výsledky získané gama analýzou byly zaneseny do tabulek v programu Excel. Pro každého pacienta byly zaznamenány výsledky všech (sub)polí všech plánů, aby bylo následně možné je souhrnně vyhodnotit (například určit průměrné hodnoty atp.). Ukázáno v Tabulce 3.3.1.

Úkolem této práce bylo sledovat závislost výsledků gama analýzy na počtu struktur, se kterými se počítalo při optimalizaci. V ideálním případě by existoval plán, který by měl průměrné hodnoty všech parametrů nejhorší a proti tomu plán, u kterého by všechny tři hodnoty vycházely nejlépe. Kdyby se tak stalo, bylo by možné první zmíněný plán prohlásit za nejhorší a ten druhý za nejlepší. Tato situace ovšem nenastala, tudíž bylo nutné volit nejhorší a nejlepší plán podle poměru počtů nejhorších a nejlepších průměrných hodnot a také v závislosti na ostatních plánech. Ne vždy bylo možné jednoznačně rozhodnout, který plán je nejhorší a který nejlepší. V takovém případě se z uvažování vyloučil parametr maximum gamma, jelikož je nejméně průkazný. (Tabulka 3.3.2)

PLAN 1	pole	max.gama	average g.	area gamma	PLAN 2	pole	max gamma	average gar	area gamma
original	1_0	2,597	0,209	0,272	micha + 5 mm	1_0	2,565	0,215	0,156
	1_1	1,377	0,229	0,276		1_1	2,147	0,265	0,678
	2_0	1,728	0,256	0,462		2_0	1,696	0,231	0,779
	2_1	1,936	0,222	0,892 prum. Max		2_1	2,021	0,274	1,550 prum. Max
	3_0	1,724	0,269	1,709 1,723		3_0	1,942	0,199	0,235 2,439
	3_1	1,363	0,180	0,604 prum.ave.		3_1	3,619	0,189	1,727 prum.ave.
	4_0	1,522	0,222	0,271 0,231		4_0	3,027	0,222	0,751 0,219
	4_1	1,656	0,248	0,364 prum. Area		4_1	1,796	0,227	0,464 prum. Area
	5_0	2,041	0,236	1,265 0,668		5_0	2,070	0,233	1,197 0,735
	5_1	1,332	0,222	0,087		5_1	2,211	0,115	0,075
	6_0	2,107	0,200	0,558		6_0	3,222	0,213	0,390
	6_1	1,620	0,267	1,724		6_1	2,408	0,251	1,308
	7_0	1,721	0,218	0,224		7_0	3,803	0,209	0,496
	7_1	1,398	0,250	0,644		7_1	1,615	0,229	0,480
	ok	ok	3 pole		2 pole	ok	4 pole		
PLAN 3	pole	max.gama	average g.	area gamma	PLAN 4	pole	max.gama	average g.	area gamma
slinné žlázy	1_0	3,016	0,238	0,538	kosti	1_0	3,279	0,259	0,702
	1_1	1,431	0,179	0,179		1_1	1,329	0,178	0,222
	2_0	2,127	0,288	0,337		2_0	1,551	0,279	0,684
	2_1	2,005	0,185	0,129 prum. Max		2_1	1,042	0,174	0,004 prum. Max
	3_0	1,454	0,232	0,168 1,730		3_0	1,351	0,234	0,166 1,522
	3_1	1,393	0,189	0,060 prum.ave.		3_1	0,958	0,190	0,000 prum.ave.
	4_0	2,303	0,247	0,815 0,223		4_0	1,159	0,245	0,470 0,225
	4_1	1,400	0,209	0,111 prum. Area		4_1	1,352	0,203	0,093 prum. Area
	5_0	1,359	0,195	0,230 0,284		5_0	1,515	0,201	0,185 0,278
	5_1	1,355	0,240	0,114		5_1	1,504	0,242	0,174
	6_0	1,959	0,246	0,366		6_0	1,573	0,257	0,470
	6_1	1,263	0,228	0,142		6_1	1,517	0,238	0,176
	7_0	1,698	0,221	0,524		7_0	1,630	0,220	0,053
	7_1	1,461	0,221	0,257		7_1	1,545	0,228	0,487
	ok	ok	ok		ok	ok	ok		
PLAN 5	pole	max.gama	average g.	area gamma					
plomba	1_0	3,330	0,265	0,388					
	1_1	1,283	0,176	0,256					
	2_0	1,414	0,279	0,299					
	2_1	1,627	0,184	0,070 prum. Max					
	3_0	1,337	0,229	0,148 1,616					
	3_1	0,952	0,193	0,000 prum.ave.					
	4_0	1,516	0,243	0,518 0,226					
	4_1	1,348	0,200	0,085 prum. Area					
	5_0	1,496	0,202	0,231 0,268					
	5_1	1,549	0,246	0,444					
	6_0	1,639	0,252	0,364					
	6_1	1,676	0,240	0,209					
	7_0	1,663	0,229	0,514					
	7_1	1,799	0,224	0,224					
	ok	ok	ok						

Tabulka 3.3.1 Výsledky zaznamenané do tabulky. Pod číslem plánu je uvedeno, které struktury byly oproti plánu předchozímu ubrány. Červeně jsou vyznačeny hodnoty, které překračují toleranční kritéria. V rámci průměrných hodnot jsou pak červeně vyznačeny hodnoty u toho plánu, u kterého průměrná hodnota parametru vycházela nejhůře ze všech plánů, zeleně ty, u kterého vycházely nejlépe.

Počet nejnižších průměrných hodnot parametrů	Počet nejvyšších průměrných hodnot parametrů			
	0	1	2	3
0	Záleží na ostatních plánech	Záleží na ostatních plánech	Nejhorší plán	Nejhorší plán
1	Záleží na ostatních plánech	Nelze rozhodnout	Nejhorší plán?	<i>Neexistuje</i>
2	Nejlepší plán	Nejlepší plán?	<i>Neexistuje</i>	<i>Neexistuje</i>
3	Nejlepší plán	<i>Neexistuje</i>	<i>Neexistuje</i>	<i>Neexistuje</i>

Tabulka 3.3.2 [Převzato z [8].]

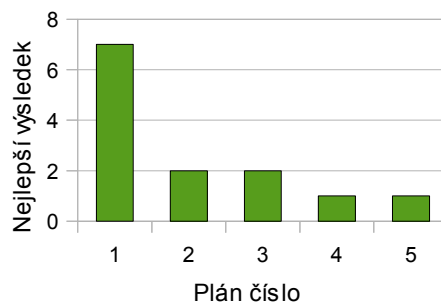
Nakonec byla posouzena závislost výsledků gama analýzy na počtu struktur. Posuzovalo se, zda platí původní hypotéza, tedy čím víc struktur, tím horší výsledky.

4 Výsledky

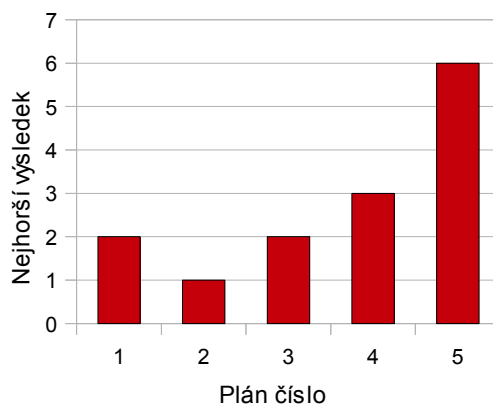
Cílem práce bylo zjistit případnou závislost výsledků gama analýzy na počtu struktur uvažovaných při optimalizaci.

K dispozici byly plány patnácti pacientů pro techniku sliding window. Pro každého bylo vytvořeno pět různých plánů, kde první byl originální, tudíž obsahoval všechny pomocné struktury a kritické orgány, a následně u každého dalšího plánu bylo při optimalizaci započítáno méně struktur než u toho předchozího. U některých pacientů byl vytvořen i plán šestý nepočítající s žádnými strukturami.

Grafy na obrázcích 4.1 a 4.2 ukazují, které plány vycházely jako nejhorší a které jako nejlepší.



Obr. 4.1 Graf znázorňující kolikrát vyšel který plán jako nejlepší.



Obr. 4.2 Graf znázorňující kolikrát vyšel který plán jako nejhorší.

U některých pacientů nebylo možné jednoznačně určit, který plán vyšel nejhůře a který nejlépe. Z grafů je vidět, že experiment nepotvrdil, spíše vyvrátil původní tvrzení. Zdá se, že nejhůře vycházejí plány s nejmenším počtem struktur. To bylo ověřeno i pomocí metod statistické analýzy dat, kdy pro některé pacienty vycházelo, že čím méně struktur, tím pádem čím méně komplikované fluence, tím horší výsledky. Neplatí vždy ale to, že by se plány s ubývajícím počtem struktur lineárně zhoršovaly. Vychází se ovšem pouze z malého počtu vzorků, tudíž není možné dělat obecné závěry.

5 Diskuze

Bylo vyvráceno tvrzení, že pro techniku sliding window platí, čím víc struktur, tím horší výsledky gama analýzy. Naopak, výsledky jsou spíše opačné. Tyto závěry jsou však založeny jen na malém počtu vzorků, tudíž ne příliš prokazatelné. Stejně výsledky poskytuje i [4].

Bohužel nebylo možné vynechávat u všech pacientů stejné struktury a bylo nutné kombinovat jak kritické orgány, tak pomocné struktury (kosti,...). Bylo třeba, aby struktury, které neměly být dále uvažovány, zasahovaly do PTV, aby vynechání struktur vedlo k nějakým změnám. Sledoval se tedy pouze počet struktur, nezáleželo na jejich druhu.

Existuje několik možných vysvětlení, proč se původní tvrzení neukázalo být pravdivým. Sice byl změněn počet struktur, se kterými se počítalo při optimalizaci, ale nebyly upraveny tzv. dávkové constrainty (kolik procent objemu může dostat jakou dávku a jakou tento požadavek má prioritu vzhledem k ostatním), tudíž se ani ubráním struktur složitost fluencí možná nezmenšila.

Dále může výsledky ovlivňovat implementace optimalizačního algoritmu (nastavení výpočtů). Do procesu vstupuje kromě optimalizačního algoritmu ještě PDIP algoritmus (Portal Dose Image Prediction), který předpovídá dávkovou distribuci v detektoru EPID, se kterou je pak srovnáváno měření pomocí gama analýzy, tudíž může také zanášet chyby.

Podle práce [4] může být verifikace pomocí systému EPID obecně nevhodná pro tento typ plánů.

6 Závěr

Cílem této práce bylo hledat souvislost mezi počtem struktur uvažovaných při optimalizaci (potažmo složitosti fluencí) a výsledky gama analýzy.

Předpokládalo se, že čím více pomocných struktur a kritických orgánů bude do optimalizace započítáno, tím horší bude ten daný plán vykazovat výsledky gama analýzy. Předpokládalo se, že výsledky gama analýzy se budou s ubíranými strukturami zlepšovat.

Tato hypotéza byla vyvrácena. Experiment ukazuje, že výsledky jsou spíše opačné. Plán s nejmenším počtem uvažovaných struktur vyšel nejčastěji nejhorší ze všech, zatímco ten, ve kterém bylo započteno struktur nejvíce, vykazoval většinou nejlepší výsledky. Několikrát nešlo jednoznačně vyhodnotit, který plán byl nejhorší a který nejlepší. Nedá se ovšem říct, že by závislost výsledků gama analýzy na počtu struktur byla jakkoli lineární, nebo že by u všech pacientů vycházel jeden a tentýž plán nejhůře.

Výsledky tohoto experimentu ovšem nejde považovat za velice průkazné kvůli nízkému počtu pacientů a malému množství plánů vytvořených pro každého pacienta. Aby bylo možné prohlásit výsledky za průkazné, muselo by se vycházet z většího počtu vzorků. Mimo jiné také nebyly použity všechny možné metody evaluace plánů a gama analýzy.

Dalšími kroky by mohlo být navrnutí či využití nových a jiných postupů vyhodnocení, získání většího množství vzorků, či zahrnutí dalších ukazatelů do evaluace. Je potřeba zjistit, proč použité výpočetní algoritmy vedou k takovým výsledkům.

Seznam použitých zkratek

2D	Two(2)-dimensional	Dvojmrozměrný
3D	Three(3)-dimensional	Trojmrozměrný
CT	Computed tomography	Počítačová tomografie
CTV	Clinical target volume	Klinický cílový objem
CU	Calibration unit	Kalibrační jednotka
DTA	Distance-to-agreement	Vzdálenost mezi body se stejnou dávkou v porovnávaných distribucích
EPID	Electronic portal imaging device	Elektronický portálový zobrazovací systém
ESTRO	European Society for Therapeutic Radiology and Oncology	
GTV	Gross tumor volume	Objem nádoru
ICRU	International Commission of Radiation Units and Measurements	
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku
MLC	Multi-leaf colimator	Vícelistý kolimátor
MRI	Magnetic resonance imaging	Magnetická rezonance
PDIP	Portal dose image prediction	
PET	Positron emission tomography	Pozitronová emisní tomografie
PTV	Planning target volume	Cílový objem
SIB	Simultaneous integrated boost	Simultánní integrovaný boost

Seznam použité literatury

- [1] ŠLAMPA, P.; PETERA, J. et al. *Radiační onkologie*. 1. vyd. Praha, Česká republika : GALÉN; KAROLINUM, 2007, 457 s. ISBN 978-80-7262-469-0 (Galén); ISBN 978-80-246-1443-4 (Karolinum)
- [2] *Cancer research UK* [online]. [Http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/treatment/radiotherapy](http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/treatment/radiotherapy). Dostupné na WWW: <<http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/about-cancer/treatment/radiotherapy>>. [2012-12-28]
- [3] *Portal Imaging and Portal Dosimetry Reference Guide*. Finland: Varian Medical Systems, Inc., 2007. 94 s.
- [4] SVENSSON, Elin. *Evaluation of complexity and deliverability of IMRT - treatment plans: diplomová práce*. Gothenburg: University of Gothenburg, 2011. 32 s. Dostupné z WWW: <http://www.radfys.gu.se/digitalAssets/1345/1345314_elin-svensson-rapport-exjobb-vt2011.pdf>
- [5] NOVOTNÁ, I.: *Aplikace ionizujícího záření v medicíně*. (přednáška) Praha: FJFI ČVUT, 2008
- [6] LOW, Daniel A., et al. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Medical Physics*. May 1998, Vol. 25, No. 5, s. 656-661.
- [7] PODGORSÁK, E. B. *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency, 2005, 696 s. ISBN 9201073046
- [8] KULATÁ, T. *Složitost fluencí pro IMRT pole: diplomová práce*. Praha: ČVUT, FJFI, 2012. 81 s., 7 s. příl. Vedoucí diplomové práce Mgr. Vladimír Vondráček