



STÁTNÍ ÚSTAV RADIČNÍ OCHRANY

veřejná výzkumná instituce

Bartoškova 28, 140 00 Praha 4

Zpráva č. 35/2020

**Zpráva o současných
přístupech k hodnocení
kvality radioterapeutických
plánů**

Autoři: Ing. Irena Koniarová, Ph. D.


Praha, 20. listopadu 2020

tel.: +420 226 518 101

fax: +420 241 410 215

e-mail: suro@suro.cz

www.suro.cz

	Státní ústav radiační ochrany veřejná výzkumná instituce	SÚRO – zpráva – 35/2020
	Zpráva o současných přístupech k hodnocení kvality radioterapeutických plánů	Strana: / počet stran: 1/73 Datum: 20. 11. 2020

Autor: Ing. Irena Koniarová, Ph. D.

Odbor: Odbor lékařských expozic

Oddělení: Oddělení radiační ochrany v radioterapii

Název: Zpráva o současných přístupech k hodnocení kvality radioterapeutických plánů

Abstrakt: Zpráva se zabývá současnými aspekty hodnocení kvality ozařovacích plánů v radioterapii. Obsaženy jsou pohledy na přístupy k hodnocení kvality radioterapeutických plánů s využitím nejen dávkově-objemových (tradičních) parametrů, ale i komplexních aspektů včetně hodnocení robustnosti nebo složitosti plánů. Popsány jsou i současné přístupy k automatizovanému plánování, které se rovněž promítají do kvality ozařovacích plánů.

Klíčová slova: Plánování radioterapie, Hodnocení kvality plánů, Robustnost, Složitost plánu, Automatizované plánování

Obsah:

I. Seznam zkratk	3
II. Úvod.....	6
III. Obecné principy plánování radioterapie a hodnocení plánů	6
III.1. Plánování radioterapie a hodnocení ozařovacího plánu.....	6
III.2. Výběr optimálního plánu z klinického hlediska	7
III.3. Výběr optimálního plánu z fyzikálně-technického hlediska.....	8
III.4. Evropský přístup k hodnocení kvality plánů	11
IV. Přístupy k hodnocení kvality radioterapeutických plánů	13
IV.1. Hodnocení kvality radioterapeutických plánů	13
IV.1.1. Zhodnocení konkurenčních plánů pro jednu modalitu	13
IV.1.2. Zhodnocení konkurenčních plánů pro více ozařovacích modalit.....	14
IV.1.3. Automatizované plánování radioterapeutické léčby.....	18
IV.2. Komerčně dostupné systémy pro hodnocení kvality plánů	25
IV.3. Soutěže v plánování	25
V. Popis parametrů pro hodnocení kvality radioterapeutických plánů z hlediska jejich složitosti	27
V.1. Definice složitosti plánu	27
V.2. Parametry charakterizující složitost plánu	30
V.2.1. Ukazatele popisující fluenci polí.....	33
V.2.2. Ukazatele popisující doručitelnost polí	35
V.2.3. Ukazatele přesnosti plánu.....	36
V.3. Korelace parametrů charakterizujících složitost plánu s výsledky předléčebné verifikace.....	38
VI. Přehled přístupů k hodnocení robustnosti radioterapeutických plánů	44
VI.1. Robustnost vs koncept PTV	44
VI.2. Robustní optimalizace a analýza robustnosti	46
VI.3. Implementace robustnosti do plánovacích systémů.....	49
VII. Kvalita ozařovacích plánů.....	50
VIII.Závěr.....	51
IX. Použitá literatura	52

I. Seznam zkratk

3D	Trojrozměrný
2D MI	2D Modulation Index
AA	Aperture Area
AAV	Aperture Area Variability
AI	Umělá inteligence (Artificial Intelligence)
AI	Aperture Index
AP	Aperture Perimeter
APQM	Adjusted Plan Quality Metric
ASC	Aperture Shape Controller
ASM	Angular Second Moment
BI	Beam Irregularity
BM	Beam Modulation
CAM	Converted Aperture Metric
CAS	Cross-axis Score
CI	Index konformity (Conformity Index)
CLS	Closed Leaf Score
CP	Kontrolní bod (Control Point)
CT	Výpočetní tomografie (Computed Tomography)
DR	Dose Rate
DVH	Dávkově-objemový histogram (Dose-Volume Histogram)
EAM	Edge Area Metric
EFOMP	The European Federation of Organisations for Medical Physics
EM	Edge Metric
FMC	Fluence Map Complexity
GPU	Grafický procesor (Graphics Processing Unit)
GS	Gantry Speed
IAEA	Mezinárodní agentura pro atomovou energii (International Atomic Energy Agency)
IDM	Inverse Difference Moment

IMRT	Radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (Intensity Modulated Radiation Therapy)
IMPT	Radioterapie s modulovanou intenzitou protonového svazku (Intensity Modulated Proton Therapy)
LOIC	Leaf Offset Impact on Calculation
LSV	Leaf Sequence Variability
LT	Leaf Travel
MAD	Mean Asymmetry Distance
MCO	Multikriteriální optimalizace (Multi-criteria optimization)
MCS	Modulation Complexity Score
MCS	Modulation Complexity Score
MFA	Mean Field Area
MFO	Multifield Optimization
MI	Modulation Index
MIa	Modulation index for speed and acceleration of MLC
MI _c	Comprehensive Modulation Index
MI _s	Modulation Index for Speed of MLC
MI _{SPORT}	Modulation Index for Station Parameter Optiized Radiation Therapy
MIR	Maximum Intensity Ratio
MLC	Vícemelový kolimátor (Multileaf Collimator)
MR	Magnetická rezonance
MU	Monitorová jednotka (Monitor Unit)
NTCP	Pravděpodobnost komplikace zdravé tkáně (Normal Tissue Complication Probability)
PA	Plan Averaged Beam Area
PI	Plan Averaged Beam Irregularity
PIMV	Plan Intensity Map Variation
PM	Plan Averaged Beam Modulation
PMU	Plan Normalized Monitor Unit
PRV	Planning Organ at Risk Volume
PTV	Plánovací cílový objem (Planning Target Volume)
PQI	Single Plan Quality Index

PQM	Plan Quality Metric
RBE	Radiobiologická účinnost
ROI	Oblast zájmu (Range of Interest)
RTOG	Radiation Therapy Oncology Group
SAS	Small Aperture Score
SFO	Single-field Optimization
TCP	Pravděpodobnost kontroly tumoru (Tumour Control Probability)
VMAT	Rotační radioterapie s modulovanou intenzitou svazku (Volumetric Modulated Arc Therapy)
WAI	Weighting Factor Based on Aperture Index

II. Úvod

Cílem této zprávy je podat aktuální pohled na problematiku hodnocení kvality ozařovacího plánu v radioterapii. Kromě tradičního (historického) přístupu založeného na hodnocení dávkově-objemových vlastností plánu přináší pohled na hodnocení složitosti plánu a jeho robustnosti. Ve zprávě není popsán matematický aparát, ani detailní definice a výzkum související s nově zaváděnými parametry složitosti plánů. Má sloužit jako přehled publikovaných parametrů, přičemž součástí zprávy je seznam literatury, ve kterém lze dohledat zdroje s detailními informacemi o konkrétních parametrech.

Pozornost je věnována i současným moderním přístupům k automatizovanému plánování, kterému se dostává velké pozornosti. Nástroje pro jeho využití v klinické praxi jsou již implementovány v komerčně dostupných plánovacích systémech.

Pravidla uvedená v jednotlivých kapitolách lze aplikovat na fotonové i protonové radioterapeutické plány, pokud není výslovně uvedeno jinak.

III. Obecné principy plánování radioterapie a hodnocení plánů

III.1. Plánování radioterapie a hodnocení ozařovacího plánu

Plánování radioterapie představuje důležitou součást přípravy léčby pacienta zářením. Moderní radioterapeutické techniky se dnes neobejdou bez použití pokročilých aplikací výpočetní techniky, nicméně jednodušší techniky (například radioterapie rentgenovými kilovoltážními svazky či celotělové ozařování) spočívají v aplikaci ozařovacích tabulek, které vycházejí z naměřených dat. Tento způsob plánování léčby není předmětem této zprávy. Popsán bude výhradně způsob hodnocení radioterapeutických plánů, který vychází z plánování v 3D plánovacích systémech pro externí radioterapii.

V celém textu této zprávy je osoba, která vytváří radioterapeutický plán, označována jako plánovač.

Zhodnocení ozařovacích plánů je v radioterapeutickém procesu klíčový krok, který určuje vlastnosti plánu vybraného pro léčbu, a v důsledku potom kvalitu léčby radioterapeutických pacientů. Cílem zhodnocení radioterapeutického plánu je stanovit kvalitu plánu s použitím určitého množství kvalitativních a/nebo kvantitativních ukazatelů. Koncept

kvality plánů může zahrnovat mnoho různých vlastností ozařovacího plánu a žádný obecný konsenzus o přesné definici, hodnocení a reportování kvality plánů neexistuje.

III.2. Výběr optimálního plánu z klinického hlediska

Hlavní požadavky, které klade radiační onkolog na radioterapeutický plán, je dodržení předepsané dávky, a nepřekročení tolerovatelných dávek na kritické orgány v souladu se současnými doporučeními. Vodítkem je v tomto případě metaanalýza QUANTEC [11].

Zhodnocení vypočtené dávkové distribuce je často založeno na hodnocení dávkově objemových histogramů (DVH), které redukují 3D dávkovou distribuci do 2D informace (dávka a objem), čímž se vytrácí informace o prostorové distribuci. Kvůli tomuto omezení je doporučeno provést kontrolu izodózních map na jednotlivých řezech, což umožní identifikovat potenciální možnosti dalšího zlepšení [7]. Pokrytí cílového objemu se obvykle hodnotí sledováním hodnot spočtených z DVH a rovněž sledováním oblastí s nízkou či vysokou dávkou (hot regions, cold regions). Pro hodnocení radiační zátěže kritických orgánů s využitím dat z DVH lze využít publikovaných článků, např. od Emamiho [10], ovšem aktualizovaná data lze nalézt v sérii článků publikovaných jako meta-analýza QUANTEC [11]. Tyto tolerance se spoléhají na jeden konkrétní endpoint a byly založeny na libovolné hladině přijatelné toxicity. To může být problematické, protože dávkové hodnoty jsou často vysoce korelované a jediný parametr nemusí postihnout plně vztah dávky a účinku. Tyto efekty kolinearity dávkových parametrů mohou pomoci vyřešit existující matematické metody. Jiný problém je skutečnost, že v době, kdy byla sebrána data pro QUANTEC, nebylo plně implementováno 3D plánování a možnosti analýzy dat s využitím počítačů byly omezené. Přesto je tento dokument v současné době standardem pro hodnocení dávkově-objemových parametrů vztažených k toxicitám kritických orgánů. Po publikaci meta-analýzy QUANTEC se v literatuře začaly objevovat publikace dalších autorů, kteří se snaží pro různé anatomické oblasti danou problematiku aktualizovat nebo doplňovat. Lze očekávat, že bude časem publikován aktualizovaný dokument, který bude odrážet i současnější radioterapeutické techniky, pro které již budou dostupná data o pozorovaných toxicitách po radioterapeutické léčbě.

Namísto hodnocení pokrytí cílového objemu a rizika toxicity přes jediný dozimetrické endpoint je možné provést výpočty Tumour Control Probability (TCP) a NTCP (Normal Tissue Complication Probability) s využitím biologických modelů, které jsou často založeny na

informaci z DVH. Většina těchto tolerancí a TCP modelů vznikla s použitím dat jednoho nebo více center, a měla by proto být používána s opatrností. Pokud je to možné, NTCP model by měl být zkalibrován a kontrolován na míru pracovišti. Minimálně při použití NTCP modelu je nutné rozumět kohortě pacientů, na základě které model vznikl. Je důležité, pokud je to možné, minimalizovat dávky kritickým orgánům pod tolerančními hodnotami modelů, čímž se usnadní potenciální re-iradiace v případě relapsu tumoru. Ideálně by kvalita dávkové distribuce měla být vztažena ke klinickým výstupům založeným na důkazech (evidence-proven) a měla by být personalizována, aby byly zohledněny údaje specifické pro daného pacienta, jako je charakteristika tumoru, doplňková léčba a rizikové faktory. Jedná se o opravdu složitý problém zahrnující velké množství dat, a dosud není známé, jak zmíněnou personalizaci léčby správně provést. To přináší obrovskou výzvu nejenom pro výrobce plánovacích systémů, ale pro celou odbornou komunitu. Obecně lze říci, že je požadována větší snaha ze strany výrobců plánovacích systémů na implementaci přídatných nástrojů pro hodnocení dávkových distribucí, jako jsou radiobiologické modely, jakož i připravit prostor pro budoucí implementaci nových nástrojů založených na prostorové korelaci (tj. metody doziomiky). Tlak je však i na odbornou veřejnost, která se musí podílet na sběru strukturovaných dat vztahujících se k dávce, pacientovi, vlastnostem tumoru, a poléčebnému sledování, tj. toxicitám a přežití. Budoucí analýza dat s vhodnými nástroji používanými pro analýzu Big Data či umělá inteligence (artificial intelligence, AI) mohou pomoci personalizovat léčbu radioterapií, a nadále spojovat kvalitu dávkové distribuce s výsledkem léčby pro daného pacienta.

III.3. Výběr optimálního plánu z fyzikálně-technického hlediska

Obvyklý přístup k hodnocení kvality radioterapeutického plánu na radioterapeutických pracovištích v České republice spočívá v kontrole dávkově-objemových parametrů, zobrazených graficky formou dávkově-objemového histogramu. Tento způsob hodnocení kvality plánu však není úplný. Obecně totiž existují tři aspekty, které ovlivňují kvalitu radioterapeutického plánu: dávkové parametry, robustnost plánu a složitost plánu.

Zhodnocení vypočtené dávkové distribuce je základní aspekt hodnocení plánu. Pro zajištění vysoké kvality plánu v radioterapeutickém procesu je tento aspekt naprosto zásadní, ale volba vhodných dávkových kritérií není úplně jednoduchá. Je při ní nutné zohlednit protokol, lokální požadavky, historické zvyklosti a osobní preference, apod. Předpis dávky a

protokoly pro plánování léčby by měly obsahovat prioritizaci dávkových kritérií (objectives i constraints) pro cílové objemy a kritické orgány. Tato prioritizace by měla být založena na pečlivém zhodnocení dostupné vědecké literatury (viz např. DAHANCA [1,2]). Tato prioritizace by měla pomoci standardizovat rozhodovací proces a snížit subjektivitu zejména tehdy, kdy je nutné provést klinické kompromisy. Je důležité být kritický vůči historickým zvyklostem a tradicím. Ty musí být vždy vědecky průkazné („scientific evidence“) nebo alespoň musí být pravidelně přehodnocovány dle nových zkušeností. Variabilita mezi jednotlivými osobami, které plány připravují (inter-planner), může být další faktor, který ovlivňuje výsledný ozařovací plán, a tím pádem výslednou dávkovou distribuci. Tu lze snížit různými strategiemi automatického plánování [3,4]. Určitě je nutné se vyvarovat osobních preferencí založených na subjektivních představách, kam patří i snahy, aby dávková distribuce „vypadala lépe“ (například navyšováním priority u konformity na úkor dávky na kritické orgány a normální tkáň). Doporučuje se za tím účelem používat referenční plán (tzv. „class solution“) adaptovaný na lokální plánovací protokoly tak, aby v dané instituci byly zohledněny specifické požadavky na ozařovací plány. Tento referenční plán by měl pravidelně hodnocen a měl by reflektovat dynamický vývoj. Doporučuje se standardizovat sbíraná patientská data, jako jsou komorbidity, systémová léčba, toxicita, lokální kontrola a přežití, do databáze daného pracoviště, a to i u pacientů, kteří nespádají do klinických studií. To pomůže vybudovat klinické vědění založené na dřívější zkušenosti. Konzistentnost takových dat je velmi důležitá a každý potenciální zdroj zkreslení, jako je např. normalizace dávkové distribuce, typ výpočetního algoritmu nebo dávkové veličiny (dose to medium vs dose to water) musí být pečlivě zvážen a reportován.

Kromě samotných dvojic dávka-objem lze DVH využít i pro stanovení dalších parametrů, které umožní objektivní zhodnocení kvality dávkové distribuce vzhledem k ozáření cílového objemu, a v mnoha radioterapeutických doporučeních lze nalézt jejich definice a postupy jejich využití. Patří sem například homogenita, konformita, informace o gradientu a některé další parametry, které nepřímo zajišťují nízké dávky zdravým tkáním. Používají se v některých protokolech, které vyžadují specifickou dávkovou distribuci (např. stereotaktické ozařování a brachyterapie) a definice těchto parametrů se mohou lišit v závislosti na klinickém účelu a uvažovaném protokolu, každá se svými vlastními výhodami a nevýhodami. Ukazatele homogenity jsou obvykle založeny na poměru dávek ve dvou nebo třech bodech v DVH pro cílový objem. Rozdílné mohou být i definice maximální, minimální a předepsané dávky [7,8].

Složitější parametry také mohou zahrnout všechny body na DVH křivce a kvantifikovat dávkový rozptyl okolo průměrné dávky [18,19]. Index konformity (Conformity Index, CI) zahrnuje poměry objemů ohraničených danou izodózou v cílovém objemu [20]. Index konformity definovaný RTOG [21] bývá kritizovaný proto, že nebere v úvahu lokalizaci a tvar izodózy, na kterou je předepsaná dávka, vůči cílovému objemu. Toto omezení vede k návrhu jiné definice indexu conformity, který kombinuje konformitu a pokrytí cílového objemu. Navrhl jej Paddick [21]. Dalším z parametrů může být dávkový gradient, který zohledňuje prudký spád dávky v okolí cílového objemu, což vede ke snížení toxicity v tkáních obklopujících cílový objem [23]. Tento parametr je velmi důležitý zejména u léčby, kde se používají vysoké dávky na frakci.

Jistě by bylo praktické, kdyby bylo možné veškeré popsání ukazatele zahrnout do jediného skóre pro daný plán a vytvořit index kvality plánu (single plan quality index, PQI), jako jej navrhl např. Giglioli a kol. [24]. PQI získali vážením hodnot DVH a parametrů získaných z DVH dle specifického protokolu pro danou skupinu pacientů, čímž ulehčili porovnávání plánů a současně snížili vliv subjektivity. I další autoři se pokusili vytvořit kompozitní skóre nebo vysvětlit přínos kvantifikace celkové kvality plánu [25 - 29]. Rovněž existují komerčně dostupná řešení, která obdobný přístup nabízejí [30,31]. Tyto ukazatele kvality jsou praktické pro volbu vhodného plánu při porovnávání konkurenčních plánů pro stejného pacienta [32] a rovněž mohou být používány pro hodnocení kvality plánu mezi různými pacienty a různými systémy [24], stejně tak i v soutěžích pro plánování [33 - 35]. Které parametry je nutné uvažovat a jaké pro ně použít váhy není přímočaré a jejich volba zahrnuje určitý stupeň subjektivity. Proto je nutné při použití tohoto přístupu výstupy pečlivě zhodnotit, zejména pokud porovnávání probíhá pro různé pacienty a pro různé technologie (různé typy ozařovačů či různé typy záření). PQI jsou obvykle založeny na využití účelových funkcí (cost funkcí), které se mimo jiné používají například i při optimalizaci plánů nebo při automatizaci plánování. Vstupní požadavky, které v účelové funkci potom vystupují jako konstanty, tedy musí být smysluplně vybrány, což platí nejen pro hodnocení kvality plánů, ale i v případě trénování algoritmu pro automatické plánování léčby [36].

Prostorovou dávkovou distribuci může charakterizovat kromě samotných hodnot dávky i texturní analýza. Tato metoda je známá pod pojmem doziomika (dosimomics) [37 - 42] a je velmi slibnou technikou pro hodnocení prostorové a statistické distribuce intenzit pixelů/voxelů v obraze prostřednictvím identifikace vzorů v obraze a korelace mezi voxely. Doziomika je

vhodná metoda pro parametrizaci oblastí zájmu a pro hodnocení znaků intenzity, textury a tvaru dávkové distribuce. Tyto znaky mohou popsat dávkovou distribuci lépe než parametry založené na DVH, a tím potenciálně zlepšit predikovatelnost modelů TCP a NTCP. Doziomika přináší navíc nové parametry kvality s využitím extrahovaných znaků, čímž usnadňuje přesnější hodnocení a další standardizaci kvality ozařovacího plánu. Metody pro extrakci znaků z dávkové distribuce jsou porovnatelné s metodami používanými v radiomice (radiomics), ale zahrnují matici 3D dávkové distribuce namísto diagnostického obrazu (CT, MR, apod.). Mezi nejslibnější radiomické znaky definované skupinou Image Biomark Standardization Initiative [43] patří lokální intenzita, statistické ukazatele vztažené k intenzitě, hladiny šedi pro co-occurrence matici, grey level size zone matice, atd. Analýza stability a standardizace vybraných doziometrických znaků je naprosto nezbytná [44]. Důležité je i sledovat redundanci daného znaku. Cílem je zvolit takové doziometrické znaky, které jsou nezávislé na parametrech stanovovaných z DVH, a které tak mohou přinést přidanou hodnotu. Pro extrakci doziometrických znaků by neměly být využívány pouze oblasti zájmu (range of interest, ROI) založené na anatomických vlastnostech (tj. zakreslené cílové objemy a kritické orgány), ale i doziomické oblasti zájmu, ze kterých se extrahují znaky (tj. izodózní objemy, průniky anatomických oblastí zájmu, oblasti s nízkou dávkou, apod.). Tyto totiž mohou nabídnout lepší zhodnocení 3D dávkové distribuce. Rovněž existuje potřeba, aby doziometrické znaky byly jasně klinicky interpretovatelné, protože znaky, které by byly v systému skryty a byly uživateli nedostupné (tzv. „black box“) by bylo těžké, ne-li nemožné, prioritizovat oproti ostatním parametrům.

III.4. Evropský přístup k hodnocení kvality plánů

Hodnocení kvality plánů v radioterapii je téma, kterým se musí zabývat každé radioterapeutické pracoviště, nicméně chybí mezinárodní doporučení, jak tuto činnost správně provádět. Proto v rámci 3rd ESTRO Physics Workshop: Science in Development bylo jedním z řešených témat Plan quality assessment: dose distribution and robustness metrics track. Na jednání vznikla pracovní skupina, která má za cíl vytvořit jednoznačný přehled všech aspektů, které spadají pod obecný termín kvalita radioterapeutického plánu. V rámci spolupráce členů této skupiny vznikla publikace [164], která představuje současný evropský přístup k hodnocení kvality plánů. Klíčové poznatky uvedené ve zmíněné publikaci jsou obsahem i této zprávy.

ESTRO předpokládá, že uvedená publikace bude sloužit jako základ pro následné diskuze o volbě vhodných parametrů, které bude nutné zohledňovat při komplexním hodnocení kvality radioterapeutických plánů.

IV. Přístupy k hodnocení kvality radioterapeutických plánů

IV.1. Hodnocení kvality radioterapeutických plánů

Hodnocení kvality plánů a jejich vzájemnému srovnávání se věnuje v posledních letech zvýšená pozornost, a to ze tří důvodů:

- a) S rostoucím výkonem výpočetní techniky je totiž možné v přijatelné době získat pro jednoho pacienta více konkurenčních radioterapeutických plánů,
- b) Vznikla potřeba provést porovnávání radioterapeutických plánů mezi různými modalitami, a to buď v rámci fotonové radioterapie (např. srovnání IMRT plánu s VMAT, VMAT plánu s tomoterapií, apod.), nebo porovnávat radioterapeutické plány pro fotonovou a protonovou radioterapii,
- c) S rozvojem automatizovaných metod plánování je třeba je validovat a ověřovat oproti manuálnímu plánování provedenému člověkem.

Pro všechny tři uvedené důvody lze dohledat adekvátní literaturu. Jedná se obvykle o zkušenost autorů z vlastního pracoviště, ale lze dohledat i multi-institucionální analýzu zohledňující větší rozmanitost přístrojového a softwarového vybavení či výsledky z provedených multicentrických studií formou auditů.

IV.1.1. Zhodnocení konkurenčních plánů pro jednu modalitu

Hodnocení konkurenčních plánů pro jednu modalitu na jednom pracovišti představuje nejjednodušší problém z pohledu hodnocení kvality plánu. Je to z toho důvodu, že se jedná o relativní porovnání, kdy řada procesů spjatých s doručením léčby může být zatížena stejnou chybou, a je proto možné plán posuzovat pouze z některých vybraných hledisek.

V současné době je vhodným nástrojem pro výběr plánu s nejvyšší kvalitou v plánovacím systému multikriteriální optimalizace (MCO). Tento přístup je možný jen díky pokrokům ve vývoji výpočetní techniky, kdy výpočet ozařovacího plánu již při využívání grafických karet zabere zlomek času oproti dřívějším metodám. Díky tomu lze napočítat množinu řešení, z nichž některá lze považovat za Pareto optimální. To jsou taková řešení, kdy zlepšením jednoho z vybraných parametrů (například dávková zátěž některého z kritických

orgánů) dojde ke zhoršení jiného parametru. Pareto optimálních řešení může být více a je na uživateli, aby prioritizoval požadované vlastnosti vytvořeného plánu.

Pokud pracoviště k dispozici tento nástroj v plánovacím systému nemá, připraví plánovač obvykle dva či více plánů, které jsou poté diskutovány s radiačním onkologem. Často jde o plány, ve kterých se plánovač nemůže sám rozhodnout, který z plánů je lepší, protože každý z nich dává prioritu buď šetření kritických orgánů, nebo pokrytí cílového objemu. Ke správnému rozhodnutí o výběru plánu vhodného pro konkrétního pacienta má všechny relevantní informace pouze radiační onkolog, který dle znalosti klinického stavu pacienta a všech dalších okolností rozhodne o tom, kterému aspektu bude dána nejvyšší priorita. Stejným způsobem bude probíhat výběr nejvhodnějšího radioterapeutického plánu i v případě multikriteriální optimalizace.

IV.1.2. Zhodnocení konkurenčních plánů pro více ozařovacích modalit

Do této kategorie obvykle spadají multi-institucionální studie, jejíž součástí je i porovnávání protonových a fotonových radioterapeutických plánů.

Kvalita radioterapeutických plánů pro protonovou radioterapii bude silně záviset na použitém plánovacím systému, a samozřejmě i na systému kvality daného protonového pracoviště.

V současné době se za nejpokročilejší plánovací systém pro léčbu protonovými svazky považuje plánovací systém RayStation od RaySearch laboratories. Tento plánovací systém umožňuje provádět poměrně rychlé výpočty na grafickém procesoru (GPU) metodou Monte Carlo. Standardní jsou nástroje pro robustní optimalizaci a analýzu robustnosti. Systém provádí multi-kriteriální optimalizaci se zohledněním robustnosti. Je v něm plně integrováno adaptivní plánování a automatické vytvoření záložních fotonových plánů. Umožňuje simulaci pohybu orgánů. Plánovací systém RayStation je možné použít s protonovými ozařovači výrobců IBA, Hitachi, Mevion, ProNova, Varian, Sumitomo. Je možné je použít i pro synchrotrony.

Obecně se vzhledem k fyzikální podstatě chování protonového svazku uvádí, že vede ke zlepšení šetření kritických orgánů a zdravých tkání ve srovnání s radioterapií fotonovými svazky. Jedná se však o modalitu, které je daleko méně robustní vůči nejistotám v nastavení a nejistotám v dosahu protonového svazku. V publikaci [171] se autoři věnovali této problematice v kontextu léčby nádorů v oblasti hlavy a krku. V rámci studie byl pacientům

vytvořen VMAT plán a IMPT plán (technikou spot-scanning). Kritickými orgány byly parotidy a submandibulární uzliny, dále pak jednotlivé polykací svaly. Protonové plány vznikly s použitím Multifield Optimization (MFO, s použitím tří, pěti a sedm polí) a Single-field Optimization (SFO, s použitím tří polí). Šetření kritických orgánů bylo zhodnoceno s využitím střední dávek na slinné žlázy a na polykací svaly. Robustnost plánu byla hodnocena pro nejistoty nastavení a dosahu ± 3 mm a $\pm 3\%$ HU ve veličině V95% a V107% pro klinické cílové objemy. Ze studie vyplynulo, že MFO plány vylepšily šetření kritických orgánů, ale byly méně robustní než SFO a VMAT plány, zatímco SFO plány byly robustnější než MFO, ale vedly k menšímu šetření kritických orgánů. Robustnost MFO plánů se s použitím vyššího počtu polí nezvýšila.

Hodnocení robustnosti protonových plánů je dnes považováno za standardní proces při plánování protonových svazků.

Porovnávání protonových a fotonových plánů je neustále aktuální téma. Porovnávání těchto rozdílných modalit může být velmi náročné. Ačkoliv protonové svazky mají fyzikální výhodu ve smyslu snížení dávky zdravým tkáním, mohou být mnohem náchylnější k nesprávnému doručení dávky s ohledem na nejistoty. Analýza nejistot je tedy velmi důležitá, pokud má být zajištěno, že protonové plány jsou zároveň bezpečné a efektivní s uvážením nejistot při nastavování pacienta, nejistot radiobiologické účinnosti či v dosahu protonového svazku, kterým nikdy není možné se úplně vyhnout. Metody pro zhodnocení vlivu těchto nejistot se mohou odlišovat od přístupů běžných v léčbě fotonovými svazky. V roce 2020 byl vydán postup pro Velkou Británii jak postupovat při tomto porovnávání [109] zejména v případě klinických studií, přičemž v jejich přístupu zohlednili konsenzus panující uvnitř mezinárodní protonové komunity, a zohlednili nástroje, které jsou komerčně dostupné radioterapeutickým pracovištím ve Velké Británii. Dle jejich doporučení by měla být provedena analýza nejistot, která by měla být reportována pro všechny plány pro definované scénáře v daném rozsahu nejistot. Jedním scénářem se rozumí jeden plán, ve kterém je manifestována chyba, která bude souviset s odhadem nejistoty v daném parametru. Je možné vytvořit velké množství plánů, ve kterých budou tyto chyby simulovány odděleně (např. geometrický posun v osách x, y, z o např. 2 mm, změna v dosahu protonového svazku o +3,5% nebo - 3,5%) nebo vzájemně zkombinované. Ozařovací plán by měl být přepočten a zhodnocen pro scénáře s těmito nejistotami, přičemž uvažovat se musí hlavně nejistoty nastavení pacienta a nejistoty v dosahu pro každou ozařovanou oblast. V případě plánování je nutné provádět porovnávání

protonových a odpovídajících fotonových plánů tak, že v obou plánech je pokrytí CTV pro všechny scénáře s danými nejistotami co nejvíce ekvivalentní. Šetření kritických orgánů pro všechny scénáře s danou nejistotou by mělo být nejlépe ekvivalentní použití PRV pro kritické orgány ve fotonové radioterapii. Přesný rozsah a kombinace scénářů s danou nejistotou, které se používá pro hodnocení protonových plánů, by mělo být definováno v klinickém protokolu. Tyto scénáře by poté měly být používány konzistentně všemi pracovišti, protože různé metody nemají na výstupu porovnatelné výsledky. Scénáře s danými nejistotami by měly být explicitně uváděny ve všech materiálech, ve kterých se zveřejňují výsledky léčby (zejména v klinických studiích) tak, aby byly snadno uchopitelné při vzájemném následném porovnávání. Ve všech scénářích s danou nejistotou není vždy nutné, aby byla dodržena veškerá dávková kritéria. Eskalace dávky, sekvenční plány (dvoufázová léčba) a velmi složité ozařované oblasti mohou vyžadovat specifický individuální přístup, který by měl být definován specifickými potřebami klinické studie. Nedodržení dávkových kritérií lze tolerovat tehdy, když by snaha jim vyhovět v případě šetření kritických orgánů v blízkosti cílového objemu vést k nepřijatelnému kompromisu v prozáření cílového objemu nebo když léčebné cíle mohou zdůvodnit přídatné riziko. I nadále je však doporučeno, aby byly dávky reportovány spolu s nejistotou, protože se jedná o podstatné informace pro hodnocení výsledků s ohledem na toxicitu léčby. Kombinace sekvenční léčby (dvoufázové plány) mohou vyústit v přídatnou nejistotu danou protichůdnými scénáři nejistot, např. nejistota v dosahu u protilehlých polí. Je doporučeno, aby byla reportována worst-case dávka ve fyzikálně realizovatelném scénáři (na rozdíl od kompozitní worst-case dávkové distribuce), ačkoliv tyto scénáře se mohou lišit pro různé parametry kvality plánu. Například dávka 1 cm³ mozkovému kmeni se smí vyskytnout ve scénáři pro x-3 mm, a dávka 1 cm³ míchy se smí vyskytnout ve scénáři z-3 mm.

Nemusí být nutně obecně doporučena konkrétní metoda pro tvorbu plánu, která splňuje kritéria hodnocení robustnosti. Tvorba ozařovacího plánu je vysoce závislá na specifikách ozařovače, ozařovací technice a plánovacím systému, který se na daném pracovišti používá. Tvorba plánu s robustním pokrytím cílového objemu a šetřením kritickým orgánů nevyvazuje pracoviště z nutnosti provádět svědomité a vhodné monitorování změn v anatomii pacienta. Je to z toho důvodu, že existuje mnoho faktorů, které mohou ovlivnit doručení léčby na protonovém ozařovači, a které nejsou zahrnuty při odhadu robustnosti. Patří sem například změna hmotnosti, systematická nejistota v nastavení, která nesouvisí s posuvnými pohyby, vnitřní pohyb orgánů, náplň orgánů, odezva tumoru na léčbu (růst, zmenšení), odezva zdravých

tkání (např. zmenšování se parotid). Všechna pracoviště by měla mít strategie pro řešení těchto aspektů, které se často vyskytují v praxi. Doporučeno je pravidelné monitorování pacienta prostřednictvím online zobrazování a kde je to vhodné případně i offline zobrazování s využitím dalších zobrazovacích metod, jako je například magnetická rezonance. Ačkoliv je doporučena nějaká forma denního online zobrazování, frekvence objemového zobrazení, na kterém budou patrné i jiné než geometrické změny, bude záviset na očekávané pravděpodobnosti, dopadu a frekvenci výskytu těchto faktorů v závislosti na ozařované lokalitě.

U protonové radioterapie nezahrnují nástroje pro hodnocení robustnosti kompenzaci efektu pohybujících se objemů, což jsou například pohybující se tumory v důsledku dýchání. Každé pracoviště by mělo přijmout strategii, která bude minimalizovat tento dýchací pohyb a zmírňovat efekty vlivu dýchání při ozařování tužkovými svazky. Zhodnocení nejistot nastavení pacienta a dosahu neuvažují variabilitu relativní biologické účinnosti (RBE) pro protonové svazky. Tu je velmi obtížné hodnotit a je zatížena velkou nejistotou. Potenciální vliv variability RBE je nutné přesto při plánování léčby zohlednit například tak, že se v plánu nebudou vyskytovat svazky, které všechny mají dosah v oblasti, ve které se nachází kritický orgán. Doporučuje se používat násobných polí z různých směrů, aby se tato velká nejistota rozptýlila do většího objemu.

Nadále zůstává obrovským zdrojem systematických nejistot variabilita v konturování, zejména u konformnějších radioterapeutických technik. Použití více modalit pro zobrazování může být vhodnou strategií pro zpřesnění konturování jak u cílových objemů, tak kritických orgánů. Zároveň je doporučeno vycházet z dostupných protokolů a mezinárodních doporučení. Pro podmínky České republiky lze doporučené dokumenty nalézt na webu SROBF [110].

V jedné z publikací [168] přišli s velmi zajímavým závěrem. Ačkoliv bylo analyzováno 125 plánů, variabilita v kvalitě plánů byla značná, přičemž kvalita plánu byla kvantifikovaná skórem PQM [165]. Kvalita plánu nezávisela na typu plánovacího systému, ozařovací technice (IMRT vs VMAT) či dosaženém vzdělání nebo profesi plánovače. Výsledky ukázaly lehkou korelaci mezi počtem ozařovacích svazků, celkovým počtem MU a délkou zkušenosti (v letech) či sebevědomím plánovače. Důležitým faktorem byla tedy zkušenost osoby, která provádí plánování radioterapie. Z tohoto vyplývá, že se jedná o činnost, ve které je klíčová potřeba věnovat se plánování dostatečně dlouhou dobu, a snažit se v něm kontinuálně zlepšovat.

IV.1.3. Automatizované plánování radioterapeutické léčby

Automatizované plánování je proces, při kterém se využívají dříve připravené radioterapeutické plány, které byly považovány za dobré či klinicky přijatelné. Současné plánovací systémy umožňují vytváření vlastních databází specifických pro dané pracoviště, případně i možnost zabudovat do databáze vhodné ozařovací plány z jiných pracovišť. Automatizované plánování lze využívat jak k tvorbě nového plánu, tak k replanningu v případě adaptivní radioterapie.

V literatuře objevují tři základní přístupy k automatizovanému plánování. Jedná se jednak o tzv. knowledge-based planning (KBP), automatická iterativní optimalizace založená na protokolu (protocol-based automatic iterative optimisation, PB-AIO) a multikriteriální optimalizace (MCO) [4].

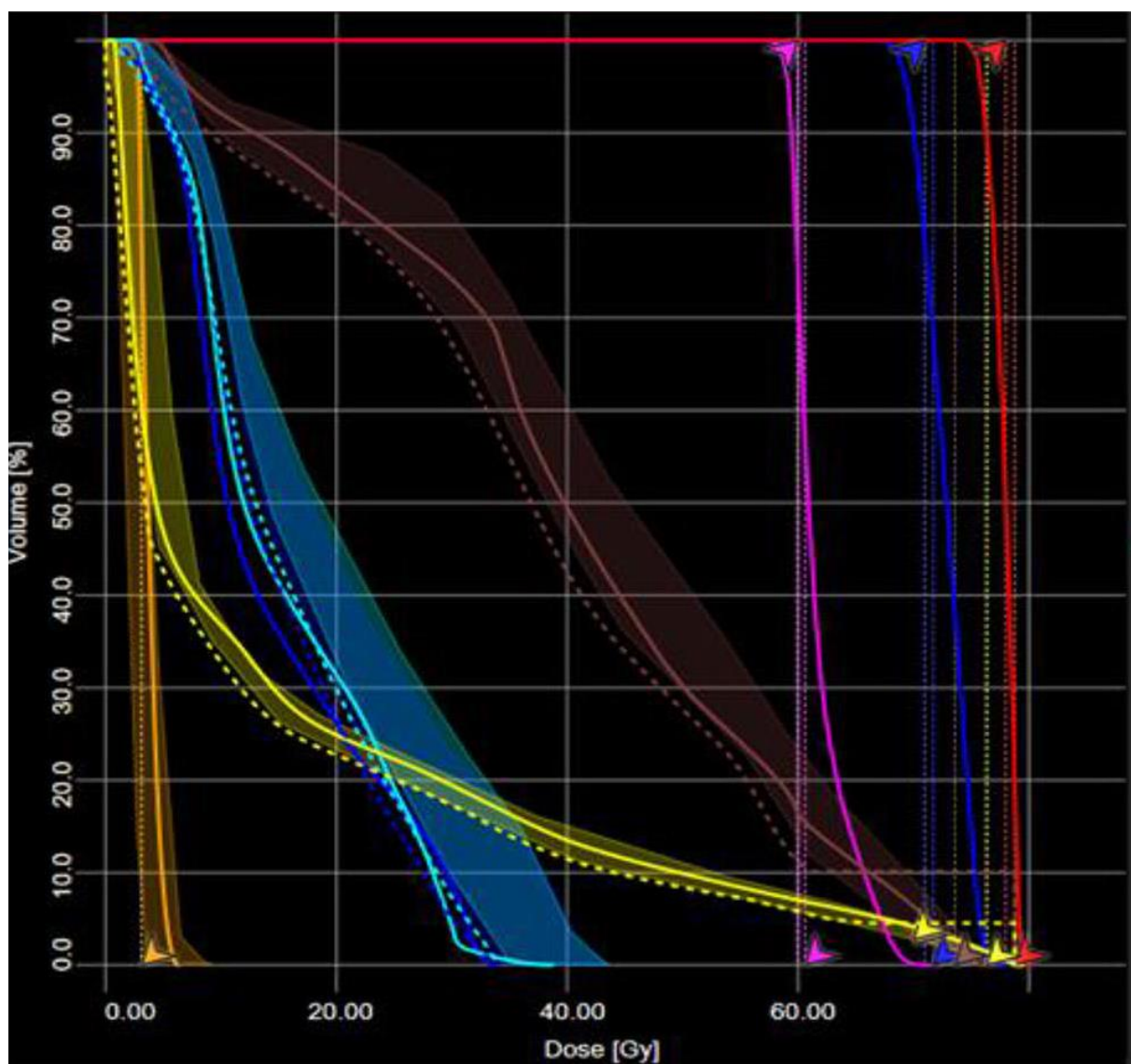
Knowledge-based planning je přístup, který zvyšuje rychlost a efektivitu při plánování a dovede snižovat variabilitu vzniklých plánů. KBP je definován jako jakýkoliv přístup, který přímo využívá předem získané znalosti a zkušenost s cílem predikovat dosažitelnou dávkovou distribuci u nového pacienta pocházejícího z podobné populace, nebo využít této znalosti k volbě počátečního bodu pro další optimalizaci typu pokus – omyl. Pro KBP existují dva přístupy: využití atlasu a využití modelu.

Při využití atlasu [111-116] je základna znalostí (tedy databáze existujících vhodných plánů) využita k volbě nejpodobnějšího pacienta, pro kterého je existující plán zvolen jako počáteční bod pro optimalizaci.

Při využití modelu [117-126] je možné využít například DVH. Při volbě tohoto přístupu se z knihovny klinicky akceptovatelných ozařovacích plánů a kontur hledá vztah mezi anatomickými a geometrickými znaky pro danou ozařovanou oblast, čímž vznikne model prediktivního DVH pro danou lokalitu. Kterýkoliv nový pacient léčený s tumorem ve stejné anatomické oblasti může využít znalosti z předchozích plánů, čímž lze predikovat dosažitelné DVH jen dle podobnosti kontur a kvality předchozího ozařovacího plánu. Princip je znázorněn na Obr. 1.

Známým omezením přístupu založeného na využití DVH je to, že DVH pouze predikuje v oblastech zájmu, které jsou zakonturované. Tkáně mimo zakreslené oblasti zájmu, které však obvykle plánovač může také optimalizovat z hlediska snižování dávky, nebudou v tomto přístupu brány do úvahy. DVH navíc neposkytuje žádnou informaci o prostorovém rozložení

dávky. Zajímavý přístup, který byl publikován s cílem vyřešit tyto problémy, je tzv. voxelová dávková predikce. Smysl tohoto přístupu spočívá ve využití znalosti předchozích plánů k tvorbě modelu, který dovede předpovídat dávky individuálním voxelům na jednotlivých snímcích pacienta [127-131]. Omezením přístupu založeného na modelu je to, že kvalita plánu pro nové pacienty silně závisí na kvalitě plánů vytvořených v minulosti.



Obr. 1. Příklad predikce DVH pro KBP u radioterapeutického plánu pro léčbu lokalizovaného karcinomu prostaty. Vystínované oblasti ukazují předpokládaný rozsah dosažitelného DVH pro různé kritické orgány. Křivky znázorněné plnou čarou jsou aktuálně dosažené DVH v plánu. Tento příklad je ze systému RapidPlan od Varianu a přerušované křivky a šípky jsou optimalizační kritéria, která byla vytvořena systémem RapidPlan (Royal Surrey County Hospital NHS Foundation Trust, Guildford, UK).[4]

Zkušenost je velmi klíčovým parametrem ovlivňujícím kvalitu plánu i v případě Knowledge-based plánování. Příkladem je studie [169] zaměřená na zhodnocení variability mezi jednotlivými osobami provádějícími plánování radioterapie při využití Knowledge-based planning. V dané studii se hodnotily hypofracionační plány pro ozáření prostaty technikou VMAT a plány pro ozáření malé pánve technikou VMAT. Osoby, které plány vytvářely, byly rozděleny do tří skupin: na začátečníky, junior a senior plánovače. Ve studii se potvrdilo, že i při využití Knowledge-based planning hraje v plánování roli zkušenost plánovače. Přesto v jiné studii zaměřené na Knowledge-based plánování radioterapie prostaty [170] dospěli autoři k závěru, že používání Knowledge-based plánování vede ke snížení variability v kvalitě plánů, ačkoliv méně kvalitní plány byly vytvořeny méně zkušenými plánovači.

Automatizované plánování má vést nejen ke snížení času, který trvá vytvoření radioterapeutického plánu, ale má rovněž zvýšit jeho kvalitu, protože se s využitím technik machine learning využívá vlastností klinicky přijatých plánů vytvořených dříve. Je proto velmi zásadní, které plány se použijí pro toto strojové učení. Nově vzniklé plány budou jen tak dobré, jak dobré byly plány vstupující do učení. Ve studii [172] se hodnotilo zlepšení dávkově-objemových vlastností kritických orgánů při využití databáze Pareto plánů a databáze konvenčních klinických plánů. Bylo potvrzeno, že dávkově-objemové vlastnosti kritických orgánů byly statisticky významně více optimální v případě databáze s Pareto plány. Pareto optimální plán je takový plán, kdy zlepšení jednoho sledovaného parametru již nelze vylepšit změnou kteréhokoliv z dalších sledovaných parametrů. Koncept Pareto plánování je vysvětlen v dalším textu.

V následujících odstavcích je představen přístup automatické iterativní optimalizace založené na protokolu. Při manuální optimalizaci plánu je získat klinicky přijatelný plán výzvou, a často se jedná o časově náročný proces. Navíc často není jasné, zda plán se změnou některého z optimalizačních kritérií zlepší. Klinicky optimální plán je ten, ve kterém je nejlepší kompromis z hlediska šetření zdravých tkání a pokrytí cílového objemu, při uvažování klinických požadavků a priority na šetření různých tkání. Jako příklad můžeme uvést léčbu nádoru v oblasti hlavy a krku, kde PTV sousedí s míchou. V takovém případě je obvykle nejvyšší klinickou prioritou zachovat dávku na míchu v toleranci, což vyžaduje provést kompromis v pokrytí PTV. Získat plán, který splňuje kritéria na míchu, je poměrně dosažitelné (a stále je možné dosáhnout pokrytí PTV dávkou D95%), ale lepší plán bude takový, který při

dodržení dávkových kritérií maximalizuje pokrytí PTV, a zároveň snižuje dávky na ostatní zdravé tkáně tak, jak je to jen možné. Získat tento lepší plán manuálně bude vyžadovat rozhodně dlouhý čas, velkou snahu a zkušenost plánovače, protože vyžaduje iterativní úpravu optimalizačních kritérií tak dlouho, dokud není získán plán, který již nelze vylepšit. Úspěch bude silně záviset na zručnosti a zkušenosti plánovače. Tento problém lze vyřešit iterativní úpravou optimalizačních kritérií [132-142]. Základní myšlenkou je začít optimalizaci s uživatelem definovanou šablonou, kde jsou požadovaná klinická kritéria. Uživatel poté může prioritizovat povinná kritéria (to jsou ta, která nutně musí být splněna. Často se označují jako „hard constraints“). Při optimalizaci je tedy generován plán, pro který když jsou splněna všechna kritéria, ta s vysokou prioritou se uzamknou a stanou se z nich „hard constraints“. Poté je spuštěn skript, který iterativně tlačí DVH pro všechny struktury do bodu, kdy už by byla kritéria nedodržena, přičemž v takovém případě se udělá krok zpět, aby k porušení kritérií nedošlo. V tomto bodě nemůže již plán být dále vylepšen, a je tedy považován za optimální.

Tol a kol. [139] vyvinuli prostředí, ve kterém je při pohybu myši na obrazovce automaticky možno adaptovat optimalizační kritéria v optimizéru plánovacího systému Eclipse (Varian) pro VMAT plány. Prostředí detekuje pozici DVH křivky pro každou oblast zájmu na obrazovce a iterativně pohybuje fixními kritérii směrem k příznivějším kritériím. Skript dovede tímto způsobem automatizovat plánování VMAT pro oblast hlavy a krku se zlepšenými dozimetrickými výsledky.

Mnoho dalších autorů vyvinulo systémy umělé inteligence (AI), které dovedou simulovat rozumné chování plánovače a automaticky přizpůsobovat optimalizační parametry během procesu optimalizace [135,136,137,141]. Tyto systémy jsou založeny na fuzzy teorii logiky, kdy přístup pokus-omyl zkušeného plánovače je konvertován na logické výroky IF – THEN.

Komerčně dostupné řešení je AutoPlanning v plánovacím systému Philips Pinnacle³ (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, WI). Uživatel nejprve generuje šablonu „Treatment Technique“, která obsahuje předpis dávky a kritéria pro šetření kritického orgánu požadovaná klinickým protokolem. Pro kritické orgány rovněž uživatel definuje jejich klinickou významnost, od těch majících malou významnost až po nepodkročitelná kritéria. Na základě definovaných cílových objemů a kritických orgánů software automaticky generuje virtuální struktury tak, aby byly zohledněny překryvy mezi kritickými orgány a PTV, využijí se ring struktury okolo PTV pro kontrolu dávkového spádu a další jiné pomocné struktury

určené ke kontrole homogenity prozáření objemu a snižování dávky zbytku těla. Rovněž je možné využít pokročilých nastavení pro kontrolu dávkového spádu, homogenity a výskytu cold nebo hot spotů, které mohou být přednastaveny na doporučenou výchozí hodnotu, nebo mohou být změněny uživatelem. Pomocí optimalizačních kontur a použitého nastavení parametrů optimalizace software automaticky generuje startovní optimalizační kritéria. Software poté vstupuje do iteračního optimalizačního cyklu a ladí plán tak dlouho, dokud není dosaženo řešení v souladu s klinickým protokolem, který definoval uživatel [143-144].

Jiný přístup, který se snaží nalézt optimální kompromis mezi pokrytím cílového objemu a šetřením všech normálních tkání, se nazývá multikriteriální optimalizace (MCO) [145-150]. Klíčovým konceptem přístupu MCO je koncept Pareto optimálního řešení, což je plán, který již nemůže být vylepšen žádnou změnou parametrů, aniž by nedošlo ke zhoršení nejméně jednoho parametru v plánu. Existují dva přístupy pro MCO, a to a posteriori přístup nebo a priori přístup. V přístupu a posteriori je generováno automaticky více plánů, přičemž každé kritérium je optimalizováno tak dlouho, dokud nemůže být vylepšeno bez zhoršení nejméně jednoho dalšího kritéria. Každý z těchto plánů se nazývá Pareto optimální řešení. Schématický graf na obrázku Obr. 2 ilustruje tento koncept grafem pro napočítané plány pro dvě kritéria. Graf ukazuje velké množství dostupných plánů (řešení), představujících různé permutace kritérií 1 a 2. Plná křivka představuje Pareto čelo, ve kterém vylepšení jednoho kritéria vede ke zhoršení druhého a naopak. Plány, které leží na tomto čele, jsou Pareto optimální řešení, a jsou v modrém kroužku. Pareto optimálnost ještě neznamená, že se jedná o optimálnost klinickou. Na druhou stranu nejlepší klinicky akceptovatelný plán je Pareto optimální. Proto při použití druhého, a posteriori, přístupu, je databáze Pareto optimálních plánů interaktivní. Plánovač je naváděn k tomu, asi si vybral klinicky optimální plán [151-154]. Automatizaci zde představuje skutečnost, že databáze Pareto optimálních plánů je generována automaticky. Hlavní problém tohoto přístupu je počet generovaných plánů, protože matematicky existuje nekonečně mnoho Pareto optimálních plánů, a je proto nutno mít k dispozici výkonnou výpočetní techniku. Zejména v případě vysokého počtu klinických kritérií může být obtížné volit konečný plán a tento výběr je závislý na operátorovi. Přístup a posteriori je implementován v komerčním plánovacím systému RayStation (RaySearch Laboratories), a také v plánovacím systému Eclipse (Varian). V těchto implementacích je dimenzionalita Pareto čel dána počtem kritérií, a tedy také počtem plánů, které je třeba napočítat na Pareto čelech. Craft a Bortfield popsali

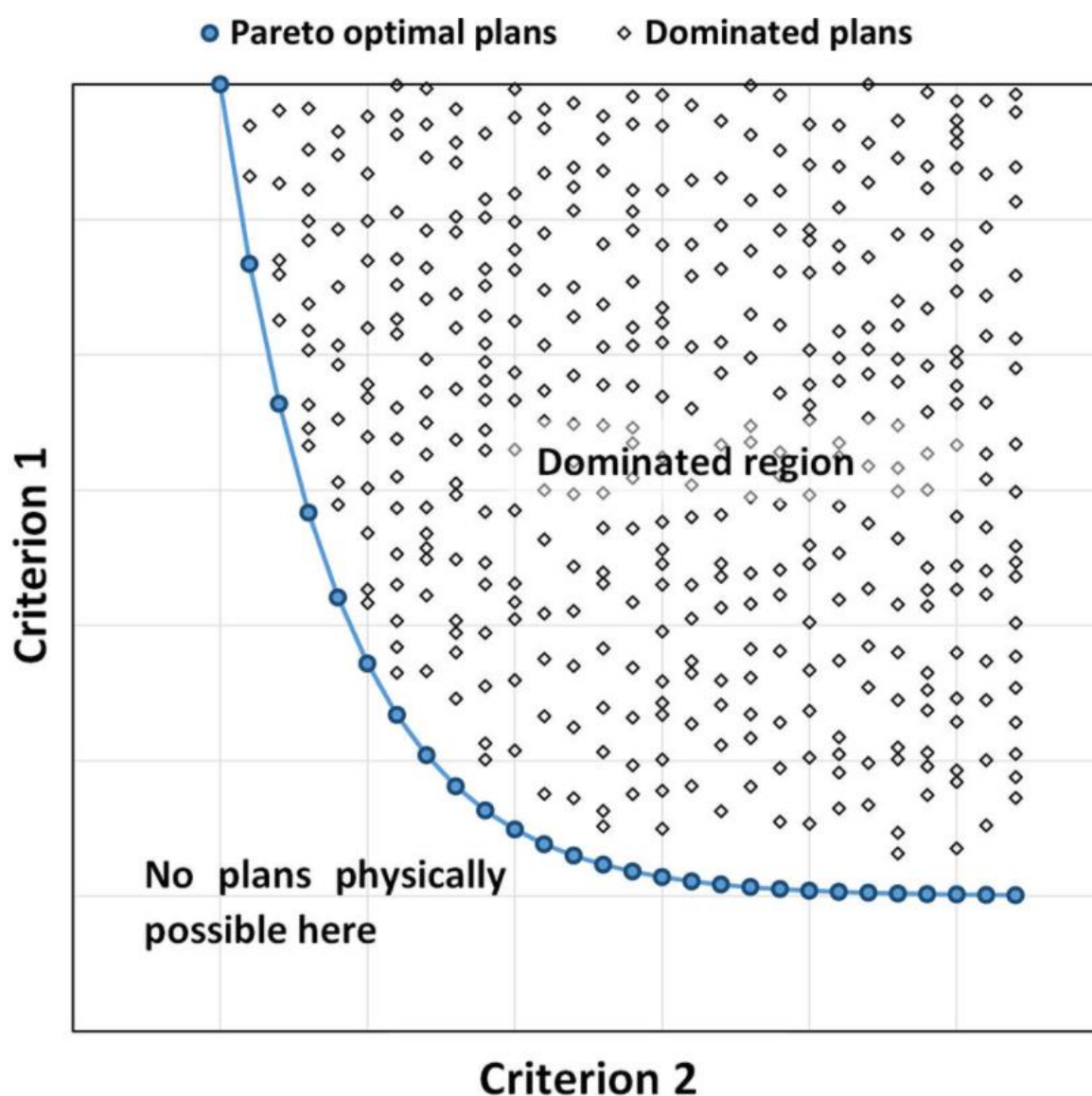
metodu odhadu dostatečného počtu plánu [155] a navrhli, že dostačujúci počet plánů je $N+1$, pokud N je počet kritérií. Na tomto principu funguje generování plánů v plánovacím systému RayStation (v modulu rayNavigator). V plánovacích systémech potom existují posuvníky pro minimální a maximální hodnoty dávkových parametrů pro zvolené kritické orgány (napříč všemi napočítanými plány), pomocí nichž uživatel nastavuje konkrétní dávkové parametry pro daný kritický orgán, čímž v podstatě listuje připravenou databází plánů. Uživateli se pak zobrazuje aktuální řešení odpovídající jeho volbě dávkových či dávkově-objemových parametrů. Souběžně s tím se pochopitelně aktualizuje i dávkově objemový histogram pro zobrazený plán.

Přístup a priori MCO automaticky vygeneruje pro každého pacienta pouze jeden Pareto optimální plán. Tento plán splňuje klinicky požadované kompromisy pro všechna kritéria, včetně požadavků daných klinickým protokolem [156-158].

Optimalizace je založena na tzv. wish-listu, který obsahuje účelovou funkci pro optimalizaci s přiřazenými prioritami a vyznačením „hard constraints“, které musí být dodrženy. Při automatické multikriteriální optimalizaci jsou kritéria sekvenčně minimalizována dle jejich priorit, a hledá se Pareto optimální plán s přijatelnou rovnováhou mezi všemi kritérii. Wish-listy jsou specifické pro danou ozařovanou oblast a má se na jejich tvorbě podílet celý multidisciplinární tým lidí, kteří se podílejí na plánování léčby. V celém procesu se nejprve wish-list vytvoří na základě přehledu plánů pro již léčené pacienty se zohledněním klinického protokolu a vnitřních diskuzí uvnitř týmu. Tento wish-list je poté iterativně vylepšován. Pokud už se zdá, že neexistují žádná další zlepšení, používá se jako vnitřní předpis pro vylepšení kvality plánů. Toto je a priori MCO přístup, který byl implementován institutem Erasmus MC Cancer Institute, v jimi vyvinutém software „Erasmus-iCycle“ [156, 157]. Kromě optimalizace profilu svazku systém rovněž využívá automatické optimalizace úhlů ramene ozařovače [159]. Kromě optimalizace pro klasický lineární urychlovač nabízí Erasmus-iCycle i řešení pro Cyberknife [160] a protonovou léčbu IMPT [161].

V mnoha studiích bylo reportováno využití automatizovaného plánování pro rozhodovací proces na vhodnost pacienta pro specifickou nově zaváděnou radioterapeutickou techniku. Potenciální výhoda automatizovaného plánování je v tomto kontextu rychlá tvorba plánů pro různé techniky a klinické scénáře, kde by jinak bylo požadováno poměrně náročné manuální plánování.

Popsané postupy lze využít i pro účely volby pacienta vhodného pro protonovou terapii. Automatizované plánování je použito pro výběr vhodných pacientů, kteří budou z protonového plánu klinicky profitovat. Tím se zabrání využívání neúměrně nákladné technologie u pacientů, pro které je fotonová léčba srovnatelná nebo dokonce klinicky vhodnější. Delany a kol. zjistili, že model KBP založený na VMAT fotonových plánech byl schopen predikovat protonové DVH, a proto může být použit k výběru pacientů vhodných pro protonovou léčbu [162]. Bijman a kol. použili MCO pro generování fotonových a protonových plánů, a zatímco primárním cílem jejich studie byla analýza nejistot při použití modelů NTCP pro výběr plánů, demonstrovali zároveň využití MCO pro rychlou tvorbu knihovny plánů [163].



Obr. 2. Schematický diagram pro dvě kritéria při multikriteriální optimalizaci. Jednotlivé v body grafu představují individuální plány pro různé hodnoty kritéria 1 a kritéria 2. Plná čára představuje Pareto čelo, čili zlepšení jednoho kritéria vede ke zhoršení druhého a naopak. Plány ležící na této křivce se nazývají Pareto optimální, a jsou vyznačeny modrými kroužky. Ostatní plány nejsou optimální, protože vždy lze vylepšit minimálně jedno z kritérií, aniž by to bylo na úkor druhého. [4].

Vývoj v oblasti software pro automatické plánování léčby představuje potenciál významně vylepšit efektivitu plánování v radioterapii a celkovou kvalitu generovaných ozařovacích plánů, což může vést k vyššímu počtu realizovaných ozáření. Automatizované plánování také může usnadnit lepší přístup k pokročilým metodám léčby s vysokou kvalitou, a harmonizovat radioterapeutickou léčbu mezi jednotlivými radioterapeutickými pracovišti. Nástroje pro automatizované plánování jsou nyní dostupné v mnoha komerčních řešeních a prvotní klinické výsledky jsou velmi slibné. Oblast automatizace v plánování léčby se stále velmi rychle vyvíjí a jistě lze identifikovat oblasti, které se ještě budou rychle rozvíjet. Je nutné se zabývat praktickými aspekty vztaženými ke klinické implementaci daných postupů, včetně školení personálu a možné změně jejich rolí.

IV.2. Komerčně dostupné systémy pro hodnocení kvality plánů

Kromě funkcí určených k hodnocení kvality radioterapeutických plánů zabudovaných přímo v plánovacích systémech existují i jiná samostatná komerčně dostupná řešení. Jedním z nich je například software PlanIQ nabízený firmou Sun Nuclear corporation [165]. V tomto software je analyzována dosažitelnost klinických záměrů pro daný radioterapeutický plán. Využívá se skórování jednotlivých vlastností daného plánu, přičemž každý plán tímto způsobem obdrží tzv. Plan Quality Metric (PQM) skóre a tzv. Adjusted PQM (APQM) skóre přizpůsobené analýze proveditelnosti u konkrétního pacienta.

IV.3. Soutěže v plánování

Mezinárodní soutěže v plánování radioterapie spočívají v tvorbě radioterapeutického plánu na základě vstupních dat (obvykle sada CT řezů se zakonturovanými strukturami a předepsanou dávkou, léčebný protokol, povolené techniky, klinický popis pacienta). Jedná se

o aktivitu, kterou podporuje i IAEA či EFOMP. IAEA rámci projektu „Radiation Knowledge“ podporuje soutěž od roku 2016, kdy se účastnilo 400 osob z 55 zemí. V následujících třech letech se soutěží účastnilo více než 4000 osob z 97 zemí. Účast v soutěži je zdarma, čímž je dostupná pro uživatele plánovacích systémů i z ekonomicky méně rozvinutých zemí. Kromě samotného hodnocení plánů je součástí projektu pořádání webinářů (tzv. „Knowledge Sharing for Better Quality“), během kterých mají účastníci možnost být v kontaktu s vítězi soutěže (pro daný plánovací systém). Účastníci pak vzájemně mohou diskutovat ozařovací strategie, kterými se jim podařilo vytvořit plány s vysokou kvalitou. Milou povinností vítězů je uvést postup při tvorbě vítězných plánů, a poskytnout tak uživatelům stejného plánovacího systému řadu tipů a triků k dosažení plánů vysoké kvality. Kromě toho existují i další kanály pro sdílení informací, např. YouTube kanál nebo skupina využívající aplikaci WhatsApp. Následná fáze po ukončení plánovací soutěže je naprosto nezbytná, protože jen díky ní může dojít ke zlepšení kvality na pracovištích uchazečů, kteří se neobjevili na prvních příčkách. Informace o soutěži lze dohledat na webových stránkách radiationknowledge.org.

Pro hodnocení plánů v rámci soutěží se využívá skript vytvořený v programovacím jazyku Python: PyPlanScoring, který vyvinul Victor Gabriel Leandro Alves, D. Sc. Jedná se skript, který je volně k dispozici a je tedy použitelný i mimo soutěž v plánování libovolným uživatelem. PyPlanScoring spočte dávkově objemové histogramy (DVH) pro plány generované většinou komerčně dostupných plánovacích systémů. Skript vznikl rozšířením balíčku dicomplyer-core. Objem struktur je ve skriptu převzorkován s použitím dávkové trilineární interpolace (zejména u malých struktur).

Další platformou, která rovněž podporuje soutěže v plánování, je ProKnow. Jedná se o cloudové řešení, které umožňuje archivaci veškerých dat pro radiační onkologii a zobrazování. Platforma je využívána pro metody související s Big data, Data mining a metodami strojového učení. Umožňuje sdílet zkušenosti mezi uživateli a tím zvyšovat jejich schopnosti v oblasti konturování struktur a plánování radioterapie.

Soutěže v plánování představují aktivitu, která jistě může vést ke zlepšení dovedností plánovačů. Otázkou zůstává, zda pozornost věnovaná soutěžnímu plánu by byla věnována i přípravě plánu běžného pacienta, protože vylepšování plánu pro soutěž je obvykle věnována zvýšená pozornost a čas. Ke zlepšování kvality plánování totiž vede zejména následná diskuse a možnost prohlédnout si plány ostatních účastníků s komentářem, kde je vysvětlen postup a některé metody, které plán vylepšily, či které vedly ke splnění požadovaných kritérií.

V. Popis parametrů pro hodnocení kvality radioterapeutických plánů z hlediska jejich složitosti

V.1. Definice složitosti plánu

Moderní techniky radioterapie s modulovanými svazky zahrnují modulaci mnoha parametrů ozařovače, čímž kladou vysoké nároky na ozařovače i plánovací systémy. Zvýšené požadavky na modulaci těchto parametrů ozařovače jsou obvykle spjaty se vzrůstem složitosti terapeutického plánu. Složitější plány jsou zatíženy vyšší nejistotou ve výpočtu dávky a doručení léčby ve srovnání s nemodulovanými plány [63-65].

Shodnout se na jednoznačné definici složitosti plánu napříč vědeckou komunitou není jednoduché. Složitost radioterapeutického ozařovacího plánu se obvykle považuje za odhad stupně dávkové nejistoty související s výpočtem dávkové distribuce a jejím doručením, přičemž tato nejistota závisí na všech parametrech ozařovače, které přispívají k ozařovacímu plánu.

V literatuře lze dohledat několik parametrů složitosti pro léčbu s využitím MLC. Původně byly tyto metody založeny na fluenčních mapách, ale tyto nejsou vždy dostupné. Dále stejná fluenční mapa může vzniknout různými hodnotami parametrů ozařovače v závislosti na použitých optimalizačních a sekvenčních algoritmech. Proto byly parametry související s vlastnostmi fluenčních map postupně nahrazeny jinými, které přímo závisí na parametrech ozařovacího plánu. Rozdílné parametry složitosti se zaměřují na různé aspekty složitosti plánu [68], jako je modulace segmentu [67,69], velikost a nepravidelnost segmentů [67, 70-73] a modulace specifických parametrů ozařovače, např. vzdálenost mezi lamelami [74] a proměnlivost dávkového příkonu a rychlosti rotace hlavice [75,76]. Detailní vysvětlení parametrů složitosti lze nalézt ve dvou přehledových článcích [77,78].

Určitý stupeň složitosti ozařovacích plánů je nezbytný, protože je často vyžadován k dosažení přijatelné dávkové distribuce. Mnoho autorů publikovalo, že vysoký stupeň složitosti plánu může ovlivnit přesnost spočtené dávky a jejího doručení [69,71,72,74,75,79,80]. To je z toho důvodu, že složitější plány obvykle obsahují menší a méně pravidelné segmenty, více se projevuje tongue-and-groove efekt u lamel MLC a parametry ozařovače jsou více modulovány. Vliv na nejistotu při výpočtu dávky je dán omezením výpočetních algoritmů nebo výpočetního modelu, např. v konfiguraci MLC [81]. Ostatní

zmíněné efekty ovlivňují citlivost doručené dávky na malé odchylky v parametrech ozařovače během ozařování (i když jsou v toleranci) a rovněž variabilitu v geometrii pacienta např. v důsledku dýchání [82]. Složitost plánu může být interpretována jako stanovení robustnosti ozařovacích plánů na tyto nejistoty. Vysoce složité plány vyžadují delší čas spuštěného svazku, čímž se zvyšuje riziko intrafrakčních pohybů, zejména u některých anatomických lokalit [83]. Vysoký stupeň složitosti plánu tedy může vést ke kompromisu mezi celkovou přesností léčby a kvalitou léčby. Uživatelé by se měli vyvarovat vysokého stupně složitosti plánu, aby tím maximalizovali přesnost a robustnost léčby. AAPM uvádí, že je nutné kvantifikovat modulaci plánu [84] a zavést tolerance pro stupeň složitosti plánu [65].

Dozimetrická kvalita plánu často nekoreluje se složitostí plánu [85-87]. Podobných dávkových distribucí lze dosáhnout více či méně složitými ozařovacími plány, protože inverzní optimalizace může využívat zbytečně vysoké složitosti [70,85,88]. Z těchto důvodů mnoho autorů doporučuje zakomponovat parametry složitosti do účelové funkce používané optimalizačním algoritmem [69,70,79,86,89]. To je relevantní zejména u automatizovaného plánování, kde je přídatné riziko nezáměrného navýšení složitosti plánu [90-92]. Na tom, jaké parametry pro kvantifikaci složitosti plánu by se měly použít, neexistuje všeobecná shoda. Mnoho z nich je vzájemně korelovaných a mohou být použity pro zohlednění rozdílných nejistot a zdrojů složitosti plánu [68]. V publikaci [78] uvádí Antoine velmi rozsáhlou tabulku, která vyjmenovává hlavní navržené parametry, které lze využít pro hodnocení složitosti plánu. Několik různých parametrů může mít podobný dopad na snížení složitosti plánu, a proto je třeba provést další zkoumání této problematiky. V současné chvíli panují názory, že nejvíce relevantní aspekty ve složitosti plánu jsou stupeň modulace segmentu a nepravidelnost jejich tvaru. Kombinace parametrů postihujících tyto dva aspekty může být použita pro kontrolu složitosti plánu během optimalizačního procesu. Dále může být žádoucí, aby plánovací systémy jasně popsaly parametry, které používají, a reportovaly získané hodnoty, což usnadní management složitosti plánu v klinické praxi.

Informace o složitosti ozařovacích plánů může být užitečná pro zhodnocení kompromisu mezi dozimetrickou realizací plánu a jeho složitostí. Parametry složitosti plánu mohou sloužit jako nástroje pro verifikaci plánu, což může snížit zátěž na provádění nezbytných kontrol, např. protože plány s nízkým stupněm složitosti nemusí vyžadovat tak rozsáhlou verifikaci jako vysoce složité plány [77,78]. To může být důležité zejména pro zabezpečování jakosti online adaptivní radioterapie, kde verifikace založené na měření nejsou realizovatelné a

analýza složitosti plánu může sloužit jako rychlá verifikace adaptovaných plánů [93]. U adaptivní radioterapie se provádí adaptace ozařovacího plánu na aktuální anatomickou situaci pacienta.

Z důvodů diskutovaných výše je složitost plánu relevantním aspektem pro hodnocení kvality léčebného plánu. Kvalita ozařovacího plánu závisí nejen na spočtené dávkové distribuci (dozimetrické realizaci), ale také na přesnosti dávkového výpočtu a doručení dávky. Proto musí kvalita plánu zahrnovat i zhodnocení složitosti plánu. Složitost plánu byla v literatuře diskutována zejména pro fotonovou radioterapii založenou na použití klasických lineárních urychlovačů, nicméně některé z těchto parametrů mohou být použitelné i pro další techniky, jako je robotická radiochirurgie (CyberKnife). Podobné koncepty, které snižují složitost plánu a zvyšují efektivitu, lze využít i v protonové radioterapii.

Mnoho komerčních plánovacích systémů nabízí možnost kontrolovat počet MU nebo ozařovací čas plánů. Některé plánovací systémy implementovaly metody pro omezení složitosti během optimalizace, např. nástroj pro kontrolu tvaru segmentu (aperture shape controller, ASC) v plánovacím systému Eclipse [94] nebo modulační faktor v případě ozařovače TomoTherapy Hi-Art [95-97]. Většina plánovacích systémů však stále přímo žádné pokročilejší parametry složitosti plánu nezpracovala [77]. Proto je někdy výstupem optimalizačního algoritmu plán, který je složitější, než by to bylo nutné, a je skutečně žádoucí, aby se složitostí plánu plánovací systémy více pracovaly [98]. Výrobci plánovacích systémů by tedy měli minimalizovat a více kontrolovat složitost plánu zapracováním parametrů složitosti do optimalizačních algoritmů. Měla by se využít kombinace parametrů zaměřených na modulaci segmentů a nepravidelnosti segmentů. Dále by se mělo umožňovat skórování a reportování jiných aspektů složitosti ozařovacích plánů, čímž se usnadní regulace složitosti plánu během procesu plánování léčby.

Implementace takových nástrojů v plánovacím systému bude užitečná pro snížení a racionalizaci složitosti klinických plánů a s nimi spojených nejistot, a pomůže lepšímu hodnocení celkové kvality radioterapeutických ozařovacích plánů.

V.2. Parametry charakterizující složitost plánu

V literatuře lze dohledat některé publikace [77], které se zabývají složitostí plánu a hledají způsoby, jak ji kvantifikovat. Dle Crowe [166] lze zavést tři základní kategorie parametrů složitosti plánů, a to parametry fluence, doručitelnosti a přesnosti.

Parametry fluence zohledňují výhradně výslednou fluenci modulovaného plánu nebo svazku. Jejich cílem je vyčíslit složitost bez nutnosti identifikace zdrojů záření (typ ozařovače nebo plánovací systém). Lze je použít na plány IMRT i VMAT. Hypotéza předpokládá, že vysoce heterogenní fluence odráží vysokou úroveň složitosti ve srovnání s plány 3D konformní radioterapie. Nevýhodou parametrů založených na fluenčních mapách je však jejich necitlivost vůči degeneraci resp. zbytečné složitosti fluenčních map, tj. stejnou fluenční mapu je možné vygenerovat buď jediným svazkem nebo kombinací po sobě následujících malých svazků, což vede k podobným hodnotám fluenčních parametrů.

Parametry doručitelnosti se zaměřují na doručení léčebného plánu s ohledem na mechanické (rameno, MLC) a dozimetrické (dávkový příkon, MU) vlastnosti daného ozařovacího stroje. Vyhodnocovat je možné tyto vlastnosti separátně nebo kombinovaně a výsledné parametry závisí na využití technice při ozařování.

Parametry přesnosti slouží ke kvantifikaci nejpravděpodobnějších proměnných, které mohou snižovat přesnost výpočtu dávky kvůli omezením daným modelováním ozařovače a nejistotami výpočetního algoritmu v plánovacím systému. Zejména se tyto parametry zaměřují na systém vícelamelového kolimátoru a možné odchylky naplánované pozice lamely od aktuální pozice s ohledem na připravený radioterapeutický plán. Tyto parametry budou zahrnovat např. transmisi mezi čely lamel, mezilamelovou transmisi, tongue-and-groove systém u velmi nepravidelných polí. Zmíněné efekty plánovací systémy často nemodelují. Parametry přesnosti se zaměřují pouze na MLC a lze je následně použít na IMRT i VMAT.

Souhrn všech parametrů je uveden v Tabulce 1.

Kategorie	Parametr složitosti	Reference
Složitost fluenčních map	FMC – Fluence map complexity	Llacer a kol. [167]
	MI – modulation index	Webb [173]
	2D MI – 2D modulation index	Nicolini a kol. [174]
	MIR – Maximum intensity ratio	Coselmon a kol. [175]
	PIMV – Plan intensity map variation	Coselmon a kol. [175]
	Fractal dimension analysis methods: the variation, power spectrum and variogram methods	Nauta a kol. [79]
	Textural features: ASM, IDM, contrast, variance, correlation and entropy	Park a kol. [175,176]
Doručitelnost	MU, MU/Gy or PMU – Monitor Unit, monitor unit per Gy or plan normalized monitor unit	Du a kol. [67] Mohan a kol. [178] Masi a kol. [74]
	PI – Plan averaged beam irregularity	Du a kol. [67]
	PM – Plan averaged beam modulation	Du a kol. [67]
	AAV – Aperture area variability	McNiven a kol. [69]
	LSV – Leaf sequence variability	McNiven a kol. [69]
	MCS – Modulation complexity score (combination of LSV and AAV)	McNiven a kol. [69]
	DR – Variation of the nominal DR	Nicolini a kol. [180]
	GS – Variation of gantry speed	Nicolini a kol. [180]

	Degree/MU – The gantry angle per MU	Miura a kol. [181]
	Mm/MU – Leaf travel per MU	Miura a kol. [181]
	MU/CP – Number of Monitor unit per Control Point and proportion of CP with MU<3 (3MU/CP<3)	Shen a kol. [182]
	S _{l-h} – The average proportion of leaf speeds from a given range	Park a kol. [76]
	A _{l-h} – The average proportion of leaf speeds from a given range	Park a kol. [76]
	MIs – Modulation index for speed of MLC	Park a kol. [77]
	M _{Ia} – Modulation index for speed and acceleration of MLC	Park a kol. [77]
	M _{I_t} – Modulation index for speed and acceleration of MLC, gantry acceleration and dose rate variation	Park a kol. [77]
	MCS vor MCSarc – Modulation complexity score for VMAT plans	Masi a kol. [74]
	LT – Leaf travel	Masi a kol. [74]
	LTMCS – Combination of LT and MCSv	Masi a kol. [74]
	M _{I_{SPORT}} – Modulation index for station parameter optimized Radiation Therapy	Li a Xing [188]
Přesnost	Average leaf gap	Nauta a kol. [79]
	MFA – Mean field area	Kairn a kol. [72] Crowe a kol. [73]
	SAS – Small aperture score and SAS(x)	Kairn a kol. [72] Crowe a kol. [73]
	CLS – Closed leaf score	Kairn a kol. [72] Crowe a kol. [73]
	CAS – Cross-axis score	Kairn a kol. [72] Crowe a kol. [73]

	MAD – Mean asymmetry distance	Kairn a kol. [72] Crowe a kol. [73]
	SA/CP – Segment area per CP	Shen a kol. [182]
	Modulation degree	Heijmen a kol. [189]
	PA – Plan averaged beam area	Du a kol. [67]
	Segment area/Perimeter or Circumference/area	Carlsson a kol. [190], Götstedt a kol. [71]
	EM – Edge metric	Younge a kol. [70,80]
	EAM – Edge area metric	Götstedt a kol. [71]
	CAM – Converted aperture metric	Götstedt a kol. [71]
	LOIC – Leaf offset impact on calculation	Mathot a kol. [191] Dechambre a kol. [186]
Přesnost/Doručitelnost	MIC – Comprehensive modulation index	Park a kol. [192]

Tabulka 1. Hlavní ukazatele složitosti plánu pro IMRT a/nebo VMAT. Definice parametrů byly ponechány pro lepší srozumitelnost v angličtině. [77]

V.2.1. Ukazatele popisující fluenci polí

Fluenní mapy jsou základním výstupem optimalizace při plánování technikami IMRT nebo VMAT. Tyto fluenní mapy jsou obvykle dvourozměrné a skládají se z jednotlivých částí svazku, tzv. beamletů (bixelů), přičemž každý beamlet může mít různé váhy (intenzity), které jsou na sobě nezávislé. Složitost plánu může být zhodnocena s využitím těchto fluenních map, které poté slouží jako vstup do další fáze plánování, kterou je výpočet trajektorií lamel MLC, kterými se budou tyto optimální fluenní mapy realizovat.

Zmiňované parametry fluenčních map byly primárně definovány pro IMRT plány. Llacer a kol. [167] definovali parametr Fluence Map Complexity (FMC). Jedná se o parametr podobný ukazateli hladkosti, a stanovuje se jako normalizovaný součet kvadrátů lokálních rozdílů mezi hodnotami intenzity v jednotlivých bixelích vůči jejich dvěma sousedním bixelům. Tento parametr je citlivý na rozdíly mezi váhami přilehlých beamletů a přítomnost příliš velkého množství vah pro beamlety na okraji svazku v jinak relativně homogenní fluenční mapě. FMC se zaměřuje na lokální rozdíly bez zohlednění těchto rozdílů vůči celkové standardní odchylce. V tomto kontextu navrhl Webb [173] Modulační Index (Modulation Index) MI, které lépe zohledňuje lokální změny v globálním měřítku. Modulační index kvantifikuje změny fotonové fluence mezi sousedními pixely fluenční mapy podél jednoho směru, přičemž využívá práh definovaný jako frakce standardní odchylky svazku. Definice modulačního indexu byla později zobecněna Nicolinim [174] na změny podél os x , y a podél diagonály, a parametr byl nazván 2D MI.

Dalším z parametrů je Plan Intensity Map Variation (PIMV), který byl publikován Coselmonem a kol. [175]. PIMV je parametr podobný modulačnímu indexu MI a FMC. Jedná se o součet rozdílů intenzit pro každý beamlet v pozici (j,k) s jeho sousedy na pozicích $(j, k+1)$, $(j+1, k)$ a $(j+1, k+1)$. Kromě toho byl stejnými autory definován i další parametr nazvaný maximální poměr intenzit (maximum intensity ratio, MIR), který uvažuje maximální povolenou intenzitu pro každý beamlet během optimalizačního procesu.

Nauta a kol. [79] přišli s myšlenkou, že složitost fluenční mapy pro IMRT pole by měla být hodnocena ve smyslu fraktální dimenzionální analýzy. Pro tento účel byly hodnoceny tři typy fraktálních dimenzí: Variační metoda (Variation method), fraktální spektrální analýza (Power Spectrum method) a Variogram. Poslední zmíněná metoda, založená na modelování statistického Gaussianu obrazů, se ukázala jako nejvíce spolehlivá, protože výsledná složitost mapy není závislá na velikosti oblasti, a prokázán byl přímý nárůst složitosti s teoretickým rozměrem fraktálu a jeho přesností.

První parametr týkající se fluenčních map pro VMAT byl popsán Parkem a kol. [176]. Jejich práce spočívala v analýze statistických texturálních znaků ve fluenčních mapách na základě hladiny šedi v matici, tzv. co-occurrence matici. Jedná se o jeden z nejnámějších a nejpoužívanějších nástrojů. Sledované texturální znaky (do českého jazyka se obvykle nepřekládají) jsou: angular second moment (ASM) jako ukazatel homogenity, inverse difference moment jako ukazatel lokální homogenity, kontrast jako ukazatel lokálních změn,

variance jako ukazatel nehomogenity, korelace jako ukazatel lineární závislosti na hladinách šedi, a entropie jako ukazatel náhodnosti.

Omezením uvedených parametrů vztažených k fluenčním mapám je to, že stejná fluenční mapa může být generována jedním velkým polem nebo kombinací mnoha malých dílčích polí. Aby byl tento fakt zohledněn, Park a kol. [177] zakomponovali do výpočtu fluenčních map i informaci o poloze čel lamel MLC, čímž se snažili monitorovat použití malých nebo nepravidelných polí, které by vedly k „rozmazání“ intenzit. V důsledku toho došlo k lepšímu využití ukazatele kontrast pro hodnocení složitosti VMAT plánu.

V.2.2. Ukazatele popisující doručitelnost polí

Parametry kvantifikující doručitelnost modulovaných polí byly navrženy za účelem popsat mechanické a dozimetrické vlastnosti ozařovačů. Mnoho autorů poukázalo na to, že mechanická omezení systému pro doručení léčby jsou tím větší, čím je složitější pohyb lamel MLC. Složitost plánu ve smyslu doručitelnosti může být popsána mnoha parametry nebo jedním parametrem, který postihuje více vlastností. Výhoda použití oddělených parametrů je ta, že je snazší je interpretovat, protože mají fyzikální smysl.

Některé parametry ozařovače je možné získat z plánu. Jedním z takových parametrů je počet MU, který obvykle roste s rostoucí složitostí plánu [179]. Du a kol. [67] se zabývali sledováním normalizovaného počtu MU plánu (PMU) definovaného jako počet MU v plánu normalizovaný na jednu frakci o velikosti dávky 2 Gy. Tento přístup použil i Masi a kol. [74]. Du a kol. však kromě počtu MU studovali i jiné parametry: plochu segmentu (aperture area, AA), obvod segmentu (aperture perimeter, AP), nepravidelnost segmentu (aperture irregularity, AI) kvantifikující nekruhovitost segmentu. Pomocí těchto ukazatelů byla spočtena tzv. nepravidelnost svazku (beam irregularity, BI), přičemž AA, AI a počet MU byly váženy na každý segment. Modulace svazku (BM) je založena na poměru váženého počtu MU mezi AA a sjednocenou plochou přes všechny segmenty. Kombinací parametrů svazku vážených počtem MU na svazek získáme odpovídající parametry plánu: průměrnou nepravidelnost svazku v plánu (plan averaged beam irregularity, PI) a průměrnou modulaci svazku v plánu (plan averaged beam modulation, PM).

McNiven a kol. [69] představili modulační skóre složitosti (modulation complexity score, MCS), které kombinuje dva parametry: variabilitu sekvence pohybu lamel MLC (leaf

sequence variability, LSV) a variabilitu plochy segmentu (aperture area variability, AAV). LSV a AAV jsou podobné jako PI a PM definované Du a kol. [67], protože také hodnotí nepravidelnost pole srovnáváním sousedních pozic lamel a proměnlivost velikosti plochy vůči maximální ploše. MCS byl původně popsán pro step and shoot IMRT a měl nabývat hodnot 0 až 1, přičemž 1 odpovídá plánu bez modulace.

Plány pro VMAT kombinují modulaci MLC spolu s proměnlivou rychlostí rotace ramene a změnou v dávkovém příkonu. Rotace hlavice je diskretizována do kontrolních bodů, kterému je přiřazen každý segment IMRT. Pro VMAT je užitečné sledovat nominální dávkový příkon (DR) a rychlost rotace ramene (GS) [180]. Miura a kol. [181] doporučili sledovat úhel rotace ramene na MU (Degrees/MU). Shen a kol. [182] se zaměřili na počet MU na kontrolní bod (MU/CP), protože nízký počet MU/CP je potenciálně rizikový z hlediska pohybu MLC, a to zejména pro kontrolní body s méně než 3 MU ($\%MU/CP < 3$).

Z některých studií [183,185] vyplývá, že rychlost pohybu lamel MLC je korelovaná se správností pohybu lamel u dynamických a VMAT plánů, protože pokles rychlosti lamely vylepšuje přesnost polohování lamel MLC. Park a kol. [76] navrhli parametr zohledňující průměrnou velikost rychlostí lamel (S_{1-h}) a zrychlení (A_{1-h}) v daném rozsahu. Konkrétní parametr, MI_{SPORT} , definoval až Li a kol. [188]. Tento parametr představuje modulaci MLC okolo daného kontrolního bodu s uvažováním určitého rozsahu přilehlých kontrolních bodů, váženou odpovídajícím počtem MU na daný úhel rotace ramene. Park a kol. [75] navrhli hodnotit rychlost a zrychlení MLC, zrychlení rotace ramene a změny v dávkovém příkonu pro potřeby VMAT přizpůsobením parametru MI, původně navrženého Webbem [173] pro IMRT.

V.2.3. Ukazatele přesnosti plánu

Ukazatele přesnosti plánu se vztahují ke konfiguraci MLC. Některé parametry se zaměřují na vlastnosti malých polí. Nauta a kol. [79] použili jednoduchý ukazatel, a to průměrnou velikost otvoru mezi protilehlými lamelami v plánu. Další jednoduchý parametr zavedli Kairn a kol. [72] a Crowe a kol. [73], a jednalo se o střední velikost pole (mean field area, MFA) a skóre malých polí (small aperture score, SAS). MFA uvažuje oblasti segmentu bez rozlišování mezi jednoduchými a splitovanými poli do daného segmentu a mezi úzkými či spíše kruhovými poli. Splitování polí je metoda, která se používá pro velká modulovaná pole, která nelze realizovat jedním polem kvůli omezením vícelamelového kolimátoru. Z toho

důvodu se jedno pole z daného směru rozdělí na dvě, která na sebe přesně navazují. SAS (x) započítává podíl otevřených párů lamel vzdálených od sebe méně než danou vzdálenost x. Obdobně definoval Shen a kol. [182] plochu segmentu na kontrolní bod (SA/CP) a procento kontrolních bodů s plochou segmentu menší než $5 \times 5 \text{ cm}^2$ ($\%SA < 5 \times 5 \text{ cm}^2$). Obdobným způsobem Du a kol. [67] doporučili počítat průměrnou plochu svazku (plan averaged beam area, PA), a to kombinací plochy svazku (beam area, BA) váženou počtem MU na svazek z plochy otvoru (aperture area, AA) pro každý segment. Plánovací systém Monaco (Elekta AB, Stockholm, Švédsko) počítá modulační stupeň jako převrácenou hodnotu součtu přes všechny segmenty plochy segmentu vynásobenou počtem MU v segmentu, váženou celkovým počtem MU a dělenou celkovou plochou pole. Tato definice je velmi podobná parametru MFA a Monaco je zřejmě jediný plánovací systém, která nabízí výpočet tohoto pokročilého parametru složitosti pole. Modulační stupeň je plánovači dostupný během optimalizace i po jejím ukončení.

Další parametry se zaměřují na polohu otvoru v daném poli vůči izocentru. Ke kvantifikaci se využívá closed leaf score (CLS), cross-axis score (CAS) a střední asymetrická vzdálenost nebo mean aperture displacement (MAD). CLS, CAS i MAD uvažují frakci zavřených párů lamel v poli definovaném konvenčními clonami, frakci otevřených párů lamel s lamelou přesahující centrální osu a střední vzdálenost mezi středy otevřených párů lamel a centrální osou.

Carlsson a kol. [190] prezentovali jednoduchý nástroj určený ke kvantifikaci složitosti pole, a to poměr obvodu a plochy segmentu tvarovaného MLC. Tento parametr se také nazývá circumference/area ratio (C/A), jak jej pojmenovali Götstedt a kol. [71]. Younge a kol. [70, 80] uvažovali tento parametr ve složitějším vztahu s definicí okraje (M nebo EM). EM kvantifikuje poměr mezi obvodem otvoru MLC a plochy vymezené MLC, s uvážením různých vah pro různé vzdálenosti tvořící celkový obvod dle přispívající lamely. Götstedt a kol. [71] se také snažili vylepšit parametr C/A zavedením parametru, který zohledňuje plochu okrajů (edge area metric, EAM). EAM je definován jako poměr mezi plochou danou polostímem pole tvarovaného MLC a křivkou, která vznikne přidáním lemu k polostínu 5 mm do stran a součtu této plochy společně se zbytkem plochy definované lamelami MLC. Götstedt a kol. definovali converted aperture metric (CAM). Tento parametr kombinuje skóre složitosti s ohledem na střední vzdálenosti na okraji MLC pole podél směru a kolmo na směr umístění lamely a ekvivalentní čtvercovou velikost pole. Tyto dva parametry jsou konvertovány nelineární funkcí

na hodnotu, která se navyšuje v neprospěch malých polí. Parametr definovaný Mathotem a kol. [191] se pokouší kvantifikovat dozimetrický vliv polohy MLC. Parametr nazvaný leaf offset impact on calculation (LOIC) vyjadřuje procento změny střední dávky v PTV vůči offsetu lamely v modelu ozařovače.

Jeden z navržených parametrů složitosti se vztahuje k doručitelnosti i přesnosti a jedná se o modulační index M_{lc}. Park a kol. [192] jej definovali z předchozího navrženého parametru M_{lt}, přičemž brali v úvahu rychlost pohybu MLC a jeho zrychlení, zrychlení pohybu ramene ozařovače a změny v dávkovém příkonu. Váhový faktor založený na indexu otvoru (aperture index, AI), WAI (weighting factor based on aperture index) započítává dozimetrické nepřesnosti pro některé velikosti segmentů a pro některé geometrie. Tento váhový faktor monotónně vzrůstá v závislosti na AI.

Mezi všechny parametry složitosti popsané výše některé vzájemně silně korelují, protože přinášejí podobnou informaci, a je možné je tedy považovat za ekvivalentní [68].

V.3. Korelace parametrů charakterizujících složitost plánu s výsledky předléčebné verifikace

Pouze Younge a kol. [70, 80] a Li a kol. [188] prezentovali studie, ve kterých byl jejich parametr použit pro vylepšení optimalizačního procesu. Použitím parametru EM vzniká penalizace při optimalizaci v závislosti na složitosti segmentu. Při použití M_{SPORT} vznikl koncept, který adaptoval úhlové vzorkování VMAT a tím ovlivnil jeho složitost. V roce 2007 během širokého rozšíření používání IMRT v klinické praxi demonstrovali Craft a kol. [85], že významné navýšení počtu MU pozorované u IMRT step-and-shoot není nezbytně nutné, aby byl získán plán očekávané kvality. Počet MU zahrnuli do účelové funkce při optimalizačním procesu a ukázali, že počet MU může být někdy snížen více než dvakrát při zachování obdobné kvality plánu. Ve stejném kontextu Mohan a kol. [178] ukázali, že složitá anatomie a přísná kritéria vedou ke složitým fluenčním mapám. Fluktuace ve fluenčních mapách a počet MU v plánu u dynamické metody sliding window se snažili snížit použitím filtračních technik.

V současné době většina moderních plánovacích systémů nabízí pouze možnost omezit ozařovací čas a/nebo počet MU na svazek/plán během optimalizace VMAT. Tento pokles MU koreluje s rostoucí průměrnou velikostí segmentu MLC na kontrolní bod, a může tak vylepšit některé parametry popsané výše.

Zaváděním parametrů popisujících složitost pole se autoři snažili nalézt parametry, které by korelovaly s výsledky předléčebné verifikace. Pokud by se tato predikce potvrdila, znamenalo by to, že není nutné verifikaci provádět experimentálně, ale postačuje plán zhodnotit prostřednictvím těchto parametrů. Tím by se snížila zátěž související s měřením pro účely zabezpečování kvality. Tato korelace byla zkoumána mnoha autory, přičemž se ukázalo, že silně závisí na mnoha parametrech: použitém detektoru, kritériích a metodě použité pro analýzu, a rovněž na typu ozařovače, ozařovací technice, plánovacím systému a modelování svazku [193]. Předléčebná verifikace je provedena pomocí fantomů s různými geometriemi a charakteristikami použitých materiálů, s použitím velkého množství detektorů, které jsou různě kalibrovány, přičemž roli hraje i chyba nastavení detektorů. Vlastnosti detektorů jako prostorové rozlišení, úhlová závislost, vodě-ekvivalentnost a nejistoty ovlivňují veškerá měření. Většina publikací charakterizuje výsledky měření ve smyslu procenta gama indexů, které vyhověly kritériím gama analýzy (gama score, gama area, gama passing rate), ačkoliv se naleznou práce, kde byl použit jiný ukazatel (např. dávkový rozdíl). Pokud se použije gama analýza, její parametry a kritéria se mezi studii velmi liší. Všechny tyto aspekty znesnadňují interpretaci související se snahou nalézt korelaci měření s vypočtenými parametry. Konfigurace plánovacího systému a modelování svazku ovlivňuje rovněž shodu mezi spočtenými a měřenými dávkami. Lze prokázat vliv vzdálenosti mezi kontrolními body v plánovacím systému na výsledky předléčebné verifikace a následně na korelaci s parametry složitosti.

Další přístup spočívá v hodnocení schopnosti parametrů složitosti identifikovat plány, které potřebují předléčebnou verifikaci. Při tomto přístupu se využívá ROC analýza. Křivky ROC jsou generovány pro určitý parametr složitosti a měří se práh, přičemž se vykresluje skutečná četnost pozitivních výsledků (tj. senzitivita) a falešně pozitivních výsledků (1 – specificita). Účelem je stanovit vhodný práh pro parametr složitosti, nad který by u daného plánu měla proběhnout re-optimalizace (vysoká specificita) nebo by se mohlo upustit od předléčebné verifikace (velmi vysoká senzitivita nebo dokonce 100% senzitivita). Plocha pod křivkou (AUC) kvantifikuje schopnost parametr rozlišit mezi pozitivními a negativními případy. Nauta a kol. [79] klasifikovali AUC od 0,5 (dominuje náhoda) po 1 (perfektní přesnost predikce) s takovým dělením, kdy dobrý výsledek představuje hodnota nad 0,8. Park a kol. [75] dospěli ve své práci k závěru, že nejlepších výsledků (při parametrech gama analýzy 90% s kritérii 2%/2mm pro lokální gama analýzu) ve smyslu senzitivity a specificity (AUC = 0,849) dosáhli pro parametr MIs, zatímco pro parametr MCSv byla AUC nejnižší (AUC = 0,527). Při

použití parametru EM Young a kol. získali senzitivitu 44% (tj. bylo správně identifikováno pouze 44% plánů kde předléčebná verifikace nebude v pořádku) a 93% specifitu (7% plánů, které vyhoví gama analýze, bylo nesprávně označeno za nevyhovující).

Nejnovější přístupy v literatuře se pro predikci výsledků předléčebné verifikace zabývají použitím machine learning, zejména metody hlubokých neuronových sítí.

Studie zabývající se korelacemi jsou uvedeny v Tabulce 2.

Ref.	Technika (lokalizace)	QA systém	Analýza	Hodnocené parametry	Korelační koeficienty
Crowe a kol. [166]	52 step-and-shoot IMRT	EPID se systémem Epiqa (EPI dos)	γ 3%/3 mm a 2%/2 mm	MU, AAV, CAS, MAD, MCS, MI, SAS1, SAS5, SAS10	Významná (F)
				MFA, CLS a FMC	Nevýznamná (F)
Crowe a kol. [166]	70 VMAT plánů	EPID se systémem Epiqa (EPI dos)	γ 3%/3 mm a 2%/2 mm	MAD, MCS, MI a SAS1	Významná (F)
				MU, MFA, AAV, CLS, CAS, FMC, SAS5 a SAS10	Nevýznamná (F)
Du a kol. [67]	65 step-and-shoot IMRT plánů (prostata, H&N, mícha) a 26 VMAT plánů (prostata)	Ionizační komora a radiografický film	Dávkový rozdíl a γ 5%/3 mm	PA, PI, PM a PMU	Žádná (s)
Park a kol. [177]	40 VMAT plánů (20	MapCheck (Sun Nuclear)	γ lokální a globální	Contrast _{1,5,10} , ASM ₁ , IDM _{1,5} ,	Střední (s)

	prostata, 20 H&N)		2%/2 mm	Variance _{1,5} , correlation _{5,10}	
				ADM ₅ , IDM ₁₀ , Variance ₁₀ , correlation ₁ , entropy _{1,5,10}	Slabá (s)
				ASM ₁₀	Žádná (s)
McNiven a kol. [69]	243 IMRT plánů	MapCheck (Sun Nuclear)	γ lokální 3%/3 mm a 2%/2 mm	MCS a MU	Žádná (NA)
Masi a kol. [74]	142 VMAT plánů	Delta4 phantom (Scandidos)	γ lokální 3%/3 mm a 2%/2 mm	LT, MCSv a LTMCS	Střední (p)
				PMU	Slabá (p)
Shen a kol. [182]	71 VMAT (nasofaryng)	ArcCheck (Sun Nuclear)	γ individuální objemová 3D	MU/CP, SA/CP	Významná (c)
				%MU/CP<3, %SA<5x5, MCSv/arc a LT	Nevýznamná (c)
Park a kol. [76]	40 VMAT plánů (20 prostata, 20 H&N)	MapCheck (Sun Nuclear)	γ lokální a globální 1%/2 mm	Mean MLC speeds a mean MLC accelerations	Slabá a střední (s)
Park a kol. [75]	40 VMAT plánů (20 prostata, 20 H&N)	MapCheck (Sun Nuclear)	γ lokální 2%/2 mm	MIs, Mia a MI _t	Střední (s)
				MI _{sport}	Slabá (s)
				LTMCS	Žádná (s)
Crowe a kol. [73]	122 step-and-shoot IMRT (prostata)	MapCheck (Sun Nuclear)	γ 3%/3 mm a 2%/2 mm	MI, MFA, SAS ₅ a SAS ₁₀	Významná (F)
				MCS, LSV, AAV, FMC, CLS, CAS, MAD, SAS ₂ , SAS ₂₀	Nevýznamná (F)

Götstedt a kol. [71]	30 IMRT/VMAT	EPID	Dávkový rozdíl, pass rate (3 a 5%)	CAM, EAM, EM, Circumference/area, MU/Gy	Silná (p)
				Aperture area	Střední (p)
				MCS, Aperture irregularity	Slabá (p)
Götstedt a kol. [71]	30 IMRT/VMAT	Radiochromické filmy	Dávkový rozdíl, pass rate (3 a 5%)	Dávkový rozdíl, pass rate (3 a 5%)	Silná (p)
				MCS, Aperture irregularity	Střední (p)
				Aperture area	Slabá (p)
Dechambre a kol. [186]	93 VMAT plánů	ArcCheck (Sun Nuclear)	γ globální 3%/3 mm a 2%/2 mm	LOIC, CAS, MCSv	Střední (p)
				SAS, PMU	Slabá (p)
				MFA, MAD, CLS	Žádná (p)
Park a kol. [192]	52 VMAT (22 prostata, 30 H&N)	MapCheck (Sun Nuclear)	γ lokální 2%/2 mm	MIt, MIc, MIsport	Silná (s)
				MIc, LTMCS, variance	Střední (s)
				PI, PM	Slabá (s)
				MCSv, contrast, contrast _{edge} , PA PMU	Žádná (s)
Agnew a kol. [184]	30 VMAT (prostata, H&N)	Octavius 4D a 729 array (PTW)	γ globální 2%/2 mm	MCSv	Střední (p)
				MU	Žádná (p)
Glenn a kol. [187]	343 IMRT/VMAT (H&N)	TLD a radiochromické filmy	Dávkový rozdíl (5%) a γ 7%, 4 mm	MU, MCS, EM, PI, PM, MIs, MIa, MIt, LT, Mean DR variation, Mean GS, var., Mean MLC speed var.	Žádná (s)
			γ globální	MU	Silná (p)

Jurado-Bruggeman a kol. [87]	36 VMAT (2 prostata, 2 H&N 9 inst.)	ArcCheck (Sun Nuclear)	3%/3 mm a 2%/2 mm	PI, MCSv, MI _t	Žádná (p)
McGarry a kol. [86]	39 VMAT plánů (34 inst.)	Octavius II a 729 array (PTW)	γ globální a lokální 1%/2 mm	MCSv a MU	Slabá (p) ale střední (p) pro Varian
Park a kol. [194]	202 IMRT	ArcCheck a MapCheck (Sun Nuclear)	γ globální 2%/2 mm	PI, MCS	Střední (s)
				MI _s , PA, PM	Žádná (s)
Wang a kol.	20 IMRT (10 nasofaryng, 10 prostata)	ArcCheck (Sun Nuclear)	γ 2%/2 mm	MCS	Silná (s)
Park a kol. [194]	240 VMAT	ArcCheck (Sun Nuclear)	γ lokální 2%/2 mm	MI _t , MI _c , LTMCS	Střední (s)
				MI _{sport} , PI, PM	Slabá (s)
				MCSv, PMU PA	Žádná (s)

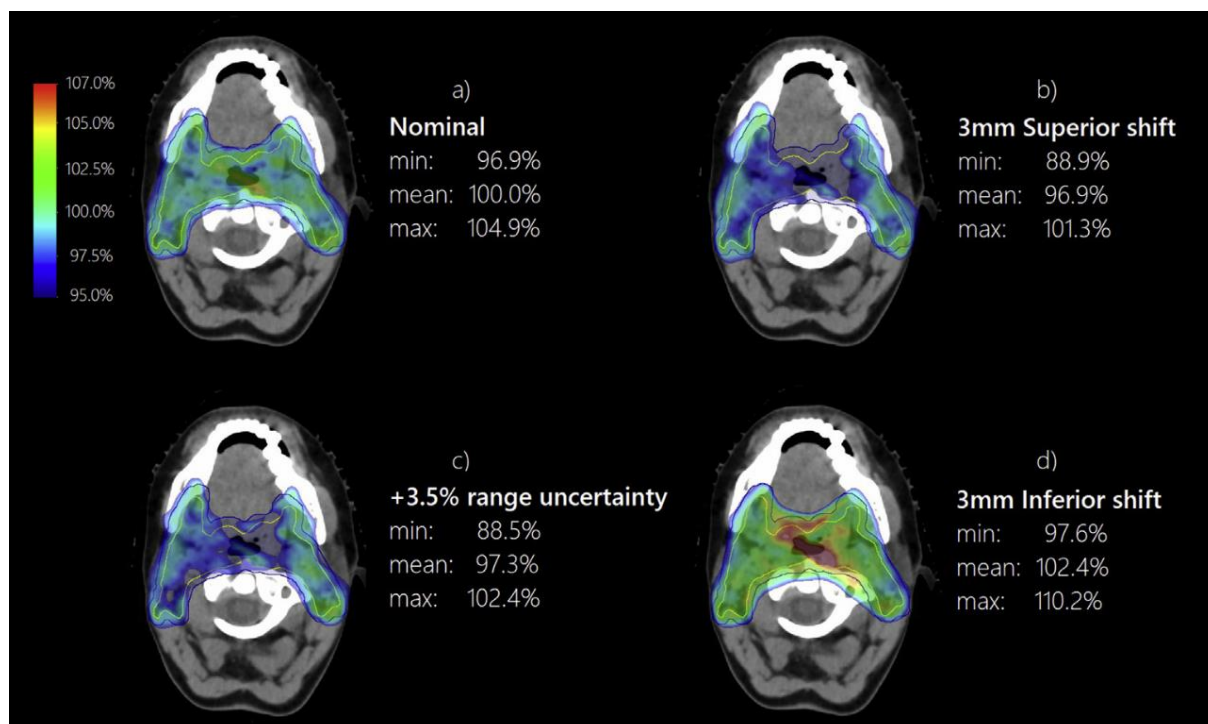
Tabulka 2. Přehled korelací pro testované parametry v různých studiích. MCS = modulation complexity score, MI = modulation index. Statistická analýza byla provedena s využitím testů Spearman (s), Pearson (p), Kanonický (c), F-test (F). Korelační Spearmanův a Pearsonův koeficient byly uvažovány jako silné pro $r \geq 0,7$, střední pro $r \leq r < 0,5$ a žádný pro $r < 0,4$. Všechna data jsou spjata s p-hodnotou $\leq 0,05$.

VI. Přehled přístupů k hodnocení robustnosti radioterapeutických plánů

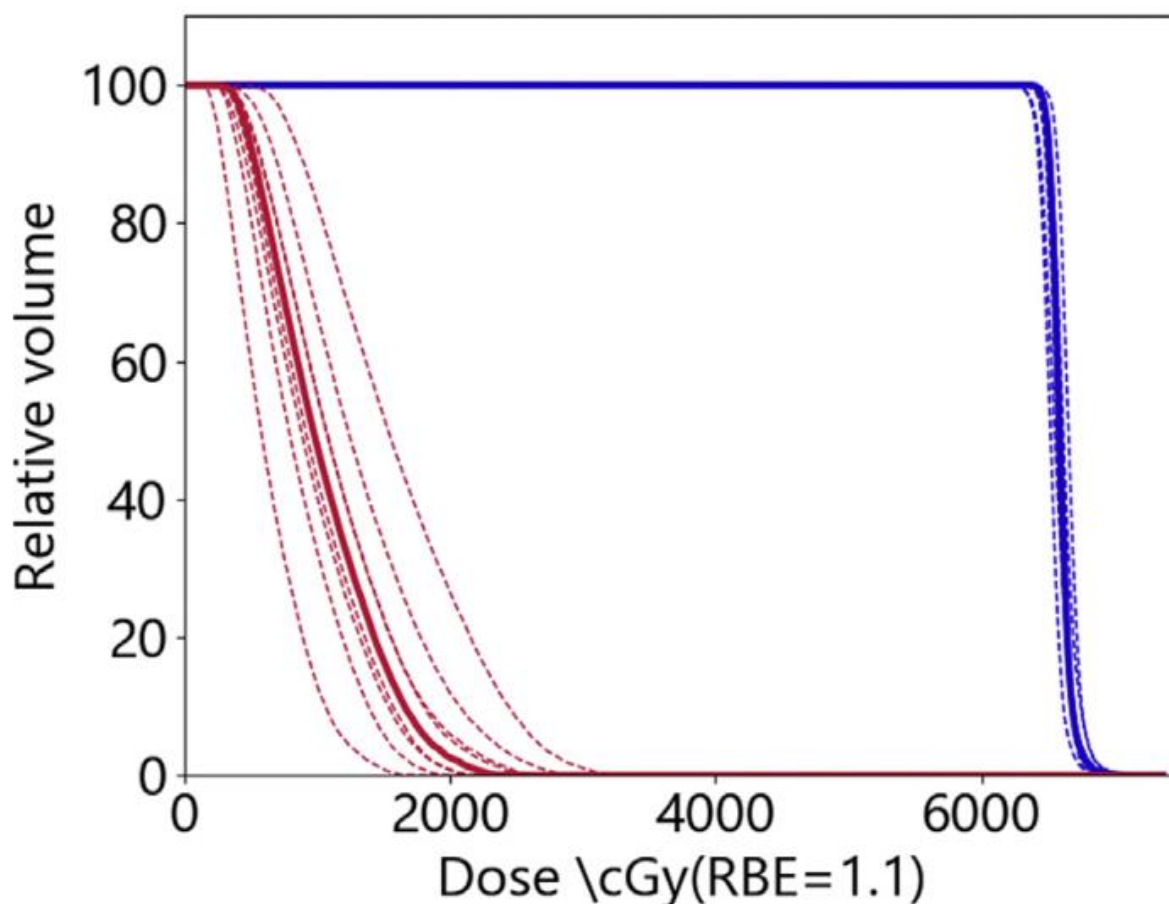
VI.1. Robustnost vs koncept PTV

Tradiční metody pro pokrytí cílového objemu a šetření kritických struktur byly založeny na definici vhodných lemů v okolí cílového objemu (CTV) a kritických orgánů, čímž vznikl plánovací cílový objem PTV a plánovací objem kritických orgánů (organ at risk planning volume, PRV). Pro výpočet těchto lemů je možné využít několik definic, a to jak pro PTV [45,46], tak pro PRV [47,48]. Definice PTV má však některá omezení: spoléhá se na tzv. aproximaci statického dávkového mraku, který nezaručuje optimální management u PTV zasahujícího do vzduchu. Zda CTV obdrží nebo neobdrží předepsanou dávku závisí také na konkrétní dávkové distribuci, nikoliv výhradně na geometrických lemech. Dávkové distribuce nikdy nejsou dokonale konformní, nejsou ani stejně konformní do všech stran CTV a nekonformita vyústí ve vlastní dozimetrický lem [49]. V oblastech, kde izodózní křivka předepsané dávky přesahuje CTV, je nutné přidat jen velmi malý lem (při zohlednění nejistot), nebo dokonce není nutné přidávat žádný lem. Kromě konformity závisí požadovaný lem také na strmosti poklesu dávky v blízkosti cílového objemu, protože přirozený gradient dávky může vyžadovat menší lem než prudký pokles dávky. Koncept PRV má více omezení a zdá se nezbytné nalézt alternativní způsoby, jak zahrnout geometrické nejistoty kritických orgánů v procesu plánování léčby [48]. Všechny tyto úvahy o použití PTV a PRV jsou ještě důležitější v protonové terapii.

Citlivost ke geometrickým nejistotám a nejistotám v dosahu u protonové radioterapie lze demonstrovat na Obr. 3 a Obr. 4.



Obr. 3 Axiální řezy znázorňující dávkovou distribuci protonového ozařovacího plánu optimalizovaného pro pokrytí PTV u nasofaryngeálního karcinomu. Uvedeny jsou dávkové statistiky pro CTV. a) nominální plán, kde pokrytí cílového objemu (modře) je dobré. Zobrazeny jsou dávky vyšší než 95% předepsané dávky. (b,c) dávkové distribuce pro změny v parametrech (geometrický posun ve směru superior o 3 mm, 3,5% vyšší dosah svazku) vykazují nedostatečné pokrytí, včetně výskytu významných cold spotů vedoucích k podzáření cílového objemu, d) některé scénáře mohou vyústit v neočekávaně vysoké dávky, v tomto případě posun 3 mm inferior způsobí přezáření dávkou o více než 10%. [109]



Obr. 4. Zhodnocení dávkově objemového histogramu na základě výsledků při zohlednění různých scénářů s danými nejistotami pro každou strukturu. DVH křivky pro klinický cílový objem (CTV, modře) jsou velmi těsně u sebe, což představuje robustní pokrytí cílového objemu. Pokud se budou manifestovat nejistoty dle napočtených scénářů, dávka doručená do CTV nebude významně různá. Oproti tomu křivky DVH pro míchu (červeně) vykazují větší variabilitu pro uvažované nejistoty. Navzdory tomu i v nejhorsím možném případě (červená DVH křivka úplně vpravo) jsou splněna kritéria pro maximální přípustné dávkové zatížení míchy. Vytvořený plán je tedy bezpečný a léčba bude účinná. [109]

VI.2. Robustní optimalizace a analýza robustnosti

Robustní optimalizace představuje jiný přístup, který explicitně zahrnuje nejistoty, a nevyžaduje používání bezpečnostních lemů. Namísto optimalizace pro jeden scénář (což je pacient ve fixní referenční poloze s následným využitím bezpečnostních PTV a PRV lemů) jsou dávkové distribuce optimalizovány pro n různých scénářů. Každý scénář reprezentuje možný kurz léčby (tj. všechny frakce) a měl by obsahovat specifikace všech možných chyb, které je nezbytné odhadnout pro konečný výpočet dávkové distribuce. V kontextu náhodných chyb nastavení fracionované léčby by měly zahrnovat také chyby nastavení pacienta pro všechny

jednotlivé frakce. Plán bude poté optimalizován při zohlednění všech n scénářů najednou (často se používá worst-case scenario, tedy nejhorší scénář, či přístup nazvaný minimax) nebo kombinace různých scénářů, přičemž každý z nich je označen pravděpodobností, že skutečně nastane (pravděpodobnostní přístup).

Navzdory tomu, zda byl plán optimalizován klasicky (tj. s využitím PTV) nebo robustní optimalizací, vždy je možné provést na základě zkušenosti zhodnocení robustnosti plánu. Při hodnocení robustnosti lze zhodnotit také změnu dávkové distribuce oproti nominální dávce přepočtem plánu získaným pro scénář s jinou velikostí chyby. To nabízí možnost kvantifikovat nejistoty nastavení pacienta či jeho anatomii vůči dávce v DVH a ostatním dávkovým parametřům [50,51].

Robustní optimalizace může potenciálně vyřešit omezení přístupu PTV/PRV a zlepšit pokrytí CTV a lépe šetřit kritické orgány [52 - 54], a to protonové i fotonové svazky. Problém se zasahováním PTV je rovněž vyřešen, protože variabilita CTV je explicitně zahrnuta do výpočtu. Robustní optimalizace a zhodnocení plánu jsou obvykle n -rozměrné problémy, kdy např. $n = 1$ může zahrnovat nejistotu nastavení pacienta, $n = 2$ nejistotu v dosahu pro protony, $n = 3$ fáze dýchání při 4D CT a $n = 4$ možné anatomické změny (jako je plnění dutin a zmenšování tumoru), čímž se snižuje nutnost provádět re-planning. Robustní optimalizace snižuje dávky normálním tkáním, které by v případě konceptu s lemy pro PTV byly nezbytně ozářeny. Vede také k dávkovým distribucím s vyšší pravděpodobností přijatelného pokrytí cílového objemu a šetření kritických orgánů [52-54]. Poprvé byla robustní optimalizace implementována v komerčním plánovacím systému v roce 2014. Od té doby se stala standardním nástrojem v protonové terapii a stále více pozornosti získává i v plánování fotonové terapie. Radioterapeutický plán, který je dobrý (tj. s klinicky akceptovatelnou dávkovou distribucí) a zároveň robustní tuto dávkovou distribuci skutečně zrealizuje při ozařování pro většinu z chybových scénářů, které byly uvažovány při optimalizaci.

K matematickému zápisu lze využít různá paradigmat. Obecně lze dané přístupy kategorizovat jako pravděpodobnostní (stochastické), při kterých je optimalizována očekávaná dávková distribuce, anebo přístup minimax, který optimalizuje dávkovou distribuci pro nejhorší možnou uvažovanou situaci [55]. Pravděpodobnostní optimalizace vyžaduje přiřadit výskyt pravděpodobnosti každému uvažovanému scénáři s danou nejistotou. Obvykle se pro modelování hustoty pravděpodobnosti využívá v první aproximaci Gaussovské rozdělení, které obvykle lze použít i podléhají-li ozařovací plány jiné funkci hustoty pravděpodobnosti [56].

Metody zaměřující se na nejhorší možný scénář se mohou zaměřit buď na kompozitní nejhorší scénář (composite worst-case), nejhorší scénář pro každé kritérium uvažované nezávisle na sobě (objective worst-case) a nejhorší scénář pro každý uvažovaný voxel nezávisle na sobě (voxelwise worst-case). Nebylo dosud prokázáno, že by některá z těchto metod byla za všech okolností výhodnější než ostatní [57].

Termín „robustní optimalizace“ a „analýza robustnosti“ zahrnují různé rozdílné metodologie a parametry, a neexistuje zatím konsenzus o tom, které z nich by měly být implementovány nebo jak přesně by měly být používány [55, 58-61]. Nástroje pro zhodnocení robustnosti jsou zatím v plenkách a je možné použít různé parametry pro získání globální (DVH, změny v dozimetrických ukazatelích, apod.) nebo lokální (2D dávková distribuce) informace.

Z dosud publikované literatury jasně vyplývá, že mohou existovat významné rozdíly mezi nominální dávkovou distribucí schválenou lékařem a dávkovou distribucí reálně doručenou za jiných podmínek (zhodnocených v analýze robustnosti), a to ve smyslu jak pokrytí cílového objemu, tak šetření kritických orgánů. Platí to pro fotonové i protonové plány, a proto by analýza robustnosti neměla být výsadou pouze protonové terapie.

Analýza robustnosti by měla vést ke zlepšení klinické praxe. Proto je extrémně důležité definovat referenční případ pro nástroje analýzy robustnosti a shodnout se na tom, co ještě představuje bezpečný stupeň variability. Na příkladu můžeme demonstrovat, že je například ještě akceptovatelné, když v nejhorším scénáři D1% na míchu vzroste o 20 Gy ve srovnání s nominální dávkou, ačkoliv je tato hodnota dávky stále ještě v toleranci. Kalibrace metod pro zhodnocení robustnosti oproti existujícím metodám založeným na PTV by toto měla vyřešit [58]. Při použití metod robustnosti na kritéria kritických orgánů kromě požadavků na pokrytí dávky je dále důležité uvažovat to, že kritéria pro kritické orgány reportovaná v QUANTEC [11] jsou všechna založena na nominálních DVH, a žádná analýza robustnosti nebyla při návrhu těchto kritérií provedena. Požadavek na splnění těchto kritérií v mnoha nebo ve všech scénářích může být příliš přísný a může vyústit v nedostatečné pokrytí cílového objemu požadovanou dávkou.

Metody robustnosti obvykle pokrývají variabilitu v anatomii pacienta během celého kurzu léčby, ale obvykle neuvažují nejistotu v zakreslení objemů. Algoritmy pro automatické konturování, které mohou redukovat variabilitu mezi jednotlivými osobami při konturování, jsou již pro klinické použití dostupné, zejména pro kritické orgány [62]. Zakreslování objemů

přesto nadále zůstává významným potenciálním zdrojem nejistot. Metody robustnosti by mohly být aplikovány na nejistoty v zakreslování objemů, ale věrohodné aplikace robustní optimalizace v tomto kontextu scházejí [55].

VI.3. Implementace robustnosti do plánovacích systémů

S ohledem na potenciál nových metod a jejich současnou dostupnost v plánovacích systémech je důležité nalézt konsenzus ohledně volby nástrojů, které jsou pro robustní optimalizaci a zhodnocení robustnosti nejvhodnější. Retrospektivní analýza robustnosti plánů pro pacienty již léčené protonovými svazky (včetně dat z poléčebného sledování toxicity a kontroly tumoru) může být zajímavým řešením. Jak uvádí Malyapa a kol. [61] tato data mohou být užitečná pro stanovení vhodných hodnot parametrů pro robustnost. Stejně tak je možné toto provést pro typické IMRT a VMAT plány pro různé anatomické oblasti, čímž lze přenést postupy robustní optimalizace bez lemů a analýzy robustnosti do fotonového světa.

V tomto kontextu je důležité implementovat více nástrojů a rychlejší nástroje do plánovacích systémů, aby se vylepšila jak robustní optimalizace, tak zhodnocení robustnosti ozařovacích plánů. Tyto nástroje by neměly zahrnovat pouze nejhorší scénář, ale také pravděpodobnostní přístup, a měly by být dostupné pro protonové i fotonové plánování léčby.

Dále je nezbytné více provádět robustní optimalizaci a analýzu robustnosti klinických plánů i pro fotonovou radioterapii.

Vhodné by bylo vytvořit běžný referenční plán pro zhodnocení robustnosti, který je použitelný pro částicovou i fotonovou terapii, a který nabízí spravedlivé porovnání robustnosti protonových a fotonových plánů.

V budoucnu je nutné dosáhnout konsenzu ve vědecké komunitě na tom, které metody a parametry jsou nejvhodnější pro robustní optimalizaci a analýzu robustnosti, tedy kvantifikovat stupeň robustnosti daného plánu.

Důležité je vybudovat databázi klinických dat a parametrů robustnosti a sdílet tato data mezi jednotlivými radioterapeutickými pracovišti. To umožní, aby kontrola tumoru a toxicita kritických orgánů byla korelovaná s výsledky hodnocení robustnosti.

VII. Kvalita ozařovacích plánů

Kvalita radioterapeutického ozařovacího plánu by měla zohledňovat jeho klinickou vhodnost. Tu je možné posoudit z doručené dávkové distribuce, kterou lze realisticky očekávat. Z tohoto důvodu je nutné sledovat a započítat existující vliv nejistot ve výpočtu a doručení plánu na výslednou dávkovou distribuci. Kvalita plánu je obvykle stanovena hodnocením, do jaké míry nominální vypočtená dávková distribuce splňuje požadovaná dávková kritéria specifikovaná v předpisu léčby od radiačního onkologa. Je však důležité vědět, že dávka na obrazovce není dávka aktuálně doručená pacientovi. Rozdíly mohou vznikat kvůli omezení modelů a algoritmů implementovaných v plánovacích systémech [99], což může být ještě více relevantní u plánů v Pareto čele při použití multi-kriteriální optimalizace (MCO) [100,101]. Rozdíly mohou být rovněž vlivem nejistot v doručení ozařovacího plánu [102,103], včetně těch spjatých s ozařovačem či nastavením pacienta, intrafrakčními pohyby a změnami v anatomii pacienta [104].

Jak bylo uvedeno v předchozím textu, vliv těchto nejistot na doručenou dávku pacientovi závisí na robustnosti a složitosti ozařovacích plánů. Kromě toho je obvykle kvalita plánu hodnocena výhradně ve smyslu spočtené dávkové distribuci pro jednu konkrétní situaci (tj. při jednom scénáři) [25,27-30] s pár výjimkami, kdy byly uvažovány aspekty vztažené k robustnosti plánu, složitosti a účinnosti léčby [59,105-108]. Pokud je hodnocena pouze dávková distribuce v jedné nominální situaci, mělo by to být jasně uvedeno, a v takových případech by měl být použit termín jako je „dozimetrická kvalita plánu“, čímž by byla odlišena od celkové kvality plánu.

VIII. Závěr

Tato zpráva podává souhrnný přehled vztahující se k hodnocení kvality radioterapeutických plánů. Zohledňuje současný evropský přístup k této problematice.

Velká pozornost byla věnována práci s literaturou. V posledních letech bylo publikováno velké množství publikací týkající se problematiky hodnocení kvality radioterapeutických plánů, ať už přímo nebo okrajově. Přehled literatury tvoří důležitou součást této zprávy, neboť obsahuje matematický aparát, na který se tato zpráva často odkazuje.

V současnosti se začíná proces plánování léčby automatizovat. V budoucnosti bude mít zřejmě tato automatizace nezastupitelnou roli a pro tyto účely se bude využívat získaných znalostí a zkušeností z předchozích radioterapeutických plánů. Automatizace proniká postupně do všech oblastí radioterapeutického řetězce společně s využíváním metod umělé inteligence, doziomiky, machine learning, hlubokých neuronových sítí. S výhodou se využívá výkonných počítačových systémů, které umožňují složité výpočty a zejména nabízejí možnost spočítat pro jednoho pacienta velké množství konkurenčních plánů, ze kterých se vybere pro pacienta ten nejvhodnější.

Doručená dávková distribuce pacientovi nezávisí jenom na spočtené dávkové distribuci, ale také na robustnosti a složitosti ozařovacího plánu. Proto je nutné při hodnocení plánů uvažovat všechny tyto charakteristiky. Kvalita plánu by měla být spjata s klinickými výstupy, a proto je nezbytné zaznamenávat a sbírat strukturovaná data o dávkových parametrech, robustnosti a složitosti, a samozřejmě i klinické informace o pacientech. Lepší porozumění těmto konceptům a další implementace vhodných nástrojů v komerčních plánovacích systémech pomůže vylepšit práci s těmito charakteristikami v klinické praxi a přispěje ke zvýšení celkové kvality plánů v radioterapii.

IX. Použitá literatura

- [1] Jensen K, Friberg J, Hansen CR, Samsøe E, Johansen J, Andersen M, et al. The danish head and neck cancer group (DAHANCA) 2020 radiotherapy guidelines. *Radiother Oncol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.07.037>. In Press.
- [2] Hansen CR, Johansen J, Samsøe E, Andersen E, Petersen JBB, Jensen K, et al. Consequences of introducing geometric GTV to CTV margin expansion in DAHANCA contouring guidelines for head and neck radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018;126:43–7. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.09.019>.
- [3] Tol JP, Delaney AR, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WFAR. Evaluation of a knowledge based planning solution for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:612–20. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.11.014>.
- [4] Hussein M, Heijmen BJM, Verellen D, Nisbet A. Automation in intensity modulated radiotherapy treatment planning-a review of recent innovations. *Br J Radiol* 2018;1092:20180270. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180270>.
- [5] Tol JP, Doornaert P, Witte BI, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WFAR. A longitudinal evaluation of improvements in radiotherapy treatment plan quality for head and neck cancer patients. *Radiother Oncol* 2016;119:337–43. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.04.011>.
- [6] Xiao Y, Papiez L, Paulus R, Timmerman R, Straube WL, Bosch WR, et al. Dosimetric Evaluation of Heterogeneity Corrections for RTOG 0236: Stereotactic Body Radiotherapy of Inoperable Stage I-II Non-Small-Cell Lung Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:1235–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.11.019>.
- [7] ICRU. ICRU Report 83. International Commission on Radiation Units and Measurements. Prescribing, recording, and reporting photon-beam intensity-modulated radiation therapy (IMRT). ICRU Report 83. *J ICRU* 2010;10:1–106.
- [8] ICRU. ICRU Report 91. Prescribing, recording and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *J ICRU* 2014;14:1–160.
- [9] Andreo P. Dose to water-like media or dose to tissue in MV photons radiotherapy treatment planning: still a matter of debate. *Phys Med Biol* 2014;60:309–37. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/1/309>.

- [10] Emami B, Lyman J, Brown A, Cola L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109–22. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(91\)90171-y](https://doi.org/10.1016/0360-3016(91)90171-y).
- [11] Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, Eisbruch A, Jackson A, Marks LB, et al. Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:S3–S9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.09.040>.
- [12] Hansen CR, Bertelsen A, Zukauskaitė R, Johnsen L, Bernchou U, Thwaites DI, et al. Prediction of radiation-induced mucositis of H&N cancer patients based on a large patient cohort. *Radiother Oncol* 2020;147:15–21. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.013>.
- [13] Grégoire V. Tumor control probability (TCP) and normal tissue complication probability (NTCP) in head and neck cancer. *Rays* 2005;30:105–8.
- [14] Sharabiani M, Clementel E, Andratschke N, Hurkmans C. Generalizability assessment of head and neck cancer NTCP models based on the TRIPOD criteria. *Radiother Oncol* 2020;146:143–50. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.02.013>.
- [15] Hansen CR, Friberg J, Jensen K, Samsøe E, Johnsen L, Zukauskaitė R, et al. NTCP model validation method for DAHANCA patient selection of protons versus photons in head and neck cancer radiotherapy. *Acta Oncol (Madr)* 2019;58:1410–5. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2019.1654129>.
- [16] Dionisi F, Fiorica F, D'Angelo E, Maddalo M, Giacomelli I, Tornari E, et al. Organs at risk's tolerance and dose limits for head and neck cancer re-irradiation: A literature review. *Oral Oncol* 2019;98:35–47. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2019.08.017>.
- [17] Yaparpalvi R, Garg MK, Shen J, Bodner WR, Mynampati DK, Gafar A, et al. Evaluating which plan quality metrics are appropriate for use in lung SBRT. *Br J Radiol* 2018;91:20170393. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170393>.
- [18] Yoon M, Park SY, Shin D, Lee SB, Pyo HR, Kim DY, et al. A new homogeneity index based on statistical analysis of the dose--volume histogram. *J Appl Clin Med Phys* 2007;8:9–17. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v8i2.2390>.

- [19] Yan L, Xu Y, Chen X, Xie X, Liang B, Dai J. A new homogeneity index definition for evaluation of radiotherapy plans. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20:50–6. <https://doi.org/10.1002/acm2.12739>.
- [20] Feuvret L, Noël G, Mazeron J-J, Bey P. Conformity index: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:333–42. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.09.028>.
- [21] Shaw E, Kline R, Gillin M, Souhami L, Hirschfeld A, Dinapoli R, et al. Radiation Therapy Oncology Group: radiosurgery quality assurance guidelines. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:1231–9. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(93\)90548-a](https://doi.org/10.1016/0360-3016(93)90548-a).
- [22] Paddick I, Lippitz B. A simple dose gradient measurement tool to complement the conformity index. *J Neurosurg* 2006;105:194–201. <https://doi.org/10.3171/sup.2006.105.7.194>.
- [23] Reynolds TA, Jensen AR, Bellairs EE, Ozer M. Dose Gradient Index for Stereotactic Radiosurgery/Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:604–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.11.408>.
- [24] Giglioli FR, Garibaldi C, Blanck O, Villaggi E, Russo S, Esposito M, et al. Dosimetric Multicenter Planning Comparison Studies for Stereotactic Body Radiation Therapy: Methodology and Future Perspectives. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:403–12. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.10.041>.
- [25] Akpati H, Kim C, Kim B, Park T, Meek A. Unified dosimetry index (UDI): a figure of merit for ranking treatment plans. *J Appl Clin Med Phys* 2008;9:99–108. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v9i3.2803>.
- [26] Ruan D, Shao W, Demarco J, Tenn S, King C, Low D, et al. Evolving treatment plan quality criteria from institution-specific experience. *Med Phys* 2012;39:2708–12. <https://doi.org/10.1118/1.4704497>.
- [27] Jornet N, Carrasco P, Beltrán M, Calvo JF, Escudé L, Hernández V, et al. Multicentre validation of IMRT pre-treatment verification: comparison of in-house and external audit. *Radiother Oncol* 2014;112:381–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.06.016>.
- [28] Ventura T, do Carmo Lopes M, Ferreira BC, Khouri L. SPIDERplan: A tool to support decisionmaking in radiation therapy treatment plan assessment. *Reports Pract Oncol Radiother* 2016;21:508–16. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2016.07.002>.
- [29] Mambretti M, Romanò C, Marvaso G, Comi S, Cambria R, Ciardo D, et al. A global Unified Dosimetry Index (gUDI) to evaluate simultaneous integrated boost radiotherapy

- plans in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2018;128:315–20. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.06.002>.
- [30] Nelms BE, Robinson G, Markham J, Velasco K, Boyd S, Narayan S, et al. Variation in external beam treatment plan quality: an inter-institutional study of planners and planning systems. *Pract Radiat Oncol* 2012;2:296–305. <https://doi.org/10.1016/j.prro.2011.11.012>.
- [31] Ahmed S, Nelms B, Gintz D, Caudell J, Zhang G, Moros EG, et al. A method for a priori estimation of best feasible DVH for organs-at-risk: Validation for head and neck VMAT planning. *Med Phys* 2017;44:5486–97. <https://doi.org/10.1002/mp.12500>.
- [32] Alfonso JCL, Herrero MA, Nunez L. A dose-volume histogram based decision-support system for dosimetric comparison of radiotherapy treatment plans. *Radiat Oncol* 2015;10:263. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0569-3>.
- [33] Moustakis C, Chan MKH, Kim J, Nilsson J, Bergman A, Bichay TJ, et al. Treatment planning for spinal radiosurgery. *Strahlentherapie Und Onkol* 2018;194:843–54. <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1314-2>.
- [34] Hardcastle N, Bignell F, Nelms B, Siva S, Kneebone A, Lao L, et al. The challenge of planning vertebral body SBRT: Optimizing target volume coverage. *Med Dosim* 2020;45:302–7. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2020.02.005>.
- [35] Radiation Knowledge. <https://radiationknowledge.org/>.
- [36] Fusella M, Scaggion A, Pivato N, Rossato MA, Zorz A, Paiusco M. Efficiently train and validate a RapidPlan model through APQM scoring. *Med Phys* 2018;45:2611–9. <https://doi.org/10.1002/mp.12896>.
- [37] Monti S, Palma G, D'Avino V, Gerardi M, Marvaso G, Ciardo D, et al. Voxel-based analysis unveils regional dose differences associated with radiation-induced morbidity in head and neck cancer patients. *Sci Rep* 2017;7:1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07586-x>.
- [38] Faught AM, Yamamoto T, Castillo R, Castillo E, Zhang J, Miften M, et al. Evaluating which dose-function metrics are most critical for functional-guided radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;99:202–9. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.03.051>.

- [39] Liang B, Yan H, Tian Y, Chen X, Yan L, Zhou Z, et al. Dosiomics: extracting 3D spatial features from dose distribution to predict incidence of radiation pneumonitis. *Front Oncol* 2019;9:269. <https://doi.org/10.3389/fonc.2019.00269>.
- [40] Lakshminarayanan P, Jiang W, Robertson SP, Cheng Z, Han P, Bowers M, et al. Radiomorphology: Parametric shape-based features in radiotherapy. *Med Phys* 2019;46:704–13. <https://doi.org/10.1002/mp.13323>.
- [41] Rossi L, Bijman R, Schillemans W, Aluwini S, Cavedon C, Witte M, et al. Texture analysis of 3D dose distributions for predictive modelling of toxicity rates in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2018;129:548–53. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.07.027>.
- [42] Lee SH, Han P, Hales R, Voong KR, Noro K, Sugiyama S, et al. Multi-view radiomics and dosiomics analysis with machine learning for predicting acute-phase weight loss in lung cancer patients treated with radiotherapy. *Phys Med Biol* 2020. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab8531>. In Press.
- [43] Zwanenburg A, Vallières M, Abdalah MA, Aerts HJWL, Andrearczyk V, Apte A, et al. The Image Biomarker Standardization Initiative: standardized quantitative radiomics for highthroughput image-based phenotyping. *Radiology* 2020;295:328–38. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020191145>.
- [44] Placidi L, Lenkowicz J, Cusumano D, Boldrini L, Dinapoli N, Valentini V. Stability of dosomics features extraction on grid resolution and algorithm for radiotherapy dose calculation. *Phys Medica* 2020;77:30–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2020.07.022>.
- [45] Stroom JC, de Boer HCJ, Huizenga H, Visser AG. Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:905–19. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(98\)00468-4](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(98)00468-4).
- [46] Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque J V. The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47:1121–35. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(00\)00518-6](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(00)00518-6).
- [47] McKenzie A, van Herk M, Mijnheer B. Margins for geometric uncertainty around organs at risk in radiotherapy. *Radiother Oncol* 2002;62:299–307. [https://doi.org/10.1016/s0167-8140\(02\)00015-4](https://doi.org/10.1016/s0167-8140(02)00015-4).

- [48] Stroom JC, Heijmen BJM. Limitations of the planning organ at risk volume (PRV) concept. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:279–86. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.05.009>.
- [49] Gordon JJ, Siebers J V. Evaluation of dosimetric margins in prostate IMRT treatment plans. *Med Phys* 2008;35:569–75. <https://doi.org/10.1118/1.2826558>.
- [50] Lomax AJ. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 1: The potential effects of calculational uncertainties. *Phys Med Biol* 2008;53:1027–42. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/4/014>.
- [51] Lomax AJ. Intensity modulated proton therapy and its sensitivity to treatment uncertainties 2: The potential effects of inter-fraction and inter-field motions. *Phys Med Biol* 2008;53:1043–56. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/4/015>.
- [52] Unkelbach J, Chan TCY, Bortfeld T. Accounting for range uncertainties in the optimization of intensity modulated proton therapy. *Phys Med Biol* 2007;52:2755–73. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/10/009>.
- [53] Liu W, Frank SJ, Li X, Li Y, Zhu RX, Mohan R. PTV-based IMPT optimization incorporating planning risk volumes vs robust optimization. *Med Phys* 2013;40:21709. <https://doi.org/10.1118/1.4774363>.
- [54] Zhang X, Rong Y, Morrill S, Fang J, Narayanasamy G, Galhardo E, et al. Robust optimization in lung treatment plans accounting for geometric uncertainty. *J Appl Clin Med Phys* 2018;19:19–26. <https://doi.org/10.1002/acm2.12291>.
- [55] Unkelbach J, Alber M, Bangert M, Bokrantz R, Chan TCY, Deasy JO, et al. Robust radiotherapy planning. *Phys Med Biol* 2018;63:22TR02. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aae659>.
- [56] Wieser H-P, Karger CP, Wahl N, Bangert M. Impact of Gaussian uncertainty assumptions on probabilistic optimization in particle therapy. *Phys Med Biol* 2020;65:145007. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab8d77>.
- [57] Fredriksson A, Bokrantz R. A critical evaluation of worst case optimization methods for robust intensity-modulated proton therapy planning. *Med Phys* 2014;41:081701. <https://doi.org/10.1118/1.4883837>.
- [58] Korevaar EW, Habraken SJM, Scandurra D, Kierkels RGJ, Unipan M, Eenink MGC, et al. Practical robustness evaluation in radiotherapy—A photon and proton-proof

- alternative to PTVbased plan evaluation. *Radiother Oncol* 2019;141:267–74. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.08.005>.
- [59] Yock AD, Mohan R, Flampouri S, Bosch W, Taylor PA, Gladstone D, et al. Robustness analysis for external beam radiation therapy treatment plans: describing uncertainty scenarios and reporting their dosimetric consequences. *Pract Radiat Oncol* 2019;9:200–7. <https://doi.org/10.1016/j.prrro.2018.12.002>.
- [60] McGowan SE, Albertini F, Thomas SJ, Lomax AJ. Defining robustness protocols: a method to include and evaluate robustness in clinical plans. *Phys Med Biol* 2015;60:2671–84. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/7/2671>.
- [61] Malyapa R, Lowe M, Bolsi A, Lomax AJ, Weber DC, Albertini F. Evaluation of robustness to setup and range uncertainties for head and neck patients treated with pencil beam scanning proton therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95:154–62. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2016.02.016>.
- [62] van Dijk L V., Van den Bosch L, Aljabar P, Peressutti D, Both S, Steenbakkens Roel JHM, et al. Improving automatic delineation for head and neck organs at risk by Deep Learning Contouring. *Radiother Oncol* 2020;142:115–23. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.09.022>.
- [63] LoSasso T, Chui C-S, Ling CC. Physical and dosimetric aspects of a multileaf collimation system used in the dynamic mode for implementing intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 1998;25:1919–27. <https://doi.org/10.1118/1.598381>.
- [64] Das IJ, Ding GX, Ahnesjö A. Small fields: nonequilibrium radiation dosimetry. *Med Phys* 2008;35:206–15. <https://doi.org/10.1118/1.2815356>.
- [65] Miften M, Olch A, Mihailidis D, Moran J, Pawlicki T, Molineu A, et al. Tolerance limits and methodologies for IMRT measurement-based verification QA: recommendations of AAPM Task Group No. 218. *Med Phys* 2018;45:e53–e83. <https://doi.org/10.1002/mp.12810>.
- [66] Johnson NF. Two's company, three is complexity. *Simply Complex. A Clear Guid. to Complex. theory*, Oneworld Publications; 2009, p. 3.
- [67] Du W, Cho SH, Zhang X, Hoffman KE, Kudchadker RJ. Quantification of beam complexity in intensity-modulated radiation therapy treatment plans. *Med Phys* 2014;41:021716. <https://doi.org/10.1118/1.4861821>.

- [68] Hernandez V, Saez J, Pasler M, Jurado-Bruggeman D, Jornet N. Comparison of complexity metrics for multi-institutional evaluations of treatment plans in radiotherapy. *Phys Imaging Radiat Oncol* 2018;5:37–43. <https://doi.org/10.1016/j.phro.2018.02.002>.
- [69] McNiven AL, Sharpe MB, Purdie TG. A new metric for assessing IMRT modulation complexity and plan deliverability. *Med Phys* 2010;37:505–15. <https://doi.org/10.1118/1.3276775>.
- [70] Younge KC, Matuszak MM, Moran JM, McShan DL, Fraass BA, Roberts DA. Penalization of aperture complexity in inversely planned volumetric modulated arc therapy. *Med Phys* 2012;39:7160–70. <https://doi.org/10.1118/1.4762566>.
- [71] Götstedt J, Karlsson Hauer A, Bäck A. Development and evaluation of aperture-based complexity metrics using film and EPID measurements of static MLC openings. *Med Phys* 2015;42:3911–21. <https://doi.org/10.1118/1.4921733>.
- [72] Kairn T, Crowe SB, Kenny J, Knight RT, Trapp J V. Predicting the likelihood of QA failure using treatment plan accuracy metrics. *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 489, 2014, p. 12051. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/489/1/012051>.
- [73] Crowe SB, Kairn T, Kenny J, Knight RT, Hill B, Langton CM, et al. Treatment plan complexity metrics for predicting IMRT pre-treatment quality assurance results. *Australas Phys Eng Sci Med* 2014;37:475–82. <https://doi.org/10.1007/s13246-014-0274-9>.
- [74] Masi L, Doro R, Favuzza V, Cipressi S, Livi L. Impact of plan parameters on the dosimetric accuracy of volumetric modulated arc therapy. *Med Phys* 2013;40:071718. <https://doi.org/10.1118/1.4810969>.
- [75] Park JM, Park S-Y, Kim H, Kim JH, Carlson J, Ye S-J. Modulation indices for volumetric modulated arc therapy. *Phys Med Biol* 2014;59:7315–40. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/23/7315>.
- [76] Park JM, Wu HG, Kim JH, Carlson JNK, Kim K. The effect of MLC speed and acceleration on the plan delivery accuracy of VMAT. *Br J Radiol* 2015;88:20140698. <https://doi.org/10.1259/bjr.20140698>.
- [77] Chiavassa S, Bessieres I, Edouard M, Mathot M, Moignier A. Complexity metrics for IMRT and VMAT plans: a review of current literature and applications. *Br J Radiol* 2019;92:20190270. <https://doi.org/10.1259/bjr.20190270>.

- [78] Antoine M, Ralite F, Soustiel C, Marsac T, Sargos P, Cugny A, et al. Use of metrics to quantify IMRT and VMAT treatment plan complexity: A systematic review and perspectives. *Phys Medica* 2019;64:98–108. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.05.024>.
- [79] Nauta M, Villarreal-Barajas JE, Tambasco M. Fractal analysis for assessing the level of modulation of IMRT fields. *Med Phys* 2011;38:5385–93. <https://doi.org/10.1118/1.3633912>.
- [80] Younge KC, Roberts D, Janes LA, Anderson C, Moran JM, Matuszak MM. Predicting deliverability of volumetric-modulated arc therapy (VMAT) plans using aperture complexity analysis. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:124–31. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i4.6241>.
- [81] Vieilleigne L, Khamphan C, Saez J, Hernandez V. On the need for tuning the dosimetric leaf gap for stereotactic treatment plans in the Eclipse treatment planning system. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20:68–77. <https://doi.org/10.1002/acm2.12656>.
- [82] Hubley E, Pierce G. The influence of plan modulation on the interplay effect in VMAT liver SBRT treatments. *Phys Medica* 2017;40:115–21. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.07.025>.
- [83] De Muinck Keizer DM, Kontaxis C, Kerkmeijer LGW, Van Der Voort Van Zyp JRN, Van Den Berg CAT, Raaymakers BW, et al. Dosimetric impact of soft-tissue based intrafraction motion from 3D cine-MR in prostate SBRT. *Phys Med Biol* 2020;65:025012. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab6241>.
- [84] Ezzell GA, Burmeister JW, Dogan N, LoSasso TJ, Mechalakos JG, Mihailidis D, et al. IMRT commissioning: Multiple institution planning and dosimetry comparisons, a report from AAPM Task Group 119. *Med Phys* 2009;36:5359–73. <https://doi.org/10.1118/1.3238104>.
- [85] Craft D, Süß P, Bortfeld T. The tradeoff between treatment plan quality and required number of monitor units in intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1596–605. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2006.11.034>.
- [86] McGarry CK, Agnew CE, Hussein M, Tsang Y, McWilliam A, Hounsell AR, et al. The role of complexity metrics in a multi-institutional dosimetry audit of VMAT. *Br J Radiol* 2016;89:20150445. <https://doi.org/10.1259/bjr.20150445>.

- [87] Jurado-Bruggeman D, Hernández V, Sáez J, Navarro D, Pino F, Martínez T, et al. Multi-centre audit of VMAT planning and pre-treatment verification. *Radiother Oncol* 2017;124:302–10. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.05.019>.
- [88] Lee MT, Purdie TG, Eccles CL, Sharpe MB, Dawson LA. Comparison of simple and complex liver intensity modulated radiotherapy. *Radiat Oncol* 2010;5:115. <https://doi.org/10.1186/1748-717X-5-115>.
- [89] Matuszak MM, Larsen EW, Fraass BA. Reduction of IMRT beam complexity through the use of beam modulation penalties in the objective function. *Med Phys* 2007;34:507–20. <https://doi.org/10.1118/1.2409749>.
- [90] Babier A, Boutilier JJ, McNiven AL, Chan TCY. Knowledge-based automated planning for oropharyngeal cancer. *Med Phys* 2018;45:2875–83. <https://doi.org/10.1002/mp.12930>.
- [91] Hansen CR, Nielsen M, Bertelsen AS, Hazell I, Holtved E, Zukauskaitė R, et al. Automatic treatment planning facilitates fast generation of high-quality treatment plans for esophageal cancer. *Acta Oncol (Madr)* 2017;56:1495–500. <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1349928>.
- [92] Hansen CR, Bertelsen A, Hazell I, Zukauskaitė R, Gyldenkerne N, Johansen J, et al. Automatic treatment planning improves the clinical quality of head and neck cancer treatment plans. *Clin Transl Radiat Oncol* 2016;1:2–8. <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2016.08.001>.
- [93] Crijns W, Defraene G, Van Herck H, Depuydt T, Haustermans K, Maes F, et al. Online adaptation and verification of VMAT. *Med Phys* 2015;42:3877–91. <https://doi.org/10.1118/1.4921615>.
- [94] Scaggion A, Fusella M, Agnello G, Bettinelli A, Pivato N, Roggio A, et al. Limiting treatment plan complexity by applying a novel commercial tool. *J Appl Clin Med Phys* 2020;21:27–34. <https://doi.org/10.1002/acm2.12908>.
- [95] Ryczkowski A, Piotrowski T, others. Influence of the modulation factor on the treatment plan quality and execution time in Tomotherapy in head and neck cancer: In-phantom study. *J Cancer Res Ther* 2013;9:618–23. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.126458>.
- [96] Boyd R, Jeong K, Tomé WA. Determining efficient helical IMRT modulation factor from the MLC leaf-open time distribution on precision treatment planning system. *J Appl Clin Med Phys* 2019;20:64–74. <https://doi.org/10.1002/acm2.12581>.

- [97] Santos T, Ventura T, Mateus J, Capela M, Lopes M do C. On the complexity of helical tomotherapy treatment plans. *J Appl Clin Med Phys* 2020;21:107–18. <https://doi.org/10.1002/acm2.12895>.
- [98] Kamperis E, Kodona C, Hatzioannou K, Giannouzakos V. Complexity in Radiation Therapy: It's Complicated. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2020;106:182–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2019.09.003>.
- [99] Li JS, Lin T, Chen L, Price Jr RA, Ma C-M. Uncertainties in IMRT dosimetry. *Med Phys* 2010;37:2491–500. <https://doi.org/10.1118/1.3413997>.
- [100] McGarry CK, Bokrantz R, O'Sullivan JM, Hounsell AR. Advantages and limitations of navigation-based multicriteria optimization (MCO) for localized prostate cancer IMRT planning. *Med Dosim* 2014;39:205–11. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2014.02.002>.
- [101] Kyroudi A, Petersson K, Ghandour S, Pachoud M, Matzinger O, Ozsahin M, et al. Discrepancies between selected Pareto optimal plans and final deliverable plans in radiotherapy multi-criteria optimization. *Radiother Oncol* 2016;120:346–8. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.05.018>.
- [102] Schwarz M, Cattaneo GM, Marrazzo L. Geometrical and dosimetric uncertainties in hypofractionated radiotherapy of the lung: A review. *Phys Medica* 2017;36:126–39. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.02.011>.
- [103] Liebl J, Paganetti H, Zhu M, Winey BA. The influence of patient positioning uncertainties in proton radiotherapy on proton range and dose distributions. *Med Phys* 2014;41:091711. <https://doi.org/10.1118/1.4892601>.
- [104] Nassef M, Simon A, Cazoulat G, Duménil A, Blay C, Lafond C, et al. Quantification of dose uncertainties in cumulated dose estimation compared to planned dose in prostate IMRT. *Radiother Oncol* 2016;119:129–36. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.03.007>.
- [105] Blanck O, Wang L, Baus W, Grimm J, Lacornerie T, Nilsson J, et al. Inverse treatment planning for spinal robotic radiosurgery: an international multi-institutional benchmark trial. *J Appl Clin Med Phys* 2016;17:313–30. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i3.6151>.
- [106] Masi L, Zani M, Doro R, Calusi S, Di Cataldo V, Bonucci I, et al. CyberKnife MLC-based treatment planning for abdominal and pelvic SBRT: Analysis of multiple dosimetric parameters, overall scoring index and clinical scoring. *Phys Medica* 2018;56:25–33. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.11.012>.

- [107] Villaggi E, Hernandez V, Fusella M, Moretti E, Russo S, Vaccara EML, et al. Plan quality improvement by DVH sharing and planner's experience: Results of a SBRT multicentric planning study on prostate. *Phys Medica* 2019;62:73–82. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.05.003>.
- [108] Russo S, Esposito M, Hernandez V, Saez J, Rossi F, Paoletti L, et al. Does deep inspiration breath hold reduce plan complexity? Multicentric experience of left breast cancer radiotherapy with volumetric modulated arc therapy. *Phys Medica* 2019;59:79–85. <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.02.018>.
- [109] M. Lowe, A. Gosling, O. Nicholas, T. Underwood, E. Miles, Y.-C. Chang, R.A. Amos, N.G. Burnet, C.H. Clark, I. Patel, Y. Tsang, N. Sisson, S. Gulliford, Comparing Proton to Photon Radiotherapy Plans: UK Consensus Guidance for Reporting Under Uncertainty for Clinical Trials, *Clinical Oncology*, Volume 32, Issue 7, 2020, Pages 459-466, ISSN 0936-6555, <https://doi.org/10.1016/j.clon.2020.03.014>.
- [110] <http://www.srobf.cz>
- [111] Petrovic S, Khussainova G, Jagannathan R. Knowledge-light adaptation approaches in case-based reasoning for radiotherapy treatment planning. *Artif Intell Med* 2016; **68**: 17–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2016.01.006> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [112] McIntosh C, Purdie TG. Contextual Atlas Regression Forests: Multiple-Atlas-Based Automated Dose Prediction in Radiation Therapy. *IEEE Trans Med Imaging* 2016; **35**: 1000–12. doi: <https://doi.org/10.1109/TMI.2015.2505188> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [113] Sheng Y, Li T, Zhang Y, Lee WR, Yin F-F, Ge Y, et al. Atlas-guided prostate intensity modulated radiation therapy (IMRT) planning. *Phys Med Biol* 2015; **60**: 7277–91. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/18/7277> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [114] Lin K-M, Simpson J, Sasso G, Raith A, Ehr Gott M. Quality assessment for VMAT prostate radiotherapy planning based on data envelopment analysis. *Phys Med Biol* 2013; **58**: 5753–69. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/16/5753> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [115] Liu ESF, Wu VWC, Harris B, Lehman M, Pryor D, Chan LWC. Vector-model-supported approach in prostate plan optimization. *Med Dosim* 2017; **42**: 79–84. doi: <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2017.01.001> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)

- [116] Chanyavanich V, Das SK, Lee WR, Lo JY, . Knowledge-based IMRT treatment planning for prostate cancer. *Med Phys* 2011; **38**: 2515–2522. doi: <https://doi.org/10.1118/1.3574874> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [117] Yang Y, Xing L. Clinical knowledge-based inverse treatment planning. *Phys Med Biol* 2004; **49**: 5101–17. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/22/006> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [118] Yang Y, Ford EC, Wu B, Pinkawa M, van Triest B, Campbell P, et al. An overlap-volume-histogram based method for rectal dose prediction and automated treatment planning in the external beam prostate radiotherapy following hydrogel injection. *Med Phys* 2013; **40**: 011709. doi: <https://doi.org/10.1118/1.4769424> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [119] Petit SF, van Elmpt W. Accurate prediction of target dose-escalation and organ-at-risk dose levels for non-small cell lung cancer patients. *Radiother Oncol* 2015; **117**: 453–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2015.07.040> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [120] Ahmed S, Nelms B, Gintz D, Caudell J, Zhang G, Moros EG, et al. A method for a priori estimation of best feasible DVH for organs-at-risk: Validation for head and neck VMAT planning. *Med Phys* 2017; **44**: 5486–97. doi: <https://doi.org/10.1002/mp.12500> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [121] Chau RM, Leung SF, Kam MK, Cheung KY, Kwan WH, Yu KH, et al. A broadly adaptive array of dose-constraint templates for planning of intensity-modulated radiation therapy for advanced T-stage nasopharyngeal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; **74**: 21–28. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2008.07.041> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [122] Sheng Y, Ge Y, Yuan L, Li T, Yin F-F, Wu QJ, . Outlier identification in radiation therapy knowledge-based planning: A study of pelvic cases. *Med Phys* 2017; **44**: 5617–26. doi: <https://doi.org/10.1002/mp.12556> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [123] Schreibmann E, Fox T. Prior-knowledge treatment planning for volumetric arc therapy using feature-based database mining. *J Appl Clin Med Phys* 2014; **15**: 19–27. doi: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i2.4596> [Crossref](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [124] Mayo CS, Yao J, Eisbruch A, Balter JM, Litzenberg DW, Matuszak MM, et al. Incorporating big data into treatment plan evaluation: Development of statistical DVH

- metrics and visualization dashboards. *Adv Radiat Oncol* 2017; **2**: 503–14. doi: <https://doi.org/10.1016/j.adro.2017.04.005> [Crossref](#), [Medline](#), [Google Scholar](#)
- [125] TranA, WoodsK, NguyenD, YuVY, NiuT, CaoM, et al. Predicting liver SBRT eligibility and plan quality for VMAT and 4π plans. *Radiat Oncol* 2017; **12**. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0806-z> [Crossref](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [126] Skarpman Munter J, Sjölund J. Dose-volume histogram prediction using density estimation. *Phys Med Biol* 2015; **60**: 6923–36. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/17/6923> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [127] Lu R, Radke RJ, Hong L, Chui CS, Xiong J, Yorke E, et al. Learning the relationship between patient geometry and beam intensity in breast intensity-modulated radiotherapy. *IEEE Trans Biomed Eng* 2006; **53**: 908–20. doi: <https://doi.org/10.1109/TBME.2005.863987> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [128] Shiraishi S, Moore KL. Knowledge-based prediction of three-dimensional dose distributions for external beam radiotherapy. *Med Phys* 2016; **43**: 378–387. doi: <https://doi.org/10.1118/1.4938583> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [129] Liu J, Wu QJ, Kirkpatrick JP, Yin F-F, Yuan L, GeY. From active shape model to active optical flow model: a shape-based approach to predicting voxel-level dose distributions in spine SBRT. *Phys Med Biol* 2015; **60**: N83–N92. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/5/N83> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [130] McIntosh C, Purdie TG. Voxel-based dose prediction with multi-patient atlas selection for automated radiotherapy treatment planning. *Phys Med Biol* 2017; **62**: 415–31. doi: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/62/2/415> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [131] McIntosh C, Welch M, McNiven A, Jaffray DA, Purdie TG. Fully automated treatment planning for head and neck radiotherapy using a voxel-based dose prediction and dose mimicking method. *Phys Med Biol* 2017; **62**: 5926–44. doi: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aa71f8> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [132] Boylan C, Rowbottom C. A bias-free, automated planning tool for technique comparison in radiotherapy - application to nasopharyngeal carcinoma treatments. *J Appl Clin Med Phys* 2014; **15**: 213–25. doi: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i1.4530> [Crossref](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [133] Krayenbuehl J, Di Martino M, Guckenberger M, Andratschke N. Improved plan quality with automated radiotherapy planning for whole brain with hippocampus sparing: a

- comparison to the RTOG 0933 trial. *Radiat Oncol* 2017; **12**: 1–7. [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [134] Zhang X, Li X, Quan EM, Pan X, Li Y. A methodology for automatic intensity-modulated radiation treatment planning for lung cancer. *Phys Med Biol* 2011; **56**: 3873–93. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/13/009> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [135] Yan H, Yin F-F, Willett C. Evaluation of an artificial intelligence guided inverse planning system: Clinical case study. *Radiother Oncol* 2007; **83**: 76–85. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.02.013> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [136] Yan H, Yin F-F, Guan H, Kim JH. Fuzzy logic guided inverse treatment planning. *Med Phys* 2003; **30**: 2675–85. doi: <https://doi.org/10.1118/1.1600739> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [137] Yan H, Yin F-F, Guan H-qun, Kim JH. AI-guided parameter optimization in inverse treatment planning. *Phys Med Biol* 2003; **48**: 3565–80. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/21/008> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [138] Xhaferllari I, Wong E, Bzdusek K, Lock M, Chen J Z. Automated IMRT planning with regional optimization using planning scripts. *J Appl Clin Med Phys* 2013; **14**: 176–91. doi: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v14i1.4052> [Crossref](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [139] Tol JP, Dahele M, Peltola J, Nord J, Slotman BJ, Verbakel WFAR. Automatic interactive optimization for volumetric modulated arc therapy planning. *Radiat Oncol* 2015; **10**. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0388-6> [Crossref](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [140] Wilkens JJ, Alaly JR, Zakarian K, Thorstad WL, Deasy JO. IMRT treatment planning based on prioritizing prescription goals. *Phys Med Biol* 2007; **52**: 1675–92. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/6/009> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [141] Stieler F, Yan H, Lohr F, Wenz F, Yin F-F. Development of a neuro-fuzzy technique for automated parameter optimization of inverse treatment planning. *Radiat Oncol* 2009; **4**: 39. doi: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-4-39> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [142] Wang H, Xing L. Application programming in C# environment with recorded user software interactions and its application in autopilot of VMAT/IMRT treatment

- planning. *J Appl Clin Med Phys* 2016; **17**: 189–203. doi: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i6.6425> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [143] Hansen CR, Bertelsen A, Hazell I, Zukauskaitė R, Gyldenkerne N, Johansen J, et al. Automatic treatment planning improves the clinical quality of head and neck cancer treatment plans. *Clin Transl Radiat Oncol* 2016; **1**: 2–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ctro.2016.08.001> [Crossref](#), [Google Scholar](#)
- [144] Hazell I, Bzdusek K, Kumar P, Hansen CR, Bertelsen A, Eriksen JG, et al. Automatic planning of head and neck treatment plans. *J Appl Clin Med Phys* 2016; **17**: 272–82. doi: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i1.5901> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [145] Lahanas M, Schreiber E, Baltas D. Multiobjective inverse planning for intensity modulated radiotherapy with constraint-free gradient-based optimization algorithms. *Phys Med Biol* 2003; **48**: 2843–71. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/17/308> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [146] Monz M, Küfer KH, Bortfeld TR, Thieke C. Pareto navigation—algorithmic foundation of interactive multi-criteria IMRT planning. *Phys Med Biol* 2008; **53**: 985–98. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/4/011> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [147] Thieke C, Küfer K-H, Monz M, Scherrer A, Alonso F, Oelfke U, et al. A new concept for interactive radiotherapy planning with multicriteria optimization: first clinical evaluation. *Radiother Oncol* 2007; **85**: 292–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.06.020> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [148] Breedveld S, Storchi PRM, Keijzer M, Heemink AW, Heijmen BJM. A novel approach to multi-criteria inverse planning for IMRT. *Phys Med Biol* 2007; **52**: 6339–53. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/20/016> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [149] Breedveld S, Storchi PRM, Voet PWJ, Heijmen BJM. iCycle: integrated, multicriterial beam angle, and profile optimization for generation of coplanar and noncoplanar IMRT plans. *Med Phys* 2012; **39**: 951–63. doi: <https://doi.org/10.1118/1.3676689> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [150] Craft DL, Halabi TF, Shih HA, Bortfeld TR. Approximating convex Pareto surfaces in multiobjective radiotherapy planning. *Med Phys* 2006; **33**: 3399–407. doi: <https://doi.org/10.1118/1.2335486> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)

- [151] Teichert K, Süß P, Serna JI, Monz M, Küfer KH, Thieke C. Comparative analysis of Pareto surfaces in multi-criteria IMRT planning. *Phys Med Biol* 2011; **56**: 3669–84. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/56/12/014> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [152] Monz M, Küfer KH, Bortfeld TR, Thieke C. Pareto navigation—algorithmic foundation of interactive multi-criteria IMRT planning. *Phys Med Biol* 2008; **53**: 985–98. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/4/011> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [153] Thieke C, Küfer K-H, Monz M, Scherrer A, Alonso F, Oelfke U, et al. A new concept for interactive radiotherapy planning with multicriteria optimization: first clinical evaluation. *Radiother Oncol* 2007; **85**: 292–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.06.020> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [154] Serna JI, Monz M, Küfer KH, Thieke C. Trade-off bounds for the Pareto surface approximation in multi-criteria IMRT planning. *Phys Med Biol* 2009; **54**: 6299–311. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/54/20/018> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [155] Craft D, Bortfeld T. How many plans are needed in an IMRT multi-objective plan database? *Phys Med Biol* 2008; **53**: 2785–96. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/53/11/002> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [156] Breedveld S, Storchi PRM, Keijzer M, Heemink AW, Heijmen BJM. A novel approach to multi-criteria inverse planning for IMRT. *Phys Med Biol* 2007; **52**: 6339–53. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/52/20/016> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [157] Breedveld S, Storchi PRM, Voet PWJ, Heijmen BJM. iCycle: integrated, multicriterial beam angle, and profile optimization for generation of coplanar and noncoplanar IMRT plans. *Med Phys* 2012; **39**: 951–63. doi: <https://doi.org/10.1118/1.3676689> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [158] Voet PWJ, Dirksen MLP, Breedveld S, Al-Mamgani A, Incrocci L, Heijmen BJM. Fully Automated Volumetric Modulated Arc Therapy Plan Generation for Prostate Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014; **88**: 1175–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2013.12.046> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [159] Sharfo AWM, Dirksen MLP, Breedveld S, Romero AM, Heijmen BJM. VMAT plus a few computer-optimized non-coplanar IMRT beams (VMAT+) tested for liver SBRT. *Radiother Oncol* 2017; **123**: 49–56. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.02.018> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)

- [160] Rossi L, Breedveld S, Heijmen BJM, Voet PWJ, Lanconelli N, Aluwini S. On the beam direction search space in computerized non-coplanar beam angle optimization for IMRT—prostate SBRT. *Phys Med Biol* 2012; **57**: 5441–58. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/17/5441> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [161] van de Water S, Kraan AC, Breedveld S, Schillemans W, Teguh DN, Kooy HM, et al. Improved efficiency of multi-criteria IMPT treatment planning using iterative resampling of randomly placed pencil beams. *Phys Med Biol* 2013; **58**: 6969–83. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/19/6969> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [162] Delaney AR, Dahele M, Tol JP, Kuijper IT, Slotman BJ, Verbakel WFAR. Using a knowledge-based planning solution to select patients for proton therapy. *Radiother Oncol* 2017; **124**: 263–70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.03.020> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [163] Bijman RG, Breedveld S, Arts T, Astreinidou E, de Jong MA, Granton PV, et al. Impact of model and dose uncertainty on model-based selection of oropharyngeal cancer patients for proton therapy. *Acta Oncol* 2017; **56**: 1444–50. doi: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2017.1355113> [Crossref](#), [Medline](#), [ISI](#), [Google Scholar](#)
- [164] Victor Hernandez, Christian Rønn Hansen, Lamberto Widesott, Anna Bäck, Richard Canters, Marco Fusella, Julia Götstedt, Diego Jurado-Bruggeman, Nobutaka Mukumoto, Laura Patricia Kaplan, Irena Koniarová, Tomasz Piotrowski, Lorenzo Placidi, Ana Vaniqui, Nuria Jornet. What is plan quality in radiotherapy? The importance of evaluating dose metrics, complexity, and robustness of treatment plans, *Radiotherapy and Oncology*, 2020, ISSN 0167-8140, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.038>.
- [165] PlanIQ software, Sun Nuclear. <https://www.sunuclear.com/products/planiq>
- [166] CROWE, S B, T KAIRN, N MIDDLEBROOK, B SUTHERLAND, B HILL, J KENNY, C M LANGTON a J V TRAPP. Examination of the properties of IMRT and VMAT beams and evaluation against pre-treatment quality assurance results. *Physics in Medicine and Biology*. 2015, 60(6), 2587-2601. DOI: 10.1088/0031-9155/60/6/2587. ISSN 0031-9155.

- [167] Llacer J, Solberg TD, Promberger C. Comparative behaviour of the dynamically penalized likelihood algorithm in inverse radiation therapy planning. *Phys Med Biol* 2001; 46: 2637–63. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/46/10/309>
- [168] Nelms BE, Robinson G, Markham J, et al. Variation in external beam treatment plan quality: An inter-institutional study of planners and planning systems. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2(4):296-305. doi:10.1016/j.prro.2011.11.012
- [169] Kubo K, Monzen H, Ishii K, et al. Inter-planner variation in treatment-plan quality of plans created with a knowledge-based treatment planning system. *Phys Med.* 2019;67:132-140. doi:10.1016/j.ejmp.2019.10.032
- [170] [ScaggionReducing] Scaggion A, Fusella M, Roggio A, et al. Reducing inter- and intra-planner variability in radiotherapy plan output with a commercial knowledge-based planning solution. *Phys Med.* 2018;53:86-93. doi:10.1016/j.ejmp.2018.08.016
- [171] Barten DL, Tol JP, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WF. Comparison of organ-at-risk sparing and plan robustness for spot-scanning proton therapy and volumetric modulated arc photon therapy in head-and-neck cancer. *Med Phys.* 2015;42(11):6589-6598. doi:10.1118/1.4933245
- [172] Wall PDH, Carver RL, Fontenot JD. Impact of database quality in knowledge-based treatment planning for prostate cancer. *Pract Radiat Oncol.* 2018;8(6):437-444. doi:10.1016/j.prro.2018.03.004
- [173] Webb S. Use of a quantitative index of beam modulation to characterize dose conformality: illustration by a comparison of full beamlet IMRT, few-segment IMRT (fsIMRT) and conformal unmodulated radiotherapy. *Phys Med Biol* 2003; 48: 2051–62. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/48/14/301>
- [174] Nicolini G, Antonella F, Eugenio V, Alessandro C, Filippo A, Luca C. What is an acceptably smoothed fluence? Dosimetric and delivery considerations for dynamic sliding window IMRT. *Radiat Oncol* 2007; 2: 42. doi: <https://doi.org/10.1186/1748-717X2-42>
- [175] Coselmon MM, Moran JM, Radawski JD, Fraass BA. Improving IMRT delivery efficiency using intensity limits during inverse planning: intensity limits for IMRT inverse planning. *Med Phys* 2005; 32: 1234–45. 18.

- [176] Park S-Y, Kim IH, S-J Y, Carlson J, Park JM. Texture analysis on the fluence map to evaluate the degree of modulation for volumetric modulated Arc therapy: texture analysis to evaluate modulation degree of VMAT. *Med Phys* 2014; 41: 111718. 20.
- [177] Park S-Y, Park JM, Sung W, Kim IH, Ye S-J. Texture analysis on the edge-enhanced fluence of VMAT. *Radiat Oncol* 2015; 10. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0382-z> 21.
- [178] Mohan R, Arnfield M, Tong S, Wu Q, Siebers J. The impact of fluctuations in intensity patterns on the number of monitor units and the quality and accuracy of intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 2000; 27: 1226–37. doi: <https://doi.org/10.1118/1.599000> 22.
- [179] Masi L, Doro R, Favuzza V, Cipressi S, Livi L. Impact of plan parameters on the dosimetric accuracy of volumetric modulated Arc therapy: plan parameters and VMAT dosimetric accuracy. *Med Phys* 2013; 40: 071718. 23.
- [180] Nicolini G, Clivio A, Cozzi L, Fogliata A, Vanetti E. On the impact of dose rate variation upon RapidArc implementation of volumetric modulated arc therapy. *Med Phys* 2011; 38: 264–71. doi: <https://doi.org/10.1118/1.3528214> 25.
- [181] Miura H, Tanooka M, Fujiwara M, Takada Y, Doi H, Odawara S, et al. Predicting delivery error using a DICOM-RT plan for volumetric modulated Arc therapy. *Int J Med Phys Clin Eng Radiat Oncol* 2014; 03: 82–7. doi: <https://doi.org/10.4236/ijmpcero.2014.32013> 44.
- [182] Shen L, Chen S, Zhu X, Han C, Zheng X, Deng Z, et al. Multidimensional correlation among plan complexity, quality and deliverability parameters for volumetric modulated Arc therapy using canonical correlation analysis. *J Radiat Res* 2018; 59: 207–15. doi: <https://doi.org/10.1093/jrr/rrx100> 26.
- [183] Agnew A, Agnew CE, Grattan MWD, Hounsell AR, McGarry CK. Monitoring daily MLC positional errors using trajectory log files and EpiD measurements for IMRT and VMAT deliveries. *Phys Med Biol* 2014; 59: N49–N63. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/59/9/N49> 42.
- [184] Agnew CE, Irvine DM, McGarry CK. Correlation of phantom-based and log file patient-specific QA with complexity scores for VMAT. *Journal of Applied Clinical Medical Physics* 2014; 15: 204–16. doi: <https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i6.4994> 49.

- [185] Kerns JR, Childress N, Kry SF. A multiinstitution evaluation of Mlc log files and performance in IMRT delivery. *Radiat Oncol* 2014; 9: 176. doi: <https://doi.org/10.1186/1748-717X-9-176>
- [186] Dechambre D, Baart V, Mathot M. OC-0612: dedicated VMAT complexity metrics reduce patient QA workload. *Radiotherapy and Oncology* 2018; 127: S323. doi: [https://doi.org/10.1016/S0167-8140\(18\)30922-8](https://doi.org/10.1016/S0167-8140(18)30922-8) 38.
- [187] Glenn MC, Hernandez V, Saez J, Followill DS, Howell RM, Pollard-Larkin JM, et al. Treatment plan complexity does not predict IROC Houston anthropomorphic head and neck phantom performance. *Phys Med Biol* 2018; 63: 205015. doi: <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aae29e>
- [188] Li R, Xing L. An adaptive planning strategy for station parameter optimized radiation therapy (sport): segmentally boosted VMAT. *Med Phys* 2013; 40: 050701. doi: <https://doi.org/10.1118/1.4802748> 29.
- [189] Heijmen B, Voet P, Fransen D, Penninkhof J, Milder M, Akhlat H, et al. Fully automated, multi-criterial planning for Volumetric Modulated Arc Therapy - An international multi-center validation for prostate cancer. *Radiother Oncol* 2018; 128: 343–8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.06.023> 32.
- [190] Carlsson F. Combining segment generation with direct step-and-shoot optimization in intensity-modulated radiation therapy: combining segment generation with direct step-and-shoot optimization. *Med Phys* 2008; 35: 3828–38. 33.
- [191] Mathot M, Dechambre D. 6 VMAT complexity metrics can reduce patient QA workload. *Physica Medica* 2018; 56(s1): 3–4. 12 of 13 birpublications.org/bjr *Br J Radiol*;92:20190270 *BJR* Chiavassa et al doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.09.019> 37.
- [192] Park JM, Park S-Y, Kim H. Modulation index for VMAT considering both mechanical and dose calculation uncertainties. *Phys Med Biol* 2015; 60: 7101–25. doi: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/18/7101> 39.
- [193] Park JM, Kim J-in, Park S-Y, Oh DH, Kim S-T. Reliability of the gamma index analysis as a verification method of volumetric modulated Arc therapy plans. *Radiat Oncol* 2018; 13. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1123-x> 56.

- [194] Park S-Y, Kim J-in, Chun M, Ahn H, Park JM. Assessment of the modulation degrees of intensity-modulated radiation therapy plans. *Radiation Oncology* 2018; 13. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-018-1193-9> 53.
- [195] Park JM, Kim J, Park S. Modulation indices and plan delivery accuracy of volumetric modulated Arc therapy. *J of Applied Clin Med Phys* 2019; 1–11. 55.
- [196] Wang Y, Pang X, Feng L, Wang H, Bai Y. Correlation between gamma passing rate and complexity of IMRT plan due to MLC position errors. *Phys Med* 2018; 47: 112–20. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.03.003> 54.