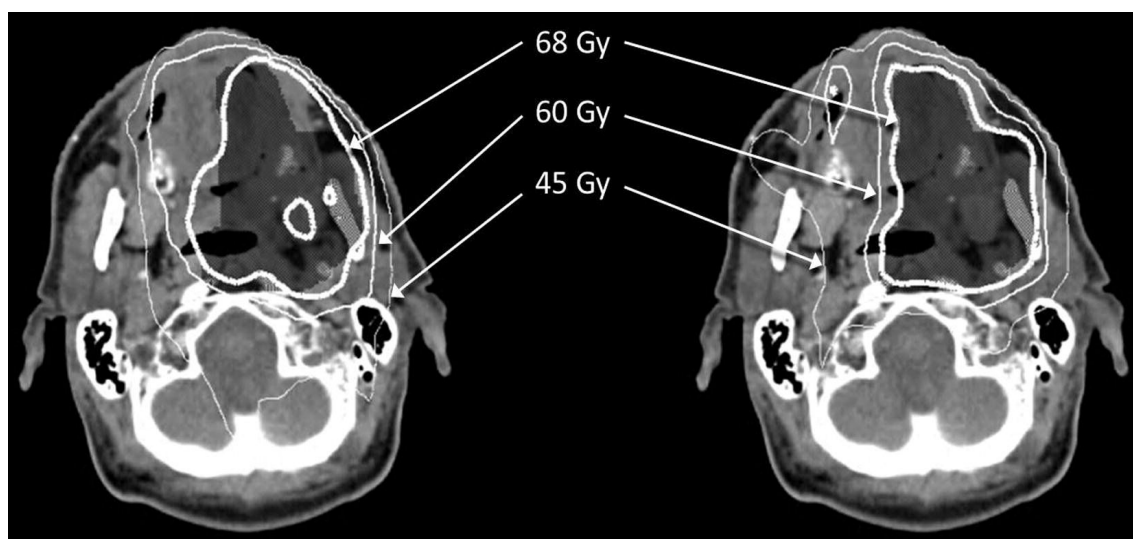


## Pravdepodobnostné plánovanie

Ž. Pohronská, Mária Filipová  
Onkologický ústav sv. Alžbety Bratislava

V prezentácii budú stručne vysvetlené hlavné princípy pravdepodobnostného plánovania podľa prednášok z ESTRO kurzu Advanced treatment planning 2016. Pravdepodobnostné plánovanie je založené na zahrnutí neistoty nastavenia polohy pacienta a neistoty pohybu orgánov do optimalizácie IMRT plánov. Pri pravdepodobnostnom plánovaní sa teda na rozdiel od bežne používaných techník nepoužíva PTV lem, ale plán je po optimalizácii a výpočte dávky vyhodnotený aj s neistotami. Ukazuje sa, že aj keď čas optimalizácie je o niečo dlhší, pri pravdepodobnostnom plánovaní sa dosahuje rovnaké alebo väčšie pokrytie cieľového objemu a rovnaká alebo nižšia dávka na kritické orgány [van HERK, M., 2016].



Obr. 1a. IMRT plán pre nádor hlavy a krku. PTV má tmavošedú farbu, predpísaná dávka na PTV je 70 Gy.

Obr. 1b. Plán pre rovnaký prípad s použitím pravdepodobnostného plánovania.

Je vidieť lepšiu konformitu a strmšie gradienty dávky, z čoho vyplýva lepšie šetrenie kritických orgánov [FONTANAROSA, D. et al., 2013].

### Literatúra:

1. van HERK, M., Probabilistic planning. ESTRO 2016, prednáška
2. FONTANAROSA, D. et al., An in silico comparison between margin-based and probabilistic target-planning approaches in head and neck cancer patients, *Radiotherapy and Oncology*, no. 109 (2013), pp. 430–436

## Skúsenosti s verifikáciou IMRT plánov vo FN Nitra

*Marcel Hanula, Anton Krkošek,*  
FN Nitra

Technika Step and Shoot IMRT sa využíva na pracovisku FN Nitra na ožarovanie prostaty, krčných nádorov a nádorov mozgu od roku 2013. Na verifikáciu IMRT plánov sa používa oktogonálny fantóm OCTAVIUS v kombinácii s PTW 2D-ARRAY. Meranie dávkovej matice sa uskutočňuje buď z uhlov podľa plánu alebo pri nulovom uhle gantry. Nulový uhol sa volí v prípade, že os niektorého poľa zvierá s rovinou 2D-ARRAY uhol menší ako 10 stupňov alebo ak verifikácia pri plánovaných uhloch nevychádza. Na vyhodnocovanie nameraných výsledkov sa používa program Verisoft (PTW), pričom sa porovnávajú vypočítané a namerané dáta pomocou 2D gamma analýzy. Výpočet dávkovej matice prebieha v plánovacom systéme XiO. V tomto príspevku sú prezentované výsledky verifikácie IMRT plánov a skúmané možné zdroje odchýlok medzi vypočítanou a nameranou dávkovou maticou.



# Ako stanoviť reziduálne tolerančné dávky OaR pre re-ožarovanie?

*Pavol Matula, Ján Končík, Martin Jasenčák*  
VOÚ a.s. Košice, SR

**Úvod:** Stanovenie výšky reziduálnej tolerovateľnej dávky na kritické orgány (OaR) pri reožarovaní ostáva stále otvorenou otázkou a predstavuje najtramatizujúcejšiu udalosť v praxi radiačného onkológa i fyzika.

3D-plánovanie v modalitách CRT, IMRT a SRT s využitím dát zobrazovacích techník (CT, MR a PET) poskytuje kvantitatívne dávkovo-volumové informácie dostupné z DVH štatistiky, ktoré môžu byť využité pre stanovenie radiačného zaťaženia normálnych tkanív a orgánov. TPS algoritmy zohľadňujú odhadnuté „limity“ dávkovo-volumového zaťaženia. TPS, napriek ich exaktnému výpočtu fyzikálnej dávkovej distribúcie, zostávajú však stále len vynikajúcimi „dozimetrickými kalkulačkami“. Nezahrňujú rádiobiologické procesy prebiehajúce v tumore a zdravých normálnych tkanivách (známe „4R“ - repopulácia, reparácia, redistribúcia a reoxygénácia), nezohľadňujú rozdiely v radiosenzitivite týchto tkanív charakterizovaných  $\alpha/\beta$  pomerom ako i odlišnú dávkovo-volumovú závislosť tolerancie normálnych tkanív. Čiastočným riešením je dodržiavanie limitov parametrov  $D_{max}$  (pri tkanivách so sériovou štruktúrou,  $D_{stredná}$ , EUD a VGy (pri paralelnej/mix organizačnej štruktúre) vypočítaných z DVH (1). Tieto limity sú zhrnuté vo výstupoch projektu QUANTEC Odporúčané limity sú však aplikovateľné len pri posudzovaní konvenčnej frakcionácie. Pre stereotaxiu (SRS/SBRT) sa využívajú limity publikované v prácach Timmerman et al. a Grimm et al. (1,2,3). V prípade nekonvenčných režimov je potrebné použiť rádiobiologické modely (BED/ EQD2) a bioštatistické modely TCP/NTCP. Vhodný nástroj/program pre uvedené výpočty (až na niekoľko výnimiek) nie je na RT – pracoviskách k dispozícii. Trvalým problémom pri reožarovaní zostáva tiež otázka stanovenia reziduálnej tolerančnej dávky, ktorá závisí od dávky a objemu ožiareného orgánu v riziku z I. a II. série ožarovania a časového intervalu medzi sériami.

**Cieľom** príspevku je popísať:

- navrhovaný analytický model autorov príspevku umožňujúci stanoviť výšku reziduálnej tolerančnej dávky OaR z
  - o dát kumulatívnej BED
  - o z individuálnych DVH I. a II. série RT
  - o klinických dát z EBM.

## Metódy a materiál

V práci boli použité odporúčané limity DVH parametrov z projektu QUANTEC (1) a limity tolerančných dávok pri aplikáciách stereotaxie z prác Timmermann a Grimm (2,3), výsledky prác autorov P. Sminia a R. Meyer (3,4) o tolerančných dávkach na mozog a miechu pri reožarovania F. Stewart pre ďalšie OaR.(5) Z týchto podkladov bol vytvorený analytický model (modifikované Poisson rozloženie) v tvare

$$D_{rezidual}(x) = \sum_{i=1}^x \exp(-\lambda) \lambda^i / i!$$

kde

$\lambda$  = sklon sigmoidalnej krivky v inflexnom bode

x = počet dní medzi I. a II. sériou

V prezentácii sú zhrnuté postupy výpočtu „reziduálnej dávky“ pri II. sérii ožarovania – re-ožarovaní v závislosti a) od primárnej /iniciálnej série RT, b) od intervalu medzi sériami a c) od volumovej záťaže OaR v I. a II. sérii.

### Výsledky

Do dáta bázy programu BioGray Plus boli inkorporované hladiny tolerancie kumulatívnej NTD/ EQD2 vyjadrené v percentách od 110 – 190 % prevzaté z prác (4,5,6) Výstupy budú demonštrované na konkrétnych príkladoch reožarovania mozgu u CNS a HaN .

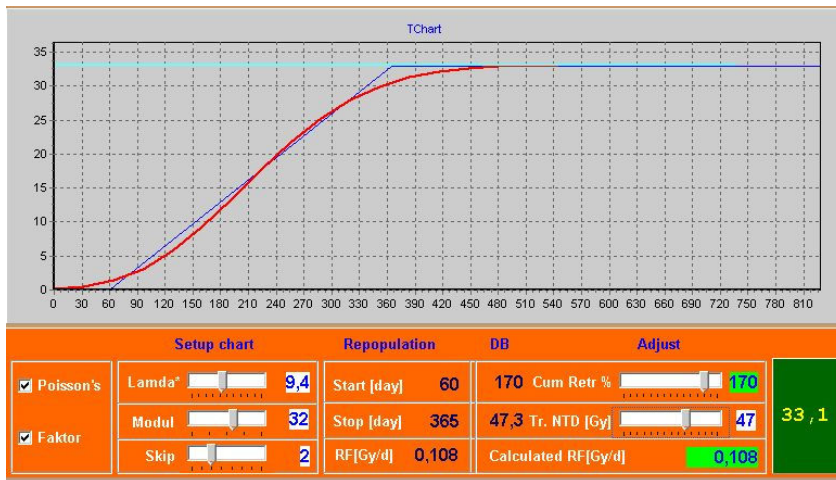
### Závery

1. Stanovenie reziduálnej tolerančnej dávky v programe BioGray Plus podľa navrhovaného modelu umožňuje výpočet multiparametrickej funkcie  
 $D_{\text{residual}} = F( DVH1, DVH2, NTD1, NTD, T \text{ v dňoch medzi sériami})$ .
2. Kvantitatívne podklady z DVH o radiačnej záťaži kritických orgánov z primárnej liečby a a re-ožarovania umožňujú spojiť klinické poznatky o ich regenerácii po primárnom ožiarení a tak maximalizovať dávku pre druhú sériu ožarovania na hranicu ich zvyškovej tolerancie.
3. Výpočty reziduálnej tolerancie OaR pri re-ožarovaní sa s týmto modelom mohli stať súčasťou plánovacieho procesu a záruky kvality aplikácie radiačnej terapie.
4. Autori sú presvedčení o potrebe zaradiť rádiobiologické výpočty BED, TCP/NTCP do zoznamu zdravotníckych výkonov hrađených poisťovňou ako súčasť optimalizácie plánovania liečby a znižovania prevádzkových nákladov z následnej liečby pri neúspechu liečby primárnej.
5. Program BioGray-Plus, s opciou „re-treatment“ bude pre záujemcov dostupný pri požiadaní autorov príspevku.

### Literatúra :

1. Marks L. et al. : Use of Normal Complication Probability Models in the Clinic Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. (2010) Vol 76, No.3, Suppl.
2. Timmerman
3. Grimm J. et al. Dose tolerance limits and dose volume histogram evaluation for stereotactic body radiotherapy J.A.C.P. 2011
4. Sminia P. et al. Re-irradiation of the Human Spinal Cord, Strahlentherapie und Onkologie, No 8, (2002)
5. Mayer R. Sminia P. et al.: Re-irradiation of the Human Spinal Cord, Strahlentherapie und Onkologie
6. F. Stewart: Re-treatment tolerance of normal tissues, Basic Clinical Oncology, ed. G. Steel, London 2008
7. Matula P., Končík J.: Program BioGray pre simultánne modelovanie TCP/NTCP v radiačnej onkológii dostupný na web: [www.q4space.netkosice.sk](http://www.q4space.netkosice.sk)

# Prílohy

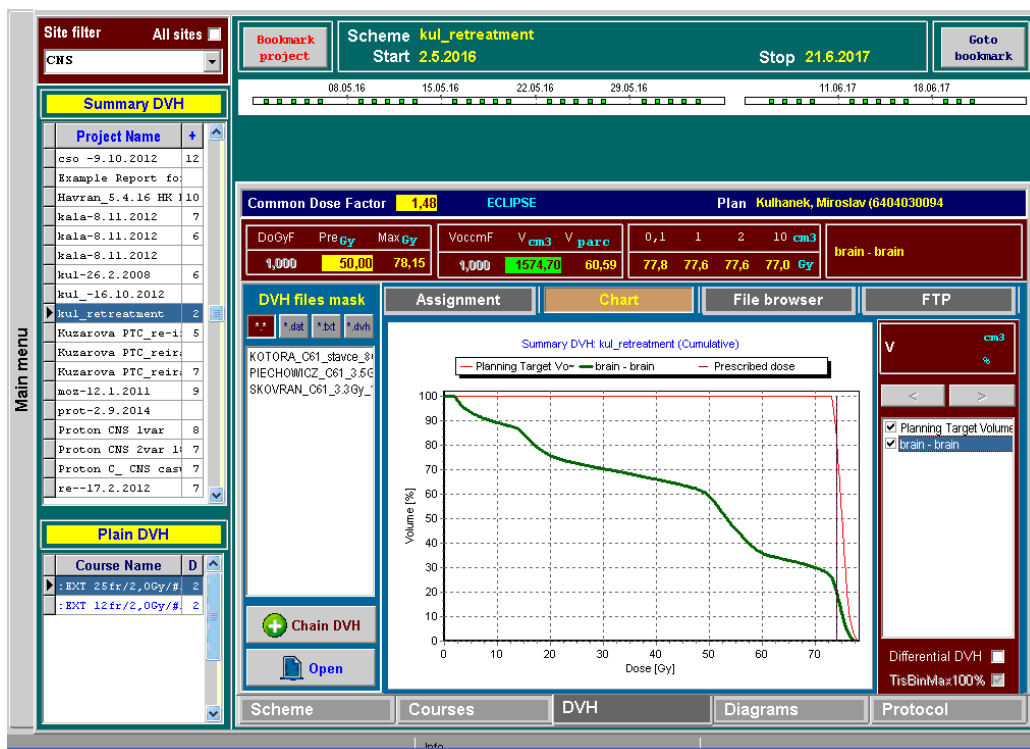


„Poisson“ model  
pre  $D_{\text{residual}}$  na OaR

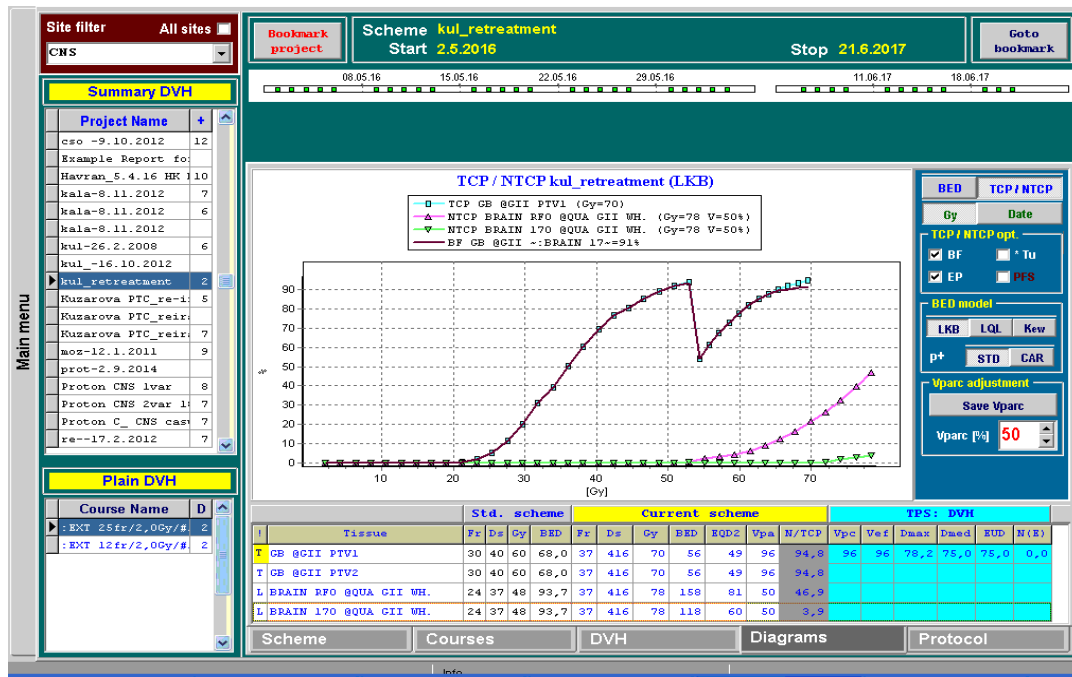
$$D_{\text{residual}}(x) = \sum_{i=1}^x \exp(-\lambda) \lambda^i / i!$$

$x$  = dny medzi sériami  
 $\lambda$  = „sklon“ sigmoidálnej  
krivky v inflexnom bode.

Obr. 1. Vývoj reziduálnej tolerančnej dávky v čase  
(limitná NTD na mozog = 170%)



Obr. 2. Sumárny DVH z I. série (25F/2Gy) a II. serie (12F/2Gy)



**Obr. 3. Odhad TCP/NTCP pri re-ožarovaní mozgu po roku**  
 (I. séria EQD2 = 50 Gy, II. séria = 24 Gy;  $NTCP_{brain}$  bez zohľadnenia regenerácie = 49% s použitím modelu regenerácie = 3,9%)

# STEREOTAXIA – odlišnosti v jej rádiobiologických účinkoch a ich predikcia s použitím modifikovaného modelu “LQ-L”

*Pavol Matula, Ján Končík, Martin Jasenčák*

VOÚ a.s. Košice, SR

## Úvod

Súčasný vývoj v rádioterapii je výrazne ovplyvňovaný vstupom pokročilých technológií pre zobrazovanie anatomických štruktúr a algoritmov výpočtov fyzikálnej distribúcie dávky. Prechod od „3D“ do „4D“ rádioterapie sú spojený so zárukou kvality (IGRT, ART).

Tieto prvky programu záruky kvality (QA) zvyšujú lokálnu kontrolu (LC) a minimalizujú postradiačné komplikácie. Poznatky a pokročilé technológie vedú k renesancii hypofrakcionácie a nástupu stereotaktickej chirurgie (SRS) či frakcionovanej stereotaktickej rádioterapie (FSRT). S tým je spojená potreba rádiobiologického modelovania týchto nekonvenčných ožarovacích postupov. Akokoľvek presný a verifikovaný ožarovací plán totiž zostáva stále plánom len fyzikálnym – nezahŕňa kľúčové rádiobiologické aspekty a procesy (zhrnuté v známych “4+2R“ **R**eparácia, **R**epopulácia, **R**eoxygénácia, **R**edistribúcia, **R**adiosenzitivita a **R**adiačný objem). Zohľadnenie v ožarovacom scenári zostáva na klinickej erudícii radiačného onkológa. Objektívizácia vzniká až zavedením miery. Ňou by mohla byť multiparametrická funkcia  $NTCP/TCP = F(BED, DVH) = F(d, N, \alpha/\beta, V, T, T_{rep}, \text{pauza})$ . Je zrejmé, že matematický popis a simultánne modelovanie tejto funkcie je ťažko predstaviteľné bez vhodného SW nástroja.

**Kľúčové slová:** hypofrakcionácia, BED/NTD, DVH, TCP/NTCP

**Cieľ:** Popísať rozdiely v biologických účinkoch pri použití stereoradiochirurgie (SRS) a frakcionovanej extrakraniálnej stereorádioterapie (SBRT) s použitím modifikovaného modelu LQ-L. (Guererro et al.) a demonštrovať rádiobiologické rozdiely na príkladoch.

**Materiál a metódy:** Algoritmy LQ modelu (i modifikovaného LQ-L modelu pre vysoké dávky/frakciu (1,2) boli zabudované do programu BioGray-Plus vrátane doplnenia dáta bázy rádiobiologických parametrov o vyfityvané konštanty  $\alpha$ ,  $\alpha/\beta$  a  $NTD_{50}$  odvodených Kehwarom (3) a doporučovaných parametrov projektu QUANTEC (4). Pre SRS a SBRT boli využité odporúčané limity z prác Timmerman a Grimm (5,6)

**Výsledky:** Simultánne modelovanie je demonštrované na klinickom prípade SRS u GBM s reožarovaním po jednom roku. Výrazné šetrenie ožiareného objemu v SRS umožňuje reožarovanie bez prekročenia tolerančných dávok. V druhom prípade je demonštrovaná SBRT u Ca pľúc pri frakcionácii 3F/12,5 Gy s predikciou zlomeniny rebra ( $NTCP=48\%$ ), ktoré bolo potvrdené po 11 mesiacoch od liečby.

**Záver:** Simultánne rádiobiologické modelovanie účinkov hypofrakcionácie, zvlášť u nastupujúcej modalít RT - SBS a SBRT, dokáže **odhaliť** možné chyby a nedostatky fyzikálneho ožarovacieho plánu, ktoré nemožno odhadnúť púhym posúdením hodnôt  $D_{max}$ ,  $V_{Gy}$  či  $D_{med}$  z DVH. Modifikovaný model LQ-L spresňuje stanovenie biologickej odpovede tumoru a normálnych tkanív v SRS a SBRT, pri ktorých dochádza k výrazným rozdielom. pri dávkach väčších 6 Gy /frakciu a nízkom počte frakcii.

Zavedenie mier TCP a NTCP, ich simultánne modelovanie predstavuje užitočný nástroj v EBM a mal by sa stať súčasťou programu záruky kvality aplikovanej rádioterapie v širokej škále terapeutických modalít „3D CRT“, „IMRT“, „3D BRT“, „SRS“, „SBRT“ a protónovej terapie.

Program BioGray Plus pokrýva všetky uvedené terapeutické modality radiačnej onkológie s možnosťou simulácie a predikcie rádiobiologických účinkov z individuálnych dát DVH a terapeutického protokolu.

## Literatúra

1. M. Astrahan: Some implications of linear quadratic-linear radiation dose-response with regard to hypofractionation, Medical Physics Vol. 35, No 9, 2008
2. M.Guerrero, X.A. Li: Extending the linear-quadratic model for large fraction doses pertinent to stereotactic radiotherapy, Physic Med. Biol. 49, 4825-4835, 2004
3. Kehwar : Analytical approach to estimate NTCP using best fit of normal tissue tolerance doses J. Cancer Research Therapy, Vol. 1, Tis. 3, 2005
4. L.Marks et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic , Int.J. Rad. Onc. Biol. Phys. No 3. Suppl. , 2010
5. R. Timmerman : An Overview of hypofractionation in Seminars of radiation Oncology Vol. 18, No. 4, 2008
6. Grimm J et al. : Dose tolerance limits and DVH evaluation for stereotactic body radiotherapy JACMP, Vol.12,No. 2(2011)
7. Matula P.,Končík J.: Program BioGray Plus pre simultánne modelovanie TCP/NTCP v radiačnej onkológii dostupný na web: [www.q4space.netkosice.sk](http://www.q4space.netkosice.sk)



## Modelovanie skorých reakcií recta pri hypofrakcionácii karcinómu prostaty

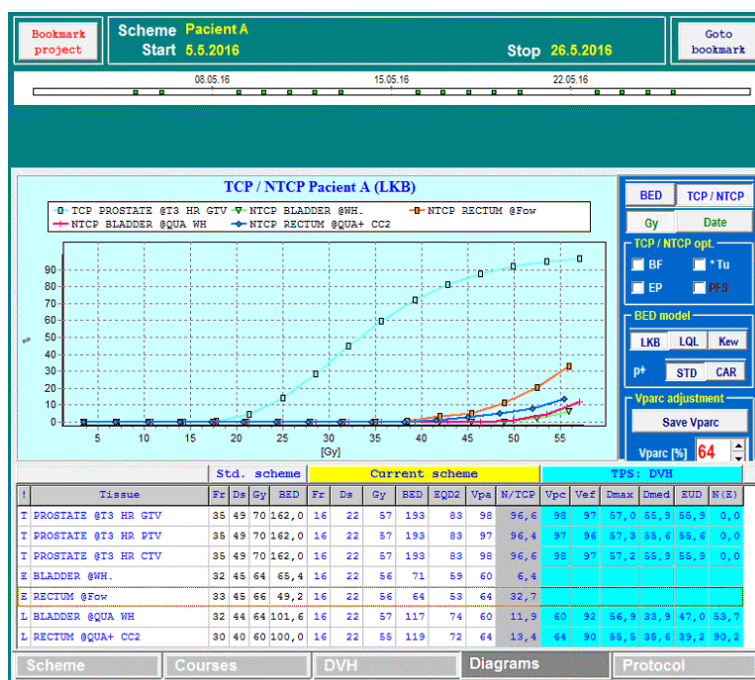
*Lenka Šimková, Pavol Matula*

**CIEĽ:** Cieľom práce je predikcia výskytu postradiačných komplikácií recta u pacientov s karcinómom prostaty. Reakcie recta sú určované pomocou programu pre simultánne rádiobiologické modelovanie BioGray Plus vyvinutého na Východoslovenskom onkologickom ústave a. s. v Košiciach.

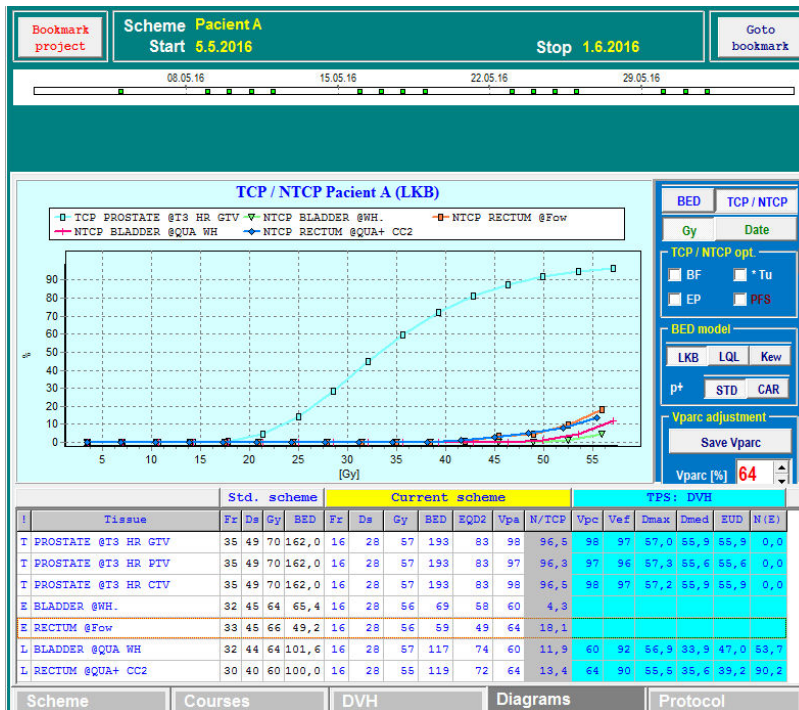
**METÓDY A MATERIÁL:** V práci sa analyzuje 75 pacientov s diagnózou karcinóm prostaty (C 61). 62 pacientov bolo liečených pomocou fotónovej terapie (vo VOÚ a.s. Košice) hypofrakcionačnou schémou ožiarovania 16F/ 3,5 Gy a 13 pacientov 16F/ 3,3 Gy päťkrát v týždni. V rádiobiologickom modelovaní sa využíva lineárno – kvadratický model a model Lymana, Kutchera a Burmana.

**VÝSLEDKY:** Na základe dávkovo – objemových histogramov každého pacienta boli určené hodnoty pravdepodobnosti poškodenia zdravých tkanív ( $NTCP_{rectum}$ ). Pre akútnu toxicitu recta bola zistená hodnota  $NTCP_{rectum} = 31,48 \%$ . Tieto výsledky sú porovnateľné so zistenými klinickými údajmi. Ak by sme uvažovali hypofrakcionačnú schému 3,5 Gy/ 16F len štyrikrát do týždňa hodnota akútnej toxicity recta by bola  $NTCP_{rectum} = 18,78\%$ . Vyhodnotenie neskorých reakcií vyžaduje dlhšiu dobu sledovania preto nie sú v príspevku uvedené.

**ZÁVER:** Prínosom rádiobiologického modelovania je predikcia biologickej odpovede tumoru a normálnych tkanív, ktoré môžu poslúžiť na elimináciu postradiačných komplikácií opravou samotného ožarovacieho plánu resp. úpravou ožarovacieho protokolu (frakcionácie). Na základe našich výsledkov môžeme konštatovať, že pri znížení počtu frakcií podaných za jeden týždeň dokážeme dosiahnuť zníženie výskytu akútnej toxicity recta u pacientov. Doterajšie skúsenosti potvrdzujú opodstatnenie translačného výskumu v klinickej rádiobiológii a využitia biofyzikálneho modelovania pre potreby odboru radiačnej a klinickej onkológie.



**Obr. 1:** Vývoj TCP/NTCP pre frakcionačnú schému 3,5Gy/16F päťkrát do týždňa. (pravdepodobnosť výskytu akútnej toxicity  $NTCP_{rectum} = 32,7 \%$ )



**Obr. 2: Vývoj TCP/NTCP pre frakcionačnú schému 3,5Gy/16F/4x/td. (pravdepodobnosť výskytu akútnej toxicity recta  $NTCP_{rectum} = 18,1\%$ )**

# CouchGuard – systém na detekciu ožarovania cez kovové časti ožarovacieho stolu.

Václav Bednář

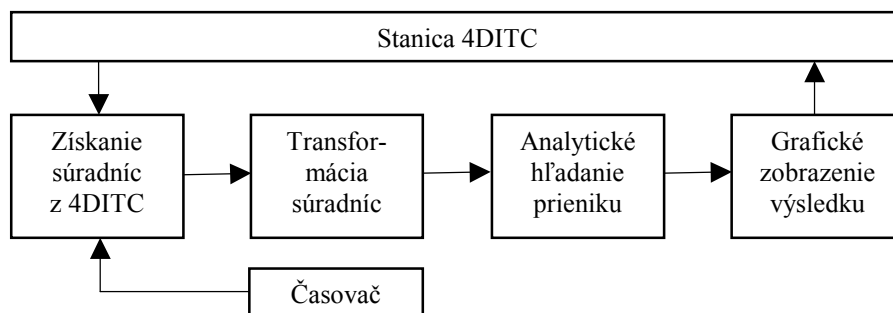
Pracovisko radiačnej onkológie Rimavská Sobotka, Svet zdravia, a.s.

## Úvod

Cieľom práce je vytvorenie a implementácia systému detekcie ožarovania cez masívne kovové časti ožarovacieho stolu.

## Metódy

CouchGuard sme vyvíjali pre Clinac 600C s neindexovaným stolom ETR Couch, ktorý obsahuje pevné kovové výztuhy po krajoch, resp. v strede ožarovacej plochy, podľa zvolenej polohy stolu. Úlohu sme riešili softvérovo, okrem samotného detekčného algoritmu bolo v implementácii dôležité zohľadnenie možnosti získavania potrebných súradníc stolu, gantry a kolimátora bez zásahu do vlastného lineárneho urýchľovača.



## Výsledky

Softvér CouchGuard v reálnom čase detekuje možnosť ožarovania cez kovové časti ožarovacieho stolu a výsledok graficky indikuje priamo na monitore 4DITC. Systém je vhodný aj pre neindexované ožarovacie stoly, kde samotná verifikácia ožarovacieho plánu na technickú realizovateľnosť nestačí, nakoľko záleží od aktuálnej polohy pacienta voči ožarovaciemu stolu.

## Záver

Vyvinutý systém významne eliminuje možnosť ožarovania pacienta skrz kovové časti ožarovacieho stolu, a tým aj riziko poddávkovania cieľového objemu s tým spojené. Práca so systémom je jednoduchá, navonok sa javí ako súčasť 4DITC, rádiologickí technici ho hodnotia pozitívne.

# Analytické vyjadrenie dávkových tolerancií rizikových orgánov

*Martin Jasenčák, Pavol Matula, Vladimír Vojtek*  
VOU, a.s, Košice

## Úvod

Dávkovo-objemový histogram je obvyklý nástroj na hodnotenie liečebného plánu. K jeho interpretácii z pohľadu bezpečnosti je potrebné poznať tolerančné hodnoty zdravých orgánov. Tieto bývajú obvykle k dispozícii v „tabuľkovej podobe“ ako odporúčané limitné hodnoty vzťahu objem-dávka. Pre rôzne frakcionačné schémy sú tieto hodnoty odlišné, a preto potrebujeme mať pre každú frakcionáciu iný set tolerančných limitov.

## Ciele a obsah

Prednáška prezentuje nový koncept zápisu tolerancií zdravých orgánov, ktorý by mal byť univerzálny pre ľubovoľnú frakcionačnú schému. Je postavený na dostupných odporúčaných limitných hodnotách, ktoré sa používajú v bežnej klinickej praxi. Množstvo tabuliek s odporúčanými limitnými hodnotami dávok nahrádza matematický zápis – analytické vyjadrenie jednou, alebo skupinou rovníc.

Cieľom prednášky je informovať o prvotnej fáze projektu a prezentovať niekoľko príkladov, na ktorých ukazuje že množstvo samostatných „tolerančných tabuliek“ je možné nahradiť univerzálnejším a úspornejším matematickým zápisom.

## Záver

Analytické vyjadrenie dávkových tolerancií zdravých orgánov prezentované v tejto prednáške môže slúžiť ako doplnenie rádiobiologického modelu používaného na predikciu účinkov rádioterapeutickej liečby. Nemožno ho použiť ako náhradu za TCP/NTCP model, v prezentovanej podobe zápisu však môže poslúžiť ako praktickejšia forma pri hodnotení DVH výstupov liečebných plánov – niekoľko tabuliek nahrádza jedným vzorcom.

Dávkovo-objemové vzťahy sú v takejto podobe pozitívne pre integrovanie do počítačových programov a dajú sa využiť napr. pre strojovú analýzu DVH.