



Univerzitet u Novom Sadu  
Prirodno-matematički fakultet  
Departman za fiziku



## Implementacija Rapid Plana

-teleterapijsko planiranje ginekoloških slučajeva zasnovano na modelu  
kliničke baze podataka

- Master rad -

Mentor

Prof. dr Borislava Petrović

Student

Božana Pejaković

Novi Sad, 2023



Ovom prilikom želim najsrdajnije da se zahvalim svojoj mentorki i profesorki **Dr Borislavi Petrović** na ukazanom poverenju prilikom odabira teme, inspiraciji, divnoj saradnji, svim korisnim smernicama i svemu što sam naučila tokom boravka na Institutu za onkologiju u Sremskoj Kamenici gde je i nastao ovaj rad, a čiji je apstrakt prihvaćen od naučne komisije 11. Konferencije za medicinske fizičare (11<sup>th</sup> Alpe Adria Medical Physics Meeting - AAMPM) 2023. godine i koji je objavljen u zborniku apstakata iste organizacije.

Veliku zahvalnost dugujem i **Milani Marjanović** specijalisti medicinske fizike koja me je profesionalno i u velikoj meri vodila kroz pisanje ovog rada, usmeravala i pomogla da bolje razumem kliničku terminologiju i interpretiram sve naučeno. Hvala takođe i na strpljenju, izuzetnoj posvećenosti u radu, motivaciji i veri da će ovaj rad dostići naučne visine. Milana iz proceduralnih razloga nije mogla biti mentor.

**Mirjani Papić** hvala za doprinos ovom radu u vidu prenetog iskustva sa stručne razmene, takođe i na svim korisnim i dobrodošlim sugestijama kao i tehničkoj podršci.

Hvala svim **kolegama** sa instituta za svaku korisnu sugestiju i divnu atmosferu tokom perioda istraživanja. Divno je bilo biti deo te istraživačke radne svakodnevnice.

Veliko hvala članovima komisije prof. dr **Oliveri Klisurić** i prof. dr **Sofiji Forkapić** na izdvojenom vremenu.

Ipak, posebno sam ponosna na svoju **porodicu** i zahvalna za безусловnu ljubav, razumevanje i podršku da ostanem dosledna u ostvarivanju svog cilja. Ovaj rad posvećujem najviše njoj, **Danici** koja me svakim danom ozari svojim divnim dečijim osmehom i podseti šta je suština i prava vrednost života.

U Novom Sadu, oktobar 2023.

Božana Pejaković

## Apstrakt

**Uvod:** Manuelno planiranje lečenja, posebno na institutima sa velikim brojem pacijenata, ima mnogo ograničenja. Najčešće se ta ograničenja odnose na vreme planiranja koje traje dugo, a s tim u vezi mogu se javiti i greške, i to najviše zbog toga što su varijacije među planerima jako velike. Kako bi se smanjilo vreme planiranja i poboljšala homogenost među planerima, planiranje bazirano na prethodnom znanju (*Knowledge-based planning - KBP*) implementirano je u *Eclipse TPS*, poznatije kao Rapid Plan. Iz velikog broja kliničkih planova lečenja pacijenata kreira se model, tačnije procenjuje se DVH (*Dose-volume histogram*) za svaki novi plan lečenja koji mora biti potvrđen i u kliničkim uslovima. Glavna prednost KBP metode je brza obrada podataka tokom generisanja modela, a mana je nedostatak interpretabilnosti.[1] Svrha ovog istraživanja bila je napraviti što kvalitetniji plan lečenja KBP-a za ginekološke pacijente, koji se ujedno i najčešće leče na Institutu za onkologiju Vojvodine.

**Materijali i metode:** Za kreiranje KBP modela iz baze podataka preliminarno je odabrano 170 planova, svi sa prepisanom dozom od 45 Gy u 25 frakcija. Iz ovog skupa planova konačan broj planova za obučavanje modela bio je 89. Procedura za kreiranje modela je unapred definisana od strane Varian-a [2] i sastoji se od nekoliko koraka od kojih je najzahtevniji bio odabir planova koji odgovaraju kriterijumima za obučavanje modela kao i za validaciju samog modela. Parametri modela uključivali su PTV kao ciljnu strukturu zatim i bešiku, rektum, creva, analni kanal, glave butnih kosti i snop spinalnih nerava kao organe od rizika. Validacija modela podrazumevala je analizu 29 pacijenata koji nisu bili uključeni u tok obuke modela. KBP planovi lečenja pacijenata poredili su se sa kliničkim planovima kako bi se potvrdio kvalitet novog modela. Kriterijumi kvaliteta kvantifikovani su preko koeficijenta determinacije  $R^2$ , srednje kvadratne greške (MSE) i *Wilcoxon*-ovog testa rangiranja, kao što je to navedeno u radu Swamidas i dr.[3]

**Rezultati:** Procena modela prihvatljiva je za sve organe od rizika, ali je najbolja za analni kanal (MSE=0.17,  $R^2=0.82$ ), a zatim za creva (MSE=0.31,  $R^2=0.78$ ). Sposobnost procene modela za rektum i bešiku takođe je bila prihvatljiva sa vrednostima MSE od 0.21 ( $R^2=0.45$ ) odnosno MSE=0.22 ( $R^2=0.21$ ). Rezultati poređenja kliničkih planova lečenja i KBP planova za strukture PTV i OAR bili su relativno slični ili malo bolji u korist planova modela. *Wilcoxon*-ov test pokazao je značajnu razliku između kliničkog plana i KBP plana za bešiku, analni kanal i glave butnih kosti.

**Diskusija:** Prema prethodno navedenim rezultatima model je dao uporedive rezultate za organe od rizika kao i PTV. U poređenju sa novim planovima lečenja (koji se ne koriste za model obuke), a koji su već bili planirani, svakako treba uzeti u obzir ceo opseg DVH pri analizi modela. Kako se pokazalo da sposobnost procene modela nije savršena, ali su KBP planovi pokazali su prihvatljive vrednosti. Razvoj ovog modela se nastavlja sve dok se ne zadovolje veći kriterijumi prihvatljivosti.

**Zaključak:** Model temeljen na znanju treba dalje razvijati kako bi se dala bolja procena modela, pre njegove potpune kliničke implementacije i upotrebe. U formi u kojoj se sada radi, i dalje predstavlja brzo i efektivno rešenje, a budući da institut ima veliko radno opterećenje, ovakav vid planiranja je koristan kako bi se izbegle greške i poboljšala homogenost među planerima.

## Abstract

**Introduction:** Manual treatment planning, especially in busy departments, has many limitations, where the two most important are: planning times are long, and very prone to errors, and variability among planners is very large. To reduce planning time and improve homogeneity among planners, a knowledge-based planning (KBP) feature is implemented in Eclipse TPS, known as Rapid Plan. The model to be generated from a number of real treatment plans, (serving as training plans for the model), actually estimates DVH for every new treatment plan, and must be validated in clinical plans. The main advantage of KBP methods is fast computation times during model deployment and the main disadvantage is the lack of interpretability and performance guarantees [1]. The purpose of this study was to create a KBP plan for gynecological patients as that treatment is the most common at Oncology Institute of Vojvodina.

**Materials and Methods:** The KBP model was designed from one institution database of gynecological patients. The number of preliminary selected plans was 170, all with prescribed treatment with 45 Gy in 25 fractions. From this pool of plans, the definitive number of training plans was 89. The procedure to develop a model is predefined by Varian [2] and consists of a few steps which the most demanding were choosing plans appropriate for the training treatment plans (generating model plan) and for validation of the model itself. The model parameters included PTV as target structure and bladder, rectum, bowel bag, anal canal, femoral heads, and cauda equina as organs at risk structures. Validation of the model included analysis of 29 patients, which were not included in the training model. The KBP model treatment plan of a patient was compared with clinical plans to validate the model. Model quality was quantified using coefficient of determination  $R^2$ , mean square error (MSE) and Wilcoxon signed rank test as it was performed in study by Swamidas et al. [3]

**Results:** The estimation ability of the model was acceptable for all organs at risk, as it is for anal canal (MSE=0.17,  $R^2=0.82$ ), followed by bowel bag (MSE=0.31,  $R^2=0.78$ ). The estimation ability of the model of rectum and bladder was also acceptable with MSE of 0.21 ( $R^2=0.45$ ) and MSE= 0.22 ( $R^2=0.21$ ), respectively. The treatment plan results for PTV and OARs of KBP plans were similar or slightly better than original plans. The Wilcoxon signed rank test showed significant difference between clinical plan and KBP plan for bladder, anal canal, and femoral heads.

**Discussion:** According to previous results the model gave the same or slightly better results, but it should take into account whole DVH when analyzing the model. Although the estimation ability of the model was shown not to be perfect, the KBP plans were shown acceptable values. The development of this model continues until it satisfies perfectly criteria for acceptability.

**Conclusion:** Knowledge based model gave comparable results for organs at risk as well as PTV, when compared to new treatment plans (not used for training model) which were already planned. However, the model should be further developed in order to give better estimation of the model, before its full clinical implementation and usage. In the form it is now done, still proves as fast and effective solution. This procedure is planned for major treatment sites, as our department has a high workload, to avoid errors and improve homogeneity among planners. This Abstract accepted by the Scientific Commission of the 11th Medical Physicists Conference (11th Alpe Adria Medical Physics Meeting - AAMPM) in 2023 and published in the Proceedings of the same organization.

## Sadržaj

1. Uvod	7
2. Komputersko planiranje u teleterapiji	8
2.1. Intezitetom modulirana radioterapija- IMRT	11
2.2. Zapreminski modulirana lučna terapija -VMAT	11
2.3. Planiranje zasnovano na znanju i Rapid Plan, Varian Medical System	11
3. Metodologija rada	12
3.1. Konfiguracija modela	12
3.2. Odabir pacijenata za model	12
3.3. Dodavanje pacijenata u model	14
3.4. Obučavanje modela	15
3.5. Procena modela	15
3.6. Određivanje ciljeva optimizacije	18
3.7. Validacija modela	19
4. Rezultati	21
4.1. PTV45	22
4.2. Analni kanal (Anal Canal)	25
4.3. Bešika (Bladder)	28
4.4. Creva (Bowel)	30
4.5. Snop spinalnih nerava (Cauda Equina)	33
4.6. Glava butne kosti (Femoral Head)	35
4.7. Bubrezi (Kidneys)	38
4.8. Rektum (Rectum)	40
5. Diskusija	44
6. Zaključak	46
Lista skraćenica	47
Literatura	48
Biografija	49

## 1. Uvod

Veštačka inteligencija i mašinsko učenje odnedavno privlače veliku pažnju u celom svetu. Osnovni principi ovih tehnika se polako usvajaju u svim spektrima nauke, a s tim u vezi posebna refleksija se može uočiti u polju medicine. Sa ove distance, može se primetiti ubrzan razvoj i integracija veštačke inteligencije posebno u oblasti radijacione onkologije.

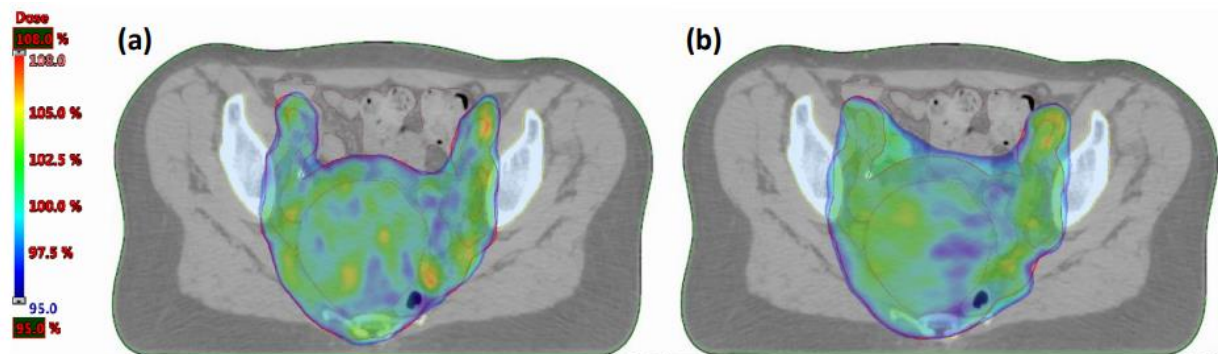
Otkako je postala dostupnost skupova podataka velikog formata, zajedno sa napretkom računarskih kapaciteta, usavršavala se integracija veštačke inteligencije (eng., *Artificial Intelligence* - AI) u većini aspekata zdravstvene zaštite.[4] S obzirom na primenu medicinske fizike u medicini i prirodu kliničke radijacione onkologije zasnovane na slikama i intenzivnoj količini podataka beleži se eksponencijalni rast u istraživačkim tokovima kliničke primene AI sistema u mnogim složenim aspektima radijacione onkološke prakse. Tokom protekle decenije došlo je do fundamentalnih pomaka u tehnologiji AI ka povećanju primene mašinskog učenja konkretno, *deep learning* metode u pravcu od AI zasnovanog na skupu logičkih pravila do AI zasnovanog na modelu. Na primer, može se registrovati napredak u primeni veštačkih neuronskih mreža za modelovanje složenih kliničkih procesa zasnovanog na imidžingu i to u rasponu od postavljanja dijagnoze do planiranja lečenja.

S obzirom da je onkološka terapija zračenjem zasnovana na imidžingu, povećano je interesovanje kako primeniti AI tehnologije te kako bi se poboljšao kvalitet tretmana, a samim tim i briga o pacijentima sa tumorom. Sistemi za planiranje lečenja bazirani su na principu prikupljanja velike količine podataka uključujući i informacije o ciljnoj meti i organima od rizika, dozimetriji, stvaranju, preklapanju i svrstavanju slika, kao i informacije o podešavanju. To su sve dodatne dimenzije za analizu u okviru AI platforme, pa i uključivanje iste u dijagnostiku tumora aktivna je oblast aktuelnog istraživanja i kliničke primene.

Rešenja AI mogu da poboljšaju simulaciju lečenja poboljšanjem akvizicije slike i obrade slike za planiranje lečenja. Da bi se tačno označile mete i organi od rizika može se koristiti više modaliteta snimanja kao što su CT, PET i MRI i s tim u vezi da bi izračunali dozu zračenja u okviru radioterapije neophodni su CT snimci. Kada se simulacione slike učitaju u sistem za planiranje lečenja neophodno je precizno označiti zapreminu ciljne mete kao i organe od rizika kako bi se tumoru adekvatno isporučila prepisana doza. Pažljiva identifikacija i konturisanje organa od rizika neophodni su kako bi se potvrdilo da je isporučena doza u prihvatljivim granicama. Iako ovi zadaci oduzimaju određeno vreme, ključni su kod planiranja lečenja. Loše konturisanje mete može dovesti do značajno male ili prevelike isporuke doze tumoru, a loše konturisanje organa od rizika može imati za posledicu akumulaciju više zračenja u zdravom tkivu. Takođe da bi se izbegle greške planiranja uslovljene različitom geometrijom mete, individualnom anatomijom pacijenta, kao i različitim planerima, iako to mogu biti vrsni stručnjaci, automatizacija radioterapije dovodi do poboljšanog planiranja lečenja. Kako su metode automatske identifikacije organa pokazale obećavajuće rezultate, implementacija potpune automatizacije u rutinsku kliničku praksu i dalje se suočava sa značajnim izazovima.

*Deep learning* metoda daje rešenja za autoidentifikaciju organa, ali i dalje ostaje izazov u poboljšanju pouzdanosti ove metode za rutinsku radijacionu onkologiju. Jedan od glavnih problema za algoritme autoidentifikacije predstavlja generalizacija gde prilikom obučavanja modela planiranja podaci uneti u sistem ne mogu predstavljati sve moguće anatomske varijacije pacijenata i sve moguće distorzije izazvane položajem tumora. Poslednja istraživanja su usmerena u pravcu razvoja modela koji se mogu generalizovati za pacijente sa novim anatomskim karakteristikama, a koje nisu u prethodnom sistemu.

U ovom radu fokus će biti na kliničkoj primeni mašinskog učenja u oblasti medicinske fizike i to u smislu planiranja lečenja to jest, kreiranja modela koji će biti od koristi prilikom planiranja tretmana lečenja kod onkoloških pacijenata kao i daljim istraživanjima.



Slika 1. Primer dozne distribucije na transverzalnom preseku tela poredeći a) Rapid Plan (levo) i b) originalni plan tretmana, klinički potvrđen (desno). PTV je prikazan podebljanim crvenom linijom.

## 2. Kompjutersko planiranje u teleterapiji

U Srbiji je karcinom grlića materice drugo po redu najčešće maligno oboljenje u ženskoj populaciji, a širom sveta i vodeći uzrok oboljevanja od malignih bolesti, što ga čini jednim od najznačajnijih javnozdravstvenih problema na globalnom nivou.[14] Kao terapija ove vrste maligniteta često se primenjuje kombinacija više onkoloških modaliteta. Izbor i uspešnost terapije zavisi od više faktora. Jedna od strategija u lečenju je i napraviti najbolji moguću plan lečenja pacijenta te pažljivo odabrati tehniku zračenja uzimajući u obzir parametre ciljnog volumena kao i karakteristike organa od rizika. Obično se planirani tretman izvodi na linearnom akceleratoru sa energijom x-zračenja od 6MV ili 10MV.

U današnje vreme, u mnogim ustanovama i pored primene *AI* tehnika i alata još uvek se sve temelji na manuelnom planiranju. Nakon konturisanja mete i organa od rizika od strane radijacionog onkologa, medicinski fizičar pravi najbolji mogući plan lečenja na osnovu prepisanih doza i ograničenja koje će meti, na linearnom akceleratoru isporučiti radiološki tehničar. [5] To se manifestuje ili klasičnim planiranjem ili inverznim planiranjem koje se zasniva na principu statističkih metoda za optimizaciju distribucije doze na osnovu kliničkih parametara tretmana.



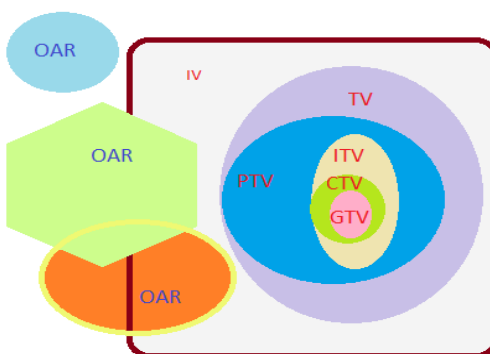
Često je neophodno više iteracija kako bi se optimizovala distribucija doze u cilju bržeg i boljeg kvaliteta lečenja. Doza zračenja, određena za svakog pacijenta je važan segment isporuke zračenja i zahteva i vreme resurse, pogotovo kod kompleksnih planova lečenja kao što su oni koji koriste terapiju zračenjem modulisanog inteziteta IMRT.

Pionirskom primenom CT-a 1970. godine u svakodnevnoj kliničkoj praksi ova dijagnostička tehnika je doživela značajan napredak i pomogla da se odredi precizna geometrija i lokalizacija tumora za svakog pacijenta ponaosob. Usavršavanjem tehnologije razvile su se i druge dijagnostičke procedure koje su omogućile bolje razlikovanje normalnog od tumorskog tkiva. Te su ova praktična znanja vodila ka sve boljem radioterapijskom planiranju tretmana sa mogućnošću povećanja preciznosti isporuke maksimalne doze u datu zapreminu tumora, sa očuvanjem zdravog tkiva. U okviru kompjuterskog planiranja u teleterapiji postoji više oblika sprovođenja radioterapije.

Prvi od njih je konvencionalni pristup koji se odnosi na ozračivanje preko jednog, dva ili kombinacijom više polja. Jedno zračno polje se vrlo ograničeno koristi zbog nemogućnosti homogenog ozračivanja mete. Jednostavna kombinacija dva suprotna polja duž iste ose daje prednosti ovoj tehnici u smislu homogenosti doze na dati volumen mete, jedino što u tom slučaju dolazi i do ozračivanja organa od rizika značajnom vrednosti doze za zdravo tkivo. Kombinacija više polja daje delimično rešenje. Više zračnih polja fotonskog snopa iz različitih pravaca susreće se u meti i ostvariti veliku lokalnu dozu u tumoru. Međutim postoji rizik od ozračivanja organa od rizika zbog značajne deponovane doze iza formacije tumora.

Konformalni pristup se mnogo koristi poslednjih niz godina, najviše zbog toga što se postiže unifornna raspodela doze prema obliku i unutar volumena tumora sa maksimalnim očuvanjem okolnih organa koja nisu zahvaćena tumorom. Ova vrsta teleterapije se sprovodi sa više od jednog zračnog polja na osnovu isplaniranog tretmana koristeći CT preseke pacijenta.

Volumen tumora odnosno mete definisan je međunarodnim preporukama za prepisivanje i isporuku doze u radioterapiji i to u izveštajima Međunarodne komisije za radijacione jedinice i mere – ICRU 50 (*International Commission for Radiation Units and Measurements*) i njegov suplement ICRU 62, kao i ICRU 83 koji se odnosi na napredne tehnike zračenja. ICRU hijerarhija volumena mete predstavljena je na slici 2. i dalje je redom definisana.



Slika 2. Hijerarhija zapremine mete

- Zapremina tumora (*Gross Tumour Volume - GTV*) se odnosi na sveobuhvatnu opipljivu dijagnostički vidljivu i lokalizovanu regiju malignog rasta. Karakteristike GTV-a, tj. oblik, veličina i mesto nastanka se mogu uočiti pomoću imidžing metoda (CT, MR, UZ), određenih dijagnostičkih modaliteta i ispitivanja i čine osnov za početak radioterapijskog planiranja.
- Klinička ciljna zapremina (*Clinical Target Volume - CTV*) uključuje i GTV i okolno tkivo za koje se pretpostavlja da postoji mikroskopsko proširenje maligniteta. To je upravo ona zapremina koja u celosti treba biti ozračena, odgovarajućom, planiranom dozom. GTV i CTV su geometrijske odrednice koje se baziraju na anatomskim i kliničkim nalazima opisanih serijom preseka pomoću terapijskog CT-a.
- Unutrašnja ciljna zapremina (*Internal target volume - ITV*) uključuje zapreminu CTV-a i sve njegove moguće pozicije obuhvaćene unutrašnjom marginom, a koja se odnosi na sve varijacije usled pomeranja organa kao na primer tokom disanja, punjenja bešike ili sadržaja rektuma.
- Planirana ciljna zapremina (*Planning target volume - PTV*) Kako bi sva tkiva CTV zapremine primila planiranu dozu potrebno je ozračiti geometrijski veći deo od samog CTV-a, s tim u vezi potrebno je uključiti sva moguća pomeranja pacijenta na terapijskom stolu kao i uzeti u obzir *set-up* nepreciznosti poreklom od imobilizacionih sredstava ili slučajne greške u toku sprovođenja terapije.
- Organi od rizika (*Organs At Risk - OAR*) su svi organi koje se nalaze u/ili neposrednoj blizini označenog PTV-a i čija osetljivost na zračenje može itekako da utiče na planiranje terapije kao i/ili vrednost date doze. Za svaki organ ili tkivo, kao i svaku zapreminu koja ulazi u tretiranu regiju različita je tolerancija na terapijsku dozu zračenja. Dozimetrijski ciljevi planiranja za organe od rizika se sprovode po ALAP principu (eng., *As Low As Possible*).
- Tretirana zapremina (eng., *Treated Volume - TV*) Prilikom planiranja tretmana zračenja, najbolje bi bilo da isplanirana doza bude predata samo u okviru PTV-a, međutim to u praksi često nije slučaj zbog ograničenja tehnika zračenja kao i anatomske geometrije i pacijenta i ciljne mete. Tretirana zapremina je određena jednom izodoznom površinom, definisanom od strane radijacionog onkologa kako bi se postigao cilj terapije.

- Ozračena zapremina (eng., *Irradiated Volume* - **IV**) je zapremina tkiva koja su primila dozu koja se smatra značajnom na nivou normalne tkivne tolerancije, takođe zavisi od vrste i tehnike zračenja koje se primenjuje.

### 2.1. Intezitetom modulirana radioterapija- IMRT

Kako bi se što bolje sačuvali zdravi organi, a prepisana doza bila maksimalna u tumorskom tkivu razvijena je savremena radioterapijska tehnika koja se temelji na konformalnom pristupu. IMRT predstavlja kompleksan oblik terapije zračenjem iz razloga što tokom isporuke tretmana, intezitet i oblik zračnog snopa postepeno ili neprekidno u dinamičkom režimu menja tako da se isporučena doza maksimalno prilagođava zapremini mete. Zasniva se na primeni više zračnih polja ili snopova različitih veličina i različitih intenziteta kao i više različitih uglova. Visok nivo kontrole kvaliteta ove tehnike obezbeđuje maksimalnu konformalnu distribuciju doze sa očuvanjem zdravih organa, a pritom se u ciljnoj zapremini postigne kontrolisano nehomogena isporuka doze. Primenom većih doza na ciljnu regiju može se postići bolja kontrola bolesti, uz prihvatljivu radiotoleranciju normalnog tkiva.

### 2.2. Zapreminski modulirana lučna terapija -VMAT

VMAT tehnika pripada grupi IMRT radioterapijskih tehnika, a planirani tretman isporučuje neprekidno na metu u dinamičkom režimu. Gentr akceleratora rotira neprestano u toku isporučivanja doze, time modulirajući intezitet zračenja. Ovim modalitetom se postiže precizno oblikovanje doze prema ciljnoj zapremini, redukujući dozu na okolna tkiva. Zbog velike efikasnosti i brzine sprovođenja tretmana spada u tehniku izbora u lečenju raznih oblika maligniteta moduliranim oblikom zračenja. Kako se kod IMRT tehnike terapija isporučuje za nekoliko desetina minuta u slučaju VMAT tehnike je ta isporuka svedena na svega nekoliko minuta. Za generisanje modela opisanog u ovom radu isporuka terapisjskog plana pacijentima bila je realizovana upravo pomoću VMAT-a sa energijama 6 i 10MV.

### 2.3. Planiranje zasnovano na znanju i Rapid Plan, Varian Medical System

U eri veštačke inteligencije razijen je odličan alat za planiranje tretmana lečenja. Rapid Plan je na našim prostorima relativno novi algoritam sa ciljem da redukuje manuelno vreme planiranja, poveća homogenost i umanja varijacije među planerima koji rade u različitim zdravstvenim klinikama i institutima. Rapid plan u ovom radu kreiran je iz jedne baze podataka što je i glavna strategija principa nazvanog Planiranje zasnovano na znanju - *Knowledge-based planning* – *KBP*. Kreirani model koristi softver procene dozno-zapreminskih histograma (eng., *dose-volume histogram*- DVH).[12] Tačnije, iz velikog broja kliničkih planova lečenja pacijenata kreira se model, tj. procenjuje se DVH za svaki novi plan lečenja koji mora biti potvrđen i u kliničkim uslovima kako bi se potvrdio kvalitet kreiranog modela. Glavna prednost KBP metode je brza obrada podataka tokom generisanja modela, a mana je nedostatak interpretabilnosti.[1]

Svrha ovog istraživanja bila je napraviti što kvalitetniji plan lečenja KBP-a za ginekološke pacijente, koji se ujedno i najčešće leče na Institutu za onkologiju Vojvodine.

### 3. Metodologija rada

#### 3.1. Konfiguracija modela

Planiranje radioterapijskog tretmana, zasnovanog na principu prethodnog iskustva ili znanja, postaje interesantno i usavršavano tek poslednjih nekoliko godina, najpre zbog uštede vremena planiranja, a takođe i zbog mogućnosti bržeg rešavanja vrlo kompleksnih mehanizama sa kojima se planer može susresti u radu. Modeli ovog tipa ni blizu ne mogu zameniti znanje, veštine i iskustvo višegodišnjeg rada jednog planera, ali svakako mogu ukazati na neke sporne pojedinosti, ograničenja ili greške koje mogu nastati tokom izrade terapijskog plana.

Svrha ovog rada biće kreiranje jednog KBP modela kojim bi se moglo ubrzati planiranje terapije za ginekološke pacijente (Rapid Plan, Varian Medical Systems (v 15.6.06)), tj. formiraće se baza relativno dobrih polaznih parametara i uslova koji će uticati da se već u prvom krugu kalkulacije dobiju klinički prihvatljivi rezultati. Svakako planovi se moraju dodatno optimizovati da bi se ostvario najbolji mogući individualni pristup u lečenju.

Metodologija rada sastoji se od nekoliko ključnih procesa koji će uticati na to da se napravi dobar model, a to su adekvatan odabir pacijenata, zatim dodavanje pacijenata u model i formiranje uslova, obučavanje modela, procena modela, potvrđivanje modela i konačno klinička primena modela.

#### 3.2. Odabir pacijenata za model

Prema vodiču za sprovođenje procedure Rapid Plana cilj ovog dela je da opiše kriterijume koji se uzimaju u obzir pri odabiru pacijenata za Rapid Plan model. [2]

Ovi kriterijumi uključuju:

- Određenu metu i određenu geometriju organa od rizika
  - Određen oblik mete
  - Određena lokalizacija mete
  - Određena relativna pozicija organa od rizika u odnosu na metu
- Određene kliničke smernice
  - Definisani kriterijum za pokrivenost mete
  - Definisani kriterijum za zaštitu organa od rizika
- Broj pacijenata za model
  - Minimum 20 pacijenata
  - Složenost modela potražuje veći broj pacijenata

- Kvalitet plana lečenja
  - Klinički odobren plan
  - Bezbednost tretmana lečenja
  - Kvalitet plana lečenja jednak kvalitetu modela

Prvi korak prilikom odabira pacijenata za Rapid Plan model je da se razmotri i uzme u obzir PTV i geometrija organa od rizika. Izbor pacijenata koji su uključeni u isti model treba da bude okarakterisan određenim smernicama za konturisanje PTV-a i organa od rizika. Pored toga pacijenti koji su uključeni u testiranje modela treba da budu reprezentativni za sve tipove geometrije koja će se u modelu koristiti. Na primer, to se odnosi na sve zapremine PTV-a, zapremine svih organa od rizika i različite zapremine preklapanja između PTV-a i organa od rizika. Ova raznolikost je važna kako bi se stvorio što bolji model, što dalje implicira boljim i prihvatljivijim rezultatima za pacijenta sa različitim tipovima geometrije. Ako se model koristi za geometriju pacijenta koja prevazilazi geometriju modela, procenjeni DVH će rezultirati planovima lošeg kvaliteta.

Druga činjenica koju treba uzeti u obzir pri odabiru pacijenta je da se kod pacijenta isprate određene kliničke smernice. Ovo uključuje slične ciljeve kliničkog planiranja za sve pacijente koji su u modelu. Kriterijumi za PTV pokrivenost treba da budu isti. Na primer da 95 procenata prepisane doze pokriva 95 procenata zapremine PTV-a. Dalje, klinički ciljevi za zaštitu organa od rizika takođe treba da budu isti. Pored toga kod pacijenata koji su uključeni u model treba da postoje isti klinički kompromisi između pokrivenosti PTV-om i zaštite organa od rizika. Prioritet ili značaj koji se daje PTV-u u odnosu na organ od rizika ili organu od rizika u odnosu na PTV treba da bude isti za sve pacijente. Sve i ako su gore navedeni kriterijumi ispunjeni, PTV preskripcije za uključivanje pacijenata u model mogu varirati. Kada se pacijenti sa različitim doznim preskripcijama dodaju istom modelu, procenjeni DVH će se tretirati kao određeni procenat dozne preskripcije.

Minimalan broj pacijenata za Rapid Plan model treba da je oko 20. Međutim praksa je potvrdila da je između 40 i 50 pacijenata optimalan broj za dobar rezultat. Pokazalo se da kako se složenost modela povećava, raste i broj pacijenata potrebnih za model. Proces validacije odnosno potvrđivanja modela koristi se kako bi se osiguralo da je broj pacijenata dovoljan za model.

Poslednja u nizu stavka koju treba razmotriti prilikom selekcije pacijenata za model je kvalitet kliničkog plana lečenja. Svaki plan treba da bude odobren od strane radijacionog onkologa i medicinskog fizičara kako bi se potvrdilo da je raspodela doze u meti bezbedna u lečenju pacijenta. Konačno, važno je napomenuti da je kvalitet kreiranog modela direktno proporcionalan kvalitetu planova koji su ušli u model.

U ovom eksperimentalnom radu podaci koji su poslužili za istraživanje i kreiranje KBP modela uzeti su iz baze podataka ginekoloških pacijenata Instituta za onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Ciljna grupa pacijenata bila je u programu radioterapijskog lečenja tumora grlića materice, endometrijuma, miometrijuma i drugih karcinoma iste regije. Da bi se se proveo

adekvatan tretman, neophodno je sa sigurnošću poznavati sve granice tumora. Konturisanje tumora kao mete i organa od rizika lekar postavlja na osnovu snimka kompjuterskog tomografskog skenera (CT) čiji princip rada se zasniva na kompjuterizovanoj tomografiji. CT uređaji generišu preseke sa velikim radiografskim kontrastom, gde se dvodimenzionalni rendgenski snimci snimljeni u toku jedne rotacije, a dobijeni iz niza projekcija, obrađuju kompjuterski. Rezultat obrade je trodimenzionalna slika snimljenog tela ili dela tela što je naročito važno u procesu određivanja vrste maligniteta. S tim u vezi se svi snimci dalje šalju u *Eclipse* TPS sistem za konturisanje i planiranje lečenja (Rapid Plan, Varian Medical Systems (v 15.6.06)).

U periodu između 01. septembra 2023. pa unazad do 01. aprila 2021. prvobitno su izabrane 172 pacijentkinje na ginekološkom lečenju čiji su ciljne mete bile u ginekološkoj regiji sa doznom preskripcijom od 45Gy u 25 frakcija. PTV je definisan oko kliničke ciljne strukture (CTV) koja je označena od strane kliničkog radijacionog onkologa. Tretman prepisane doze je isporučen u vrlo dinamičkom režimu VMAT-a, energije snopa 6MV ili 10 MV, u dva ili tri luka. Veličina polja i broj monitorskih jedinica se razlikuju od pacijenta do pacijenta. Doza je oblikovana tako se maksimalno redukuje kada su zdravi organi u pitanju i tako da se maksimalno isporuči na tumor i prema obliku tumora. Maksimalan iznos isporučene doze po planu je u proseku oko 107%, minimalan iznos je u proseku oko 84%, dok je srednja doza u proseku oko 101%. Ove vrednosti doza predstavljaju dobar kriterijum koji će se kasnije upoređivati i biti smernica vrednostima iz kreiranog modela. Kriterijumi koji su takođe bili od velikog značaja su dijametar rektuma (srednja vrednost dijametra plus jedna st. devijacija sa gornje strane sr. vrednosti), zapremina bešike (srednja vrednost zapremine  $\pm$  jedna st. devijacija), kao organa od rizika koji su u prvoj liniji i čije vrednosti mogu uticati na određivanje PTV-a. Takođe su od važnosti indeksi homogenosti (isključene sve vrednosti veće od 6.5), konformalnosti i uniformnosti o kojima će kasnije u tekstu biti više reči. Kriterijumi kvaliteta takođe su kvantifikovani i preko koeficijenta determinacije  $R^2$ , srednje kvadratne greške (MSE) i *Wilcoxon*-ovog testa rangiranja, kao što je to navedeno u radu Swamidas i dr.[3]

### 3.3. Dodavanje pacijenata u model

U ovom delu će biti govora o konkretnim koracima dodavanja pacijenata u program za obučavanje modela Rapid Plana. Pre svega potrebno je kreirati prazan model u radnom prostoru konfiguracije modela, imenovati ga, a može se dati i kratak opis modela (ciljna grupa pacijenata sa regijom od interesa, dozna preskripcija ili bilo koja druga korisna informacija). Model iz rada nazvan je Gyn45Gy/25fr. Sledeći korak je da se potvrdi o kojoj anatomskej regiji ili delu tela se radi, što je u ovom slučaju karlica. Naposletku biramo strukture odnosno organe od rizika koje želimo da uključimo u model. Struktura izabrana u ovom koraku se odnosi na metu i organe od rizika za koje je potrebno da naš model kreira procenjeni DVH. Za ciljnu metu u radu, uzeti su unutrašnji polni organi žene (vagina, materica, jajnici) obeleženi kao PTV\_High (Risk) i s tim u vezi organi od rizika su rektum, bešika, creva, bubrezi, analni kanal, glave butnih kosti i snop spinalnih nerava, znači ukupno sedam. Važno je napomenuti da će sistem automatski prepoznati i

imenovati strukturu na osnovu standardne šeme imenovanja po protokolu, tako će označeni PTV biti postavljen na ciljnu metu. Biće potrebna najmanje jedna ciljna struktura izabrana u modelu, a najviše može tri. Identifikacione strukture modela mogu biti imenovane tako da budu jedinstvene za svaku kliniku. Nakon unetih potrebnih informacija neophodno je sve sačuvati. Kada je model kreiran tada iz programa za planiranje (External Beam Planning) biramo pacijente koji zadovoljavaju kriterijume opisane u prethodnom delu. Po unapred formiranoj listi izabranih pacijenata dodaje se jedan po jedan plan pacijenta u DVH Estimation Model, zatim se obeležavaju ciljne strukture, meta i organi od rizika. Svi podaci iz plana se sada nalaze u modelu. Kao što je već naznačeno potrebno je minimum dvadeset pacijenata da bi model bio obučen. U ovom radu je uneto 89 planova pacijenata.

### 3.4. Obučavanje modela

Cilj ovog dela je da se nakon identifikacije i dodavanja pacijenata obuči kreirani model Rapid Plana. Kada se otvori model u konfiguracionom radnom prostoru može se registrovati novokreirani test model u ovom slučaju Gyn 45Gy/25fr koji sadrži 89 planova pacijenata. Pre nego što dođe do obučavanja modela neophodno je proveriti da li je kod svih pacijenata ista dozna preskripcija i da li su kriterijumi i protokoli u skladu sa klinički odobrenim planom. U ovoj fazi svi relevantni podaci iz planova pacijenata su već zabeleženi prilikom prethodnog dodavanja u model. Ukoliko je došlo do bilo kakve izmene što se tiče unosa ili brisanja određenih podataka iz plana potrebno je opet sve sačuvati te na kraju krenuti u proces obučavanja modela. U ovom procesu sistem koristi *structure set*, geometriju plana i raspodelu doze iz skupa informacija formiranih prilikom dodavanja pacijenta u model da bi se napravio model Rapid Plana. Ovaj model se dalje može koristiti za procenu DVH kod novih pacijenata sa sličnom geometrijom po kliničkim uputstvima. Jednom kada je model obučen može se pregledati dnevnik obuke sa svim informacijama (*Reading model structures*).

### 3.5. Procena modela

Nakon obuke modela vrši se procena. Postoje četiri opšta koraka koja treba pratiti prilikom procene kreiranog modela. Kod prvog je važno razmotriti i analizirati dnevnik obuke modela, zatim drugi se odnosi na poređenje kliničkih i procenjenih DVH za svaku strukturu u modelu, treći korak se odnosi na pregled dijagrama geometrijskog okvira za svaku strukturu u modelu, a četvrti na pregled rezidualnih i regresionih dijagrama za svaku strukturu u modelu. Takođe, neophodno je definisati još nekoliko ključnih koncepata koji se koriste u proceni modela, a to uključuje:

- geometrijsko odstupanje (eng., *geometric outliers*),
- dozimetrijsko odstupanje (eng., *dosimetric outliers*),
- geometrijske dijagrame (eng., *geometric plots*),

- regresione dijagrame (eng., *regression plots*),
- rezidualne dijagrame (eng., *residual plots*) kao i
- DVH dijagrame (eng., *DVH plots*).

Geometrijsko odstupanje uključuje pacijente sa jednom ili svim od sledećih karakteristika:

- zapremina/oblik PTV-a se suštinski razlikuje od većine iz skupa planova obučenog modela
- specifična struktura zapremine/oblika se suštinski razlikuje od većine iz skupa
- odnos položaja, strukture i PTV-a se suštinski razlikuju od većine iz skupa (ovo se može odnositi na površinu preklapanja između struktura i PTV-a ili zapreminu strukture unutar ili izvan polja ciljne regije).

Dozimetrijsko odstupanje se uočava kod svih planova pacijenata kod kojih se klinički DVH suštinski razlikuje od procenjenog DVH za jednu ili sve strukture uključene u model. [13] Odstupanje ovog tipa može imati klinički DVH koji je veći ili manji od procenjenog DVH.

Geometrijsko i dozimetrijsko odstupanje mogu uticati na sposobnost procene obučenog modela i trebalo bi ih označiti tokom evaluacije modela upotrebom nekoliko alata koji se nalaze u DVH konfiguracionom prostoru.

Geometrijski dijagrami su prikazani za svaku strukturu uključenu u model. Ovi dijagrami su dati u okviru određenog opsega i ukazuju na varijacije geometrijskih parametara modela, takođe se mogu koristiti za identifikaciju geometrijskog odstupanja u procesu obučavanja modela.

Regresioni dijagrami su takođe prikazani za svaku strukturu u modelu i ilustruju korelaciju između DVH-a i najvažnijih regresionih geometrijskih parametara kao što su zapremina organa od rizika, preklapanje zapremine organa od rizika i PTV-a, očekivana doza zasnovana na geometriji i drugi. Ovi dijagrami takođe mogu biti upotrebljeni da identifikuju geometrijsko odstupanje koji bi mogao imati loš uticaj u procesu obuke modela.

Rezidualni dijagrami se takođe odnose na svaku strukturu u modelu i ilustruju korelaciju između DVH kliničkog plana i procenjenog DVH plana. Ovi dijagrami se mogu koristiti za identifikaciju dozimetrijskog odstupanja gde se klinički DVH bitno razlikuje od modelom procenjenog DVH.

DVH dijagrami prikazuju odnos opsega kliničkog i procenjenog DVH. Ovi dijagrami se mogu koristiti za procenu obučenog modela u smislu pravilne identifikacije varijacija u skupu svih DVH. Isto tako mogu biti od pomoći u identifikaciji dozimetrijskog odstupanja gde je klinički DVH van opsega procenjenog DVH.

Sada kada je definisano nekoliko ključnih koncepata može se preći na detaljniju diskusiju o svakom detalju u radnom prostoru konfiguracije modela.

Kao što je već ranije spomenuto, kod procene modela polazi se od analize dnevnika obuke modela. Dnevnik obuke pokazuje da li je model uspešno obučen i da li je došlo do grešaka tokom



procesa obučavanja. Pored toga može se koristiti za procenu sposobnosti evaluacije modela uzimajući u obzir valjanost ili dobrotu statističke procene. Generalno veća vrednost koeficijenta determinacije za parametre regresionog modela ukazuje na bolje uklapanje u model, štaviše ako je vrednost blizu jedinice može izgledati da se model previše uklapa sa podacima i da će možda biti potrebno dodati više pacijenata za obuku da bi se poboljšala sposobnost procene regresionog modela. Poželjna vrednost za koeficijent determinacije je da bude veća od 0.7. Dodatne informacije o modelu dobijamo preko statističkih vrednosti izračunatih tokom obučavanja modela, a to su *Cook distance* (CD), modifikovani *z-score* (mZ), *studentised residual parameter* (SR). Za *Cook distance* poželjno je da bude vrednost manja od 10, za mZ poželjna vrednost je manja od 3.5, za SR manja od 3. Ove statističke vrednosti mogu nam pomoći za identifikaciju geometrijskih i dozimetrijskih odstupanja u procesu obuke. Vrednosti parametara koje su veće od navedenih ukazuju na sigurno postojanje odstupanja.

Sledeći korak se odnosi na poređenje kliničkih i procenjenih DVH za svaku strukturu u modelu. Pregledom DVH dijagrama, a najpre pregledom PTV DVH dijagrama možemo uočiti da su svi dijagrami ovog tipa grupisani oko sto procenata prepisane doze. Ukoliko postoje bilo kakva odstupanja u smislu da su vrednosti manje i veće od sto procenata može ukazivati da postoji nepoklapanje sa dozom iz kliničkog plana. Zatim se nastavlja sa pregledom procenjenih DVH dijagrama po strukturama u modelu. Poenta ovog koraka je da se ustanovi da li je obučeni model pravilno prepoznao varijaciju u procesu obuke. To će se i potvrditi pregledom svakog plana obučenog modela i poželjno je da klinički DVH ulazi u granice procenjenog DVH-a. Mogu se očekivati i izvesna odstupanja kada klinički DVH ne ulazi u procenjene granice, a to dalje ukazuje na postojanje geometrijskog ili dozimetrijskog odstupanja. Takođe se može procenjivati i na osnovu drugih alata koji su dati u padajućem meniju radnog prostora modela. Sve u svemu, za dobru procenu važno je da se procenjeni DVH u odnosu na klinički DVH ponovi svaki put kada se model Rapid Plana obuči.

Sledeće što je neophodno proveriti su geometrijski dijagrami za svaku strukturu koji prikazuju varijacije u geometrijskim parametrima regresije modela i na osnovu kojih se može uvideti međusobna povezanost parametara i mogućnost postojanja geometrijskog odstupanja. Na primer, plan pacijenta koji ima potencijalno geometrijsko odstupanje u nekoj od struktura na osnovu prikazanog geometrijskog dijagrama može snažno uticati na regresiju modela, te podleže proceni u završnom koraku pregledom regresionih i rezidualnih dijagrama. Geometrijsko odstupanje obično prikazuje jednu od dve različite odlike na regresionom grafiku, te ili postoji odstupanje od vertikalne regresione linije ili je to odstupanje izolovano od velike većine tačaka prikazanih na dijagramu. Odstupanja mogu biti uslovljena različitim faktorima kao što su na primer velika zapremina organa od rizika koja se proteže van polja ili mala zapremina organa od rizika i veliki procenat preklapanja. Za ovu vrstu geometrije DVH će se manifestovati kao ekstremna vrednost na dijagramu koja će imati neki lošiji uticaj na procenu modela i u tom slučaju preporučuje se uklanjanje kritične tačke iz obučenog modela. Ponovno obučavanje modela prikazaće novu statističku raspodelu i uticaj na procenu modela.

Ukoliko je geometrijsko odstupanje u mnogome uticalo na model predlaže se unošenje dodatnih planova pacijenata u model koji imaju sličnu geometriju, te ukoliko se na regresionom dijagramu ne vide veća odstupanja izolovana od većine podataka to svakako govori o boljem kvalitetu modela.

Konačno, pregledom rezidualnih dijagrama može se otkriti dozimetrijsko odstupanje tačaka u modelu. Sasvim je regularno i da ne ulaze u opseg jedne standardne devijacije srednje vrednosti sve posmatrane tačke na dijagramu i u nekim slučajevima je neophodno usko širenje opsega zbog sigurnosti da je količina podataka u modelu odgovarajuća. Tačke koje se nalaze iznad linije opsega se odnose na to da je vrednost glavne komponente kliničkog DVH veća od one koju je procenio model. Svakako prilikom analiziranja ovih dijagrama neće doći do isključivanja svih tačaka koje su van opsega. Ukoliko prilikom procene rezidualnih dijagrama uočimo usamljene tačke koje se nalaze daleko od grupe tačaka, a nalaze se blizu linije srednje vrednosti ili na njoj, iako je taj plan tipičan primer za geometrijsko odstupanje, može se desiti da dozimetrijska procena DVH-a vrlo dobro korelira sa stvarnim kliničkim DVH. Razlog tome je da ovaj DVH nije bio adekvatno optimizovan i da je vrednost glavne komponente DVH veća od procenjene pa prema tome dolazi do krivljenja regresione linije. Stoga je neophodno razmotriti da li će na kvalitet dozimetrijskog plana uticati odluka o uključivanju ili isključivanju ovih odstupanja u model.

Nakon što je procena modela završena potrebno je uneti sve izmene na listi planova u smislu korekcije kod geometrijskog ili dozimetrijskog odstupanja, takođe i uklanjanja jedne ili više struktura iz planova modela, pa čak i uklanjanja spornih planova sa kritičnim strukturama koje umanjuju kvalitet modela. Na kraju, neophodno je minimum 20 planova za svaku strukturu da bi se model obučio.

Svaki put kada se ukloni plan pacijenta iz liste, regresioni model će se promeniti i kao rezultat toga će se promeniti procenjeni DVH. Preporuka je da se uklone sve tačke sa dijagrama koje imaju loš uticaj na model, geometrijska i dozimetrijska odstupanja i onda nakon svega sledi iterativno obučavanje i procena modela sve dok ne postignemo poželjan kvalitet modela.

Sve u svemu da bi poboljšali kvalitet modela potrebno je sigurno ispratiti sledeće uslove:

1. Uklanjanje uočenih geometrijskih i/ili dozimetrijskih odstupanja ili dodavanje planova pacijenata sa sličnom geometrijom
2. Ponovno planiranje mogućih planova koja imaju izražena dozimetrijska odstupanja kako bi se poboljšala zaštita organa od rizika uz očuvanje PTV-a

### 3.6. Određivanje ciljeva optimizacije modela

Nakon što je model pregledan i obučan za planiranje, a pre same validacije važno je dodati ciljeve optimizacije. Ovi ciljevi će se automatski učitati u mehanizam optimizacije kada se izabere Rapid Plan model za kreiranje plana novog pacijenta i odnose se na gornji i donji limit opsega kao

i konačni cilj za sve strukture koje su dodate modelu. Podrazumevane vrednosti ciljeva optimizacije mogu se menjati u skladu sa potrebama kreiranja modela i postizanja što boljih rezultata kliničkog planiranja. Ciljevi optimizacije u ovom radu podešeni su u konfiguracionom radnom prostoru i njihove vrednosti su rezultat iskustva kliničkog planiranja.

Postoji šest ciljeva optimizacije (eng., *Objectives*) koji se mogu izabrati za PTV i svaku strukturu organa od rizika. Prvi od ciljeva je linijski cilj (eng., *objectives type-line*) koji ima za zadatak da postavi tačke duž procenjenog DVH-a u modelu za izabranu strukturu. Trenutna implementacija ne postavlja tačke u regiji gde se izabrana struktura preklapa sa metom. Kao rezultat toga može se dodati i gornji cilj (eng., *objectives type-upper*) za određenu strukturu da bi se kontrolisala maksimalna doza na mestu preklapanja. Takođe postoje po dve opcije za prioritete za sve ciljeve i strukture. Jedna koja se generiše automatski bazirana na modelu i druga koja može da se generiše manuelno, tako što će se poništiti automatski izbor. Nije preporučljiva istovremena upotreba obe opcije u okviru istog modela. Drugi tip cilja je cilj srednje doze (eng., *objectives type-mean*) i njegov zadatak je da postigne određenu srednju, apsolutnu ili relativnu dozu. Postoje dve opcije za određivanje srednje vrednosti doze, a to su: manuelno određivanje srednje doze i srednja doza generisana iz modela, što se odnosi na srednju dozu procenjenog odstupanja za datu strukturu. Ovde se takođe može prioritet odrediti manuelno ili ga model generiše automatski. Treći tip cilja je gornji cilj (eng., *objectives type-upper, fixed dose*) i može se koristiti za postavljane cilja optimizacije u vezi sa fiksnom dozom i fiksnom zapreminom. Ovaj cilj bi se mogao postaviti kao cilj maksimalne doze za sve strukture u modelu. Četvrti tip cilja je druga varijacija gornjeg cilja (eng., *objectives type-upper, fixed vol.*). Razlika kod ovih ciljeva je u tome što će model generisati zapreminu na osnovu vrednosti procenjenog DVH-a pri datoj dozi. Drugim rečima ova generisana zapremina će biti dostižna vrednost izvedena iz modela za određenog pacijenta. Ovaj tip cilja se najviše koristi ukoliko kliničke smernice sugerišu da je zapremina strukture koja prima određenu dozu manja od određenog procenta. Peti tip cilja je takođe jedna od varijacija gornjeg cilja gde će model generisati dozu za određeni procenat zapremine na osnovu procenjenog DVH-a. Poslednji tip cilja je eng. *Upper gEUD* koji definiše maksimalnu vrednost ekvivalentne uniformne dozu koju struktura može da primi. Isti ciljevi se mogu dodati i za ciljne zapremine. Takođe je potrebno postaviti uslov za normalno tkivo NTO. U radu je podešeno automatski. Sposobnost ovih ciljeva je da postignu klinički prihvatljive planove lečenja, dok se ne postigne prihvatljiv skup planova validacije. U ovom radu je zadat *upper* tip cilja za PTV i organe od rizika, ostali ciljevi su automatski generisani iz modela. Ovaj cilj je imao zadatak za PTV da postavi ograničenje za maksimalnu i prepisanu dozu tokom optimizacije, a za organe od rizika da postavi ograničenje za maksimalnu dozu.

### 3.7. Potvrđivanje - validacija modela

Nakon adekvatne procene modela sledi potvrda da je model koji smo obučili dobrog kvaliteta i da se može uraditi validacija modela na novim pacijentima.

Ovaj proces obuhvata nekoliko koraka, a to su:

1. obezbediti određen broj pacijenta za validaciju
2. uporediti klinički i procenjeni DVH
3. napraviti plan validacije koristeći procenjene DVH-e, proveriti ciljeve optimizacije
4. uporediti potvrđene i procenjene DVH
5. uporediti plan validacije sa kliničkim planom, proceniti doznu distribuciju i DVH validacionog plana za kliničku upotrebu (u diskusiji detaljnije opisano)

Da bismo potvrdili uspešnost modela neophodno je pronaći u registru pacijenata nekoliko novih planova pacijenata koji nisu ušli u proces obuke modela. U ovom koraku od važnosti je pronaći planove koji su reprezentativni i koji pripadaju određenom opsegu geometrije pacijenta, geometrije plana i dozne preskripcije za koje će se model klinički koristiti. Pored toga, kvalitet plana pacijenta za validaciju takođe treba da se procenjuje na sličan način kao i pacijenti za obuku modela kako bi se osigurao visok kvalitet planova. To uključuje adekvatnu pokrivenost PTV-om i očuvanje organa od rizika. Ako je moguće poželjno je izabrati pacijente sa istim kriterijumima konturisanja i kliničkim ciljevima koji su se već koristili za obuku i procenu modela. Nakon što je gotova priprema određenog broja pacijenata, u radu je broj planova za validaciju je 29, nastavlja se ista opšta procedura za svakog novog pacijenta. Po otvaranju plana pacijenta u konfiguracionom radnom prostoru potrebno je najpre uporediti klinički DVH sa procenjenim opsegom DVH, napraviti kopiju svog kliničkog plana i generisati DVH procene. U ovom radu, u svrhu obuke kopija plana je nazvana *test fizika*. Kako bi se uverili da su svi parametri adekvatno podešeni potrebno je pregledati datoteku sa informacijama o planu. To uključuje doznu preskripciju, energiju, podatke o načinu sprovođenja tretmana (u ovom slučaju Varian TrueBeam/6MV ili 10MV) i druge neophodne parametre. Aktuelni model još uvek nije objavljen za kliničku praksu. Nakon procene sledi upoređivanje kliničkog i procenjenog DVH. U ovom koraku potvrđuje se da li klinički DVH ulazi u opseg procenjenog DVH, takođe se može očekivati kod nekih DVH da budu iznad ili ispod granica opsega. U svakom slučaju proces validacije ima za cilj da osigura da sveukupni model Rapid Plana tačno proceni dostupan ili dostižan DVH za datu strukturu za većinu pacijenata.

Drugi korak je optimizacija novog plana koristeći procenjeni DVH kao i ciljeve modela generisane iz obučnog modela. Ako izaberemo režim automatske optimizacije i automatske srednje doze plan će biti izračunat u eksternom planiranju. Tokom procesa optimizacije može se ispratiti progres optimizacije koristeći DVH dijagrame kao i izodozne linije prikazane u konfiguracionom radnom prostoru. Nakon što je plan validacije optimizovan vrši se procena da li optimizovani DVH spada u opseg procenjenog DVH-a. Postoji nekoliko situacija koje je neophodno razmotriti tokom ovog koraka. Ako se optimizovani DVH jednostavno nalazi na donjem rubu opsega granica procenjenog DVH, a PTV je dobro pokriven ili ako optimizovani DVH baš i ne ulazi u granice DVH procene, a pritom PTV nije dobro pokriven za sve pacijente validacije, moglo bi ukazati na to da model ne procenjuje potreban DVH. Sa druge strane, za istu situaciju postoji mogućnost popravke ciljeva optimizacije kako bi se pronašao optimalan balans između pokrivenosti PTV i zaštite organa od rizika pre nego što se nastavi proces validacije. Nakon toga potrebno je uporediti klinički plan i plan validacije u radnom prostoru za evaluaciju plana koristeći izodozne linije i DVH. Takođe i kako bi se uverili da nema vrućih tačaka izvan

PTV-a u zdravom tkivu i da li plan ispunjava kliničke kriterijume. Verifikacija finalnog modela se može sprovesti analiziranjem DVH dijagrama.

Ponekad nije moguće ispuniti kliničke ciljeve na primer zbog geometrije pacijenta i u ovom slučaju važno je da plan validacije zaštiti organe od rizika što je više moguće uz što bolju pokrivenost PTV-a. Proces validacije se ponavlja za svakog pacijenta ponaosob.

Nakon što se potvrdi da Rapid Plan model produkuje visokokvalitetne klinički prihvatljive planove, u konfiguracionom radnom prostoru može se objaviti taj isti model za kliničku upotrebu.

## 4. Rezultati

Nakon izvršene optimizacije i validacije modela urađena je analiza dobijenih rezultata uz pomoć sistema za planiranje Instituta za onkologiju Vojvodine. Ukupan broj planova koji su učestvovali u kreiranju modela je 89 (Tabela 1.). Ukupan broj organa od rizika ili stuktura je sedam i to su redom: analni kanal, bešika, creva, snop spinalnih nerava, glava butne kosti i rektum. Strukture koje su u planovima pokazale značajna odstupanja u geometrijskom i dozimetrijskom smislu nisu ušli u proces kreiranja modela. Ukupan broj planova pomoću kojih je izvršena validacija je 29. Ovi planovi su dodatno izabrani iz kliničke baze, dodati u model i nisu bili uključeni u izgradnju modela. Svaki KBP plan je optimizovan samo jednom bez dodatnog angažovanja medicinskog fizičara i taj proces je trajao približno 25 minuta. Analiza finalnog modela je izvršena upoređivanjem optimizovanog plana modela sa kliničkim planom. Rezultati i kriterijumi koji su bili od važnosti za svaku strukturu biće dati redom kasnije u tekstu. Preskripcija doze i dozna ograničenja primenjena su u skladu sa Nacionalnim radioterapijskim protokolima za lečenje malignoma. [6]

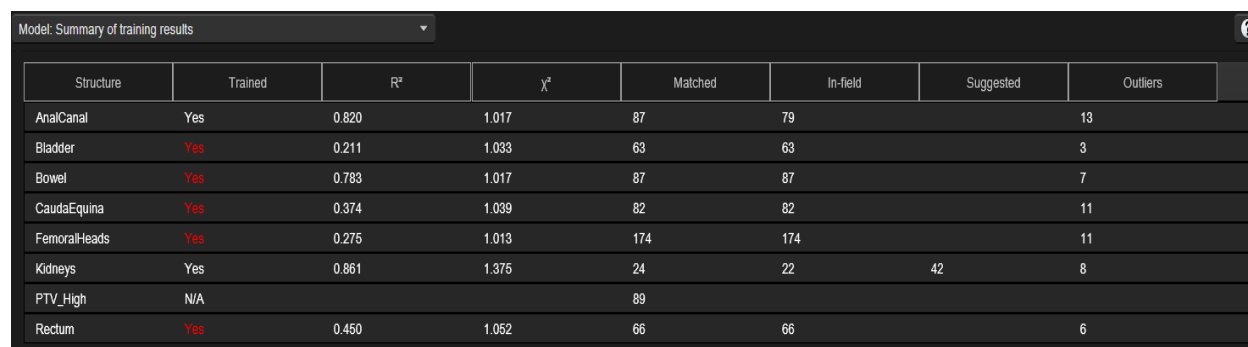
Ukupan broj meta	1
Ukupan broj organa od rizika	7
Ukupan broj kliničkih planova pacijenata	89
Ukupan broj planova za validaciju	29

Tabela 1. Sumiranje modela

Analizirane OAR strukture modela	Broj struktura u modelu	Broj struktura optimizovanog modela
1. Analni kanal	88	116
2. Bešika	63	92
3. Creva	87	116
4. Snop spinalnih nerava	81	90
5. Glava butne kosti	174	232
6. Bubrezi	24	28
7. Rektum	66	95

Tabela 2. Organi od rizika koji su analizirani tokom izgradnje modela i tokom optimizacije

U Tabeli 3. prikazan je rezultat obučavanja modela po strukturama. Na osnovu toga možemo zaključiti da su uspešno procesuirane sve strukture koje su u modelu. Koeficijent determinacije pokazuje odličan rezultat za analni kanal, creva i bubrege, ostale strukture sa nižim koeficijentom determinacije bi trebalo u daljem istraživanju još razmotriti i uneti odgovarajuće izmene opisane i predložene u metodologiji rada. Takođe se može videti koliko struktura je ušlo u proces obučavanja modela kao, vrednost chi square ( $\chi$ ) i koliki je broj planova ima izvesna odstupanja.



Structure	Trained	R <sup>2</sup>	χ <sup>2</sup>	Matched	In-field	Suggested	Outliers
AnalCanal	Yes	0.820	1.017	87	79		13
Bladder	Yes	0.211	1.033	63	63		3
Bowel	Yes	0.783	1.017	87	87		7
CaudaEquina	Yes	0.374	1.039	82	82		11
FemoralHeads	Yes	0.275	1.013	174	174		11
Kidneys	Yes	0.861	1.375	24	22	42	8
PTV_High	N/A			89			
Rectum	Yes	0.450	1.052	66	66		6

Tabela 3. Opšte karakteristike obučenog modela po strukturama

#### 4.1. PTV45

Planirana ciljna zapremina (eng., *Planning target volume* - **PTV**) je definisana za ginekološke pacijente oko ciljne zapremine (CTV) koja je označena od strane kliničkog radijacionog onkologa. Tretman prepisane doze od 45 Gy u 25 frakcija je isporučen u vrlo dinamičkom režimu VMAT-a, energije snopa 6 MV ili 10 MV, u dva ili tri luka. Dozno ograničenje prema nacionalnom protokolu za pokrivenost PTV-a od 45 Gy i u skladu sa ICRU83

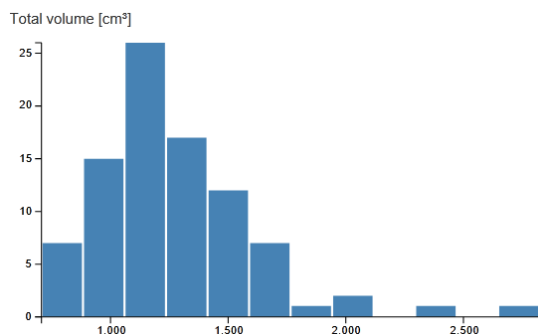
je da 95% zapremine PTV mora da primi najmanje 95% prepisane doze, a da pritom sve ostale strukture ne prime više nego što je definisana gornja granica tolerancije na dozu za svaku pojedinačnu strukturu.[5] Analizom kreiranog modela Varian operativnog sistema dobijeni su podaci o stepenu pokrivenosti ciljnog volumena koji se odnose na procenat PTV-a koji prima 95%, 100%, 105% i 110% prepisane doze kao i na minimalnu i maksimalnu dozu koju primi 98%, 95%, 50%, 2% ciljne zapremine. Kriterijum za CTV je bio  $D98% > 98%$  što je u radu i postignuto. Zapreminske i dozne karakteristike PTV-a predstavljene su u tabelama 4. i 5., a grafički na graficima 1. i 2.

Zapremina PTV-a	Minimalna	Maksimalna	Srednja	St. Devijacija
Ukupna zapremina [cm <sup>3</sup> ]	706.48	2824.18	1266.08	340.44

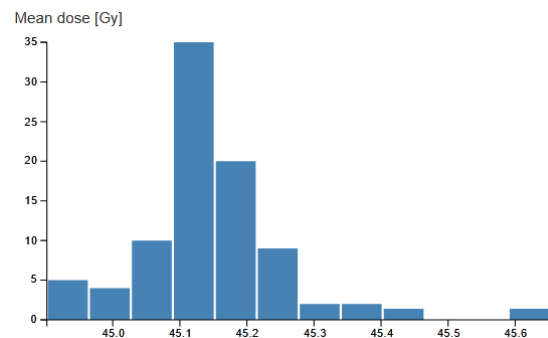
Tabela 4. Geometrijske informacije o zapremini PTV-a. Statistika je izračunata na osnovu originalnog skupa podataka unetih u DVH model procene

Karakteristike PTV-a	Minimalna	Maksimalna	Srednja	St. Devijacija
Srednja doza [Gy]	44.90	45.65	45.14	0.11
Srednja doza [%]	99.78	101.45	100.32	0.24
Sigma indeks	0.53	1.20	0.75	0.11

Tabela 5. Dozimetrijske informacije prikazuju srednju dozu koja prima ciljna struktura kao i homogenost doze izražena preko sigma indeksa. Ukoliko je homogenost doze u meti niža od doze u većini meta sistem će prepoznati i navesti potencijalne kriterijume.



Grafik 1. Ukupna raspodela zapremine PTV-a u uzorku unetih planova u model izražena u cm<sup>3</sup>



Grafik 2. Srednja doza za PTV prikazana u grejima

Indeks homogenosti (eng., *homogeneity index* - HI), indeks konformalnosti (eng., *conformity index* - CI) i indeks uniformnosti (eng., *uniformity index* - UI) važni su alati za procenu kvaliteta plana pacijenta.[7] U ovom radu uzeti su kao kriterijumi kvaliteta i predstavljeni su tabelarno (Tabela 6.).

1. Indeks homogenosti se može predstaviti kao odnos doza bliskih maksimalnim i minimalnim sa težnjom ka boljoj uniformnosti doze u ciljnoj zapremini. Vrednost ovog indeksa u praksi je uvek veća 1, dok je u slučaju idealnog plana jednaka 1, tj. što je manja vrednost HI to je veća homogenost. Indeks homogenosti - HI se izračunava po sledećoj formuli 1. i predstavlja koliko je ravnomerno raspoređena doza unutar PTV-a [8]:

$$HI = \left( \frac{D_2 - D_{98}}{D_p} \right) \times 100, \quad 1.$$

gde je  $D_2 = PTV_2$ ,  $D_{98} = PTV_{98}$  i  $D_p = PTV_{50}$ .

2. Indeks konformalnosti određuje koliko je jedan radioterapijski plan uporediv sa idealnim odnosno određuje stepen poklapanja regije visokih doza sa ciljnim volumenom, obično predstavljenim kao PTV. Predstavlja odnos zapremine PTV-a koja prima bar 95% prepisane doze, izodoze i zapremine PTV-a. Vrednost ovog indeksa bliža jedinici indikuje bolju konformalnost radioterapijskog plana.[9] Indeks konformalnosti- CI se izračunava po sledećoj formuli 2. [10]:

$$CI = \frac{V_{95}}{V_{PTV}} \quad 2.$$

3. Indeks uniformnosti predstavlja kvantitativnu meru pokrivenosti ciljne zapremine i predstavlja odnos maksimalnih doza na 2% i 95% ciljne zapremine. Vrednosti bliže jedinici ukazuju na bolju uniformnost, dok veće vrednosti ukazuju na povećanje heterogenosti PTV-a. Indeks uniformnosti – UI se izračunava po sledećoj formuli 4. [11]:

$$UI = \frac{D_{min}}{D_{max}}; \quad 3.$$

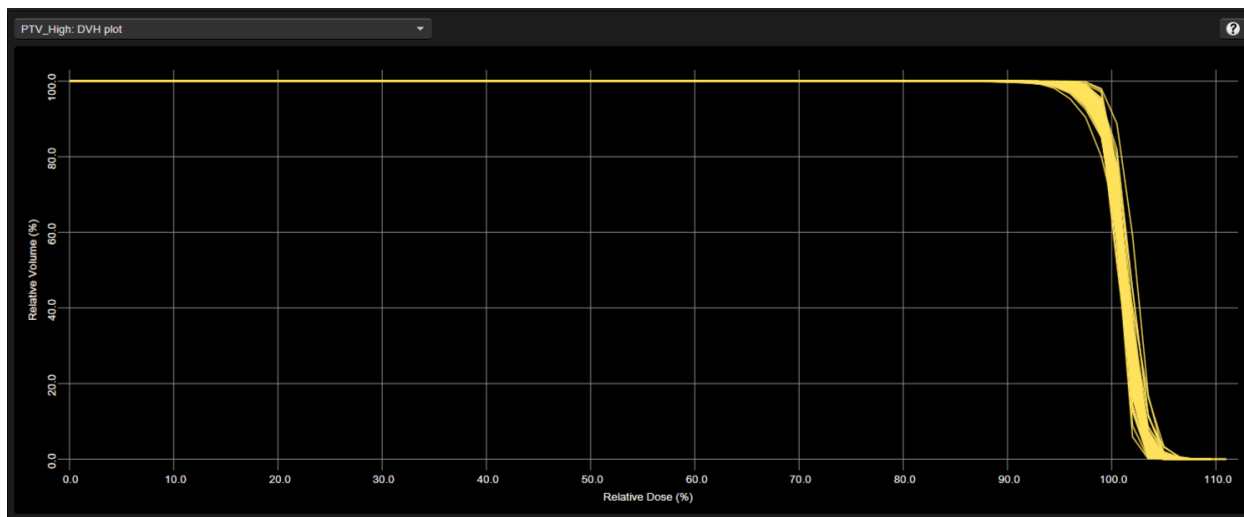
$$UI = \frac{D_2}{D_{95}} \quad 4.$$

Vrednosti ovih indeksa dobijenih u radu prikazani su sa jednom standardnom devijacijom i dati su u Tabeli 6.



Indeksi kvaliteta	Klinički plan	KBP plan
HI	6.02±1.08	6.13±0.52
CI	0.98±0.01	0.98±0.002
UI	0.929±0.012	0.926±0.006

Tabela 6. Brojne vrednosti indeksa kvaliteta planova pacijenata prikazane sa standardnom devijacijom za PTV45



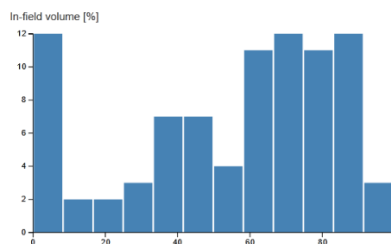
Slika 3. DVH dijagram konačnog modela za PTV. Dobljene vrednosti su prihvatljive za kliničke uslove i protokole.

#### 4.2. Analni kanal (Anal Canal)

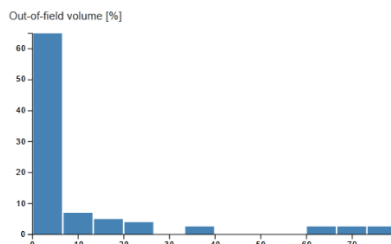
Prvi od organa od rizika koji je razmatran i analiziran je analni kanal, u modelu označen kao *eng. Anal Canal*. U toku obučavanja, kao i tokom validacije modela učestvovalo je 79 struktura. U tom procesu obrađene su samo one strukture koje ulaze u polje PTV-a. Kriterijum za analni kanal je  $V_{40Gy} < 40\%$ . Opšte geometrijske i dozimetrijske karakteristike kao i rezultati analize date su u tabelama 7. i 8., a grafički predstavljeni na graficima od 3.-7.

Feature	Min	Max	Mean	Std
Total volume [cm <sup>3</sup> ]	2.01	49.51	15.78	6.67
In-field volume [cm <sup>3</sup> ]	0.00	22.52	8.46	5.46
In-field volume [%]	0.00	99.72	54.47	29.53
Out-of-field volume [cm <sup>3</sup> ]	0.00	13.20	1.17	2.79
Out-of-field volume [%]	0.00	79.86	6.89	15.92
Overlap volume with the union of targets [cm <sup>3</sup> ]	0.00	12.31	1.06	1.78
Overlap volume with the union of targets [%]	0.00	34.61	6.45	8.65

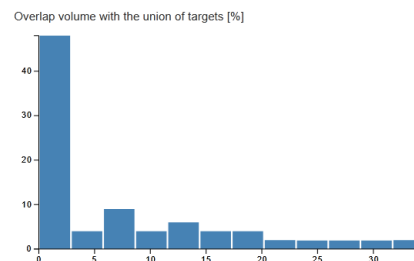
Tabela 7. Geometrijske informacije o zapremini analnog kanala. Statistika je izračunata na osnovu originalnog skupa podataka unetih u DVH procenu model



Grafik 3. Raspodela zapremine analnog kanala koja se nalazi u polju mete



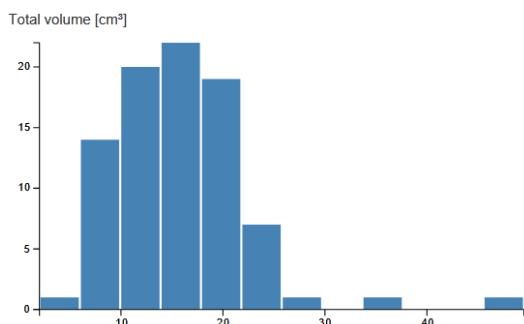
Grafik 4. Raspodela zapremine analnog kanala koja se nalazi van polja mete



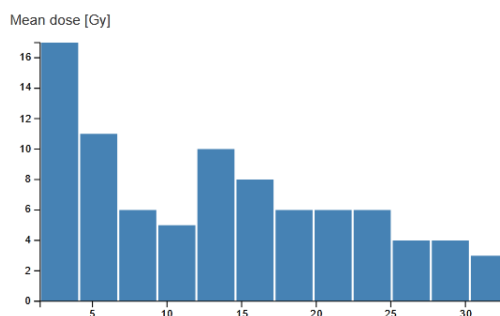
Grafik 5. Raspodela zapremine an. kanala koja se preklapa sa PTV-em

Karakteristike	Minimalna	Maksimalna	Srednja	St. Devijacija
Srednja doza [Gy]	1.49	32.95	13.67	8.96
Srednja doza [%]	3.32	73.15	30.37	19.91

Tabela 8. Dozimetrijske karakteristike prikazuju srednju dozu koja prima struktura - analni kanal

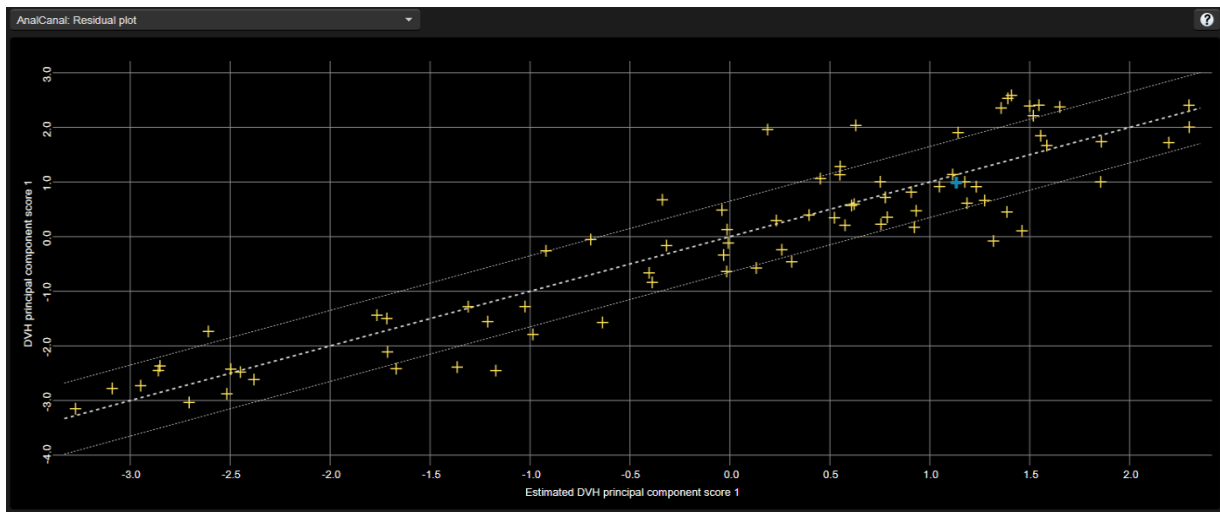


Grafik 6. Raspodela zapremine analnog kanala u uzorku unetih planova u model data u cm<sup>3</sup>

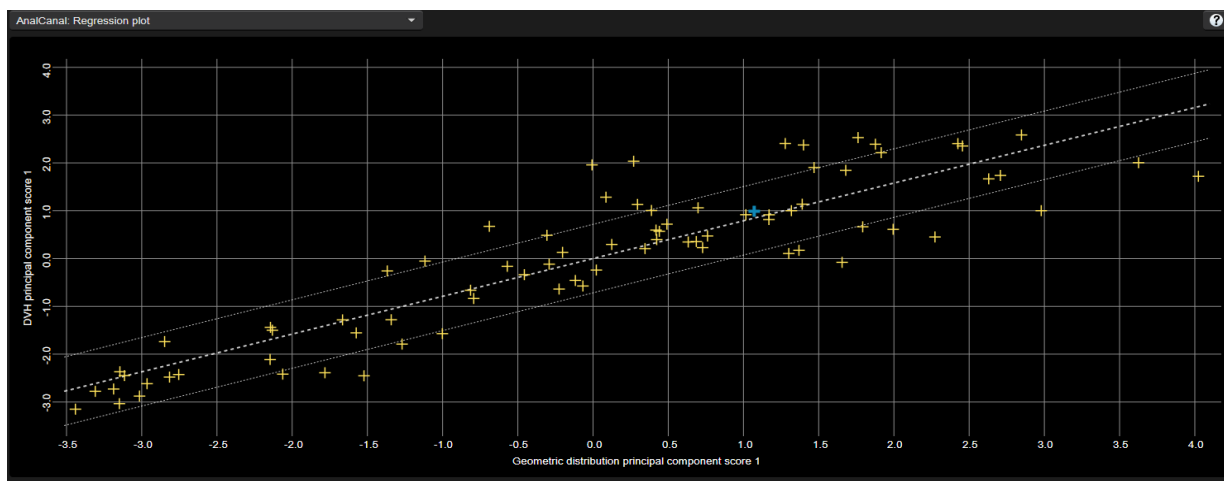


Grafik 7. Srednja doza koju primi an. kanal prikazana u grejima

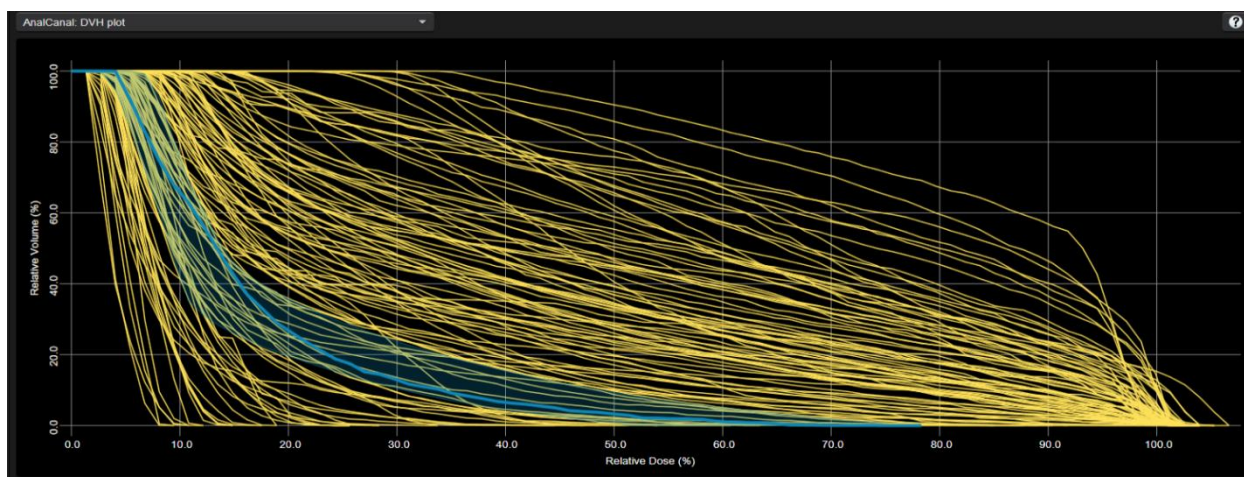
Strukture ovog tipa koje su u planovima pacijenata predstavljale potencijalna geometrijska (Slika 4.) i/ili dozimetrijska odstupanja (Slika 5.) uklonjene su iz modela. Obuka modela je prošla uspešno. Koeficijent determinacije iznosi 0.79 od 1., parametar Chi square=1.06, MSE=0.12, Wilcoxon sign rank test pokazuje značajnu razliku kod poređenja kliničkih sa KBP planovima.



Slika 4. Rezidualni dijagram kao pokazatelj dozimetrijskih odstupanja za analni kanal



Slika 5. Regresioni dijagram kao pokazatelj geometrijskih odstupanja za analni kanal



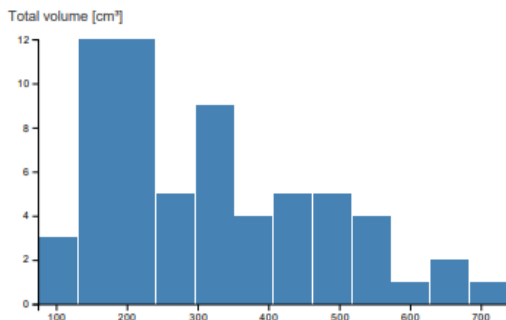
Slika 6. DVH dijagram konačnog modela za an. kanal. Dobijene vrednosti su prihvatljive za kliničke uslove i protokole.

### 4.3. Bešika (Bladder)

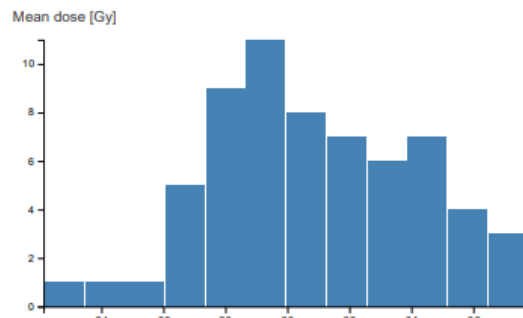
Sledeći od organa od rizika koji je razmatran i analiziran je bešika, u modelu označen kao *eng. Bladder*. U toku obučavanja modela učestvovalo je 63 strukture, kao i u toku validacije. U tom procesu obrađene su samo one strukture koje ulaze u polje PTV-a. Po preporuci nacionalnih radioterapijskih protokola kriterijumi za bešiku su  $D_{max} < 105\%$ ,  $V_{45\text{ Gy}} < 35\%$ ,  $V_{40} < 60\%$ ,  $V_{30\text{ Gy}} < 80\%$ . U radu je najčešće koršćen  $V_{45}$  i u idealnom slučaju da je manji od 35%. Od strane protokola prihvatljivi kriterijumi su i  $V_{50\text{ Gy}} < 35\%$  i  $V_{45\text{ Gy}} < 70\%$ . Opšte geometrijske i dozimetrijske karakteristike i rezultati analize date su u tabelama 9. i 10., a grafički predstavljene na graficima od 8. -11.

Feature	Min	Max	Mean	Std
Total volume [cm <sup>3</sup> ]	74.47	737.85	315.83	154.50
In-field volume [cm <sup>3</sup> ]	54.76	582.87	235.40	131.07
In-field volume [%]	48.62	94.09	72.72	9.74
Out-of-field volume [cm <sup>3</sup> ]	0.00	0.00	0.00	0.00
Out-of-field volume [%]	0.00	0.00	0.00	0.00
Overlap volume with the union of targets [cm <sup>3</sup> ]	19.71	179.34	80.40	38.87
Overlap volume with the union of targets [%]	5.91	51.38	27.26	9.71

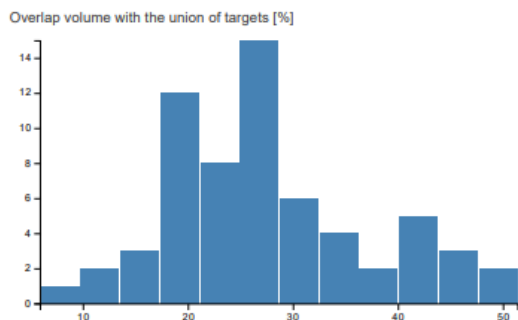
Tabela 9. Geometrijske informacije o zapremini bešike. Statistika je izračunata na osnovu originalnog skupa podataka unetih u DVH procenu model



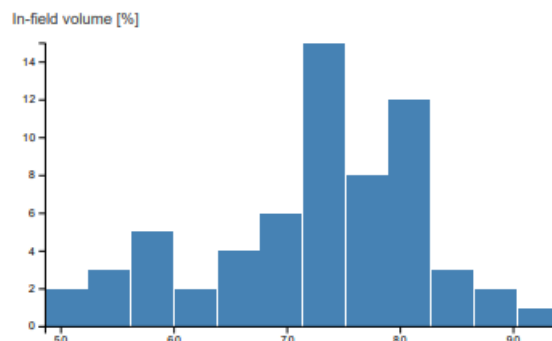
Grafik 8. Raspodela zapremine bešike u uzorku unetih planova u model data u cm<sup>3</sup>



Grafik 9. Srednja doza koju primi bešika prikazana u grejima



Grafik 10. Raspodela zapremine bešike koja se preklapa sa PTV-em data u procentima

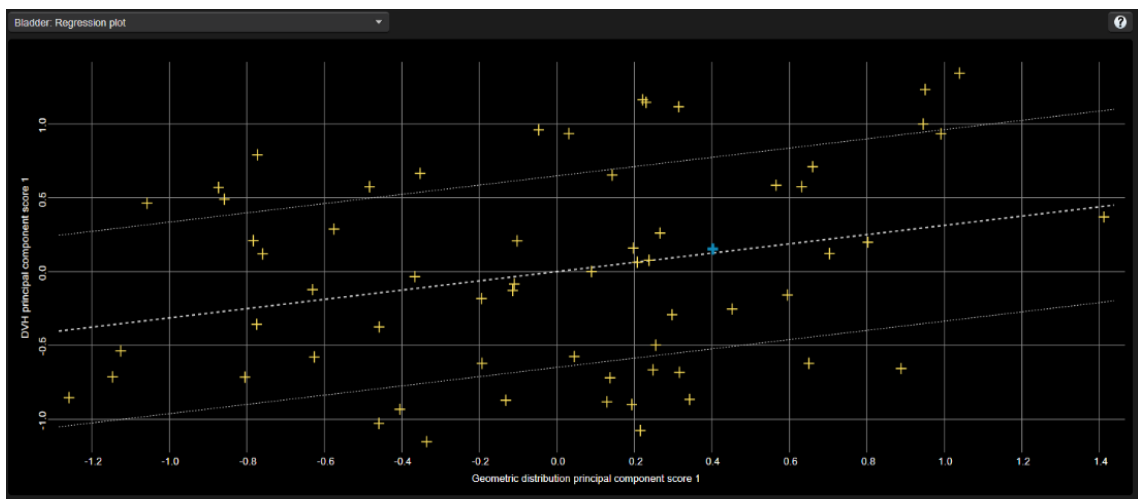


Grafik 11. Raspodela zapremine bešike koja se nalazi u polju mete data u procentima

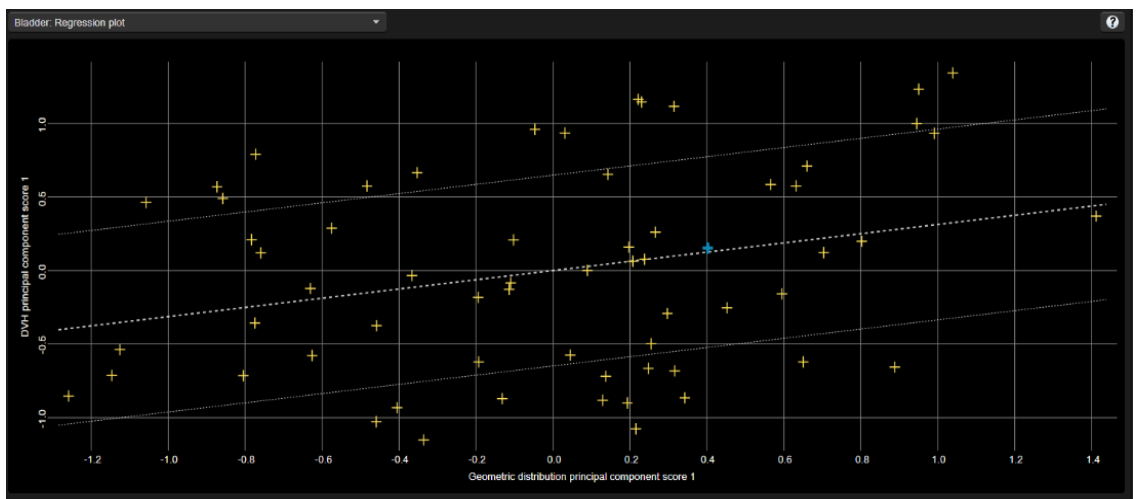
Karakteristike	Minimalna	Maksimalna	Srednja	St. Devijacija
Srednja doza [Gy]	22.13	37.75	30.86	3.29
Srednja doza [%]	49.18	83.88	68.57	7.31

Tabela 10. Dozimetrijske karakteristike prikazuju srednju dozu koja prima struktura - bešika

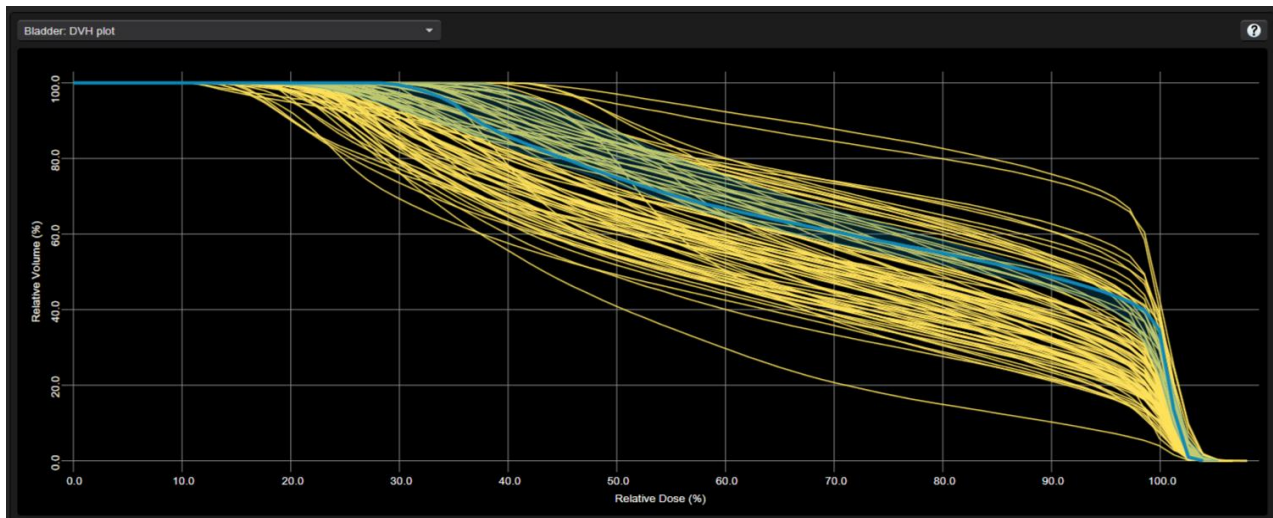
Strukture ovog tipa koje su u planovima pacijenata predstavljale potencijalna geometrijska i/ili dozimetrijska odstupanja uklonjene su iz modela. (Slike 7. i 8.) Obuka modela je prošla uspešno. Koeficijent determinacije iznosi 0.21 od 1., parametar Chi square=1.03, MSE=0.22, Wilcoxon sign rank test pokazuje značajnu razliku kod poređenja kliničkih sa KBP planovima.



Slika 7. Rezidualni dijagram kao pokazatelj dozimetrijskih odstupanja za bešiku



Slika 8. Regresioni dijagram kao pokazatelj geometrijskih odstupanja za bešiku



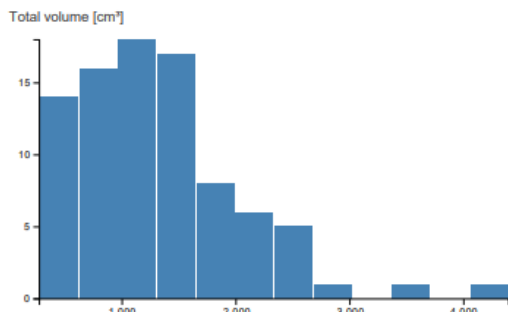
Slika 9. DVH dijagram konačnog modela za bešiku. Dobijene vrednosti su prihvatljive za kliničke uslove i protokole.

#### 4.4. Creva (*Bowel*)

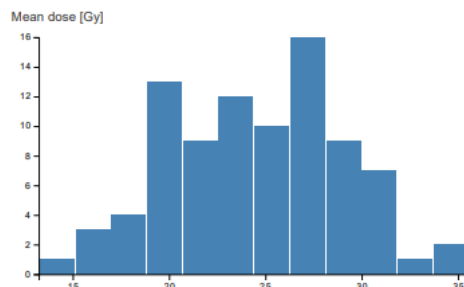
Sledeći od organa od rizika koji je razmatran i analiziran su creva, u modelu označen kao *eng. Bowel* ili *Bowels bag*. U toku obučavanja, kao i tokom validacije modela učestvovalo je 87 struktura. U tom procesu obrađene su samo one strukture koje ulaze u polje PTV-a. Po preporuci nacionalnih radioterapijskih protokola kriterijumi za creva su  $D_{max} < 105\%$ ,  $V_{40Gy} < 30\%$ , prihvatljivo je i  $V_{45Gy} < 30\%$  i  $V_{40Gy} < 70\%$ . Opšte geometrijske i dozimetrijske karakteristike i rezultati analize date su u tabelama 11. i 12., a grafički prikaz parametara iz tabela dat preko grafika od 11.-12.

Feature	Min	Max	Mean	Std
Total volume [cm <sup>3</sup> ]	273.20	4395.40	1312.05	728.71
In-field volume [cm <sup>3</sup> ]	209.18	4348.68	1198.28	713.71
In-field volume [%]	65.89	98.94	89.49	7.03
Out-of-field volume [cm <sup>3</sup> ]	0.00	0.00	0.00	0.00
Out-of-field volume [%]	0.00	0.00	0.00	0.00
Overlap volume with the union of targets [cm <sup>3</sup> ]	18.08	355.58	103.94	64.17
Overlap volume with the union of targets [%]	1.05	34.11	9.92	7.15

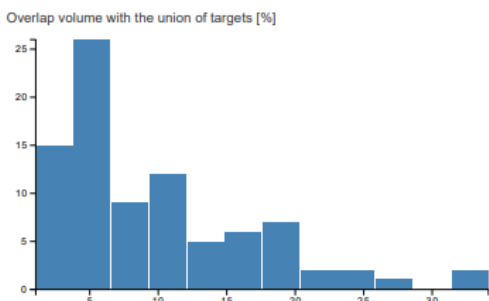
Tabela. 11. Geometrijske informacije o zapremini creva. Statistika je izračunata na osnovu originalnog skupa podataka unetih u DVH procenu model



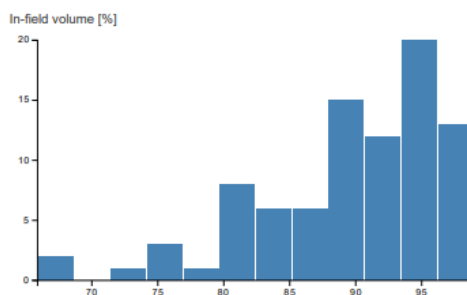
Grafik 12. Raspodela zapremine creva u uzorku unetih planova u model data u cm<sup>3</sup>



Grafik 13. Srednja doza koju prime creva prikazana u grejima



Grafik 14. Raspodela zapremine creva koja se preklapa sa PTV-em data u procentima

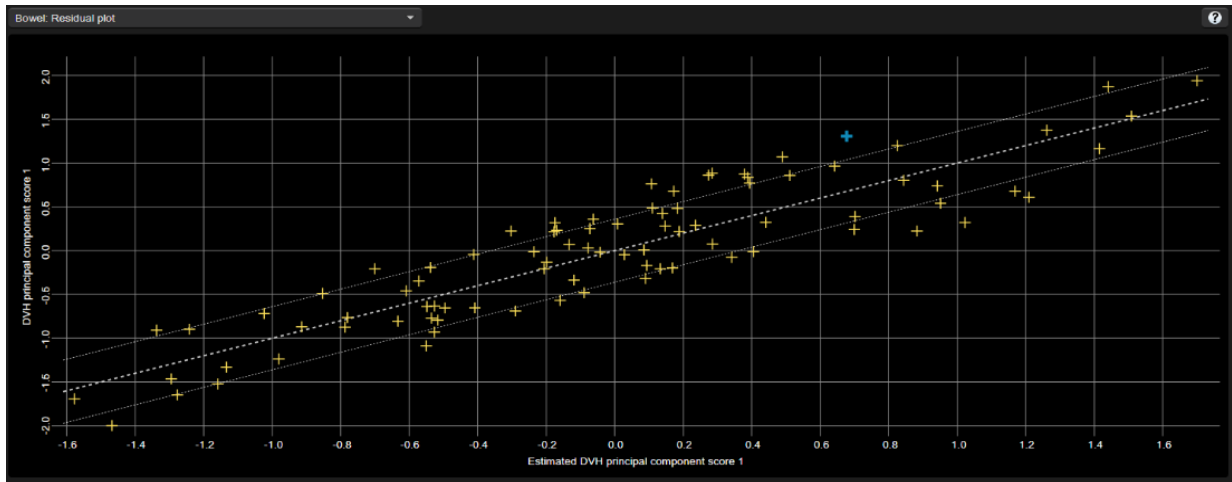


Grafik 15. Raspodela zapremine creva koja se nalazi u polju mete data u procentima

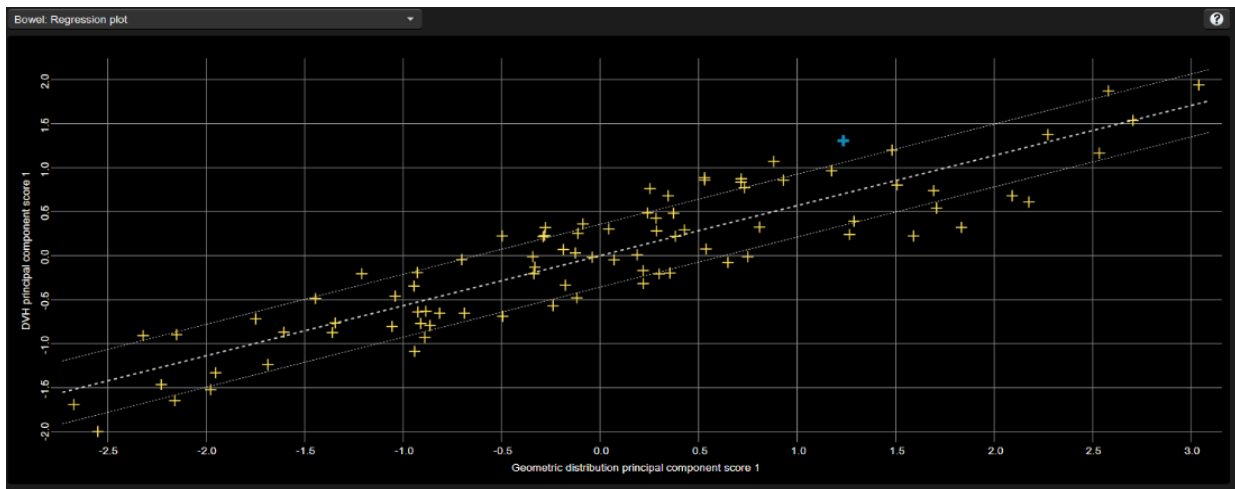
Karakteristike	Minimalna	Maksimalna	Srednja	St. Devijacija
Srednja doza [Gy]	13.24	35.53	24.50	4.51
Srednja doza [%]	29.41	78.95	54.45	10.03

Tabela 12. Dozimetrijske karakteristike prikazuju srednju dozu koja prima struktura – creva

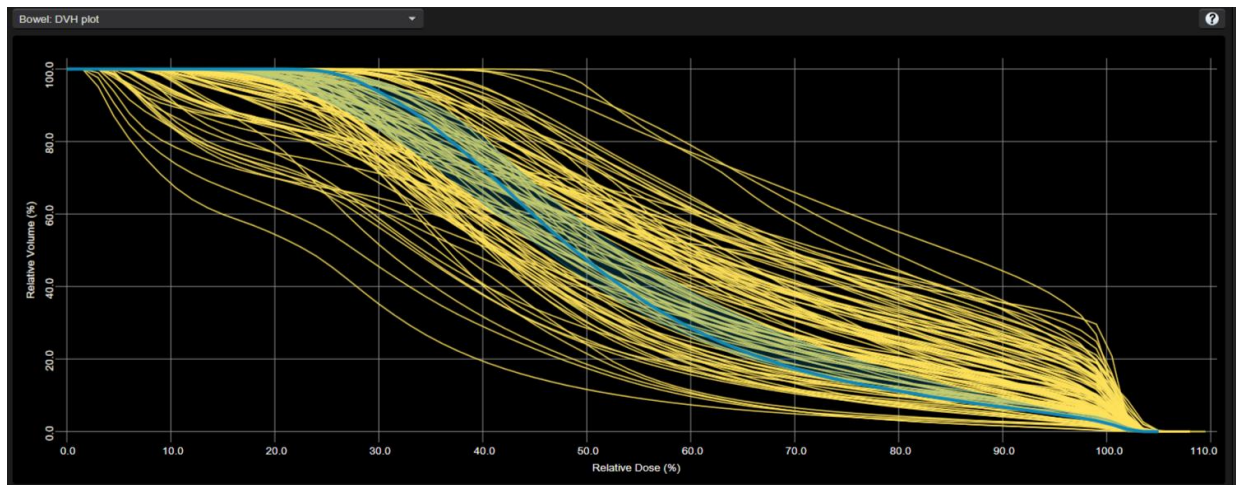
Strukture ovog tipa koje su u planovima pacijenata predstavljale potencijalna geometrijska i/ili dozimetrijska odstupanja uklonjene su iz modela. (Slike 10. i 11.) Obuka modela je prošla uspešno. Koeficijent determinacije za creva iznosi 0.78 od 1., parametar Chi square=1.02, MSE=0.31, Wilcoxon sign rank test pokazuje značajnu razliku kod poređenja kliničkih sa KBP planovima.



Slika 10. Rezidualni dijagram kao pokazatelj dozimetrijskih odstupanja za creva



Slika 11. Regresioni dijagram kao pokazatelj geometrijskih odstupanja za creva



Slika 12. DVH dijagram konačnog modela za creva. Dobijene vrednosti su prihvatljive za kliničke uslove i protokole.

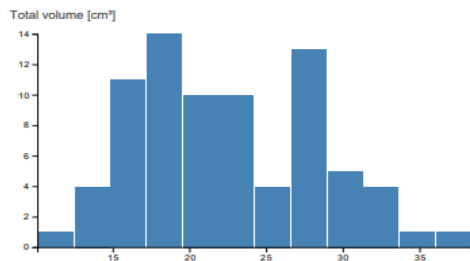


#### 4.5. Snop spinalnih nerava (Cauda Equina)

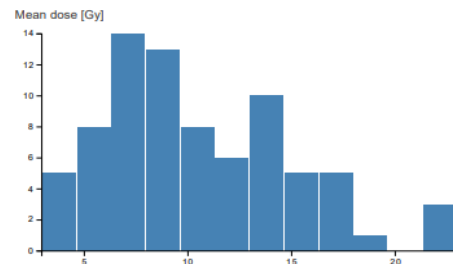
Sledeći od organa od rizika koji je razmatran i analiziran je snop spinalnih nerava, u modelu označen kao *eng. Cauda Equina*. U toku obučavanja, kao i tokom validacije modela učestvovala je 81 struktura. U tom procesu obrađene su samo one strukture koje ulaze u polje PTV-a. Opšte geometrijske i dozimetrijske karakteristike i rezultati analize date su u tabelama 13. i 14., a grafički prikaz tabelarnih vrednosti na graficima.

Feature	Min	Max	Mean	Std
Total volume [ $cm^3$ ]	10.09	38.35	22.51	5.91
In-field volume [ $cm^3$ ]	4.84	35.63	16.34	6.26
In-field volume [%]	32.71	100.00	71.50	15.29
Out-of-field volume [ $cm^3$ ]	0.00	10.55	1.81	2.10
Out-Of-field volume [%]	0.00	40.18	8.47	9.77
Overlap volume [ $cm^3$ ]	0.00	0.00	0.00	0.00
Overlap volume [%]	0.00	0.00	0.00	0.00

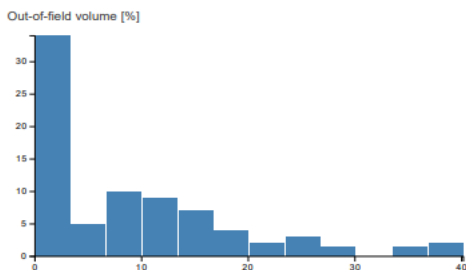
Tabela. 13. Geometrijske informacije o zapremini cauda equina. Statistika je izračunata na osnovu originalnog skupa podataka unetih u DVH procenu model



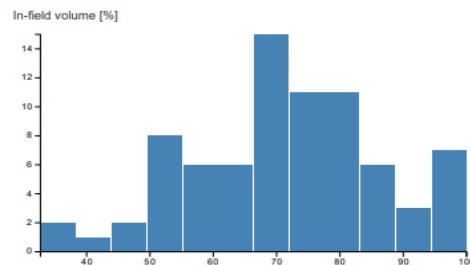
Grafik 16. Raspodela zapremine kaude u uzorku unetih planova u model data u  $cm^3$



Grafik 17. Srednja doza koju primi cauda prikazana u grejima



Grafik 18. Raspodela zapremine kaude koja se preklapa sa PTV-em data u procentima

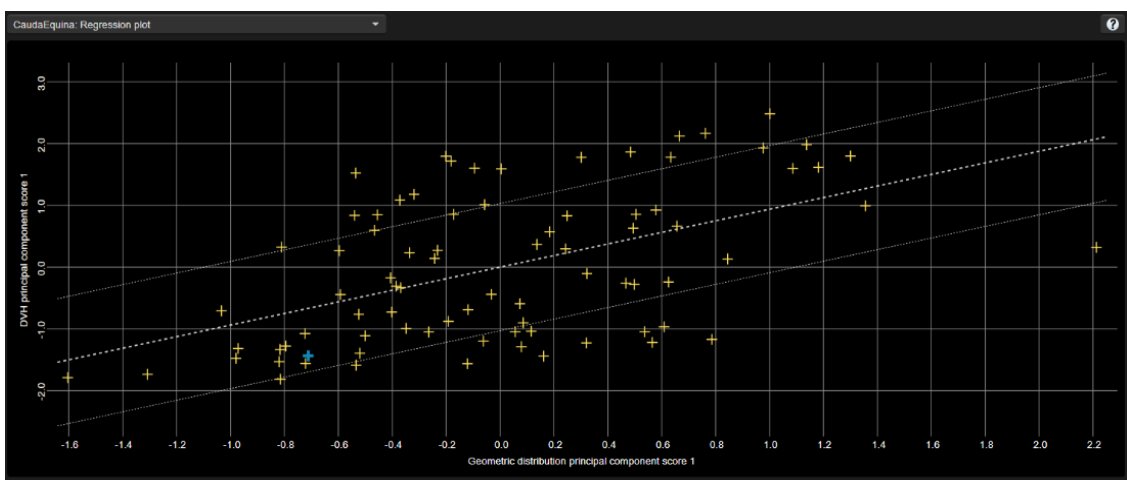


Grafik 19. Raspodela zapremine kaude koja se nalazi u polju mete data u procentima

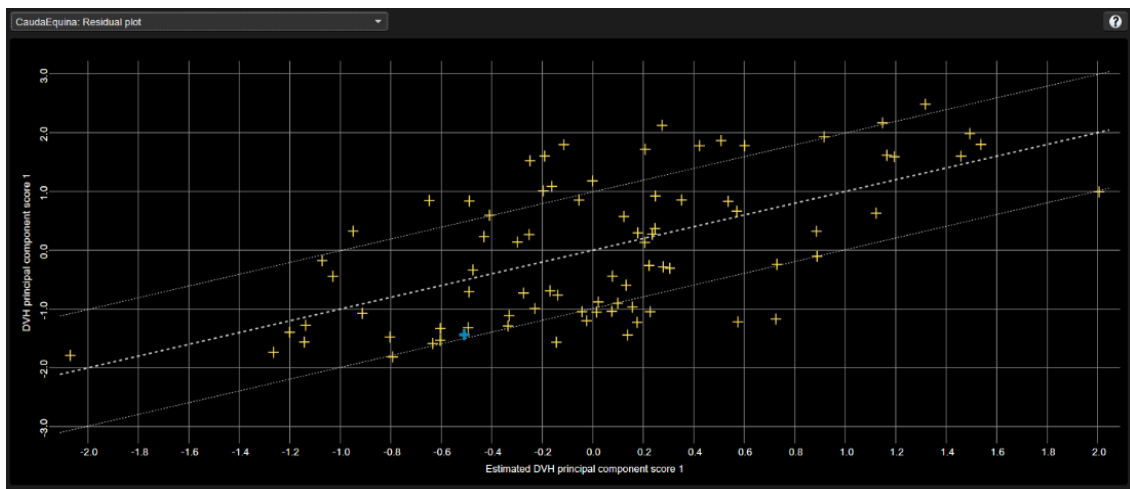
Karakteristike	Minimalna	Maksimalna	Srednja	St. Devijacija
Srednja doza [Gy]	2.95	22.98	10.58	4.58
Srednja doza [%]	6.55	51.06	23.50	10.17

Tabela 14. Dozimetrijske karakteristike prikazuju srednju dozu koja prima struktura – cauda equina

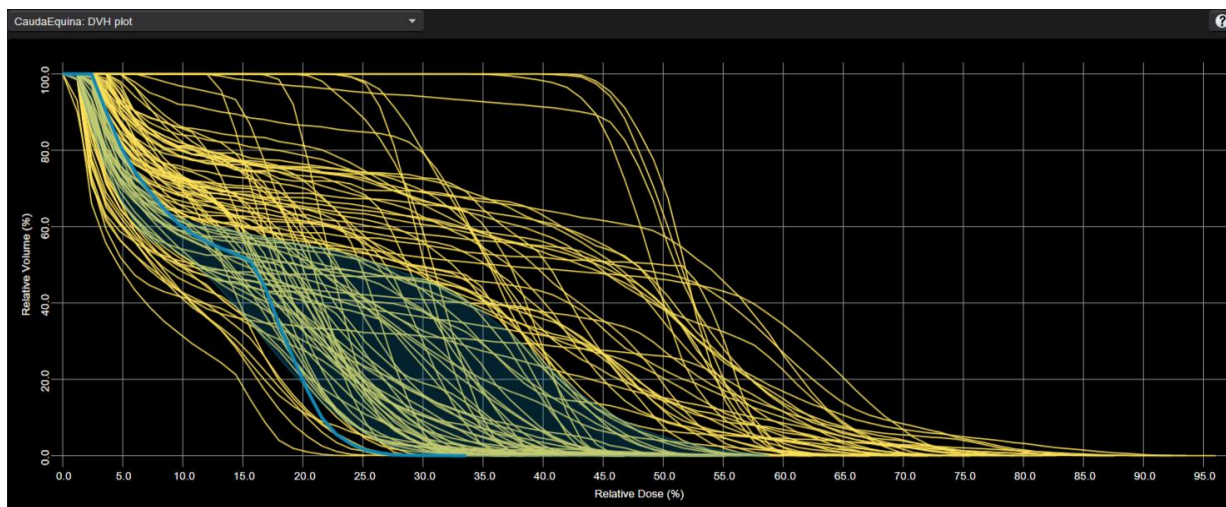
Strukture ovog tipa koje su u planovima pacijenata predstavljale potencijalna geometrijska i/ili dozimetrijska odstupanja uklonjene su iz modela. (Slike 13. i 14.) Obuka modela je prošla uspešno. Koeficijent determinacije za kaudu iznosi 0.28 od 1., parametar Chi square=1.02, MSE=0.14, Wilcoxon sign rank test pokazuje značajnu razliku kod poređenja kliničkih sa KBP planovima.



Slika 13. Regresioni dijagram kao pokazatelj geometrijskih odstupanja za kaudu



Slika 14. Rezidualni dijagram kao pokazatelj dozimetrijskih odstupanja za kaudu



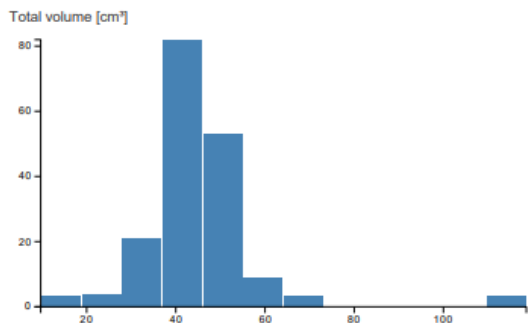
Slika 15. DVH dijagram konačnog modela za kaudu. Dobljene vrednosti su prihvatljive za kliničke uslove i protokole.

#### 4.6. Glava butne kosti (Femoral Head)

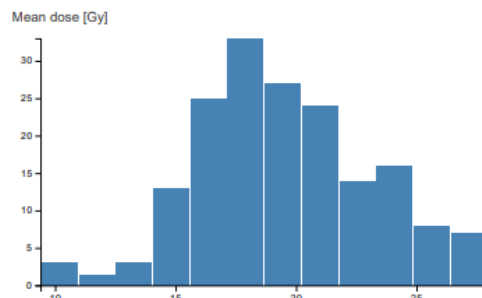
Sledeći od organa od rizika koji je razmatran i analiziran su glave butnih kosti, u modelu označen kao *eng.* Femoral Heads. U toku obučavanja, kao i tokom validacije modela učestvovalo je 174 strukture. U tom procesu obrađene su samo one strukture koje ulaze u polje PTV-a. Po preporuci nacionalnih radioterapijskih protokola kriterijumi za glavu femura su  $D_{max} < 50\text{Gy}$ ,  $V_{44\text{Gy}} < 5\%$ ,  $V_{30} < 20\%$ . Opšte geometrijske i dozimetrijske karakteristike i rezultati analize date su u tabelama 15. i 16., a grafički prikazane na graficima od 20.-24.

Feature	Min	Max	Mean	Std
Total volume [cm <sup>3</sup> ]	9.70	118.60	43.97	10.80
In-field volume [cm <sup>3</sup> ]	9.70	118.60	43.97	10.80
In-field volume [%]	99.45	100.00	99.99	0.06
Out-of-field volume [cm <sup>3</sup> ]	0.00	0.00	0.00	0.00
Out-of-field volume [%]	0.00	0.00	0.00	0.00
Overlap volume with the union of targets [cm <sup>3</sup> ]	0.00	0.20	0.00	0.02
Overlap volume with the union of targets [%]	0.00	0.55	0.01	0.06

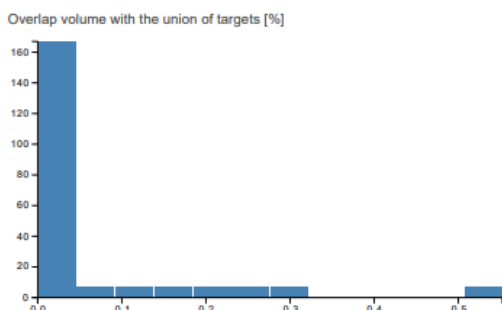
Tabela. 15. Geometrijske informacije o zapremini cauda equina. Statistika je izračunata na osnovu originalnog skupa podataka unetih u DVH procenu model



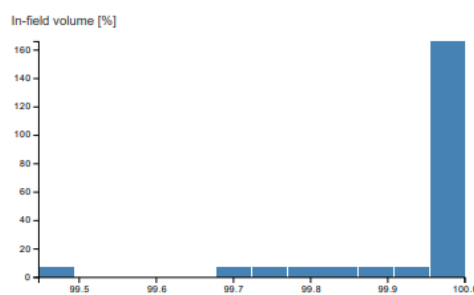
Grafik 20. Raspodela zapremine glave femura u uzorku unetih planova u model data u cm<sup>3</sup>



Grafik 21. Srednja doza koju prime glave femura prikazana u grejima



Grafik 22. Raspodela zapremine glave femura koja se preklapa sa PTV-em data u procentima

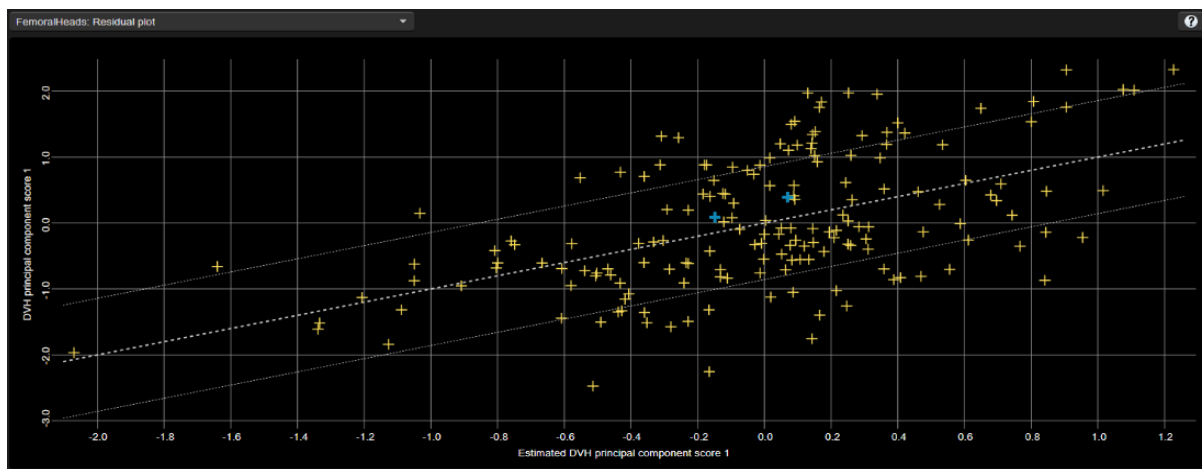


Grafik 23. Raspodela zapremine glave femura koja se nalazi u polju mete data u procentima

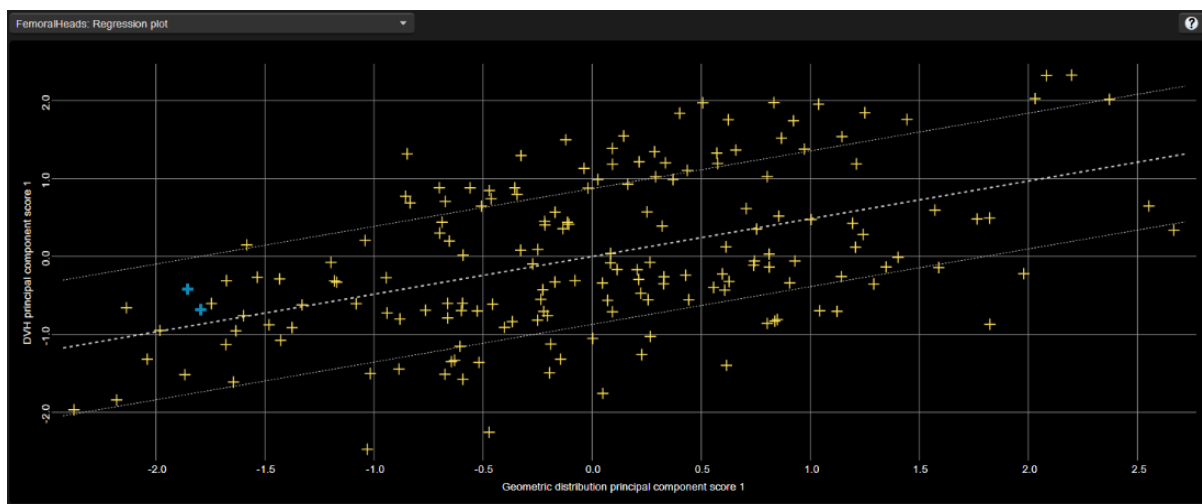
Karakteristike	Minimalna	Maksimalna	Srednja	St. Devijacija
Srednja doza [Gy]	9.40	27.92	19.51	3.58
Srednja doza [%]	20.88	62.05	43.36	7.96

Tabela 16. Dozimetrijske karakteristike prikazuju srednju dozu koja prima struktura – femoral heads

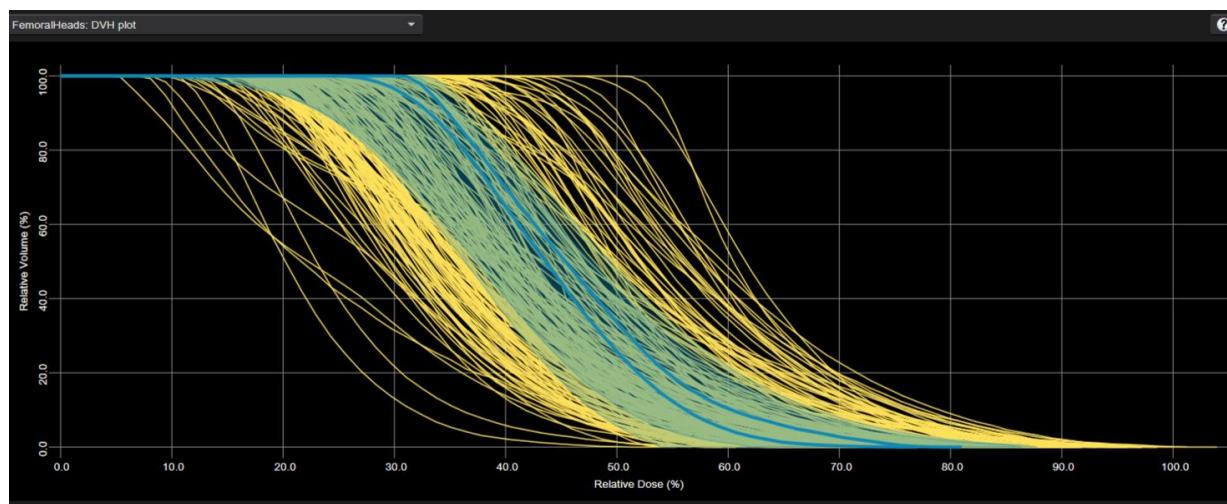
Strukture ovog tipa koje su u planovima pacijenata predstavljale potencijalna geometrijska i/ili dozimetrijska odstupanja uklonjene su iz modela. (Slike 16. I 17.) Obuka modela je prošla uspešno. Koeficijent determinacije za femoral heads iznosi 0.27 od 1., parametar Chi square=1.01, MSE=0.19, Wilcoxon sign rank test pokazuje značajnu razliku kod poređenja kliničkih sa KBP planovima.



Slika 16. Rezidualni dijagram kao pokazatelj dozimetrijskih odstupanja za femoral heads



Slika 17. Regresioni dijagram kao pokazatelj geometrijskih odstupanja za femoral heads



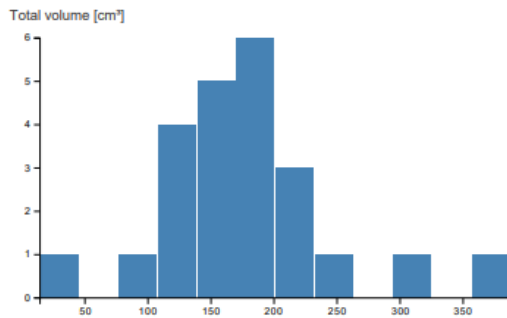
Slika 18. DVH dijagram konačnog modela za glave femura. Dobijene vrednosti su prihvatljive za kliničke uslove i protokole.

#### 4.7. Bubrezi (Kidneys)

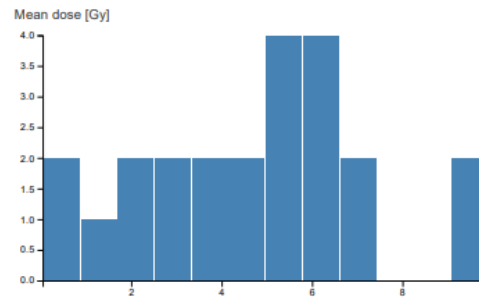
Sledeći od organa od rizika koji je razmatran i analiziran su bubrezi, u modelu označen kao *eng. Kidneys*. U toku obučavanja, kao i tokom validacije modela učestvovalo je 22 strukture. U tom procesu obrađene su samo one strukture koje ulaze u polje PTV-a. Po preporuci nacionalnih radioterapijskih protokola kriterijumi za bubrege su  $D_{mean} < 15\text{Gy}$ . Opšte geometrijske i dozimetrijske karakteristike i rezultati analize date su u tabelama 17. i 18., a grafički prikaz parametara dat je graficima 24.-28.

Feature	Min	Max	Mean	Std
Total volume [ $\text{cm}^3$ ]	14.38	387.41	174.61	75.32
In-field volume [ $\text{cm}^3$ ]	0.00	354.15	119.09	84.02
In-field volume [%]	0.00	100.00	68.73	29.99
Out-of-field volume [ $\text{cm}^3$ ]	0.00	243.62	30.61	60.27
Out-Of-field volume [%]	0.00	100.00	16.48	28.57
Overlap volume [ $\text{cm}^3$ ]	0.00	1.21	0.05	0.25
Overlap volume [%]	0.00	0.37	0.02	0.08

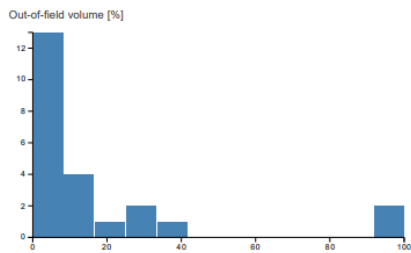
Tabela. 17. Geometrijske informacije o zapremini bubrega. Statistika je izračunata na osnovu originalnog skupa podataka unetih u DVH procenu model



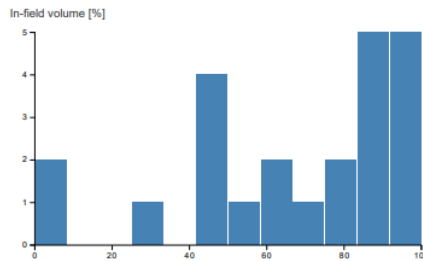
Grafik 24. Raspodela zapremine bubrega u uzorku unetih planova u model data u  $\text{cm}^3$



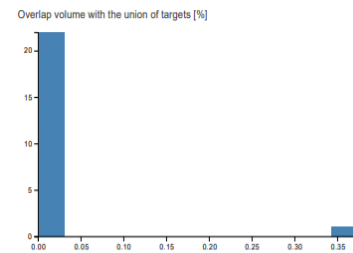
Grafik 25. Srednja doza koju prime bubrezi prikazana u grejima



Grafik 26. Raspodela zapremine bubrega koja se nalazi van polja mete



Grafik 27. Raspodela zapremine bubrega koja se nalazi u polju mete

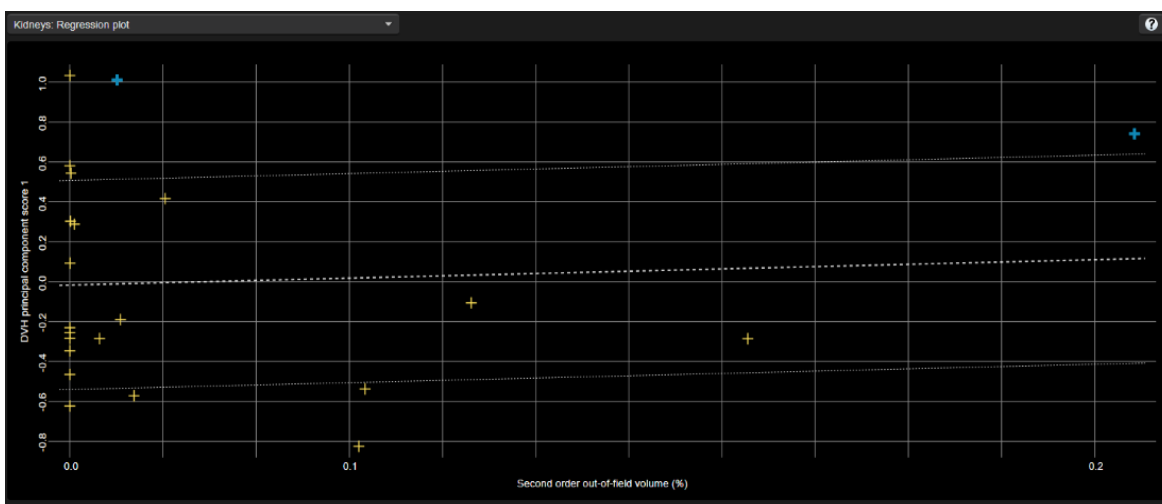


Grafik 28. Raspodela zapremine bubrega koja se preklapa sa PTV-em

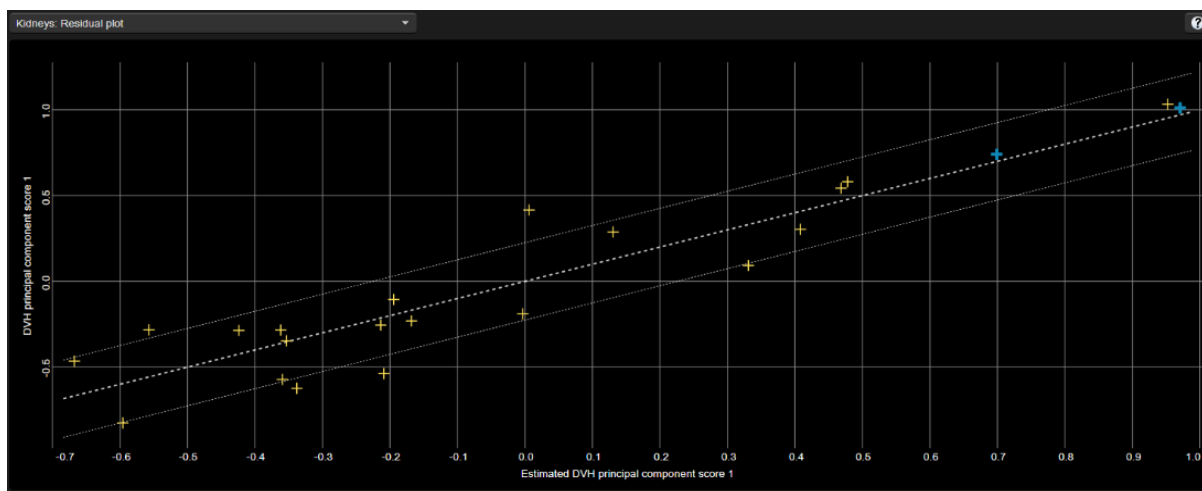
Karakteristike	Minimalna	Maksimalna	Srednja	St. Devijacija
Srednja doza [Gy]	0.04	9.87	4.65	2.58
Srednja doza [%]	0.10	21.93	10.34	5.73

Tabela 12. Dozimetrijske karakteristike prikazuju srednju dozu koja prima struktura – bubrezi

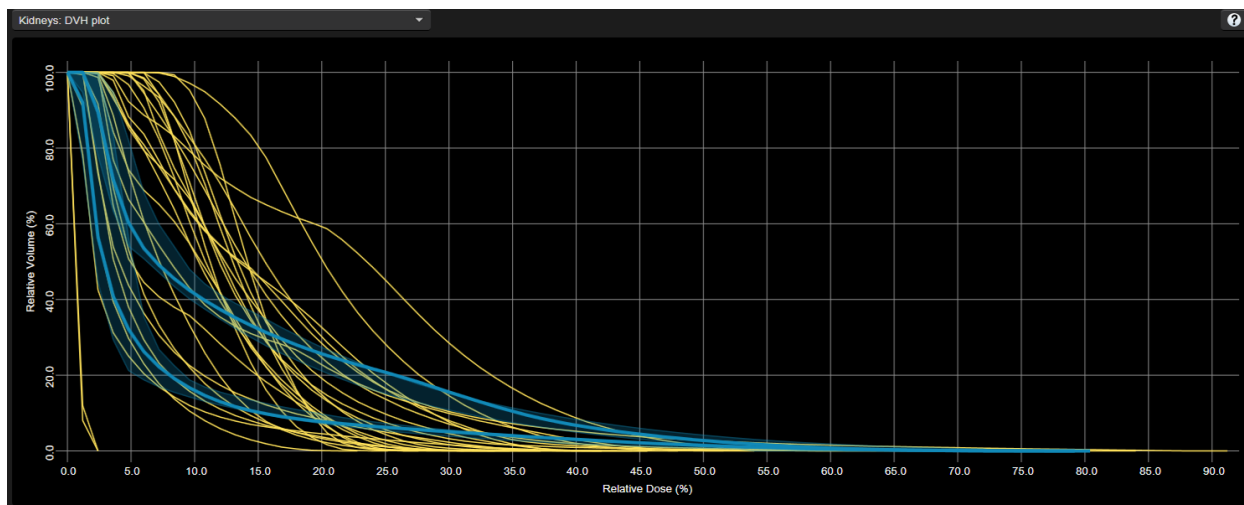
Strukture ovog tipa koje su u planovima pacijenata predstavljale potencijalna geometrijska i/ili dozimetrijska odstupanja uklonjene su iz modela. (Slike 19. i 20.) Obuka modela je prošla uspešno. Koeficijent determinacije za bubrege iznosi 0.86 od 1., parametar Chi square=1.37, MSE=0.03, Wilcoxon sign rank test pokazuje značajnu razliku kod poređenja kliničkih sa KBP planovima.



Slika 19. Regresioni dijagram kao pokazatelj geometrijskih odstupanja za bubrege



Slika 20. Rezidualni dijagram kao pokazatelj dozimetrijskih odstupanja za bubrege



Slika 21. DVH dijagram konačnog modela za bubrege. Dobijene vrednosti su prihvatljive za kliničke uslove i protokole.

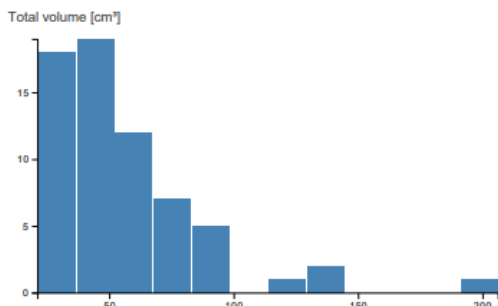
#### 4.8. Rektum (*Rectum*)

Poslednji od organa od rizika koji je razmatran i analiziran je rektum, u modelu označen kao *eng. Rectum*. U toku obučavanja, kao i tokom validacije modela učestvovalo je 66 struktura. U tom procesu obrađene su samo one strukture koje ulaze u polje PTV-a. Po preporuci nacionalnih radioterapijskih protokola kriterijumi rektum su  $D_{max} < 105\%$ ,  $V_{40Gy} < 75\%$ . Opšte geometrijske i dozimetrijske karakteristike i rezultati analize date su u tabelama 19. i 20., a grafički prikaz parametara predstavljen je na graficima 29.-3

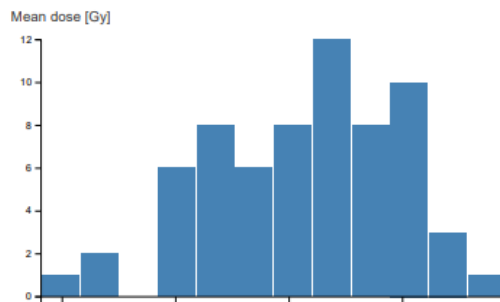
Feature	Min	Max	Mean	Std
Total volume [cm <sup>3</sup> ]	21.10	206.20	56.70	31.41
In-field volume [cm <sup>3</sup> ]	15.14	164.51	40.47	24.32
In-field volume [%]	44.03	95.33	71.36	11.77
Out-of-field volume [cm <sup>3</sup> ]	0.00	0.00	0.00	0.00
Out-of-field volume [%]	0.00	0.00	0.00	0.00
Overlap volume with the union of targets [cm <sup>3</sup> ]	1.28	70.28	15.54	11.40
Overlap volume with the union of targets [%]	3.45	55.97	27.55	12.49

Tabela. 19. Geometrijske informacije o zapremini bubrega. Statistika je izračunata na osnovu originalnog skupa podataka unetih u DVH procenu model

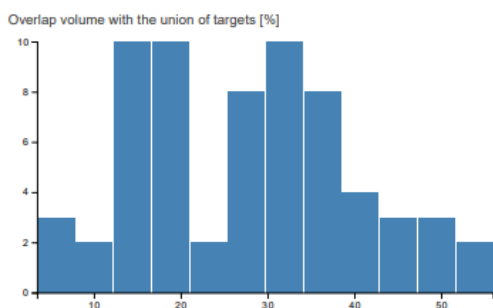




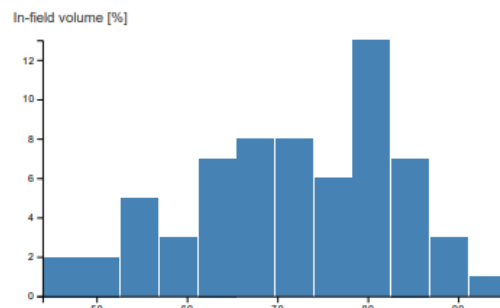
Grafik 29. Raspodela zapremine rektuma u uzorku unetih planova u model data u cm<sup>3</sup>



Grafik 30. Srednja doza koju primi rektum prikazana u grejima



Grafik 31. Raspodela zapremine rektuma koja se preklapa sa PTV-em data u procentima

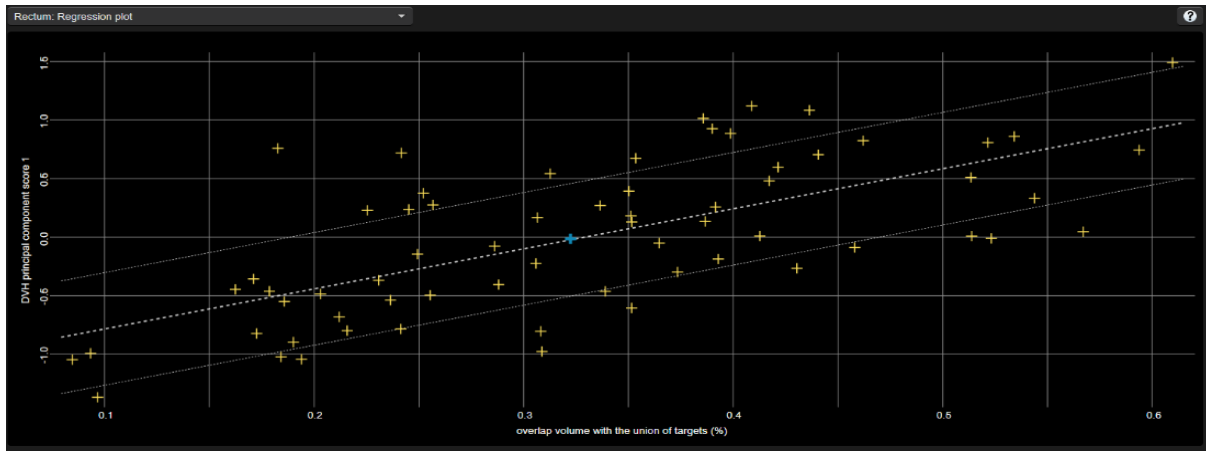


Grafik 32. Raspodela zapremine rektuma koja se nalazi u polju mete data u procentima

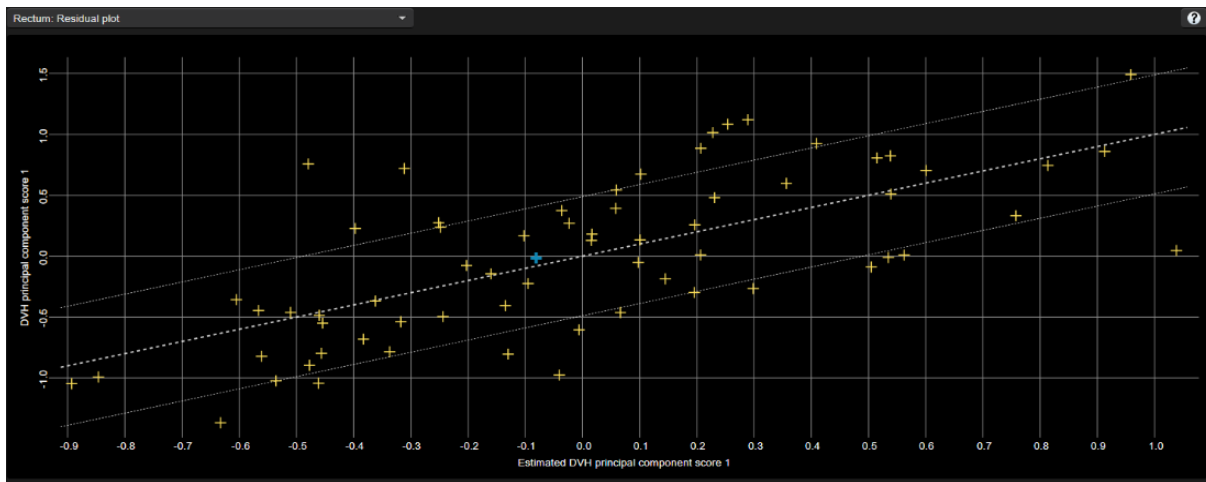
Karakteristike	Minimalna	Maksimalna	Srednja	St. Devijacija
Srednja doza [Gy]	19.06	39.56	30.63	4.30
Srednja doza [%]	42.37	87.90	68.07	9.56

Tabela 20. Dozimetrijske karakteristike prikazuju srednju dozu koja prima struktura –rektum

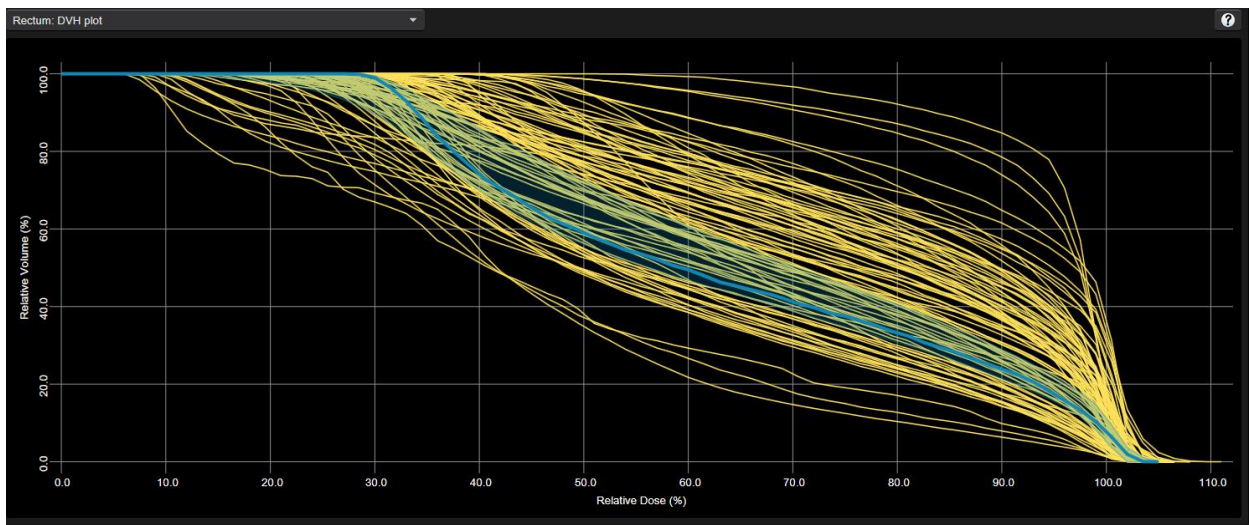
Strukture ovog tipa koje su u planovima pacijenata predstavljale potencijalna geometrijska i/ili dozimetrijska odstupanja uklonjene su iz modela. (Slike 22. i 23.) Obuka modela je prošla uspešno. Koeficijent determinacije za rektum iznosi 0.45 od 1., parametar Chi square=1.05, MSE=0.21, Wilcoxon sign rank test pokazuje značajnu razliku kod poređenja kliničkih sa KBP planovima.



Slika 22. Regresioni dijagram kao pokazatelj geometrijskih odstupanja za rektum



Slika 23. Rezidualni dijagram kao pokazatelj dozimetrijskih odstupanja za rektum



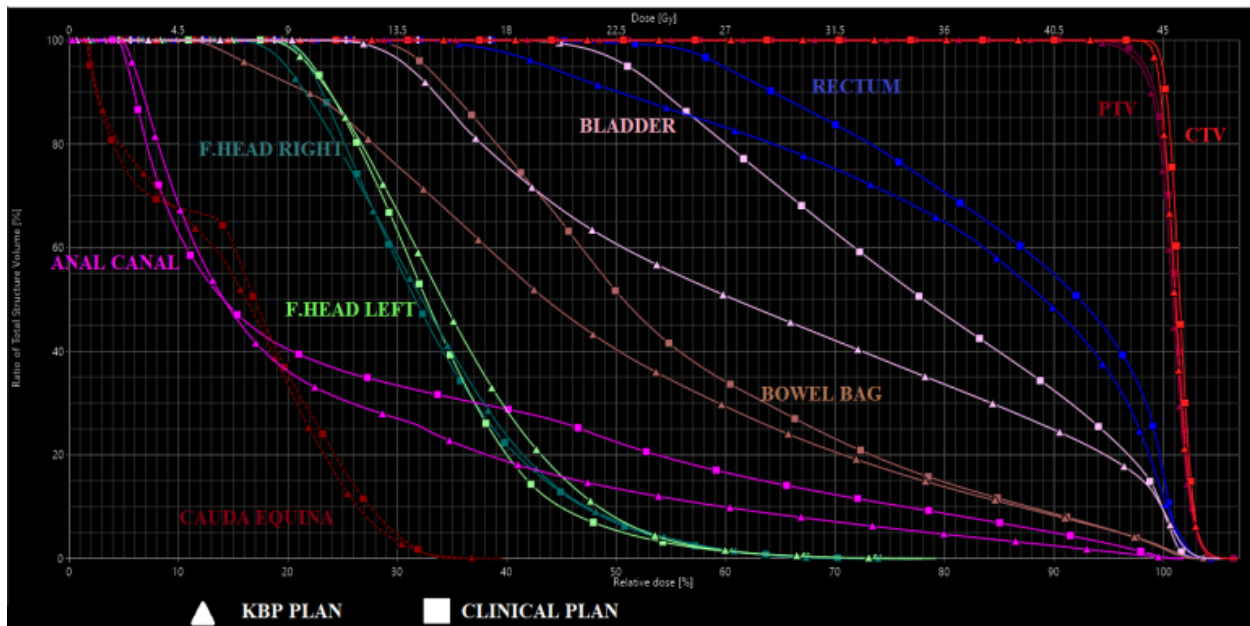
Slika 24. DVH dijagram konačnog modela za rektum. Dobijene vrednosti su prihvatljive za kliničke uslove i protokole.

Sumirajući sve rezultate, sposobnost procene modela je prihvatljiva za sve organe od rizika. U skladu sa tabelom 21., kreirani model za planove validacije je dao iste ili malo bolje rezultate u odnosu na kliničke planove. Statistički podaci dobijeni poslednjom iteracijom nisu najbolji, ali su klinički rezultati dobri u smislu da zadovoljavaju kliničke kriterijume i protokole i za sada mogu da se koriste i u kliničkoj praksi najviše kao alat koji će pomoći i olakšati fizičarima u daljem planiranju tretmana zračenja kod onkoloških pacijenata. Zbog svoje kompleksnosti neohodno je dalje razvijanje i usavršavanje modela. Sveobuhvatno gledano ovo istraživanje predstavlja jednu realnu sliku kreiranja modela.

Organ and criteria	Clinical plan	KBP plan
<b>PTV45</b>		
HI	6.02±1.08	6.13±0.52
CI	0.98±0.01	0.98±0.002
<b>Anal Canal</b>		
V40 [%]	16.69±18.36	14.37±15.53
<b>Bladder</b>		
V45 [%]	24.73±12.71	21.15±8.97
<b>Femoral Head Left</b>		
V30 [%]	9.4±10.14	2.25±2.15
<b>Femoral Head Right</b>		
V30 [%]	8.96±8.19	2.83±3.14
<b>Rectum</b>		
V40 [%]	43.22±18.63	40.93±18.82
<b>Bowel bag</b>		
V40 [cm3]	159.73±78.90	150.28±73.82
V45 [cm3]	68.06±38.53	61.65±36.86
V30 [%]	37.90±15.79	35.96±13.83

Tabela 21. Poređenje kliničkih i KBP planova za PTV i organe od rizika

Procena modela prihvatljiva je za sve organe od rizika, ali je najbolja za analni kanal (MSE=0.17,  $R^2=0.82$ ), a zatim za creva (MSE=0.31,  $R^2=0.78$ ). Sposobnost procene modela za rektum i bešiku takođe je bila prihvatljiva sa vrednostima MSE od 0.21 ( $R^2=0.45$ ) odnosno MSE=0.22 ( $R^2=0.21$ ). Promenom početnih uslova i uklanjanjem geomerijskih i dozimetrijskih odstupanja uočenih na dijagramima model je prošao kroz nekoliko iteracija. U poslednjoj iteraciji dobijeni su mnogo bolji rezultati od početnih, posebno za strukturu kao što je bešika. Rezultati poređenja kliničkih planova lečenja i KBP planova za strukture PTV i OAR bili su relativno slični ili malo bolji u korist planova modela. *Wilcoxon*-ov test pokazao je značajnu razliku između kliničkog plana i KBP plana za bešiku, analni kanal i glave butnih kosti.



Slika 25. Poređenje DVH kliničkog i KBP plana prikazano u konfiguracionom radnom prostoru programa za planiranje

Na slici 25. prikazano je poređenje DVH kliničkog i KBP plana, gde je DVH KBP plana po određenim strukturama isti kao klinički, a po nekim bolji. Vrednosti PTV i CTV kod KBP plana gotovo su iste kao i kod kliničkog. Vrednosti DVH kliničkih (■) i KBP (▲) planova za bešiku, rektum i creva su znatno niže uzimajući u obzir celu DVH krivu u korist kreiranog modela, dok su za analni kanal, glave butnih kosti i kaudu vrednosti u poređenju vrlo slične.

## 5. Diskusija

U ovom radu predstavljen je Rapid Plan model (Knowledge Based Planning model) za planiranje terapije kod ginekoloških karcinoma. Svi pacijenti su lečeni na Klinici za radioterapiju, Instituta za onkologiju Vojvodine, odnosno, model je konfigurisan isključivo od planova pacijenata koje su konturirali radijacioni onkolozi (osam osoba) i planirali fizičari (šest osoba) jedne Klinike.

Varijacije u konturama među pacijentima, kao što se i očekuje, su velike, jer je ginekološka regija velika regija čija zapremina može znatno da varira među pacijentima, a u ovde odabranim planovima varira čak za faktor 4, od 706 cm<sup>3</sup>-2824 cm<sup>3</sup>. Osim toga, varijacije konturiranih organa od rizika su takođe velike, jer je osnovna postavka konturisanja- konturisanje organa uz PTV. Pa se tako zapremine konturisanog:

- analnog kanala kreće između  $2 \text{ cm}^3$  i  $49 \text{ cm}^3$
- bešike kreću od  $75 \text{ cm}^3$  do  $737 \text{ cm}^3$
- creva od  $273 \text{ cm}^3$  do  $4395 \text{ cm}^3$
- kaude od  $10 \text{ cm}^3$  do  $38 \text{ cm}^3$
- rektuma od  $21 \text{ cm}^3$  do  $206 \text{ cm}^3$  itd

U skladu sa tim, kao i činjenicom da su svi organi od rizika uz PTV vrlo promenljivog oblika i položaja, kao i da se neprekidno kreću, ova naizgled jednostavna regija, je zapravo vrlo komplikovana za izvođenje jedinstvenog modela za planiranje terapije volumetrijskom modulisanom tehnikom.

Dodatna otežavajuća okolnost je i preklapanje organa od rizika sa PTV, koje može da se kreće od 0% pa do skoro 100%, zavisno od međusobnog odnosa i ispunjenosti sadržajem, prvenstveno bešike i rektuma. Ova problematika je detaljno obrađena u literaturi, te se zbog toga da bi se obezbedila reproducibilnost postavke pacijenta i postavke unutrašnjih organa, pa samim tim i doze koju organi primaju tokom terapije, pacijentu daju detaljna uputstva za ishranu i hidriranje tokom terapije.

Kvalitet modela takođe zavisi i od broja podataka u bazi, kao i kvaliteta podataka, i u tom smislu ovaj model ima dosta prednosti, jer uključuje veći broj planera sa velikim varijacijama u planiranju kao i veliki broj lekara, koji kao što je poznato, variraju i konturisanju, iako svi prate jedne iste preporuke. Ova problematika je takođe detaljno obrađena u literaturi u poslednjih dvadesetak godina.

Statistički rezultati modela, pokazuju veliku varijaciju u parametrima koji su u modelu. Međutim, iako neki rezultati ne zadovoljavaju u potpunosti kriterijume dobrog modela ( $R^2$  treba da je veći od 0.7), validacijom modela su dobijeni bolji rezultati, kao što je to prikazano u poslednjoj tabeli (poređenje kliničkih i KBP planova), koji ispunjavaju kliničke kriterijume.

Model koji je dobijen daje dosta dobar DVH na novim pacijentima, ali se planira njegovo usavršavanje novim planovima, radi smanjenja broja iteracija u dobijanju konačnog plana, tako da smatramo da je osnovni zadatak modela ovde ispunjen. U svakom planu koji je dobijen primenom modela na novopristiglim pacijentima, dobijeni su klinički prihvatljivi rezultati, sa kojima, čak i bez ikakve dalje intervencije, pacijent može da započne sa tretmanom.

Tako vidimo iz tabele poređenja indeksa kvaliteta plana da je devijacija Rapid Plan modela primenjenog na kliničke planove znatno manja nego za planirane slučajeve, iako se opšti parametri ne razlikuju značajno (indeksi homogenosti, uniformnosti i konformalnosti su praktično ostali isti, ali su se odstupanja unutar planova značajno smanjila), što je bio drugi zadatak implementacije KBP modela Rapid Plan.

## 6. Zaključak

U narednim godinama će alati AI i mašinskog učenja povećati efikasnost predviđanja doze i stvaranje optimalnog plana lečenja sa mogućnošću automatskog planiranja. Sva ograničenja trenutnog AI sistema-tehnologije moraju se razvijati i rešiti pre njihove bezbedne integracije u rutinsku kliničku praksu.

Model temeljen na znanju treba takođe dalje razvijati kako bi se dala bolja procena modela. U formi u kojoj se sada radi, i dalje predstavlja brzo i efektivno rešenje, a budući da institut ima veliko radno opterećenje, ovakav vid planiranja je koristan kako bi se izbegle greške i poboljšala homogenost među planerima.

Prema navedenim rezultatima, model je dao uporedive rezultate za organe od rizika kao i PTV. U poređenju sa novim planovima lečenja (koji se ne koriste za model obuke), a koji su već bili planirani, svakako treba uzeti u obzir ceo opseg DVH pri analizi modela. Kako se pokazalo da sposobnost procene modela nije savršena, ali su KBP planovi pokazali prihvatljive vrednosti. Razvoj ovog modela se nastavlja sve dok se ne zadovolje veći kriterijumi prihvatljivosti.

Na osnovu do sada svega napisanog može se zaključiti da je ipak moguće kreirati model koji može biti od pomoći fizičarima prilikom planiranja tretmana i koji će dati dobru procenu plana skoro za svakog pacijenta. Već u prvoj iteraciji model daje klinički prihvatljiv plan te se i u samom početku pokazalo da se može uštedeti mnogo više vremena u odnosu na manuelno planiranje. Sve u svemu, benefiti ovog modela dokazaće se na dugoročnom nivou.

## Lista skraćenica

*KBP - Knowledge-based planning*

*TPS – Treatment Planning System*

*RP – Rapid Plan*

*DVH - Dose-volume histogram*

*PTV – Planning Target Volume*

*CTV – Clinical Target Volume*

*GTV - Gross Tumour Volume*

*ITV - Internal Target Volume*

*TD - Treated Volume*

*IV - Irradiated Volume*

*OAR – Organ At Risk*

*MSE – mean standard error*

*AI – Artificial Intelligence*

*IMRT – Intensity Modulated Radiation Therapy*

*VMAT - Volumetric Modulated Arc Therapy*

*CT – Computed Tomography*

*PET – Positron Emission Tomography*

*MRI – Magnetic Resonance Imaging*

*ICRU - International Commission for Radiation Units and Measurement*

*ALAP - As Low As Possible*

*CD - Cook distance*

*mZ - modifikovani Z-score*

*SR - studentised residual parameter*

*HI - Homogeneity index*

*CI – Conformity Index*

*UI – Uniformity index*

*D – Dose*

*V -Volume*

*Gy – Grej*

*UZ – ultrazvuk*

## Literatura

1. Sumida I.: Artificial Intelligence in Radiation Therapy, IPEM – IOP Publishing, Bristol, UK, 2022
2. Rapid Plan Implementation Guide 15.5, Varian Medical Systems
3. Swamidas J. et al.: Development and clinical validation of Knowledge-based planning for Volumetric Modulated Arc Therapy of cervical cancer including pelvic and para aortic fields- Physics and Imaging in Radiation Oncology, 18 (2021), 61–67
4. Valdes G., Xing L.: Artificial Intelligence in Radiation Oncology and Biomedical Physics, USA, 2023
5. Petrović B. Fizičke osnove radioterapije, Novi Sad 2018; Prirodno-matematički fakultet, Departman za fiziku
6. Nacionalni radioterapijski protokoli za lečenje malignoma- Radne grupe za izradu nacionalnih radioterapijskih protokola za lečenje malignoma; urednik Prof. Dr Vesna Plešinac Karapandžić, Beograd, 2022
7. Salam Abdulrazzaq Ibrahim Al-Rawi at al. Evaluation of conformity and homogeneity indices consistency throughout the course of head and neck treatment with and without using adaptive volumetric modulated arc radiation therapy, scientific article, 2022
8. ICRU83 Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT): Contents, Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Volume 10, Issue 1, 1 April 2010, Pages NP
9. Weiss E., Wijesooriya K., Ramakrishnan V., Keall PJ.: Comparison of intensity modulated radiotherapy planning based on manual and automatically generated contours using deformable image registration in four-dimensional computed tomography of lung cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70:572–81
10. Mohamed Husein at al.: Clinical validation and benchmarking of knowledge-based IMRT and VMAT treatment planning in pelvic anatomy, Radiotherapy and Oncology 120, 473-479, UK, 2016
11. Obioma Nwankwo at al.: Knowledge-based radiation therapy (KBRT) treatment planning versus planning by experts: validation of a KBRT algorithm for prostate cancer treatment planning, Radiation oncology, 10:111, 2015, Germany
12. Shepard M. at al: Developing knowledge-based planning for gynaecological and rectal cancers: a clinical validation of Rapid Plan, J Med Radit Sci67 (2020) 217-224
13. Delaney R. A. at al.: Effect of dosimetric outliers on the performance of a commercial knowledge-based planning solution, int j radation oncol biol phys. Vol 94, No 3., pp. 469-477, 2016
14. <https://www.zdravlje.gov.rs/>



## Biografija



Božana Pejaković je rođena 1. januara 1984. u Novom Sadu. Nakon završene osnovne škole upisuje srednju medicinsku školu „Draginja Nikšić“, smer fizioterapeutski tehničar u Sremskoj Mitrovici. Po završetku srednjeg obrazovanja, šestomesečno volontiranje obavlja u Zavodu za reumatizam „Jodna Banja“ u Novom Sadu, zatim kreće sa radom u profesiji, ali istraživački duh je pokreće da dve godine kasnije upiše Medicinsku fiziku na Departmanu za fiziku, na Prirodno-matematičkom fakultetu takođe u Novom Sadu. Radeći i studirajući istovremeno stiče mnoga praktična znanja i veštine u struci. Nakon završetka osnovnih studija, upisuje master studije takođe iz Medicinske fizike. Jedan deo master studija provodi na studentskoj razmeni na Prirodno-matematičkom fakultetu, na odseku za Medicinsku fiziku u Hajdelbergu u Nemačkoj. Udata je i majka je jedne Danice.

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

*Redni broj:*

**RBR**

*Identifikacioni broj:*

**IBR**

*Tip dokumentacije:*

Monografska dokumentacija

**TD**

*Tip zapisa:*

Tekstualni štampani materijal

**TZ**

*Vrsta rada:*

Master rad

**VR**

*Autor:*

Božana Pejaković

**AU**

*Mentor:*

Dr Borislava Petrović, vanredni profesor

**MN**

*Naslov rada:*

Implementacija Rapid Plana-teleterapijsko planiranje ginekoloških slučajeva zasnovano na modelu kliničke baze podataka

**NR**

*Jezik publikacije:*

srpski (latinica)

**JP**

*Jezik izvoda:*

srpski/engleski

**JI**

*Zemlja publikovanja:*

Srbija

**ZP**

*Uže geografsko područje:*

Vojvodina

**UGP**

*Godina:* 2023

**GO**

*Izdavač:* Autorski reprint

**IZ**

*Mesto i adresa:* Prirodno-matematički fakultet, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

**MA**

*Fizički opis rada:* 6 poglavlja/ 55 strana/ 25 slika/ 32 grafika/ 21 tabela/ 4 formule

**FO**

*Naučna oblast:* Fizika

**NO**

*Naučna disciplina:* Medicinska fizika, Radioterapija

**ND**

*Predmetna odrednica/ ključne reči:* Implementacija, Rapid Plan, planiranje, model

**PO****UDK**

*Čuva se:* Biblioteka departmana za fiziku, PMF-a u Novom Sadu

**ČU**

*Važna napomena:* Nema

**VN**

*Izvod:*

**IZ**

*Datum prihvatanja teme od NN veća:*

4.9.2023.

**DP**

*Datum odbrane:*

31.10.2023.

**DO**

*Članovi komisije:*

**KO**

*Predsednik:*

Dr Olivera Klisurić, redovan profesor

*član:*

Dr Sofija Forkapić, vanredni profesor

*član:*

Dr Borislava Petrović, vanredni profesor

UNIVERSITY OF NOVI SAD  
FACULTY OF SCIENCE AND MATHEMATICS

KEY WORDS DOCUMENTATION

*Accession number:*

**ANO**

*Identification number:*

**INO**

*Document type:* Monograph publication

**DT**

*Type of record:* Textual printed material

**TR**

*Content code:* Final master thesis

**CC**

*Author:* Božana Pejaković

**AU**

*Mentor/comentor:* Prof.dr Borislava Petrović

**MN**

*Title:* Implementation of Rapid Plan – Knowledge Based Treatment Planning  
in Gyneacological External Beam Treatment Planning

**TI**

*Language of text:* Serbian (Latin)

**LT**

*Language of abstract:* English

**LA**

*Country of publication:* Serbia

**CP**

*Locality of publication:* Vojvodina

**LP**

*Publication year:* 2023

**PY**

*Publisher:* Author's reprint

**PU**

*Publication place:* Faculty of Sciences, Trg Dositeja Obradovića 4, Novi Sad

**PP**

*Physical description:* 6 chapters/ 55 pages/ 25 figures/32 graphics/21 tables/ 4 formulas

**PD**

*Scientific field:* Physics

**SF**

*Scientific discipline:* Medical Physics, Radiotherapy

**SD**

*Subject/ Key words:* Implementation, Rapid Plan, Knowledge-based planning, model

**SKW**

**UC**

*Holding data:* Library of Department of Physics, Trg Dositeja Obradovića 4

**HD**

*Note:* None

**N**

*Abstract:* To reduce planning time and improve homogeneity among planners, a knowledge-based planning (KBP) feature is implemented in Eclipse TPS, known as Rapid Plan. The purpose of this study was to create a KBP plan for gynecological patients as that treatment is the most common at Oncology Institute of Vojvodina. The model to be generated from a number of real treatment plans, actually estimates DVH for every new treatment plan, and must be validated in clinical plans.

**AB**

*Accepted by the Scientific Board:* 4.9.2023

**ASB**

*Defended on:* 31.10.2023.

**DE**

*Thesis defend board:*

**DB**

*President:* Prof.dr Olivera Klisurić

*Member:* Prof.dr Sofija Forkapić

*Member:* Prof.dr Borislava Petrović