

# Automatisoitu annossuunnittelu eturauhassyövän sädehoidossa

Pro Gradu  
Turun yliopisto  
Lääketieteellinen fysiikka  
2024  
LuK Venla Kääriä  
Tarkastajat:  
Prof. Jarno Salonen  
Dos. Arthur Sinimyrsky

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck-järjestelmällä

TURUN YLIOPISTO

Fysiikan laitos

**Kääriä, Venla** Automatisoitu annossuunnittelu eturauhassyövän sädehoidossa

Pro Gradu, 55 s.

Lääketieteellinen fysiikka

Toukokuu 2024

---

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä. Yksi sen hoitomenetelmistä on ulkoinen sädehoito. Tyypillisesti sädehoito toteutetaan tilavuusmuokatulla kaarihoidolla lineaarikiihdyttimen tuottamilla fotoneilla. Fotoneiden ja väliaineen välisten vuorovaikutusten synnyttämä ionisaatio aiheuttaa solujen lisääntymiskyvyn tuhoutumista. Sädehoidossa hoitoannos kohdistetaan kohdealueeseen siten, että ympäröiviin tervekkudoksiin absorboituu mahdollisimman pieni säteilyannos. Sädehoitoketju koostuu useista monimutkaisista prosesseista, joita ovat hoitopäätös, kuvantaminen, kohdealueen, tervekkudosten ja hoitoannoksen määrittäminen, annossuunnittelu, laadunvalvonta, kuvantaohjaus sekä hoidon toteutus.

Sädehoidon annossuunnittelun haasteiden ratkaisemiseksi on kehitetty automaattisia menetelmiä, jotka pohjautuvat esimerkiksi tietopohjaiseen suunnitteluun ja olemassa olevien suunnitelmien annos- ja anatomiatietoihin. Sädehoitolaitevalmistaja Varianin automatisoidun annossuunnittelun ohjelmistossa (RapidPlan) annostilavuushistogrammin (engl. dose-volume histogram, DVH) ennustusmalli luo potilaan tervekkudoksille DVH-ennustukset ja ennustuksiin pohjautuvat optimointitavoitteet.

Tässä tutkimuksessa luotiin Kymenlaakson hyvinvointialueen sädehoitoyksikölle DVH-ennustusmalli eturauhassyövän hoitoon, jossa hoitoannos eturauhaseen on 60 Gy:tä (Gray) ja seminaalivesikkeleihin 50 Gy:tä. Tutkielmassa arvioitiin mallin tuottamien suunnitelmien laatua ja selvitettiin mallin soveltuvuutta kliinisenä työkaluna. Tutkimuksessa vertailtiin manuaalisesti tehtyjä ja mallilla tehtyjä suunnitelmia. Vertailtavina parametreina käytettiin kliinisiä tavoitteita ja DVH:ita.

Työssä havaittiin mallin tuottavan keskimääräisesti samanlaiset kohdealueiden kattavuudet, alhaisemmat tervekkudosannokset, mutta suuremman monitoriyyksiköiden määrän manuaalisiin suunnitelmiin verrattuna. Monitoriyyksiköitä rajoittamalla saavutettiin myös alhaisemmat tervekkudosannokset, mutta hieman heikommat kohdealueiden kattavuudet manuaalisiin verrattuna. Eturauhasen annos  $D_{95\%} > 57,0$  Gy kriteerille saatiin manuaalisesti tehdyissä suunnitelmissa  $58,1 \pm 0,3$  Gy, mallilla tehdyissä suunnitelmissa  $58,0 \pm 0,4$  Gy ja monitoriyyksiköitä rajoitetuissa suunnitelmissa  $57,5 \pm 0,4$  Gy. Seminaalivesikkeleiden  $D_{95\%} > 47,5$  Gy annoskriteerille vastaavat tulokset olivat  $49,2 \pm 0,4$  Gy,  $49,2 \pm 0,3$  Gy ja  $47,8 \pm 0,5$  Gy. Tervekkudosten osalta kaikki suunnitelmat saavuttivat virtsarakon  $D_{5\%} < 60,0$  Gy,  $D_{25\%} < 49,0$  Gy ja  $D_{50\%} < 41,7$  Gy kriteerit, peräsuolen  $D_{3\%} < 60,0$  Gy,  $V_{58,3\text{Gy}} < 5,0\%$ ,  $V_{54,2\text{Gy}} < 20,0\%$  ja  $V_{30,0\text{Gy}} < 50,0\%$  kriteerit sekä lonkkien  $V_{36,8\text{Gy}} < 10,0\%$  kriteerin. Tutkimus osoitti, että mallin tuottamat suunnitelmat olivat kliinisesti hyväksyttäviä. Tutkimuksen pohjalta todettiin, että mallia jatkokehitetään ja se ollaan ottamassa käyttöön sädehoitoyksikön työkaluna.

Asiasanat: Eturauhassyöpä, Sädehoito, Annossuunnittelu, RapidPlan

## Lyhenteet ja termit

<b>CBCT</b>	cone beam computed tomography, kartiokeilatietokonetomografia
<b>CD</b>	Cook's distance, Cookin etäisyys
<b>CT, TT</b>	computed tomography, tietokonetomografia
<b>CTV</b>	clinical target volume, kliininen kohdealue
<b>dA</b>	areal difference of estimate, alueellinen erotusarvio
<b>3DCRT</b>	three-dimensional conformal radiotherapy, kolmiulotteinen konformaalinen sädehoito
<b>DVH</b>	dose-volume histogram, annostilavuushistogrammi
<b>EPID</b>	electronic portal imaging device, sähköinen portaalikuvantamislaitteisto
<b>FF</b>	flattening filter, tasoitussuodatin
<b>FFF</b>	flattening filter free, tasoitussuodattimeton
<b>GED</b>	geometry based expected dose, geometriaan perustuva odotettu annos
<b>GTV</b>	gross tumour volume, makroskooppisen kasvaimen alue
<b>Gy</b>	Gray
<b>HU</b>	Hounsfield unit, Hounsfieldin luku
<b>HVA</b>	Hyvinvointialue
<b>IGRT</b>	image guided radiation therapy, kuvantaohjattu sädehoito
<b>IMRT</b>	intensity modulated radiotherapy, intensiteettimuokattu sädehoito

<b>ITV</b>	internal target volume, sisäinen kohdealue
<b>KBP</b>	knowledge-based planning, tietopohjainen suunnittelu
<b>MCO</b>	multicriteria optimization, monikriteerioptimointi
<b>MLC</b>	multileaf collimator, moniliuskakollimaattori
<b>MRI</b>	magnetic resonance imaging, magneettikuvantaminen
<b>MU</b>	monitor unit, monitoriyksikkö
<b>mZ</b>	modified Z-score, muunnettu Z-pistemäärä
<b>OAR</b>	organ-at-risk, riskielin
<b>PCA</b>	principal component analysis, pääkomponenttianalyysi
<b>PCS</b>	principal component score, pääkomponenttipiste
<b>PDD</b>	percentage depth dose, prosentuaalinen syväannos
<b>PET</b>	positron emission tomography, positroniemissiotomografia
<b>PTV</b>	planning target volume, sädehoidon suunnittelun kohdealue
<b>QA</b>	quality assurance, laadunvarmistus
<b>SD</b>	standard deviation, keskihajonta
<b>SIB</b>	simultaneous integrated boost, samanaikaisesti integroitu tehoste
<b>SR</b>	studentized residual, t-jäännös
<b>SSD</b>	source-to-surface distance, etäisyys lähteestä ulkopintaan
<b>TT</b>	tietokonetomografia
<b>VMAT</b>	volumetric modulated arc therapy, tilavuusmuokattu kaarihoito

# Sisällys

<b>Lyhenteet ja termit</b>	<b>iii</b>
<b>Johdanto</b>	<b>1</b>
<b>1 Teoriaa</b>	<b>3</b>
1.1 Säteily ulkoisessa sädehoidossa . . . . .	3
1.1.1 Fotonisäteilyn ominaisuudet . . . . .	3
1.1.2 Sädehoitokentän perussuureet . . . . .	6
1.2 Sädehoitoketju . . . . .	9
1.2.1 Kuvantaminen . . . . .	9
1.2.2 Kohdealueen, riskielinten ja annoksen määrittäminen . . . . .	10
1.2.3 Annossuunnittelu . . . . .	13
1.2.4 Laadunvarmistus . . . . .	17
1.2.5 Kuvantaohjaus . . . . .	18
1.3 Automatisoitu annossuunnittelu . . . . .	19
1.3.1 Annostilavuushistogrammin ennustusmalli . . . . .	19
1.3.2 Poikkeavan havainnon statistiikka . . . . .	25
<b>2 Tutkimuksen tavoitteet</b>	<b>27</b>
<b>3 Materiaalit ja menetelmät</b>	<b>28</b>
3.1 Potilasjoukko . . . . .	28
3.2 Ohjelmistot ja laitteet . . . . .	28
3.3 Menetelmät . . . . .	29
3.3.1 Mallin määrittäminen . . . . .	29
3.3.2 Koulutus- ja suunnitelmien keräys ja syöttö . . . . .	29
3.3.3 Mallin verifointi . . . . .	30
3.3.4 Mallin validointi . . . . .	30

<b>4 Tulokset</b>	<b>33</b>
4.1 Mallin konfiguraatio . . . . .	33
4.1.1 Poikkeavat havainnot . . . . .	33
4.1.2 Ennustetilastot . . . . .	33
4.1.3 Ennustevälien saavutettavuus . . . . .	35
4.2 Mallin tuottamien suunnitelmien arviointi . . . . .	35
4.2.1 Suunnitelmien tekniset tiedot . . . . .	35
4.2.2 Annostilavuushistogrammien vertailu . . . . .	37
4.2.3 Kliinisten tavoitteiden saavutettavuus . . . . .	39
<b>5 Pohdinta</b>	<b>46</b>
5.1 Mallin käyttö kliinisenä työkaluna . . . . .	46
5.2 Mallin epävarmuudet ja rajoitukset . . . . .	48
5.3 Kehityskohteet . . . . .	50
<b>6 Johtopäätökset</b>	<b>52</b>

## Johdanto

Syöpä on yksi yleisimmistä kuolinsyistä maailmanlaajuisesti [1]. Leikkauksen ja lääkehoidon rinnalla sädehoito on syövän tavanomainen hoitotapa. Sädehoitoa voidaan käyttää yksinään, mutta usein hyödynnetään hoitotapojen yhdistelmää. Jos esimerkiksi leikkauksella ei varmuudella pystytä poistamaan koko syöpäsolukkoa, sädehoitoa käytetään lisänä. Ulkoisessa sädehoidossa syöpäkasvaimen kohdistetaan säteilyä potilaan kehon ulkopuolelta. Eri säteilylajeja ovat röntgensäteily eli fotonit, hiukassäteily eli elektronit tai protonit sekä raskaat ionit. Sädehoidon tavoitteena on ionisoivaa säteilyä hyödyntäen tuhota syöpäsolut. Kohteeseen kohdistetaan tarvittavan suuri säteilyannos niin, että terve kudosten annos on mahdollisimman alhainen [2].

Eturauhassyöpä on miesten yleisin syöpä Suomessa ja vuosittain diagnosoidaan yli 5000 uutta tapausta [3]. Eturauhassyövän yksi hoitomuodoista on ulkoinen sädehoito, jossa perinteinen annos on 78 Gy:tä (Grey) toteutettuna 2 Gy:n kerta-annoksina eli fraktioina. Eturauhassyöpää voidaan hoitaa myös hypofraktioituna, eli suuremmilla kerta-annoksilla. Yleisin eturauhassyövän annostus Suomessa on tällä hetkellä hypofraktioitu 60 Gy:n annos 3 Gy:n fraktioannoksella [4]. Usein eturauhassyövässä hoidetaan myös seminaalivesikkelit. Tällöin eturauhaseen ja seminaalivesikkeleihin voidaan kohdistaa samassa hoidossa eri annokset, jolloin hoitoa kutsutaan samanaikaisesti integroiduksi tehosteeksi (engl. simultaneous integrated boost, SIB). Kymenlaakson hyvinvointialueen (HVA) sädehoitoyksikössä käytetään eturauhassyövän hypofraktioidussa SIB-hoidossa eturauhasen annoksena 60 Gy:tä toteutettuna 3 Gy:n fraktioina ja seminaalivesikkelien annoksena 50 Gy:tä toteutettuna 2,5 Gy:n fraktioina.

Sädehoidon kehitys on ollut muutaman viime vuosikymmenen ajan nopeaa. Mo-

dernit sädehoitotekniikat mahdollistavat suuren hoitoannoksen kasvaimeen ja matalan annoksen terve kudokseen [5]. Intensiteettimuokattu sädehoito (engl. intensity modulated radiotherapy, IMRT) sekä tilavuusmuokattu kaarihoito (engl. volumetric modulated arc therapy, VMAT) ovat laajasti käytettyjä ja äärimmäisen tärkeitä tekniikoita nykypäivän sädehoidossa. Sädehoidon annossuunnittelu vaatii vankkaa asiantuntemusta. Se on työläs työvaihe, joka vie resursseja ja sisältää laadun epävarmuutta. Annossuunnittelun haasteiden ratkaisemiseksi on kehitetty muun muassa tietoon perustuvan suunnittelun (engl. knowledge-based planning, KBP) menetelmiä, jotka oppivat menneiden kliinisten suunnitelmien pohjalta. Tätä annossuunnittelun lähestymistapaa kutsutaan yleisesti automatisoiduksi annossuunnitteluksi [6].

Tämän tutkimuksen tavoitteena on kehittää Kymenlaakson HVA:n sädehoitoyksikön automatisoitua annossuunnittelua. Yksikössä on tehty väitöskirjatutkimusta rintasyövän automatisoidusta annossuunnittelusta ja tutkimusta laajennetaan tässä Pro gradu -tutkielmassa eturauhassyöpään. Tutkimuksessa luodaan sädehoitolaitevalmistaja Varianin (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA) automatisoidun annossuunnittelun ohjelmistolla (RapidPlan) annostilavuushistogrammin (engl. dose-volume histogram, DVH) ennustusmalli eturauhassyöpäpotilaille. Eturauhassyöpätapaukset rajataan hypofraktioituihin SIB-hoitoihin. Tutkielman teoriaosiossa annetaan ensin yleiskatsaus ulkoisen sädehoidon prosesseista ja sitten syvennytään automatisoituun annossuunnitteluun ja sen algoritmeihin. Materiaalit ja menetelmät kattavat tutkimuksessa käytetyn potilasjoukon ja ohjelmistojen esittelyn sekä DVH-ennustusmallin luomisen vaiheet. Tuloksissa esitetään vertailut mallilla luotujen ja manuaalisesti luotujen annossuunnitelmien välillä.

# 1 Teoriaa

## 1.1 Säteily ulkoisessa sädehoidossa

### 1.1.1 Fotonisäteilyn ominaisuudet

Fotonisäteily, eli gamma- ja röntgensäteily, on epäsuorasti ionisoivaa sähkömagneettista säteilyä [7, s. 44]. Kun säteily kulkee väliaineen lävitse, fotonit ja väliaine vuorovaikuttavat keskenään ja energiaa siirtyy väliaineeseen. Vuorovaikutuksessa syntyy sekundäärisiä elektroneja, jotka aiheuttavat ionisaatiota poluillaan. Jos väliaine on kudos, soluihin absorboituva energia voi tuhota niiden lisääntymiskyvyn [8, s. 58]. Tätä käytetään hyödyksi sädehoidossa syöpäsolujen tuhoamiseksi.

Sädehoidossa kansainvälisesti käytetty annossuure on absorboitunut annos [2]. Absorboitunut annos  $D$  on energian määrä, jonka ionisoiva säteily välittää aineeseen. Se määritellään kaavassa 1:

$$D = \frac{\Delta E}{\Delta m}, \quad (1)$$

missä  $\Delta E$  on aineeseen absorboitunut energia ja  $\Delta m$  on aineen massa kyseisessä tilavuuselementissä [9, s. 4-5]. Absorboituneen annoksen SI-johdannainen yksikkö on Gray (Gy), joka määritellään Joulea per kilogramma [10, s. 55].

Fotonisäteilyn hiukkaskertymällä  $\phi$  tarkoitetaan fotonien lukumäärää, jotka saapuvat tiettyyn pinta-alaan. Hiukkaskertymä määritellään kaavan 2 mukaisesti:

$$\phi = \frac{\Delta N}{\Delta A}, \quad (2)$$

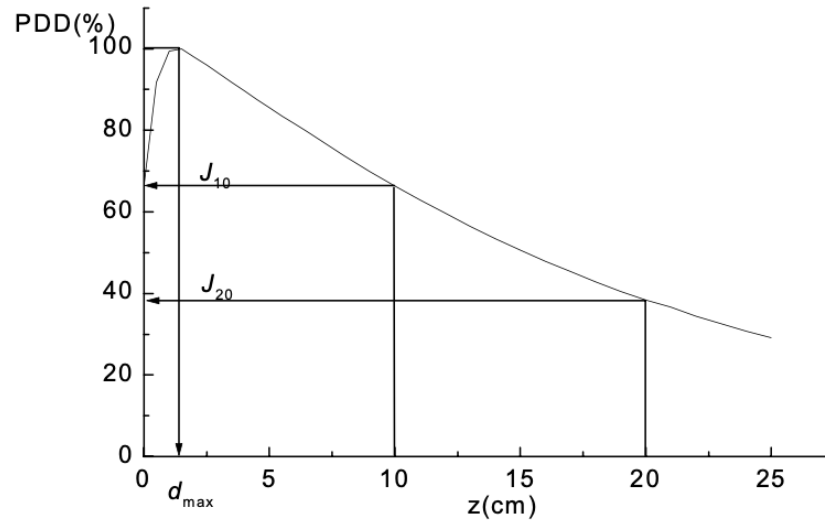
missä  $\Delta N$  on läpäisevien hiukkasten lukumäärä ja  $\Delta A$  pinta-ala [11]. Fotonien hiukkaskertymän yksikkö on  $\text{cm}^{-2}$ .

Säteilykentän annosjakauma voidaan esittää monin tavoin, kuten syväannoskäyrän avulla [11]. Syväannoskäyrä on suhteellisen syväannoksen (engl. percentage depth dose, PDD) graafinen esitys, jossa annos esitetään sädekentän keskiakselilla syvyyden funktiona. Kuvassa 1 on esitetty fotoneiden syväannoskäyrä. PDD syvyydessä  $z$  määritellään kaavan 3 mukaan:

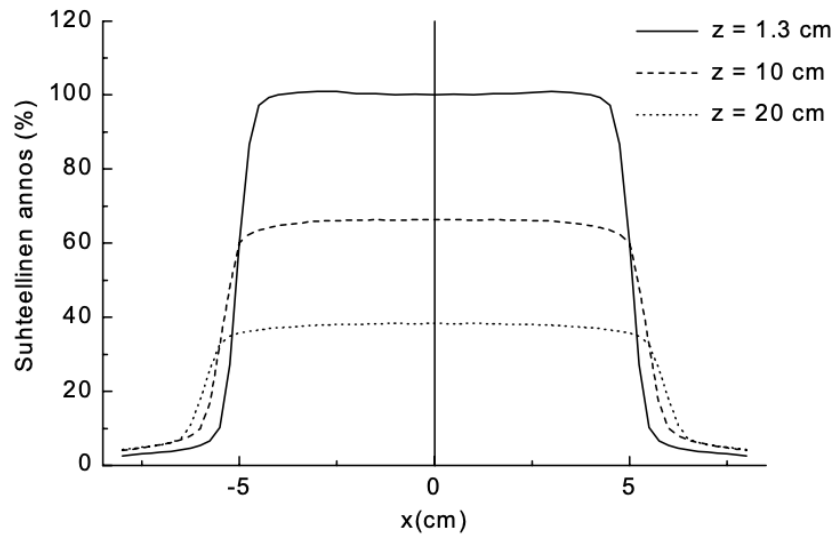
$$PDD(z) = 100\% \cdot \frac{D(z)}{D(d_{max})}, \quad (3)$$

missä  $D(z)$  on annos syvyydessä  $z$  ja  $D(d_{max})$  on annosmaksimi [11]. Kun säteily kohtaa väliaineen, esimerkiksi potilaan kudoksen, absorboitunut annos muuttuu syvyyden funktiona [8, s. 135-136]. Fotoneiden syväannoskäyrässä kerrostumisalue ulottuu ihon pinnasta annosmaksimiin. Ihon pinta-annos muodostuu pääosin potilaan sisällä takaisinsironneesta säteilystä sekä hoitolaitteesta ja ilmasta sironneista fotoneista ja elektroneista. Suurin osa kudoksen annoksesta johtuu fotonin vuorovaiikutuksissa vapautuneista elektroneista. Annoksen putoaminen annosmaksimin jälkeen johtuu fotonien absorboitumisesta ja siroamisesta sekä käänteisen neliön lain vaikutuksesta [12]. Syväannoskäyrään vaikuttaa erilaiset parametrit, kuten säteilyn energia ja säteilykentän koko, ja siksi potilaan annossuunnittelu edellyttää harkintaa muun muassa kyseisissä parametreissa [8, s. 135-136]

Säteilykentän tuottama annosjakauma voidaan esittää myös esimerkiksi kentän annosprofiilina. Se esittää absorboituneen annoksen tasaisuuden tietyllä syvyydellä [8, s. 170-171]. Annosprofiilissa esitetään vakiosyvyydellä oleva annos koordinaatin  $x$  tai  $y$  funktiona. Fotonisäteilyn annosprofiili on esitetty kuvassa 2 [11].



Kuva 1: Syväannoskäyrä fotoneiden suhteellisille syväannoksille (PPD = percentage depth dose) syvyyden  $z$  funktiona. Fotoneiden energia on 6 MV, kenttäkoko on 10 x 10 cm ja SSD (source-to-surface distance) on 100 cm. Kuvaan on merkitty maksimiannoksen syvyys  $d_{max} = 1,3$  cm ja annosprosentit  $J_{10}$  ja  $J_{20}$  syvyydessä 10 ja 20 cm. [11]



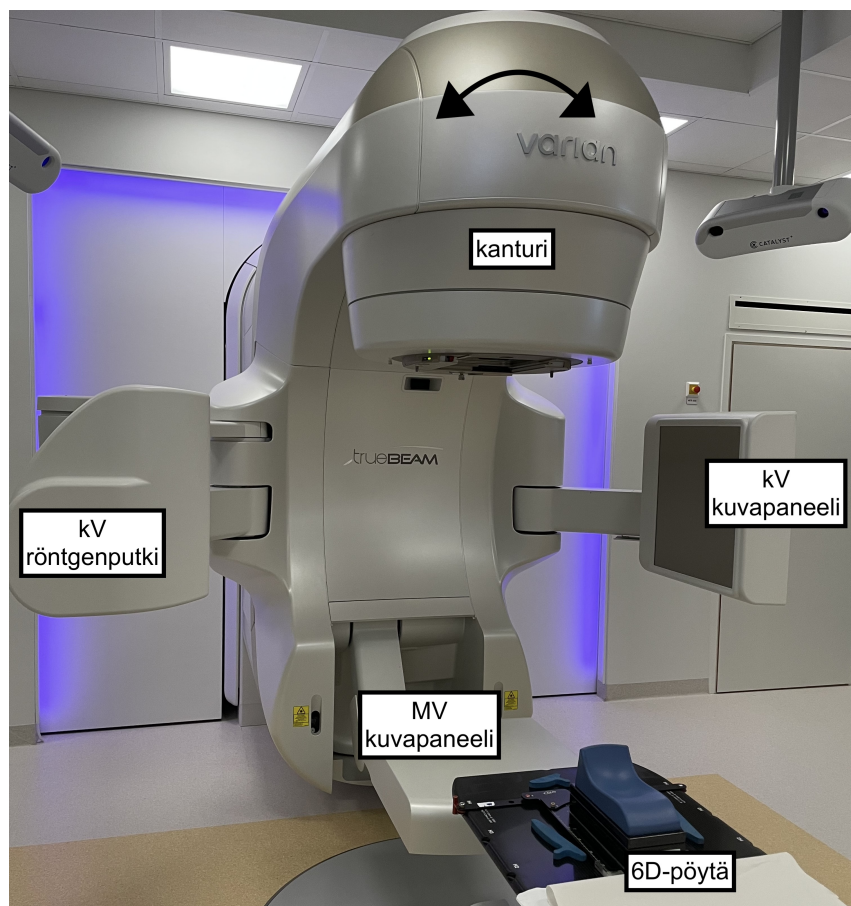
Kuva 2: Fotonisäteilyn annosprofiilit syvyyksillä  $z = 1.3$  cm, 10 cm ja 20 cm. Fotoneiden energia on 6 MV, kenttäkoko on 10 x 10 cm ja SSD (source-to-surface distance) on 100 cm. [11]

### 1.1.2 Sädehoitokentän perussuureet

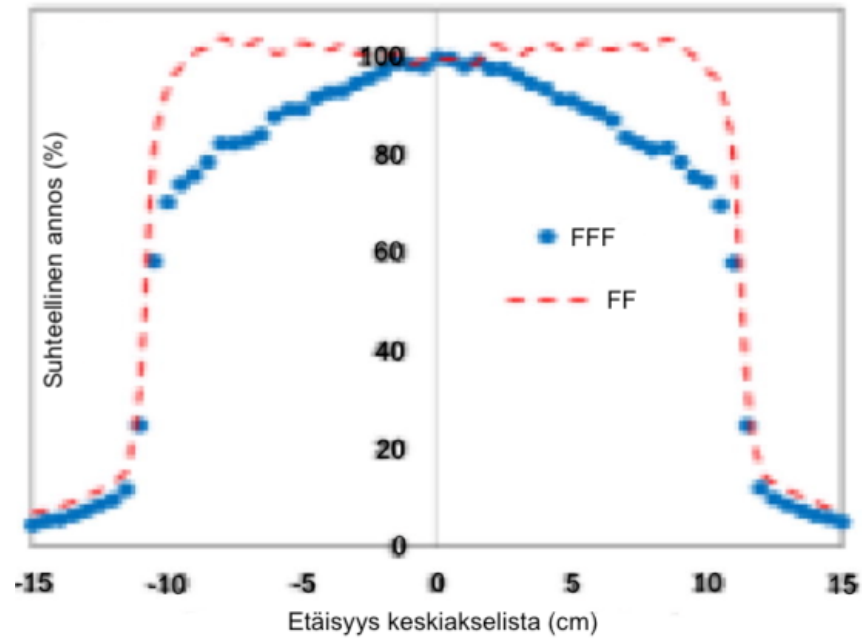
Sädehoidossa yleisimmin käytetyt korkean energian (MV) lineaarikiihdyttimet voivat tarjota valikoiman fotonien ja elektronien energioita [13, s. 11-15]. Kuvassa 3 on esitetty toinen Kymenlaakson HVA:n lineaarikiihdyttimistä. Siinä fotonisäteilyn energioina on käytössä 6 MV, 10 MV sekä 15 MV. Etäisyys lähteestä ulkopintaan (engl. source-to-surface distance, SSD) on määritelty sädehoitolaitteen säteilylähteestä hoitopinnalle eli testikohteen pinnalle tai potilaan iholle [14]. SSD on tärkeä sädehoitoannoksen tarkassa määrittämisessä.

Kiihdyttimen tuottaman säteilyn intensiteetti moduloidaan tasaiseksi metallikartiolla, jota kutsutaan tasoitussuodattimeksi (engl. flattening filter, FF). Tasoitussuodattimettomalla (engl. flattening filter free, FFF) menetelmällä saavutetaan epätasainen annosprofiili. FF ja FFF menetelmien tuottamat annosprofiilit on esitetty kuvassa 4 [15]. Säteilykeila rajataan eri kokoiseksi ja muotoiseksi kollimaattoreiden leuoilla (engl. jaws) sekä moniliuskakollimaattoreilla (engl. multileaf collimators, MLC) [13, s. 11-15]. Useat kapeat liuskat liikkuvat toistensa suhteen, jolloin sädekeila voidaan muotoilla hyvin tarkasti. Kuvassa 5 on esimerkki säteen rajaamisesta leuoilla ja MLC:eillä.

Lineaarikiihdyttimen tuottama säteily annostellaan monitoriyksiköillä (engl. monitor unit, MU). Laitteet kalibroidaan siten, että laitteen MU:illa on tietty määritetty yhteys absorboituneeseen annokseen [11]. Lineaarikiihdyttimissä 100 MU:ta vastaa tietyissä olosuhteissa ja tietyssä syvyydessä 1 Gy:tä. Kiihdyttimissä on vakioidut annosnopeudet (MU/min) [11].



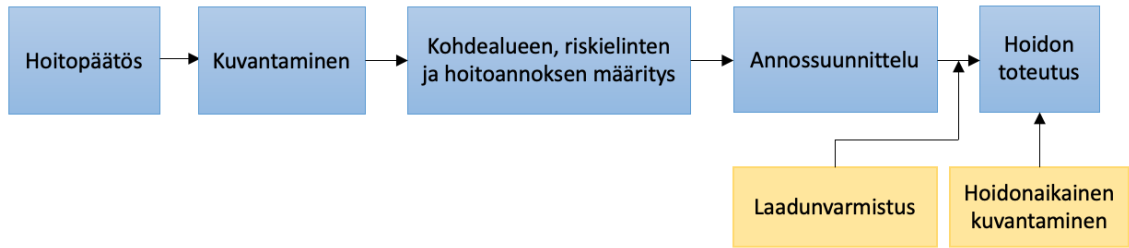
Kuva 3: Kymenlaakson HVA:n sädehoitoyksikön toinen lineaarikiihdytin (Varian truebeam). Potilas asetellaan pöydälle, jota voidaan säätää kuudessa dimensiossa. Hoitosäteily (MV) on peräisin kanturista, joka pyörii potilaan ympärillä. MV-säteily voidaan havaita MV kuvapaneelilla. Kuvantaohjauksessa käytettävä röntgensäteily tulee kV röntgenputkesta ja se havaitaan kV kuvapaneelilla. Näihin palataan myöhemmin.



Kuva 4: FF ja FFF menetelmien tuottamat annosprofiilit kenttäkoolla 20 x 20 cm ja mittaussyvyydellä 10 cm. Pystyakselilla suhteellinen annos (%) ja vaaka-akselilla etäisyys keskiakselista (cm). Kuvaa muokattu. [16]



Kuva 5: Säteilyseläin rajaaminen kollimaattorin leuoilla ja moniliuskakollimaattoreilla. Keltainen suorakulmio esittää kollimaattorinleukoja ja siniset liuskat moniliuskakollimaattoreita. Liuskojen paksuus on 5 mm. Punainen ääriviiva esittää sädehoidon kohdealuetta. Muut värilliset viivat esittävät tervekkudoksia.



Kuva 6: Sädehoitoketju kuvastaa yhden potilaan prosessikaavion. Hoitopäätöksestä sekä kohdealueen, riskielinten ja hoitoannoksen määrittäyksestä vastaa onkologi. Kuvantamisesta ja hoidon toteutuksesta vastaavat röntgenhoitajat. Annossuunnittelusta sekä potilastyön taustalla tehdystä laadunvarmistuksesta vastaavat fyysikot.

## 1.2 Sädehoitoketju

Sädehoito on mittavaa yhteistyötä eri asiantuntijoiden, kuten sädehoitoon erikoistuneiden onkologien eli syöpälääkärien, röntgenhoitajien sekä sairaalafyysikoiden välillä. Onnistunut sädehoidon toteuttaminen vaatii useita monimutkaisia prosesseja, jotka alkavat aina hoitopäätöksestä, eli onkologin päätöksestä käyttää sädehoitoa osana potilaan syövän hoitoa. Ulkoisen sädehoidon prosessi jatkuu potilaan simulaatiokuvauksella. Kuvan perusteella määritellään kohdealue ja terve kudokset. Onkologin määrittämään kohteeseen tehdään annossuunnitelma määrätyn annoksen perusteella. Jotta hoidon toteutuminen saavutetaan halutusti, sädehoitoketjuun sisältyy myös laadunvarmistus sekä hoidonaikainen kuvantaminen [13, s. 27-28]. Sädehoitoketjun eri vaiheet on esitetty kuvassa 6.

### 1.2.1 Kuvantaminen

Sädehoidon annossuunnittelussa hyödynnetään kuvantamistekniikoiden avulla saatua kolmiulotteista kuvainformaatiota. Yleisin tekniikka on tietokonetomografia eli TT (engl. computed tomography, CT), koska se on geometrisesti hyvin tarkka, ja sen avulla voidaan suoraviivaisesti määrittää kudoksen kolmiulotteinen elektronitiheysjakauma. Elektronitiheyksien avulla annoslaskennassa voidaan huomioida eri

kudosten erilainen säteilyn absorptio [11]. TT-kuvaus toteutetaan helikaalimenetelmällä, jossa röntgenputki pyörii potilaan ympäri samalla kun potilasta liikutetaan kuvausaukon läpi. Rekonstruktioalgoritmi luo TT-luvut, jotka liittyvät laskettuun vaimennuskertoimeen kullekin tilavuudelle. TT-luvut tunnetaan Hounsfield-lukuina (engl. Hounsfield unit, HU) ja ne voidaan muuttaa elektronitiheyksiksi ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ). HU-luku määritellään kaavan 4 mukaan:

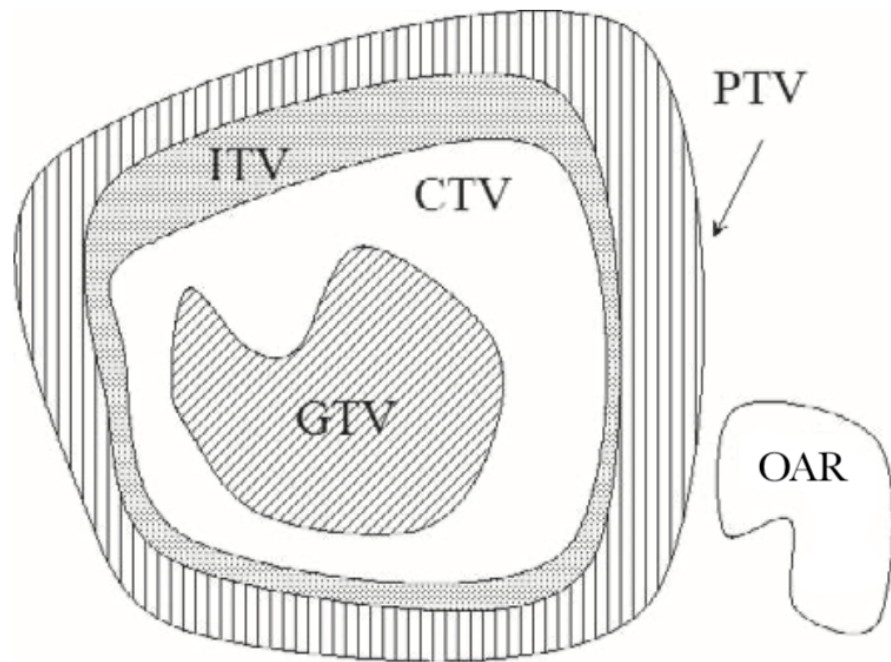
$$HU_{ij} = 1000 \cdot \frac{\mu_{ij} - \mu_{vesi}}{\mu_{vesi} - \mu_{ilma}}, \quad (4)$$

missä  $\mu_{ij}$  on kuva-alkion  $(i, j)$ ,  $\mu_{vesi}$  veden ja  $\mu_{ilma}$  ilman vaimennuskertoimen. Ilmalle  $HU = -1000$  ( $0,001 \text{ g}/\text{cm}^3$ ) ja vedelle  $HU = 0$  ( $1,0 \text{ g}/\text{cm}^3$ ). Pehmytkudoksen arvot vaihtelevat välillä  $-100 < HU < 100$  ja luu voi saada jopa arvoja  $HU > 1000$  [8, s. 198].

Annossuunnittelussa voidaan hyödyntää muitakin kuvantamistekniikoita. Yleisimpiä ovat magneettikuvaus (engl. magnetic resonance imaging, MRI) ja positroniemissiotomografia (engl. positron emission tomography, PET). Eri laitteilla kuvattuja kuvasarjoja voidaan käyttää rinnakkain asettamalla leikkeet samaan koordinaatistoon. Toistensa suhteen kohdistettuja kuvasarjoja kutsutaan kuvafuusioksi. Se voidaan toteuttaa kuvankäsittelyyn soveltuvalla ohjelmistolla. Kuvafuusio voidaan suorittaa automaattisesti tai manuaalisesti [11].

### 1.2.2 Kohdealueen, riskielinten ja annoksen määrittäminen

Erilaisten rakenteiden määrittäminen on edellytys annossuunnittelulle ja tarkalle annosraportoinnille. Rakenteiden määrittämisessä käytetään nykypäivänä hyödyksi autosegmentointia. TT-kuvat lähetetään automaattisen segmentointiohjelman käsiteltäväksi, jolloin ohjelma tunnistaa ja piirtää tervekkudoserakenteita. Röntgenhoitaja, onkologi tai fyysikko tarkistaa autosegmentoinnin määrittämät rakenteet ja tekee niihin tarvittaessa korjauksia.



Kuva 7: 2D-leike sädehoidon kiinnostavista rakenteista. Makroskooppisen kasvaimen alue (GTV), kliininen kohdealue (CTV), sisäinen kohdealue (ITV), sädehoidon suunnittelun kohdealue (PTV) ja riskielin (OAR). Kuvaa muokattu. [14, s. 220-222]

Sädehoitoa suunnitteleva onkologi määrittää sädehoidon kohdealueen ja muut kriittiset tervekudokset otettuihin TT- tai fuusiokuvaan. Lisäksi onkologi määrää sädehoidossa käytettävän säteilyannoksen, eli hoitoannoksen [11]. Kuva 7 esittää eri kohdealueiden riippuvuuden toisistaan.

Makroskooppisen kasvaimen alue (engl. gross tumour volume, GTV) on syöpäkasvaimen karkea havaittavissa oleva laajuus ja sijainti [17]. GTV määritellään yleensä kuvantamismenetelmien avulla saadusta tiedosta [14, s. 220-222].

Kliininen kohdealue (engl. clinical target volume, CTV) on kudostilavuus, joka sisältää GTV:n ja/tai subkliinisen mikroskooppisen syöpäkasvaimen. Tilavuus on hoidet-

tava perusteellisesti, jotta hoidon tavoite, eli taudin parantaminen tai lievittäminen, voidaan saavuttaa [17]. CTV kattaa usein alueen GTV:n ympärillä sisältäen mahdollisen mikroskooppisen taudin, kuten esimerkiksi kohteen lähellä olevat imusolmukkeet. CTV määritetään yleensä kiinteänä tai muuttuvana marginaalina GTV:n ympärillä [14, s. 220-222].

Sisäinen kohdealue (engl. internal target volume ITV) koostuu CTV:stä ja siihen lisätystä sisäisestä marginaalista. Sisäinen marginaali on suunniteltu ottamaan huomioon CTV:n kokoon ja sijaintiin liittyvät vaihtelut, jotka johtuvat elinten liikkeistä, kuten hengityksestä tai virtsarakon ja peräsuolen täytöstä [18].

Sädehoidon suunnittelun kohdealue (engl. planning target volume, PTV) on geometrinen käsite, jonka määrittämisessä otetaan huomioon kaikki mahdolliset geometriset vaihtelut. Tällä pyritään varmistamaan määrätyn hoitoannoksen absorboituminen CTV:hen [17]. PTV sisältää lisämarginaalin asetteluun epävarmuuksia ja hoidonaikeita varten [14, s. 220-222]. Sädehoidon annosuunnittelu toteutetaan yleensä PTV:seen. Tässä tutkielmassa jatkossa PTV:lle käytetään nimitystä kohdealue.

Riskielin (engl. organ-at-risk, OAR) on elin, joka on herkkä säteilylle ja annosuunnitelmasta saatu annos voi olla merkittävä sen sietokyvyn kannalta. Nämä elimet otetaan erityisesti huomioon annoksen määrittämisessä ja annosuunnittelussa [14, s. 220-222]. Riskielimiä kutsutaan tässä tutkielmassa myös terve kudoksiksi. Lähtökohtaisesti kaikki kudokset ovat terve kudoksia ja niiden annos pyritään aina minimoimaan.

### 1.2.3 Annossuunnittelu

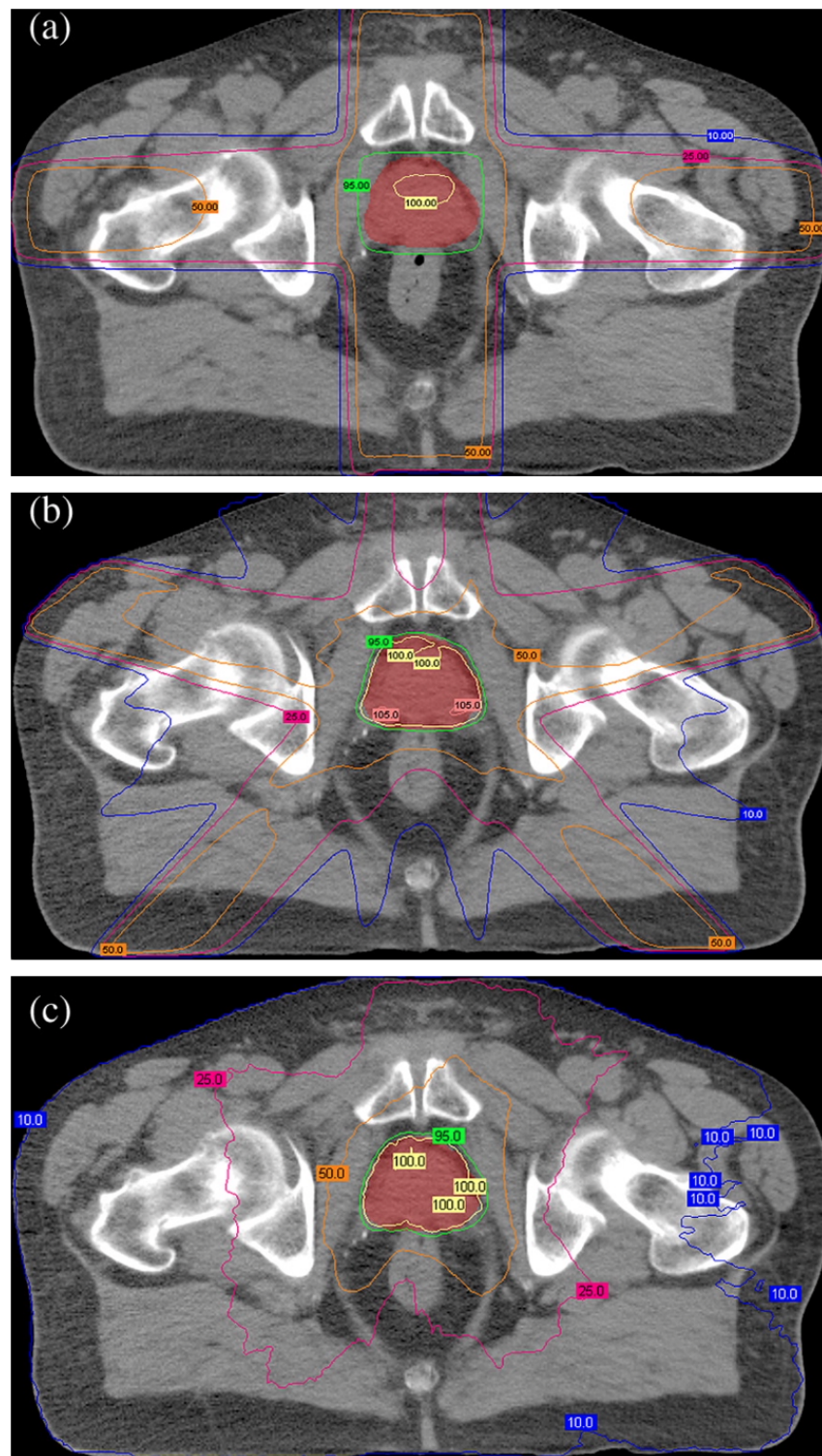
Sädehoidon annossuunnittelussa luodaan sädehoitosuunnitelma onkologin määrittämään kohdealueeseen. Suunnitelma luodaan kuvantamisessa saatuun kuvapakkaan käyttämällä yksityiskohtaista tietokonemallia jakamaan säteilyannos potilaan anatomiaan. Tarkka annoslaskenta perustuu TT-kuvapakan HU-lukuihin ja nykyaikaisiin annoslaskenta-algoritmeihin. [13, s. 27-28]

#### 1.2.3.1 Suora annossuunnittelu

Tavanomainen eli suora annossuunnittelu on perinteinen tapa tehdä yksilöllinen sädehoitosuunnitelma. Annossuunnittelija voi valita tapauskohtaisesti erilaisia suunnitteluparametreja, kuten sädehoitokenttien määrän ja suunnan, säteilyn muodon, säteilyn energian, kunkin hoitokentän suhteellisen painon sekä kiilasuodattimien käytön. Perinteisesti kentän muoto on neliö tai suorakulmainen kollimaattorien leu-kojen toimesta ja lopullinen kentän muoto muokataan kohdealueen mukaisesti MLC:illä [13, s. 33-36]. Suunnittelija suorittaa iteratiivisen prosessin muokkaamalla käytettävissä olevia parametreja tuottaakseen kliinisesti hyväksyttävän suunnitelman [11]. Suoran annossuunnittelun prosessia kutsutaan kolmiulotteiseksi konformaaliseksi sädehoidoksi (engl. three-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT) [13, s. 33-36]. Konformaalinen sädehoito viittaa kohteen muotoiseen annosjakaumaan, jossa kohdealue saa suuren annoksen ja ympäröivät terve kudokset saavat mahdollisimman vähän säteilyä [19]. Kuvassa 8a on 3DCRT-tekniikalla tehty annosjakauma eturauhaskohteelle [20].

#### 1.2.3.2 Käänteinen annossuunnittelu

Nykyaikainen käänteinen annossuunnittelu on prosessi, jossa annossuunnittelija ha-



Kuva 8: a) 3DCRT- b) IMRT- ja c) VMAT-tekniikalla tehdyn annossuunnitelman aksiaalinen TT-leike eturauhassyöpöpotilaasta. IMRT-suunnitelmassa on käytetty viittä kenttää ja VMAT-suunnitelmassa on käytetty yhtä 360°:n kaarta. Kohdealue on esitetty punaisena. Eri väriset viivat esittävät eri annostasoja. [20]

luaa tietynlaisen annosjakauman ja käyttää tietokoneoptimointia toteuttaakseen sen [13, s. 37-43]. Käänteisessä suunnitteluprosessissa suunnittelija valitsee käytettävien hoitokenttien määrän ja sijainnin potilaan ympärille. Suunnittelija arvioi lopullisen annosjakauman, jonka haluaa suunnittelujärjestelmän saavuttavan optimointiprosessin lopussa. Tämä tapahtuu asettamalla optimointitavoitteet kohdealueen ja terve kudoksien lopullisille annoksille [13, s. 37-43]. Annossuunnitteluohjelmiston optimointialgoritmit suorittavat annostavoitteiden toteuttamiseksi kenttien intensiteettijakaumien ja suuntien automaattista optimointia. Annossuunnittelija tarkastaa tietokoneen tekemän optimoinnin ja toistaa optimointikierrroksia tarpeen mukaan hyväksyttävän ja mahdollisimman laadukkaan suunnitelman saavuttamiseksi [11]. Käänteistä annossuunnittelua käytetään intensiteettimuokatussa sädehoidossa (engl. intensity modulated radiotherapy, IMRT) ja tilavuusmuokatussa kaarihoidossa (engl. volumetric modulated arc therapy, VMAT). Kyseiset annossuunnittelu-tekniikat mahdollistavat säteilyn intensiteetin tarkan moduloinnin hoidon alueella, mikä johtaa tarkempaan ja konformaalisempaan annokseen [13, s. 37-43] [11]. Termi intensiteettimuokattu sädehoito viittaa sädehoitotekniikkaan, jossa hoidon säteilykentät on moduloitu [13, s. 37-43].

IMRT-menetelmässä epätasainen hiukkaskertymä toimitetaan potilaaseen useista erilaisista sädesuunnista yhdistelmäannosjakauman optimoimiseksi [8, s. 430-453] [13, s. 37-43]. Hiukkaskertymät on optimoitu toimittamaan suuri annos kohdealueeseen ja hyväksyttävän pieni annos ympäröiviin terve kudoksiin [8, s. 430-453]. IMRT voidaan toteuttaa joko staattisella tai dynaamisella tekniikalla. Staattisissa osakentissä ei säteilytetä osakenttien välillä, kun taas dynaamisessa muodossa säteilytetään ja MLC:t liikkuvat jatkuvasti. [13, s. 37-43]. IMRT-menetelmässä kentät ovat paikallaan eli lineaarikiihdyttimen kanturi ei liiku säteilytyksen aikana. Kuvassa 8b on IMRT-tekniikalla tehty annosjakauma eturauhaskohteelle.

VMAT on rotaatiomainen IMRT-menetelmä, jossa säteiden intensiteettiä moduloidaan kanturin kiertonopeuden, annosnopeuden ja MLC:iden sijaintien vaihtelulla. Hoitokone muokkaa jatkuvasti säteilykeilan muotoa ja intensiteettiä pyörähtäessään potilaan ympäri. VMAT-annossuunnittelun monimutkaisuus johtuu yhden kanturikulman säteen muodon keskinäisriippuvuudesta toiseen. Jokaisen kulman säteen muoto määräytyy MLC:iden tietyn sijainnin mukaan ja yhdessä kaikkien kulmien säteet muodostavat lopullisen annosjakauman. [13, s. 37-43]. VMAT tarjoaa yksinkertaisempiin hoitotekniikoihin verrattuna useita etuja, kuten paremman kohdealueen kattavuuden, terve kudosten säästämisen sekä usein lyhyemmän hoitoajan. VMAT:in dynaaminen tekniikka osallistuu annosjakauman optimointiin ja hoidon aiheuttamien haittavaikutusten minimoimiseen. Kuvassa 8c on VMAT-tekniikalla tehty annosjakauma eturauhaskohteelle.

### 1.2.3.3 Arviointityökalut

Annossuunnitelman valmistuttua suunnitelma on arvioitava, jotta varmistutaan kliinisten vaatimusten täyttymisestä. Perustasolla tämä toteutetaan tarkastelemalla annosjakaumaa, eli isodooseja, potilaan anatomisessa kuvassa, jotta voidaan varmistaa kohdealueen kattavuus sekä terve kudosten säteilyannokset [13, s. 33-36]. Isodoosikäyrät ovat viivoja, jotka yhdistävät saman annoksen vokseleita. Ne tarjoavat tasomaisen esityksen annosjakaumasta [14, s. 241]. Kuvassa 8 on esitetty eri annostasot eri värisillä isodoosikäyrillä.

Toinen hyödyllinen arviointityökalu on annostilavuushistogrammi (engl. dose-volume histogram, DVH), josta nähdään säteilyannos tarkasteltavan rakenteen, esimerkiksi kohdealueen tai terve kudoksen, tilavuutta kohden. DVH:ta voidaan hyödyntää

arvioinnin lisäksi useiden annossuunnitelmien vertailussa. [13, s. 33-36] Annosjakau-  
maan verrattuna DVH:issa ei ole paikkatietoa, eli niiden avulla ei voida arvioida,  
missä kohtaa rakennetta annos sijaitsee.

Annossuunnitelmaa arvioidaan ensisijaisesti asetettujen kriteerien avulla. Sekä koh-  
dealueelle että terve kudoksille on olemassa kriteerit, joiden mukaan annossuunni-  
telma on kliinisesti hyväksyttävä. Kohdealueen kattavuuskriteeri on kuratiivisissa  
hoidossa usein sellainen, että 95 % hoitoannoksesta kattaa 95 % kohdealueen tila-  
vuudesta [11]. Eri terve kudokset kestävät hyvin eri tavoin säteilyä ja siksi niille on  
erilaisia kriteereitä. Jokainen potilastapaus on myös hyvin yksilöllinen.

#### **1.2.4 Laadunvarmistus**

Koska sädehoidon hoitoannoksella on tiukka vaatimus tarkkuudessa, sädehoitoket-  
jun prosesseihin edellytetään laadunvarmistusta (engl. quality assurance, QA). Laa-  
dunvarmistukseen sisältyy kaikki sädehoitoon liittyvät laitteet ja prosessit, joilla on  
vaikutus potilaan säteilyannoksen suuruuteen ja geometriseen osuvuuteen [2]. Laa-  
dunvarmistuksen ansiosta voimme varmistaa, että sädehoitolaite toteuttaa annos-  
suunnitelmat niiden mukaisesti.

Sädehoidossa laadunvarmistus kattaa menettelyt, jotka varmistavat lääketieteellisen  
määräyksen johdonmukaisuuden, turvallisen kohdealueen annoksen toteutuksen se-  
kä minimaalisen terve kudosten annoksen. Laadunvalvonta (engl. quality control) on  
säätelyprosessi, jolla mitataan laadun todellinen suorituskyky, verrataan sitä olemas-  
sa oleviin standardeihin ja toteutetaan tarvittavat toimenpiteet standardin mukaisen  
laadun säilyttämiseksi tai palauttamiseksi. Laadunvalvonta on osa kokonaisvaltaista  
laadunvarmistusta. [14, s. 407-408]

### 1.2.5 Kuvantaohjaus

Kehittyneiden sädehoitotekniikoiden myötä annosjakauma kohdealueen suhteen tehdään yhä tarkemmaksi, joten kohteen paikannuksen ja sen annospeittävyuden tarkkuus jokaisen hoidon aikana muuttuu yhä tiukemmaksi [13]. Kuvantaohjattu sädehoito (engl. image guided radiation therapy, IGRT) voidaan määritellä sädehoidon menettelytapana, joka käyttää kuvantaohjausta useissa sen prosessin vaiheissa. Tässä kontekstissa IGRT termiä käytetään tarkoittamaan sädehoitoa, joka käyttää kuvantaohjausta kohdealueen paikantamiseen ennen hoitoa ja hoidon aikana. Menetelmällä tunnistetaan ja korjataan potilaan asettumisen ja anatomian välisiä eroja annossuunnittelukuvaan verraten. [8, s. 510-512].

Nykyaikaisissa lineaarikiihdyttimissä voi olla integroituna useita kuvantamisjärjestelmiä, kuten kilovoltttinen (kV) röntgenkuvaus, megavoltttinen (MV) elektronisen portaalin kuvauslaite (engl. electronic portal imaging device, EPID) ja MRI-kuvaus. Yleisin kuvantamisjärjestelmä on kV röntgenkuvaus, jota voidaan toteuttaa 2D taso-röntgenkuvina tai 3D kartiokeila tietokonetomografiana (engl. cone beam computed tomography, CBCT) [21]. Tasoröntgenkuvat eivät ole riittävän laadukkaita visualisoimaan pehmytkudoskohteita kokonaisuudessaan. Ne ovat kuitenkin hyödyllisiä kohdealueen sijainnin määrittämisessä suhteessa luihin tai radioherkkiin merkkeihin, jotka on istutettu kohdekudokseen. Lisäksi tasokuvia voidaan käyttää tarkistamaan potilaan asettuminen ennen kunkin hoidon alkua tai seuraamaan merkkien liikettä hoidon aikana esimerkiksi hengitysliikkeen vuoksi. [8, s. 510-512]

CBCT käyttää rotaatiota 2D-kuvauksessa [10, s. 141]. Siinä kerätään tasomaisia projektiokuvia useista suunnista. Näistä useista röntgenkuvista rekonstruktoidaan tietokoneen avulla kolmiulotteiset tilavuuskuvat. CBCT-kuvauksella on mahdollista saavuttaa hyvä kontrasti ja resoluutio. Lisäksi matalan kilovoltin röntgensäteiden

ansiosta kuvissa näkyy kohtuullisen hyvä pehmytkudoksen kontrasti, mikä on hyödyllistä kasvainkudoksen paikan varmennuksessa [8, s. 510-512].

### 1.3 Automatisoitu annossuunnittelu

Automatisointi on trendaava aihe sädehoidon annossuunnittelussa. Automatisoidun annossuunnittelun tuomia etuja ovat ajan säästö, korkealaatuinen suunnittelu ja toimintatapojen standardointi [22]. Automatisoidut annossuunnittelumenetelmät jaetaan usein kolmeen luokkaan: automatisoitu sääntöjen toteutus ja päätteily (engl. automated rule implementation and reasoning, ARIR), monikriteerioptimointi (engl. multicriteria optimization, MCO) ja tietopohjainen suunnittelu (engl. knowledge-based planning, KBP). Lisäksi KBP voidaan jakaa kahteen alaluokkaan: atlas-pohjaiseen tilastolliseen mallinnukseen ja koneoppimisen menetelmiin [23].

Erilaiset annossuunnitteluohjelmistot tarjoavat erilaisia automatisoituja menetelmiä [22]. Yksi kaupallinen automatisoitu annossuunnitteluohjelmisto tässä tutkimuksessa käytetty Eclipse Rapidplan (Varian Medical Systems, Palo Alto, USA), joka pohjautuu atlas-pohjaiseen KBP-algoritmiin. Muita tuotteita ovat esimerkiksi Pinnacle AutoPlanning (Philips Radiation Oncology Systems, USA), joka käyttää ARIR-menetelmää ja mCycle (Elekta AB, Stockholm, Sweden), joka käyttää MCO-optimointia. [23]

#### 1.3.1 Annostilavuushistogrammin ennustusmalli

RapidPlan on Varianin vuonna 2013 esittelemä automaattisen annossuunnittelun ohjelmisto, joka käyttää annos- ja anatomiatietoja olemassa olevista annossuunnitelmista ennustaakseen DVH:t uusille potilaille kyseisen anatomian perusteella. RapidPlan -pohjainen suunnittelu mahdollistaa klinikoille oman mallin kehittämisen heidän suunnitelmien tietokannastaan. On myös mahdollista käyttää jaettuja muis-

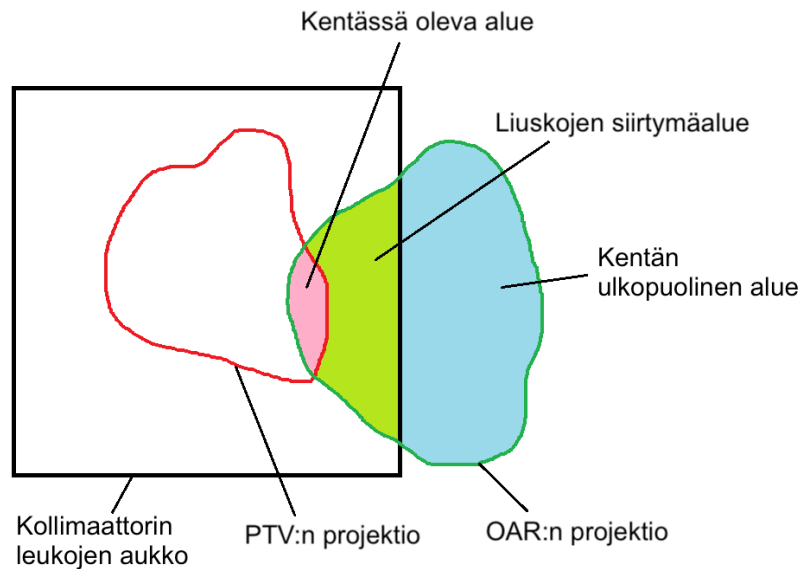
sa laitoksissa luotuja malleja [24][25]. RapidPlan -pohjaista suunnittelua voidaan hyödyntää VMAT- ja IMRT-suunnitelmissa [26, s. 206].

RapidPlan -pohjaisessa annossuunnittelussa hyödynnetään DVH-ennustusmallia. Malli arvioi, millaisia DVH:ita annossuunnitelmalla on saavutettavissa pohjautuen aiempiin suunnitelmiin. Kun DVH-ennustusmallia sovelletaan suunnitelmaan, malli ottaa huomioon kyseisen potilaan kenttägeometrian, kohdealueen, terve kudoksen rakenteet ja hoitoannoksen. Malli luo terve kudoksille ennustetut DVH-vaihteluvälit, jotka näyttävät mihin kyseisen terve kudoksen todellinen DVH-käyrä todennäköisimmin asettuu. Malli voi luoda myös joukon optimointitavoitteita, joiden avulla ennustettu DVH-vaihteluväli tulisi saavuttaa. [26, s. 206] [27, s. 177]

DVH-ennustuksen algoritmi on jaettu mallin määrittelykomponenttiin (engl. model configuration component) ja DVH-ennustuskomponenttiin (engl. DVH estimation component). Mallin määrittelykomponenttia käytetään konfiguroimaan uusia DVH-ennustusmalleja, joita voidaan sitten käyttää DVH-ennustuskomponentissa saavuttamaan ennustukset yhdelle suunnitelmalle. [27, s. 177]

### 1.3.1.1 Mallin konfiguraatio

Mallin määrittelykomponentti koostuu tiedon erottelusta ja mallin opetuksesta. Tiedon erotteluvaiheessa valitaan joukko tietyn kohdealueen suunnitelmia (vähintään 20), joita kutsutaan mallin koulutus suunnitelmiksi [28]. Vaiheen aikana jokainen terve kudoksen rakenne jaetaan toiminnallisesti erilaisiin alueisiin, jotka on esitetty kuvassa 9. Kentän ulkopuolinen alue ei ole näkyvässä minkään säteilykentän leukojen aukossa [27, s. 178] ja alueeseen päätyy vain sironnutta säteilyä [29]. MLC:iden siirtymisalue näkyy vähintään yhdestä leukojen aukosta, mutta ei osu päällekkäin kohdealueen



Kuva 9: Tervekudosten (OAR) toiminnallisesti erilaiset alueet suhteessa kohdealueeseen (PTV).

projektion kanssa missään kentässä [27, s. 178]. Alueen annostaso on pieni ja siihen voi vaikuttaa vain vähän optimoinnilla [29]. Kentässä oleva alue on päällekkäin kohdealueen projektion kanssa vähintään yhdessä kentässä [27, s. 178]. Alueen annokseen voi vaikuttaa paljon optimoinnilla [29]. Päällekkäisyysalue on anatomisesti päällekkäin kohdealueen kanssa [27, s. 178]. Sen annostaso on verrattavissa kohteen annosjakamaan [29].

Jokaiselle terve kudoksen alueelle lasketaan suhteellinen tilavuus sekä geometriapohjaisen ennusteannoksen (engl. geometry-based expected dose, GED) DVH:t. Lisäksi rakenteille määritetään joitakin geometrisia ominaisuuksia, kuten terve kudoksen tilavuus, päällekkäinen tilavuus kohdealueen kanssa, kentän ulkopuolisen alueen tilavuus sekä kohteen tilavuus. [28]

GED arvioi, kuinka kaukana rakenteen vokselit ovat kohdealueen pinnasta [28]. ”Etäisyyden” arvo on annos, jonka kohdealue tuottaa tiettyyn terve kudoksen vokse-

liin tietyssä kenttägeometriassa. GED:n laskemiseksi kehon tilavuus jaetaan vokseleihin. Tietylle säteilykentälle suhteellinen ”annos-etäisyys” -arvo vokseleissa  $v(ged_{kv})$  määritellään:

$$ged_{kv} = F(\lambda_k, d_{kv}) = \frac{e^{-\lambda_k \cdot d_{kv}}}{d_{kv}^2}, \quad (5)$$

jossa  $d_{kv}$  on euklidinen etäisyys kentän  $k$  alkupisteestä vokseliin  $v$  ja  $\lambda_k$  on parametri, joka riippuu kentän  $k$  nimellisenergiasta. Kokonais ”annos-etäisyys” -arvo vokseleissa  $v(ged_v)$  määritellään:

$$ged_v = \sum_{t=1}^m \delta t \times \sum_{k=1}^n C_{tv} \times ged_{kv}, \quad (6)$$

jossa  $m$  on kohdetasojen lukumäärä,  $\delta t$  on inkrementaalinen kohdetaso,  $n$  on kenttien määrä ja  $C_{tv}$  on mittakaavakerroin, joka säätää säteilyä jokaisessa kentässä [27, s. 183-184].

Näillä tiedoilla mallin määrittäminen siirtyy mallin koulutusvaiheeseen. Mallin koulutusvaiheessa käytetään kolmea erilaista mallia DVH-ennustusmallien luomiseen. Kompleksisin malli käyttää pääkomponenttianalyysin (engl. principal component analysis, PCA) ja regressiotekniikoiden yhdistelmää kentässä oleville alueille. Yksinkertaisempi malli käyttää tervekudosalueen DVH:n keskiarvoa ja keskihajontaa. Kolmas malli on aluekohtainen oletusmalli. [27, s. 178]

PCA:ta sovelletaan tervekudosalueiden GED:eihin ja DVH:ihin. Tuloksena saadaan 2-3 pääkomponenttipistettä (engl. principal component score, PCS) esittämään jokaista histogrammia. Pääkomponenttipisteet yhdistetään potilaan tervekudosten ja kohdealueen anatomisten ominaisuuksien kanssa, jolloin tuloksena saadaan ensimmäisen ja toisen asteen termejä syötteenä regressiomallille [28] [27, s. 179]. Seuraa-

vaksi jokaiselle DVH:n pääkomponentille sovelletaan erikseen asteittaista regressiota. Asteittaista regressiomallia toteutetaan iteratiivisesti eteen- ja taaksepäin suuntautuvan menetelmän avulla, kunnes saavutetaan konvergenssi. Tuloksena saadaan joukko kertoimia, joita voidaan käyttää ennustamaan geometrisista parametreista DVH:n pääkomponenttipisteitä. Jos PCA-regressiomalli ei saa syötteenä tarpeeksi kentässä olevia alueita, sovelletaan yksinkertaisempaa mallia [27, s. 179].

Keskiarvo- ja keskihajontamalli muodostuu DVH:iden keskiarvosta ja keskihajonnasta. Kentän ulkopuolisille alueille ja MLC:iden siirtymäalueille DVH-annokset on normalisoitu korkeimpaan kohdealueen annostasoon. Päällekkäisyysalueille käytetään vastaavaa kohteen annostasoa. Keskiarvo- ja keskihajonta-DVH:t määritetään erikseen jokaiselle mallin rakenteelle. Jos keskiarvo- ja keskihajontamalli ei saa tarpeeksi rakenteiden alueita syötteenä, malli vaihtaa aluekohtaiseen oletusmalliin. [27, s. 180]

### 1.3.1.2 Annostilavuushistogrammin ennustus

Ennustuksen luontivaihe laskee jokaiselle rakenteelle samat tiedot kuin tiedon keräysvaiheessa, lukuun ottamatta DVH:ita. Jokaiselle malliin täsmäävälle terveku-dosrakenteelle arvioidaan geometria, sisältäen rakenteen jaottelun, GED:in kumulatiivisen tilavuushistogrammin sekä anatomiset ominaisuudet. [27, s. 180]

Kentässä olevalle alueelle, joka on mallinnettu PCA-regressiomallilla, GED-histogrammi lisäksi parametrisoidaan käyttäen koulutusvaiheessa laskettuja pääkomponentteja. Regressiomallia sovelletaan ennustamaan vastaavat DVH:n pääkomponenttipisteet. Kaikista todennäköisin DVH-käyrä muodostetaan käyttäen tallennettuja DVH:n pääkomponentteja. Ylä- ja alaraja luodaan kaikista todennäköisimmästä DVH-ennusteesta.

Vaihtelukäyrä muodostetaan lisäämällä yhteen pistemäisesti neliöityjä pääkomponentteja kerrottuna regressiomalliin liittyvällä keskivirheellä. Lopulta pistemäisesti summatulle käyrälle suoritetaan neliöjuuri, jotta saadaan lopullinen vaihtelukäyrä. Ylä- ja alaraja saavutetaan lisäämällä ja vähentämällä kyseistä vaihtelukäyrää. [27, s. 181] Muille alueille käytetään keskiarvo- ja keskihajontamallia, jolloin ylä- ja alakäyrät lasketaan yksinkertaisesti summaamalla ja erottamalla keskihajontakäyrä ja keskiarvokäyrä. Lopulta eri alueiden käyrät summataan yhteen painottamalla niitä yksittäin vastaavilla suhteellisilla tilavuuksilla. Tämä tehdään erikseen ylä- ja alarakäyrälle. [27, s. 181]

### 1.3.1.3 Optimointitavoitteiden luonti

Kun DVH-ennustuksen luontivaihe on ennustanut DVH:iden ylä- ja alarajat, optimointitavoitteiden luomisvaihe muuntaa ne optimointitavoitteiksi. Tervekudoksille voidaan luoda ennustepohjaisia linjatavoitteita (engl. estimate-based objective, line objective) ja määrättyjä tavoitteita (engl. fixed objective). Tavoitteet asetetaan niin, että optimointi pyrkii saavuttamaan ennustetut DVH:t. Ensisijaisesti optimointitavoite ohjaa sen hetkistä DVH:ta kohti tavoitetta. Tavoitteet vaikuttavat kaikkiin DVH-käyrän osiin samalla voimakkuudella, sovittaen DVH-käyrän tavoitelinjan (engl. objective line) kaltaiseen profilliin. Jos tavoitelinjan osa on DVH-käyrän alapuolella, sillä ei ole vaikutusta käyrän muotoon. Vain DVH-käyrän yläpuolella olevat tavoitelinjan osat vaikuttavat käyrään.

[27, s. 182]

Optimointitavoitteiden saavuttamiseksi kohdealueen alarajasta vaikuttavan voiman  $F^{PTV,A}(AR)$  pitäisi olla yhtä suuri kuin jokaisesta terve kudoksen ylärajasta annosta vähentävien voimien  $F^{OAR,Y}(YR)$  summa, ja päinvastoin. Tämä määritellään kaa-

vojen 7 ja 8 mukaisesti:

$$\sum_{i=1}^{n_{PTV}} F_i^{PTV,A}(AR) = \sum_{i=1}^{n_{PTV}} F_i^{PTV,Y}(YR) + \sum_{i=1}^{n_{OAR}} F_i^{OAR,Y}(YR) \quad (7)$$

$$\sum_{i=1}^{n_{PTV}} F_i^{PTV,A}(YR) = \sum_{i=1}^{n_{PTV}} F_i^{PTV,Y}(AR) + \sum_{i=1}^{n_{OAR}} F_i^{OAR,Y}(AR), \quad (8)$$

missä  $n_{PTV}$  on kohdealueiden määrä,  $n_{OAR}$  on terve kudosten määrä,  $AR$  on alaraja ennustetulle DVH:n vaihteluvälille ja  $YR$  on yläraja ennustetulle DVH:n vaihteluvälille.  $F_i^{PTV,A}(x)$  on kokonaisgradientti kohdealueen  $i$  alatavoitteista (engl. lower objectives), kun vastaavan kohdealueen DVH on  $x$ :ssä.  $F_i^{PTV,Y}(x)$  on kokonaisgradientti kohdealueen  $i$  ylätavoitteista (engl. upper objectives), kun vastaavan kohdealueen DVH on  $x$ :ssä.  $F_i^{OAR,Y}(x)$  on kokonaisgradientti terve kudoksen  $i$  ylätavoitteista, kun vastaavan terve kudoksen DVH on  $x$ :ssä [27, s. 182].

### 1.3.2 Poikkeavan havainnon statistiikka

DVH-ennustusmallin algoritmi suorittaa myös poikkeamien havaitsemisen [27, s. 186]. Poikkeavat havainnot ovat yksittäisiä mallin koulutukseen käytettyjä suunnitelmia tai rakenteita, joiden tietojen arvot eivät näytä sovituvan muun koulutusjoukon tietoihin. Poikkeava havainto eroaa merkittävästi koulutusjoukon keskiarvosta. Eroavaisuus voi esiintyä geometriassa, dosimetriassa tai molemmissa [26, s. 251]. Poikkeavat havainnot löydetään soveltamalla erilaisia tilastollisia mittareita (kuten Z-arvoa, muunneltua Z-arvoa ja t-jäännöstä) terve kudosten mittareihin (anatomiiset ominaisuudet ja pääkomponenttipisteet), kohdealueen mittareihin (tilavuudet ja suhteelliset annokset) sekä suunnitelman mittareihin (annosmääräys) [27, s. 186].

Cookin etäisyys (engl. Cook's distance, CD) ilmaisee merkittävät datapisteet regressiomallissa. Korkea arvo osoittaa, että rakenteella on merkittävä vaikutus regressiolinjaan. Vaikka rakenne ei sovi hyvin koulutusaineistoon dosimetrisesti, rakenne ei

välttämättä näy dosimetrisena poikkeamana, koska malli oppii tämän suunnitelman tietyn käyttäytymisen. Korkea arvo esiintyy usein geometrisissa poikkeamissa. [26, s. 280]

Muunneltu Z-arvo (engl. modified Z-score, mZ) mittaa yksittäisen geometrisen parametrin erotusta koulutusaineiston mediaaniarvosta. Arvot normalisoidaan mediaanin absoluuttisella poikkeamalla. Muunneltu Z-arvo lasketaan rakenteen jokaiselle anatomiselle ominaisuudelle ja geometriselle pääkomponenttipisteelle, mutta vain suurin arvo esitetään. Muunnellut z-arvot tunnistavat geometriset poikkeamat. [26, s. 281]

Jäännös mittaa erotusta alkuperäisen datan ja ennustetun datan välillä. DVH-ennustusmallissa jäännös ilmaisee datojen eron jokaiselle DVH:n pääkomponenttipisteelle. T-jäännös (engl. studentized residual, SR) on jäännöksen ja jäännösten keskihajonnan osamäärä. T-jäännös ottaa huomioon vain regressiomallin kentässä olevat alueet. T-jäännös ilmaisee dosimetriset poikkeamat. [26, s. 281]

Ennustuksen alueellinen ero (engl. areal difference of estimate, dA) ilmaisee eron ennustetun ja todellisen annosjakauman välillä, eli kuinka rakenteen ennustettu DVH-käyrä eroaa todellisesta DVH-käyrästä. Alue normalisoidaan mallin ennustamalla keskihajonnalla. Alueellinen ero ilmaisee dosimetriset poikkeamat. [26, s. 281]

## 2 Tutkimuksen tavoitteet

Tämän tutkielman tavoitteena oli luoda DVH-ennustusmalli eturauhassyöpöpotilaiden hypofraktioidun SIB-hoidon annossuunnitteluun Kymenlaakson HVA:n sädehoitoyksikölle. Työn osatavoitteena oli arvioida mallin soveltuvuutta kliinisenä työkaluna ja vertailla mallilla tehtyjä ja manuaalisesti tehtyjä suunnitelmia.

## 3 Materiaalit ja metodit

### 3.1 Potilasjoukko

Malliin kerättiin eturauhassyöpätapauksia, joiden hoidossa oli käytetty hypofraktioituja SIB-menetelmällä tehtyjä suunnitelmia. Poikkeavien havaintojen rajaamisen jälkeen malliin päätyi lopulta 59 koulutussuunnitelmaa aikaväliltä 2021-2023. Lisäksi kerättiin 10 mallin ulkopuolista validointisuunnitelmaa vuodelta 2024.

Malli kohdistui kahden kohdealueen suunnitelmiin, joissa oli hoidettu eturauhanen ja seminaalivesikkelit. Eturauhasen hoitoannoksena oli käytetty 60 Gy:tä 3 Gy:n fraktioannoksella ja seminaalivesikkeleille 50 Gy:tä 2,5 Gy:n fraktioannoksella. Kaikki mallin koulutukseen ja testaukseen käytetyt suunnitelmat olivat eturauhassyöpäpotilaan joko hoidettuja tai osittain hoidettuja suunnitelmia, joten ne olivat kliinisesti hyväksytyjä ja täyttivät halutut hoitotavoitteet.

### 3.2 Ohjelmistot ja laitteet

Koulutussuunnitelmat oli suunniteltu annossuunnitteluohjelmistolla (Eclipse, Varian medical systems) ja ne haettiin potilasrekisteristä ohjelmiston Reporting -työkalulla. Malli luotiin ohjelmiston DVH Estimation Model Configuration (versio 16.1.0) -työkalulla. Suunnitelmien optimoinnissa käytettiin Photon optimization -algoritmia (PO, versio 16.1.0) ja annoslaskennassa Acuros external beam -algoritmia (Acuros XB, versio 16.1.0). Potilasdata listattiin ja käsiteltiin taulukkolaskentaohjelmalla (Microsoft Excel).

### 3.3 Menetelmät

#### 3.3.1 Mallin määrittäminen

Mallin luominen aloitettiin valitsemalla anatomiseksi alueeksi lantion alue. Lisäksi määritettiin mallin ominaisuudet ja lisättiin terve kudokset, joille DVH-ennusteet haluttiin luoda. Rakenteiksi määrytyivät virtsarakko, peräsuoli, peniksen tyvi, vatsaontelo sekä oikea ja vasen lonkka. Kohdealueiksi määritettiin eturauhanen ja seminaalivesikkelit.

Mallin rakenteille lisättiin optimointitavoitteet. Kummallekin kohdealueelle lisättiin ylä- ja alatavoite. Eturauhasen sekä seminaalivesikkelin kohdealueelle ylätaavoitteeksi asetettiin 0 % tilavuudesta saa 101.5 % annoksesta ja alatavoitteeksi 100 % tilavuudesta saa 98.5 % annoksesta. Nämä ovat standardit tavoitteet kohdealueita optimoidessa. Terve kudoksille lisättiin ennustepohjaiset kohdealueita suosivat linjatavoitteet, jotka eivät vaikuta terve kudoksen ja kohdealueen osuessa päällekkäin. Tässä tutkimuksessa ei asetettu määrättyjä optimointitavoitteita terve kudoksille.

#### 3.3.2 Koulutus suunnitelmien keräys ja syöttö

Malliin valikoitiin VMAT-tekniikalla tehtyjä suunnitelmia. Mallin 59:stä suunnitelmasta 11 sisälsi yhden kokokaaren, 14 sisälsi kaksi kokokaarta, 33 sisälsi kaksi puolikaarta ja 1 sisälsi neljä puolikaarta. Suunnitelmien kollimaattorikulmat vaihtelivat laajasti. Suunnitelmista 33:ssa oli käytetty energiana 6 MV, 22:ssa 6 MV-FFF ja 4:ssä 10 MV. Suunnitelmien monitoriyksiköiden keskiarvo oli 825.

Valitut koulutus suunnitelmat lisättiin yksitellen malliin. Lisättäessä suunnitelmaa suoritettiin rakenteiden yhdistäminen, eli koulutus suunnitelman rakenteen tunnus (engl. plan structure ID) valittiin vastaamaan mallin rakenteen tunnusta (engl. model structure ID). Lisäksi annettiin kohdealueiden annokset (engl. target dose).

### 3.3.3 Mallin verifiointi

Mallin verifiointissa tarkistettiin koulutetun mallin tulokset hyödyntämällä mallin antamia tilastollisia kaavioita ja taulukoita. Tilastollisista esityksistä arvioitiin mallin laatua sekä etsittiin poikkeavia havaintoja. Mallin tilastollisista kaavioista pystyi tarkastelemaan rakenteiden DVH-jakaumaa, geometrista jakaumaa, regressiojakaumaa sekä residuaalijakaumaa. Jokaisen rakenteen poikkeavista havainnoista oli esitetty taulukko. Lisäksi koko mallista oli esitetty yhteenvetotaulukot koulutus-tuloksista sekä poikkeavista havainnoista.

Poikkeavat havainnot käsiteltiin ja niiden poikkeavuuden syy selvitettiin. Jos poikkeava havainto osoittautui ristiriitaan mallin tavoitteiden kanssa, kyseinen koulutus-suunnitelma poistettiin mallista. Mallia opetettiin uudelleen iteratiivisesti, kunnes poikkeavuuksia ei enää havaittu.

### 3.3.4 Mallin validointi

Mallin validoinnissa testattiin DVH-ennustemallin toimivuus. Malli validoitiin kahdella eri menetelmällä: ensimmäisessä vaiheessa mallia testattiin malliin sisältyvillä koulutussuunnitelmilla ja toisessa vaiheessa mallin ulkopuolisilla validointisuunnitelmilla. Kaikki validoinnissa käytetyt suunnitelmat anonymisoitiin.

Validointivaiheessa luotiin kliiniset tavoitteet, joiden pohjalta voitiin arvioida mallin tuottamien suunnitelmien kliinistä hyväksyttävyyttä. Kliinisten tavoitteiden pohjana käytettiin Kymenlaakson HVA:n sädehoitoyksikössä käytettäviä kliinisiä tavoitteita. Tavoitteista poistettiin tutkimuksen kannalta epäoleelliset tavoitteet, kuten suolisto-ontelon tavoitteet. Suolisto-ontelon sijasta autosegmentointi luo vatsaontelorakenteen, joka ei ole anatomisesti samanlainen suolisto-ontelon kanssa. Lisäksi tutkimuksessa käytettyihin kliinisiin tavoitteisiin lisättiin kohdealueille kliinisen hyväk-

Kohde	Kriteeri
PTV (eturauh.)	$D_{99,0} > 57,0 \text{ Gy}$
PTV (eturauh.)	$D_{95,0} > 57,0 \text{ Gy}$
PTV (eturauh.)	$D_{0,1} < 107,0 \%$
PTV (eturauh.)	$D_{50,0} \geq 100,0 \%$
PTV (eturauh.)	$D_{\max} < 110,0 \%$
PTV (eturauh.+seminaaliv.)	$D_{99,0} > 47,5 \text{ Gy}$
PTV (eturauh.+seminaaliv.)	$D_{95,0} > 47,5 \text{ Gy}$
Lonkka (oikea)	$V_{36,8 \text{ Gy}} < 10,0 \%$
Lonkka (vasen)	$V_{36,8 \text{ Gy}} < 10,0 \%$
Peräsuoli	$D_{3,0} < 60,0 \text{ Gy}$
Peräsuoli	$V_{58,3 \text{ Gy}} < 5,0 \%$
Peräsuoli	$V_{54,2 \text{ Gy}} < 20,0 \%$
Peräsuoli	$V_{30,0 \text{ Gy}} < 50,0 \%$
Virtsarakko	$D_{5,0} < 60,0 \text{ Gy}$
Virtsarakko	$D_{25,0} < 49,0 \text{ Gy}$
Virtsarakko	$D_{50,0} < 41,7 \text{ Gy}$

Taulukko I: Kohdealueiden ja terve kudosten kriteerit mallin validointiin.

syttävyyden kattavuuskriteerit, joiden mukaan 95 % hoitoannoksesta (eturauhaselle 57,0 Gy ja seminaalivesikkeleille 47,5 Gy) tulisi kattaa 95 % kohdealueen tilavuudesta. Kliiniset tavoitteet on esitetty taulukossa I. Kriteereissä  $D \times \%$  tarkoittaa annosrajaa  $x \%$ :n tilavuudelle ja  $V \times \text{Gy}$  tarkoittaa tilavuusrajaa  $x \text{ Gy}$ :n annokselle.

Ensimmäisen vaiheen validointiin valittiin mallin koulutus suunnitelmista joka viides suunnitelma, eli yhteensä 12 suunnitelmaa (20 %). Malli loi suunnitelmille DVH-ennusteet ja DVH-ennusteiden pohjalta luotuja optimointitavoitteita käyttäen

suunnitelmat optimoitiin yhden normaalin ja yhden tarkemman optimointikierröksen verran. Lopuksi suunnitelmien annokset lasketettiin ja normalisoitiin siten, että 100 % annoksesta kattaa 50 % kohteen tilavuudesta. Ensimmäisessä validoinnissa analysoitiin mallin raportoimia ennustetilastoja. Ensimmäisen validointikierröksen suunnitelmien ennustetilastot tarkasteltiin. Jos rakenteen ennustetilastot ovat rajojen ulkopuolella, kyseinen rakenne on mahdollisesti poikkeama. Tällöin rakenteen DVH eivät välttämättä osu ennustettuun DVH-alueeseen, koska malli ei ehkä pysty arvioimaan DVH:ta tälle tietylle suunnitelmatyypille. Lisäksi tarkasteltiin, saavuttaako mallin avulla suunnitellut DVH:t mallin ennustamia DVH-vaihteluvälejä.

Toisessa vaiheessa malli validoitiin 10:llä (17 %) uudella, mallin ulkopuolisella validointisuunnitelmalla. Jokaiselle testitapaukselle luotiin uusi suunnitelma ensimmäisen validoinnin tavoin. Lisäksi mallin avulla tehty suunnitelma kopioitiin ja optimoitiin vielä uudelleen, jolloin rajoitettiin monitoriyksiköitä. Toisessa validointivaiheessa vertailtiin siis kolmea eri suunnitelmaa: manuaalisesti tehtyä MP-suunnitelmaa, mallilla tehtyä RP-suunnitelmaa sekä mallilla tehtyä monitoriyksiköitä rajoitettua  $RP_{MU}$ -suunnitelmaa. Validoinnissa vertailtiin suunnitelmien DVH:ita keskenään sekä tarkasteltiin suunnitelmia kriteereihin verraten.

## 4 Tulokset

### 4.1 Mallin konfiguraatio

#### 4.1.1 Poikkeavat havainnot

Ennustusmallissa poikkeaviksi havainnoiksi osoittautui 9 suunnitelmaa 68:sta suunnitelmasta (13 %). Kolmessa suunnitelmassa mallin vatsaontelon rakenteeseen oli liitetty koulutussuunnitelman suolisto-ontelon rakenne. Nämä rakenteet olivat anatomisesti erilaiset, joten kyseiset suunnitelmat poistettiin mallista ja lisättiin uudelleen ilman kyseistä rakennetta. Neljässä suunnitelmassa potilaan lonkassa oli proteesi, joka vaikutti huomattavasti DVH:seen. Kyseiset suunnitelmat poistettiin kokonaan mallista. Kahdessa suunnitelmassa havaittiin poikkeuksellisen suuri annos lonkissa. Suuren annoksen epäiltiin johtuvan optimoinnista, joten suunnitelmat poistettiin kokonaan mallista.

Kuvassa 10 on esitetty erään poikkeavan havainnon tilastollinen esitys sekä DVH-tarkastelu vasemman lonkan rakenteesta. Tilastollisessa esityksessä rakenteen t-testin arvo oli toleranssien ulkopuolella ja DVH-käyrä selkeästi alempana muihin koulutussuunnitelmiin verrattuna. Tarkemmassa suunnitelman tarkastelussa selvisi, että kyseisessä lonkassa oli proteesi. Annossuunnitelmaa tehdessä proteesia oli suojeltu voimakkaasti, joka vaikutti merkittävästi annosjakaumaan. Kyseinen koulutussuunnitelma osoittautui siis poikkeavaksi ja se poistettiin mallista.

#### 4.1.2 Ennustetilastot

Ensimmäisessä validoinnissa tarkasteltiin, ovatko mallin luomat terve kudosten optimointitavoitteet ennustusalgoritmin määrittämien rajojen sisällä. Kuvassa 11 on tilastollinen esitys ensimmäisen validoinnin koulutussuunnitelmien rakenteiden ennustetilastoista. Ennustetilastoissa lonkilla, peniksen tyvellä, virtsarakolla ja perä-



Kuva 10: Poikkeavan havainnon statistiikka ja DVH-esitys yhden mallissa olleen suunnitelman vasemman lonkan rakenteesta. Taulukossa kyseisen lonkan rivi on maalattu sinisellä. Lonkan muokattu t-testin (mZ) arvo (4,955) oli yli toleranssien ja se esiintyy taulukossa punaisena. Lonkan DVH-käyrä on myös sininen ja se asettuu muita DVH:ita selkeästi alemmas. DVH-graafissa pystyakselilla on tilavuus (%) ja vaak akselilla annos (Gy).

suolella optimointitavoitteet olivat pääosin rajojen sisäpuolella. Kaikista huonoiten ennustettu rakenne oli vatsaontelo. Etenkin vatsaontelo-rakenteen kentän ulkopuolinen tilavuus erosi opetussuunnitelmien keskiarvosta.

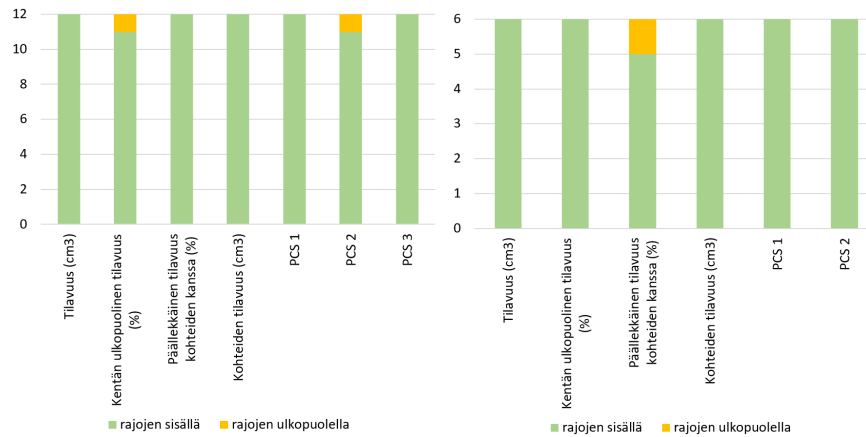
### 4.1.3 Ennustevälien saavutettavuus

Ensimmäisessä validoinnissa tarkasteltiin, saavuttaako mallin tuottamat suunnitelmat mallin ennustamat DVH-vaihteluvälit. Tarkastelu tehtiin silmämääräisesti. Kaikissa RP-suunnitelmissa (12/12) kaikkien terve kudosten DVH:t saavuttivat mallin ennustaman DVH-vaihteluvälin tai asettuivat sen alapuolelle. Tämän perusteella malli ennustaa sellaiset DVH-ennustukset, jotka se pystyy saavuttamaan, eli malli toimii. Kuvassa 12 on esitetty yhden RP-suunnitelman DVH:iden vertailu mallin ennusteisiin.

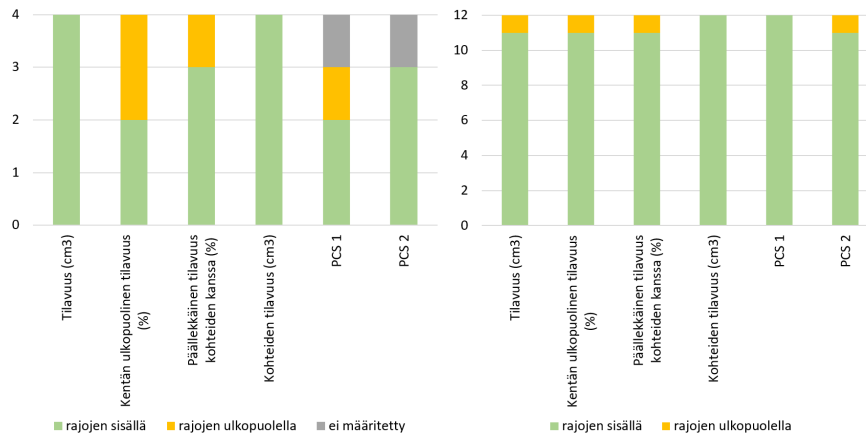
## 4.2 Mallin tuottamien suunnitelmien arviointi

### 4.2.1 Suunnitelmien tekniset tiedot

Toisen validointikierron suunnitelmista neljässä käytettiin energiaa 6 MV, neljässä energiaa 6 MV-FFF ja kahdessa energiaa 10 MV. Suunnitelmista kolmessa käytettiin kahta kokokaarta ja seitsemässä kahta puolikaarta. Suunnitelmien optimoinnissa käytettiin yleisenä terve kudostavoitteena (engl. normal tissue objective, NTO) ohjelmiston oletusasetusta eli automaattiversio painokertoimella 100. MP-suunnitelmissa monitoriyksiköiden keskiarvo oli 822, RP-suunnitelmissa 1086 ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmissa 831. RP-suunnitelmissa monitoriyksiköiden määrää ei rajoitettu ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmissa niitä rajoitettiin tavoitteella 800 ja painoarvolla 85. Suunnitelmien kenttäkoko oli vaihtelevaa. Yleisesti monitoriyksiköiden määrä näkyi kenttäkoossa. Suuren monitoriyksikömäärän suunnitelmilla kenttäkoko oli pienempää ja päinvastoin. Lisäksi kaikkien MP-, RP- ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmien annosjakautumia tarkasteltiin silmämääräisesti ja ne olivat laadukkaita sekä kliinisesti

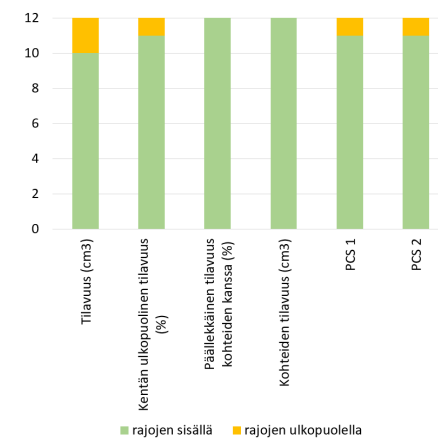


(a) Vasen ja oikea lonkka



(b) Peniksen tyvi

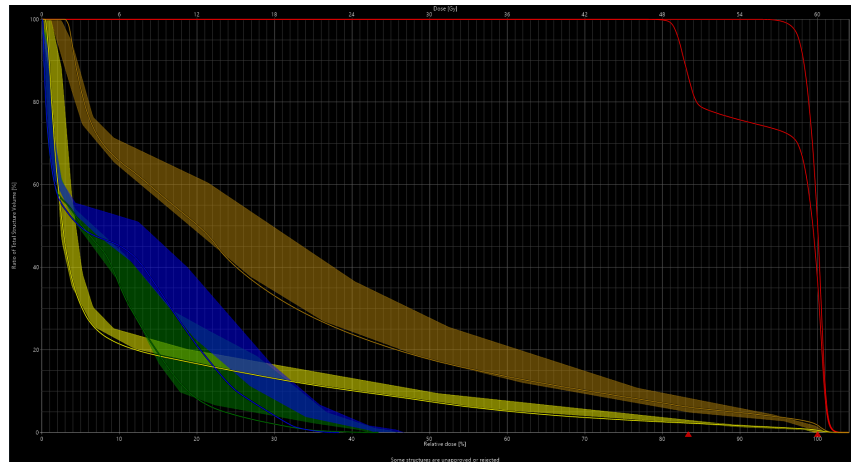
(c) Vatsaontelo



(d) Peräsuoli

(e) Rakko

Kuva 11: Ensimmäisen validointikierroksen ennustetilastot (a) lonkille (b) peniksen tyvälle (c) vatsaontelolle (d) peräsuolelle ja (e) rakolle. Ennustetilastot on määritetty rakenteen tilavuudelle, kentän ulkopuoliselle tilavuudelle, kohteen kanssa päällekkäiselle tilavuudelle, pääkomponenttipisteille (PCS) sekä kohteiden tilavuudelle.



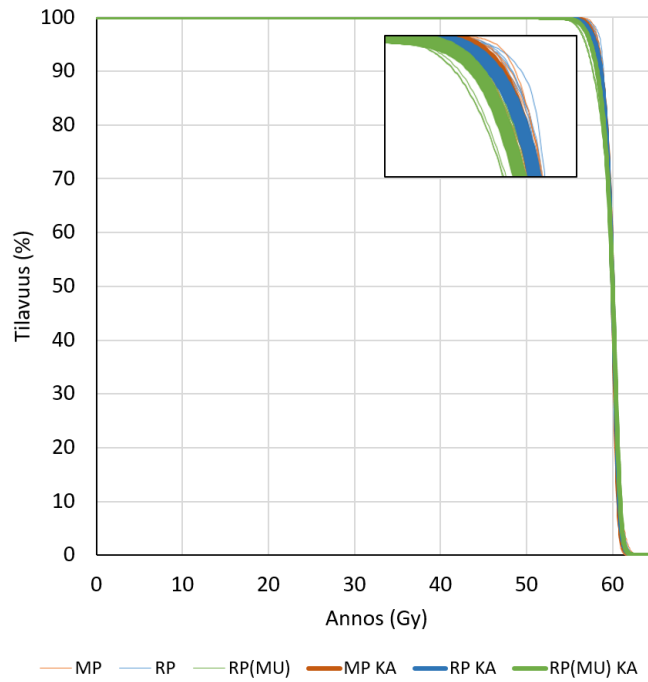
Kuva 12: Yhden ensimmäisen validoinnin suunnitelman DVH-analyysi. Maalattu alue kuvaa mallin ennustamaa DVH-vaihteluväliä ja käyrä kuvaa RP-suunnittelulla saavutettua DVH:ta. Punainen väri viittaa kohdealueisiin, ruskea peräsuoleen, keltainen rakkoon, vihreä vasempaan ja sininen oikeaan lonkkaan. Pystyakselilla on tilavuus (%) ja vaaka-akselilla annos (Gy).

hyväksyttäviä.

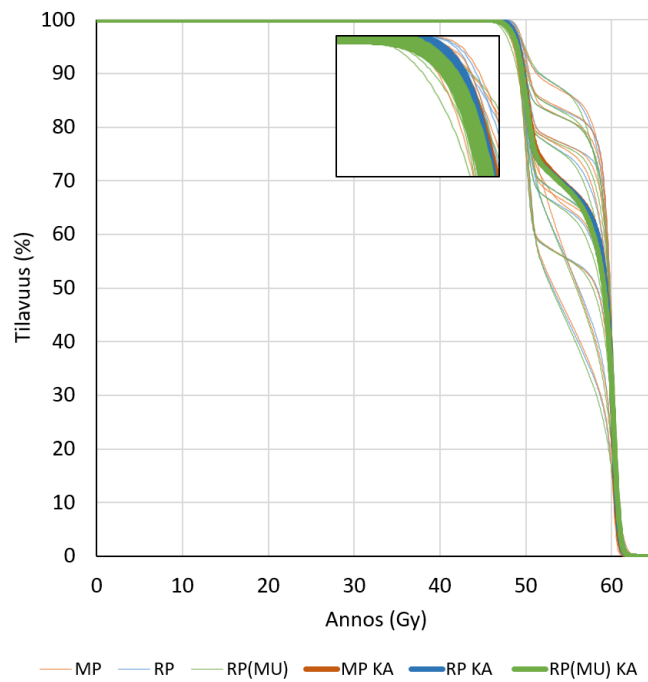
#### 4.2.2 Annostilavuushistogrammien vertailu

Toisen validoinnin DVH:iden tarkastelussa vertailtiin MP-, RP- ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmien tuottamia DVH:ita toisiinsa. Kuva 13a esittää eturauhasen kohdealueen DVH-vertailun. Eturauhasen kohdealueeseen saavutettiin MP- ja RP- suunnitelmilla keskimääräisesti samanlainen annoskattavuus, kun taas  $RP_{MU}$ -suunnitelmalla saavutettiin hieman alhaisempi annoskattavuus. Kuva 13b esittää seminaalivesikköjen DVH-vertailun. Seminaalivesikköjen alueen kohdealueeseen saavutettiin kaikilla suunnitelmilla keskimääräisesti yhtä hyvä annoskattavuus.

Kaikille terve kudoksille RP- ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmat tuottivat keskimääräisesti alhaisemmat annokset MP-suunnitelmaan verrattuna. Kuvan 14a peräsuolen DVH-vertailusta nähdään, että RP-suunnitelmalla saavutettiin keskimääräisesti alhaisem-



(a)



(b)

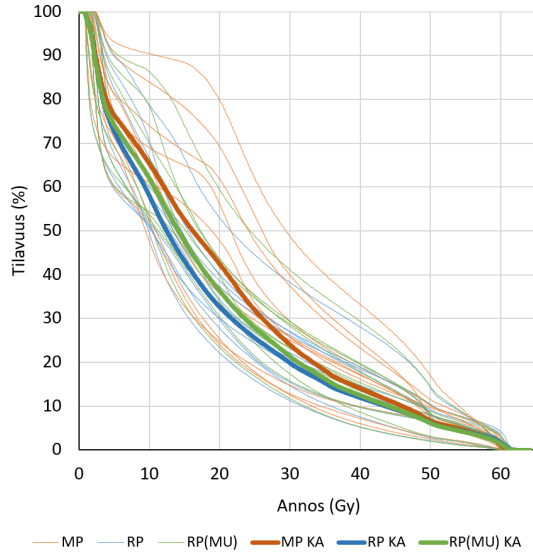
Kuva 13: (a) Eturauhasen kohdealueen sekä (b) eturauhasen ja seminaalivesikkeli-  
 kohdealueen annostilavuushistogrammit sekä keskiarvohistogrammi (KA) MP-, RP- ja ,  
 RP<sub>MU</sub>-suunnitelmille.

pia matalamman annostason annoksia.  $RP_{MU}$ -suunnitelmalla peräsuolen annokset ovat korkeampia kuin RP-suunnitelmien, mutta alhaisemmat kuin MP-suunnitelmilla. Korkean alueen annoksissa suunnitelmien välillä ei ole eroa. Rakon DVH-vertailu on esitetty kuvassa 14b. Siitä nähdään, että RP- ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmat tuottivat keskimääräisesti samanlaiset DVH:t ja alhaisemmat matalan annostason annokset verrattuna MP-suunnitelmiin. Korkean annostason alueella suunnitelmien välillä ei ole eroa. Kuva 14c esittää vasemman ja kuva 14d oikean lonkan DVH:t. Molempien lonkien tapauksessa RP- ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmat tuottivat keskimääräisesti selkeästi alhaisemmat annokset MP-suunnitelmiin verrattuna. RP-suunnitelmien DVH:t olivat kummassakin tapauksessa hieman  $RP_{MU}$ -suunnitelmien DVH:ita laadukkaampia.

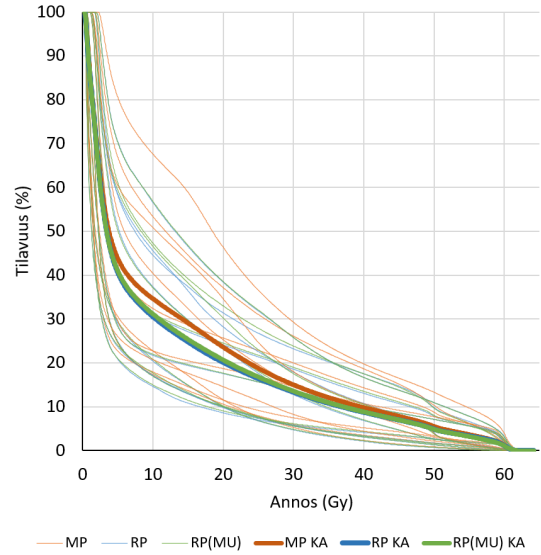
### 4.2.3 Kliinisten tavoitteiden saavutettavuus

Taulukossa II ja kuvassa 15 on esitetty kohdealueiden keskimääräiset annokset, jotka saatiin MP-suunnitelmissa, RP-suunnitelmissa ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmissa. Keskimääräinen eturauhasen  $D_{95\%}$ -annos oli MP-suunnitelmissa  $58,1 \pm 0,3$  Gy, RP-suunnitelmissa  $58,0 \pm 0,4$  Gy ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmissa  $57,5 \pm 0,4$  Gy. Eturauhasen keskimääräinen  $D_{99\%}$ -annos oli MP-suunnitelmissa  $57,0 \pm 0,4$  Gy, RP-suunnitelmissa  $56,8 \pm 0,6$  Gy ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmissa  $56,3 \pm 0,6$  Gy.

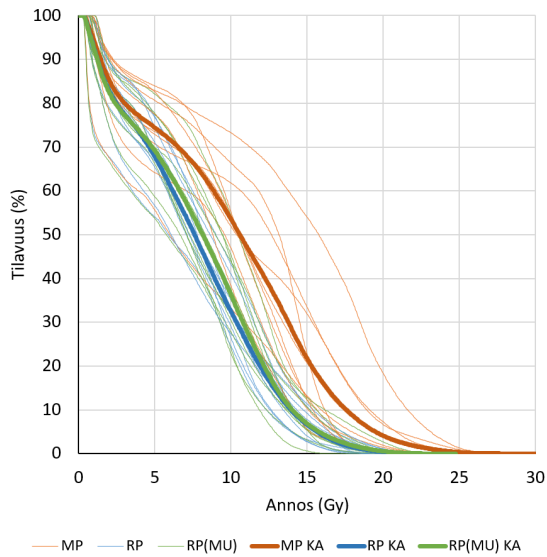
Keskimääräinen seminaalivesikkelien  $D_{95\%}$ -annos oli MP-suunnitelmissa  $49,2 \pm 0,4$  Gy, RP-suunnitelmissa  $49,2 \pm 0,3$  Gy ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmissa  $49,0 \pm 0,4$  Gy. Seminaalivesikkeleiden keskimääräinen  $D_{99\%}$ -annos oli MP-suunnitelmissa  $48,1 \pm 0,5$  Gy, RP-suunnitelmissa  $48,2 \pm 0,4$  Gy ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmissa  $47,8 \pm 0,5$  Gy. Kaikkien kohdealueiden kliinisten tavoitteiden tapauksessa MP- ja RP-suunnitelmien annokset olivat verrattavissa toisiinsa, mutta  $RP_{MU}$ -suunnitelmat tuottivat hieman huonomman annoskattavuuden. Koska kaikki suunnitelmat täyttivät  $D_{95\%} > 95\%$ -annoskriteerin, olivat ne kattavuudeltaan kliinisesti hyväksyttäviä.



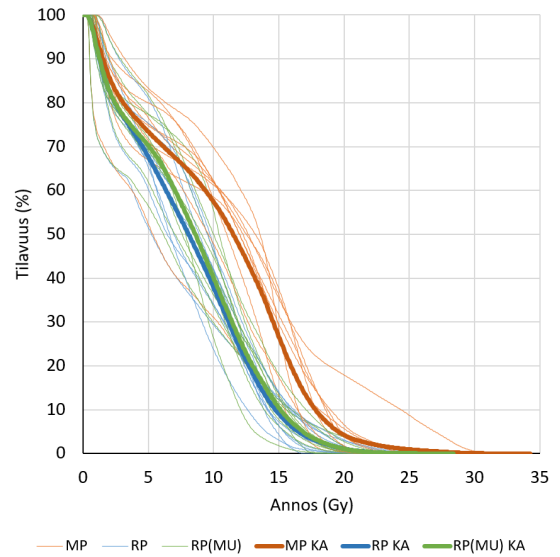
(a)



(b)



(c)



(d)

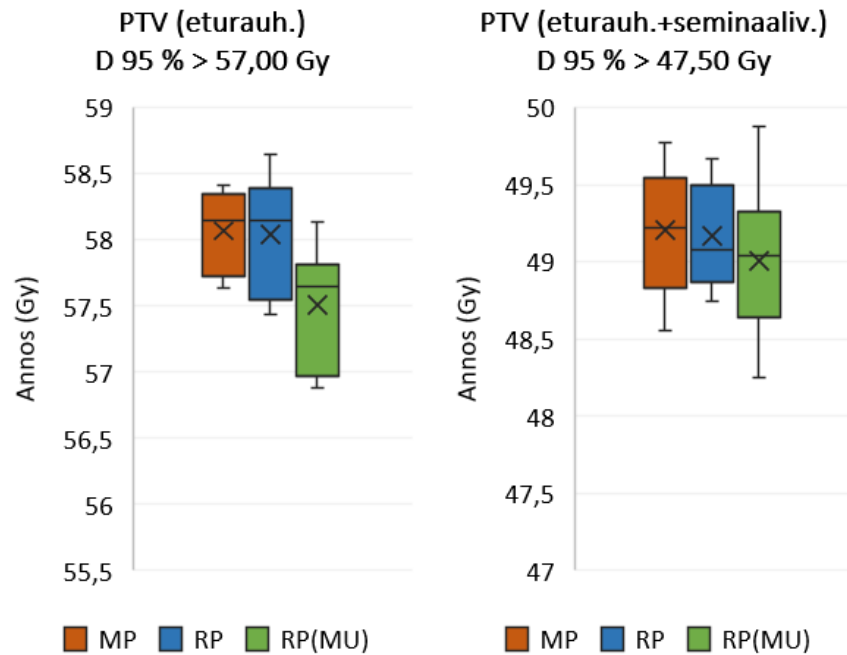
Kuva 14: (a) Peräsuolen (b) virtсарakon (c) vasemman lonkan ja (d) oikean lonkan annos-tilavuus-histogrammit sekä keskiarvohistogrammi (KA) MP-, RP- ja , RP<sub>MU</sub>-suunnitelmille.

Kohdealue	Annoskriteeri	Suunnitelma	KA $\pm$ SD
Prostata (60 Gy)	$D 99 \% > 57,0 \text{ Gy}$	MP	$57,0 \pm 0,4 \text{ Gy}$
		RP	$56,8 \pm 0,6 \text{ Gy}$
		RP <sub>MU</sub>	$56,3 \pm 0,6 \text{ Gy}$
	$D 95 \% > 57,0 \text{ Gy}$	MP	$58,1 \pm 0,3 \text{ Gy}$
		RP	$58,0 \pm 0,4 \text{ Gy}$
		RP <sub>MU</sub>	$57,5 \pm 0,4 \text{ Gy}$
Prostata+seminaaliv. (50 Gy)	$D 99 \% > 47,5 \text{ Gy}$	MP	$48,1 \pm 0,5 \text{ Gy}$
		RP	$48,2 \pm 0,4 \text{ Gy}$
		RP <sub>MU</sub>	$47,8 \pm 0,5 \text{ Gy}$
	$D 95 \% > 47,5 \text{ Gy}$	MP	$49,2 \pm 0,4 \text{ Gy}$
		RP	$49,2 \pm 0,3 \text{ Gy}$
		RP <sub>MU</sub>	$49,0 \pm 0,4 \text{ Gy}$

Taulukko II: MP-, RP- ja RP<sub>MU</sub>-suunnitelmien keskiarvoistetut (KA  $\pm$  SD) tulokset kohdealueiden kriteereille.

Taulukko III ja kuva 16 esittää virtsarakon osalta MP-, RP- ja RP<sub>MU</sub>-suunnitelmien keskimääräiset  $D 5 \%$ ,  $D 25 \%$  ja  $D 50 \%$  annokset. Kaikkien kriteerien osalta RP- ja RP<sub>MU</sub>-suunnitelmat saavuttivat keskimääräisesti alhaisemmat annokset kuin MP-suunnitelmat. RP-suunnitelmat saavuttivat keskimääräisesti saman tai alhaisemman annoksen verrattuna RP<sub>MU</sub>-suunnitelmiin. Kaikki suunnitelmat saavuttivat virtsarakon annoskriteerit ja ovat siten rakon osalta kliinisesti hyväksyttäviä.

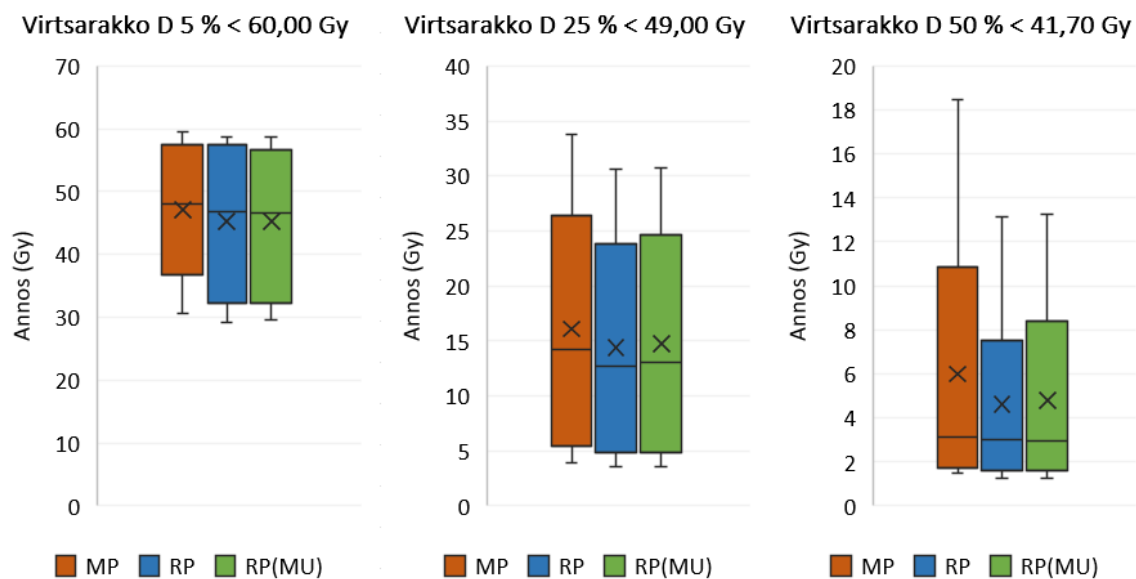
Taulukossa IV ja kuvassa 17 on esitetty peräsuolen osalta suunnitelmien keskimääräiset  $D 3 \%$  annokset sekä  $V 58,3 \text{ Gy}$ ,  $V 54,2 \text{ Gy}$  ja  $V 30,0 \text{ Gy}$  annosvolyymit. Kaikkien kriteerien osalta suunnitelmien välillä oli todella pienet erot.  $D 3 \%$  annokset ja



Kuva 15: MP-, RP- ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmien tulokset kohdealueiden kriteereille. Viiva kuvaa saavutettujen tulosten mediaania ja rasti keskiarvoa.

Riskielin	Annoskriteeri	Suunnitelma	KA $\pm$ SD
Virtsarakko	$D 5 \% < 60,0 \text{ Gy}$	MP	$47,1 \pm 10,3 \text{ Gy}$
		RP	$45,2 \pm 11,6 \text{ Gy}$
		$RP_{MU}$	$45,2 \pm 11,2 \text{ Gy}$
	$D 25 \% < 49,0 \text{ Gy}$	MP	$16,1 \pm 10,9 \text{ Gy}$
		RP	$14,4 \pm 9,8 \text{ Gy}$
		$RP_{MU}$	$14,7 \pm 10,0 \text{ Gy}$
	$D 50 \% < 41,7 \text{ Gy}$	MP	$6,0 \pm 5,5 \text{ Gy}$
		RP	$4,6 \pm 3,7 \text{ Gy}$
		$RP_{MU}$	$4,8 \pm 3,8 \text{ Gy}$

Taulukko III: MP-, RP- ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmien keskiarvoistetut (KA  $\pm$  SD) tulokset virtsarakon kriteereille.



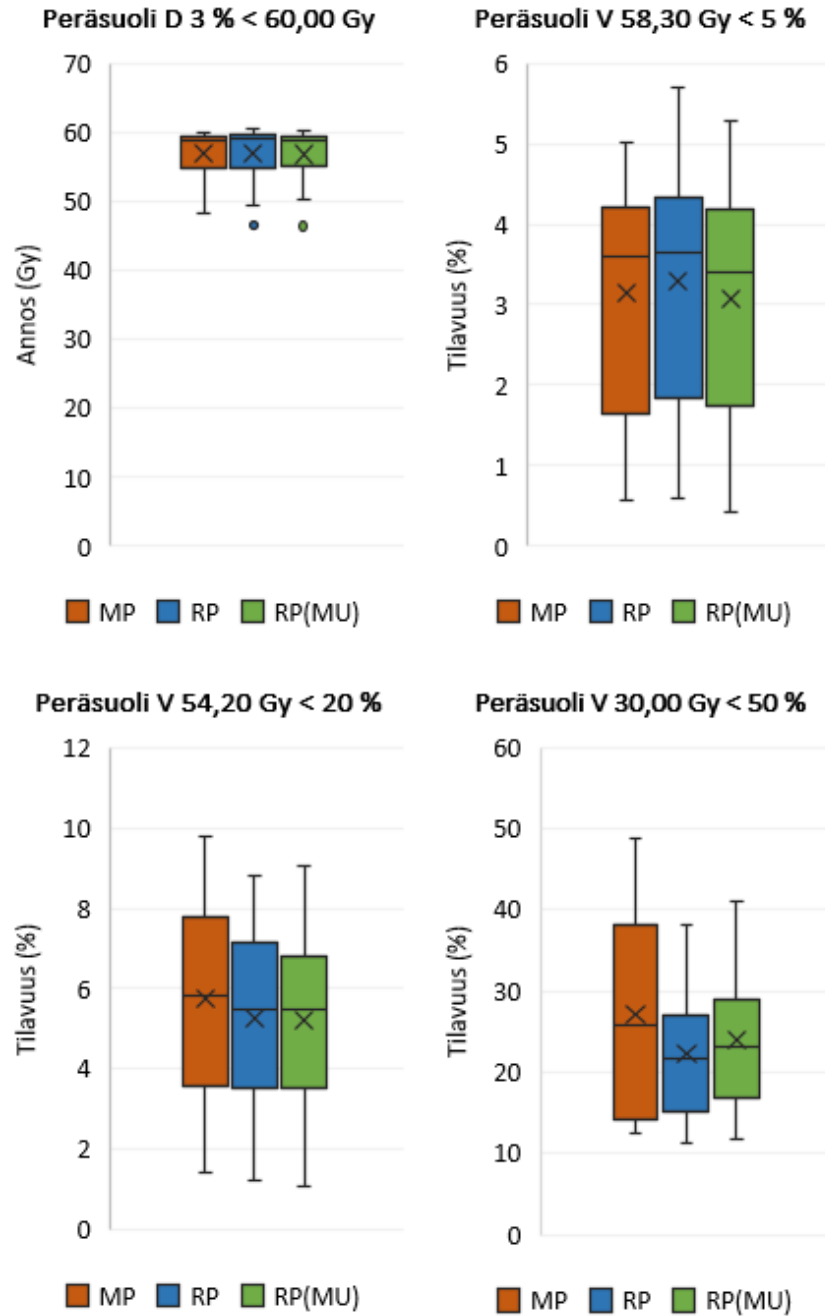
Kuva 16: MP-, RP- ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmien tulokset virtsarakon kriteereille. Viiva kuvaa saavutettujen tulosten mediaania ja rasti keskiarvoa.

V58, 3Gy annosvolyymit olivat kaikilla suunnitelmilla lähes samat. V54, 2Gy annosvolyymi oli  $RP_{MU}$ -suunnitelmilla alhaisin ja MP-suunnitelmilla korkein. V 30,0 Gy annosvolyymi oli RP-suunnitelmilla alhaisin ja MP-suunnitelmilla korkein. Kaikki suunnitelmat läpäisivät keskimääräisesti kaikki peräsuolen kriteerit ja olivat täten kliinisesti hyväksytyjä.

Lonkille vertailuna käytettiin V 36,8 Gy < 10,0 % annosvolyymikriteeriä. Kaikkien suunnitelmien vasemmalle ja oikealle lonkalle saatiin annosvolyymiksi 0,0 %. Suunnitelmat siis täyttivät lonkkienkin osalta kliinisen hyväksyttävyyden kriteerit.

Riskielin	Annoskriteeri	Suunnitelma	KA $\pm$ SD
Peräsuoli	$D\ 3\ \% < 60,0\ \text{Gy}$	MP	$56,9 \pm 4,0\ \text{Gy}$
		RP	$56,9 \pm 4,6\ \text{Gy}$
		RP <sub>MU</sub>	$56,8 \pm 4,4\ \text{Gy}$
	$V\ 58,3\ \text{Gy} < 5,0\ \%$	MP	$3,1 \pm 1,5\ \%$
		RP	$3,3 \pm 1,6\ \%$
		RP <sub>MU</sub>	$3,1 \pm 1,5\ \%$
	$V\ 54,2\ \text{Gy} < 20,0\ \%$	MP	$5,7 \pm 2,5\ \%$
		RP	$5,3 \pm 2,3\ \%$
		RP <sub>MU</sub>	$5,2 \pm 2,3\ \%$
	$V\ 30,0\ \text{Gy} < 50,0\ \%$	MP	$27,2 \pm 11,5\ \%$
		RP	$22,3 \pm 7,4\ \%$
		RP <sub>MU</sub>	$24,0 \pm 7,9\ \%$

Taulukko IV: MP-, RP- ja RP<sub>MU</sub>-suunnitelmien keskiarvoistetut (KA  $\pm$  SD) tulokset peräsuolen kriteereille.



Kuva 17: MP-, RP- ja RP<sub>MU</sub>-suunnitelmien tulokset peräsuolen kriteereille. Viiva kuvaa saavutettujen tulosten mediaania ja rasti keskiarvoa.

## 5 Pohdinta

### 5.1 Mallin käyttö kliinisenä työkaluna

Kymenlaakson HVA:n sädehoitoyksikössä on tehty väitöskirjatutkimusta rintasyövän automatisoidusta annossuunnittelusta ja tutkimusta laajennettiin tässä Pro gradu-tutkielmassa eturauhassyövän hypofraktioituun SIB-hoidon annossuunnitteluun. Aiemmat tutkimukset ovat osoittaneet, että tietopohjainen annossuunnittelu sekä lisää suunnittelun tehokkuutta että johtaa saman- tai korkempilaatuisiin suunnitelmiin, mikä vähentää suunnittelijan kokemuksen merkitystä tulosten laadussa [30] [16] [31] [32]. Tässä tutkielmassa luotiin DVH-ennustusmalli aikavälillä 2021-2023 hoidetuista eturauhassuunnitelmista, tutkittiin mallin avulla tehtyjen annossuunnitelmien laatua sekä arvioitiin mallin soveltuvuutta kliiniseen käyttöön.

Tutkimuksessa vertailtiin manuaalisesti tehtyjä MP-suunnitelmia, mallilla tehtyjä RP-suunnitelmia sekä mallilla tehtyjä monitoriyrksiköitä rajoitettuja  $RP_{MU}$ -suunnitelmia DVH:iden ja kliinisten tavoitteiden avulla. DVH-vertailussa RP-suunnitelmilla saavutettiin samanlainen kattavuus ja alhaisemmat terve kudosaannokset etenkin matalan annostason alueilla MP-suunnitelmiin verrattuna. Monitoriyrksiköitä rajoittamalla  $RP_{MU}$ -suunnitelmilla saavutettiin hieman heikompi kattavuus, mutta edelleen alhaisemmat terve kudosaannokset MP-suunnitelmiin verrattuna. Kliinisten tavoitteiden saavutettavuuden tarkastelussa havaittiin samanlaisia tuloksia. Kohdealueiden kattavuuden osalta kaikki suunnitelmat saavuttivat keskimääräisesti  $D 95 \% > 95 \%$  kliinisen tavoitteen. Myös kaikkien terve kudosten osalta kaikilla suunnitelmilla saavutettiin keskimääräisesti kliiniset tavoitteet. Lisäksi suunnitelmien annosjakaumat olivat laadukkaita. Suunnitelmien toteutettavuuden osalta tarkasteltiin monitoriyrksiköiden määrää ja kenttäkokoja. MP-suunnitelmien monitoriyrksiköiden keskiarvo oli 822, RP-suunnitelmien 1086 ja  $RP_{MU}$ -suunnitelmien 831.

Vaikka kaikki suunnitelmat saavuttivatkin sekä kohdealueiden että terve kudosten osalta kaikki kriteerit, oli suunnitelmien välillä annoseroja. MP- ja RP-suunnitelmien välillä ei ollut suuria eroja kohdealueiden annoskattavuudessa, MP-suunnitelmien ollessa kuitenkin hieman parempia. Kohdealueiden osalta parempi annoskattavuus takaa paremman hoitovasteen. Annosten merkitys terve kudoksiin on hyvin kudoskohtaista. Mitä enemmän terve kudoksiin päätyy annosta, sitä enemmän haittavaikutuksia voi esiintyä. Myös annostasoa vaikuttaa suuresti, minkä tyyppisiä haittavaikutuksia ilmenee. RP-suunnitelmissa saavutettiin MP-suunnitelmiin verrattuna alhaisemmat terve kudosisannokset etenkin matalan annoksen alueella. Yleisesti ottaen korkean annostason annokset aiheuttavat deterministisiä haittoja, kun taas matalamman annostason annokset aiheuttavat stokastisia haittoja, esimerkiksi sekundaarisyvän riskin kasvua. Sädehoidossa suurten annostasojen suojele terve kudoksilta on ensisijaista, vaikka kaikki terve kudosisannos pyritään aina minimoimaan. Monitoriysiköille ei ole kliinistä rajoitetta ja joillakin klinikoilla niitä ei rajoiteta lainkaan. Alhaisemmat monitoriysiköt tuottavat usein kuitenkin suuremman kenttäkoon ja lyhyemmän hoitoajan. Tällöin hoito toteutuu luotettavammin ja saavutetaan varmempi annosjakauma kohteessa.

Suunnitelmien laatua verratessa voidaan todeta, että manuaalisesti tehdyt ja mallilla tehdyt suunnitelmat ovat melko tasavertaisia. Koska mallilla ei saavutettu selkeästi laadukkaampia tuloksia, voidaan todeta, että sädehoitoyksikössä tehdään manuaalisesti laadukkaita suunnitelmia. Eikä ole mitenkään suoraviivaista, tulisiko painottaa enemmän kohdealueen kattavuutta vai terve kudoksien säästämistä. Jokainen potilastapaus on yksilöllinen. Tutkimuksessa käytetyt sekä manuaalisin keinoin että mallilla tuotetut suunnitelmat olivat laadukkaita ja kliinisesti hyväksyttäviä. Malli ei siis toisi sädehoitoklinikalle selkeää laadun paranemisen hyötyä. Ajallisesti mal-

li kuitenkin säästäisi resursseja manuaaliseen suunnitteluun verrattuna. Normaalin eturauhassyöpöpotilaan annossuunnitelman tekoon kuluu aikaa noin tunti. Mallin avulla aika putoaa noin viiteentoista minuuttiin. Lisäksi mallin avulla voi saavuttaa optimoinnissa hyvän lähtötilanteen, jonka jälkeen suunnittelija voi itse jatkaa optimointia lisäämällä haluamiaan parametreja. Mallista voisi olla erityisesti hyötyä koulutuksen aikana kokemattomuuden tukena. Mallin myötä voisi saada nopeammin käsityksen, millainen annosjakauma kyseisellä potilaalla on mahdollista saavuttaa. Mallin hyötyjen lisäksi mallin teko vie resursseja. Mallin perusteelliseen luomiseen kului aikaa muutama kuukausi, jatkokehitystä unohtamatta.

Tutkimuksen tulokset osoittavat, että malli tuottaa kliinisesti hyväksyttäviä suunnitelmia, joilla saavutetaan vaadittavan laadukas kattavuus ja hyväksyttävät tervekudosannokset. Työssä luodulla mallilla tehdyt suunnitelmat voitaisiin siis ottaa kliiniseen käyttöön ja niillä voisi hoitaa syöpöpotilaita. Manuaaliseen annossuunnitteluun verrattuna mallin avulla suunnittelu on huomattavasti nopeampaa, unohtamatta fyysikon ammattitaidon tarvetta suunnitelman kriittisessä tarkastelussa. Malli on siis potentiaalinen työkalu sädehoidon annossuunnittelussa. Mallia aiotaan edelleen jatkokehittää ja se ollaan ottamassa käyttöön Kymenlaakson HVA:n sädehoitoyksikön kliinisenä työkaluna.

## 5.2 Mallin epävarmuudet ja rajoitukset

Tutkimuksessa kehitetty ja testattu DVH-ennustusmalli eturauhassyövän hypofraktioituun SIB-hoidon annossuunnitteluun tuottaa siis kliinisesti hyväksyttäviä suunnitelmia. On kuitenkin tärkeää tiedostaa mallin sisältämät epävarmuudet ja rajoitukset, jotka voivat vaikuttaa sen soveltuvuuteen kliinisessä käytössä. Mallin yksi suurimmista epävarmuuksista on sen pohjautuvuus vanhaan tietoon, mikä voi johtaa ajankohtaisuuden haasteisiin. Annossuunnittelun tekniikat, laitteet ja kliiniset

tavoitteet kehittyvät jatkuvasti ajan myötä. Vanhaan tietoon pohjautuvalle mallille voi olla täten haastavaa tuottaa ennusteita kehittyneillä tekniikoilla tehdyille suunnitelmille. Toisaalta mallin jatkuva päivittäminen uusilla ajankohtaisilla suunnitelmilla voi auttaa pitämään sen relevanttina. Tällöin on tärkeää varmistaa, ettei malliin päädy poikkeavia havaintoja. Päivityksen myötä automatisoidun annossuunnittelun tuoma ajansäästö toki horjuu, koska mallin jatkuva päivitys syö resursseja.

Eräs mallin ongelmakohta on myös se, ettei sen toiminnasta tiedetä varmasti täysin kaikkea. Sen algoritmeista on kerrottu vain osa, jolloin muu on pimennossa ja oman arvailujen varassa. Esimerkiksi oletuksena on, että malli käsittelee kaikkia tervekudoksia ja eri annostasoja samanarvoisina. Tällöin optimaalisin suunnitelma potilaalle voi jäädä saavuttamatta. Jos esimerkiksi sädeherkän peräsuolen suojeleminen on mallille erityisen vaikeaa, voisi peräsuolen säästämiseksi annosta sallia hieman enemmän säteilyä paremmin sietäviin lonkkiin. Myös eri annostalojen samanarvoisuuden painottaminen voi johtaa epäoptimaalisiin suunnitelmiin. Esimerkiksi matalan annoksen salliminen suuremmalle peräsuolen tilavuudelle voisi säästää sitä korkeammilta annoksilta ja niiden aiheuttamilta akuuteilta haittavaikutuksilta. Manuaalisen annossuunnittelun optimointi onkin suunnittelijan taitoa tehdä potilaskohtaisia kompromisseja eri tervekudosten annosten ja kohdealueen kattavuuden välillä. Mallin luomilla ennustepohjaisilla optimointitavoitteilla tällaista optimointia ei voida toteuttaa, ainakaan toistaiseksi.

Lisäksi malliin liittyy epävarmuutta tervekudoserakenteiden koon ja piirtotarkkuuden osalta. Esimerkiksi vatsaontelon tilavuus on hyvin epästabiili, koska se vaihtelee paljon kuvapakan koon sekä sen segmentoinnin mukaan. Tämä voidaan havaita myös mallin antamista ennustetilastoista (kuva 11), joissa vatsaontelon parametrit ovat muihin rakenteisiin verrattuna selkeästi mallin rajojen ulkopuolella. Terveku-

dosrakenteet segmentoidaan pääsääntöisesti automaattisen segmentointialgoritmin toimesta, mikä aiheuttaa rakenteiden tarkkuudessa vaihtelevuutta ja epävarmuutta [33]. Jos jonkin terve kudoksen segmentointilaaajuus vaihtelee potilaiden välillä, voi se aiheuttaa epävarmuutta mallin toiminnassa. Malli pyrkii kuitenkin ottamaan huomioon anatomiset vaihtelut. Lisäksi terve kudoksen rakenteen segmentoinnin puuttuminen rajoittaa mallin toimintaa. Esimerkiksi malli on vanhojen suunnitelmien perusteella luonut optimointitavoitteet peniksen tyvelle, mutta tämänhetkinen auto-segmentointi ei kyseistä rakennetta luo, eikä mallia pystytä hyödyntämään kyseisen terve kudoksen kohdalla.

### 5.3 Kehityskohteet

Vaikka malli tuottaakin kliinisesti hyväksyttäviä suunnitelmia, voisi sitä jatkokehittää saavuttamaan vielä optimaalisempia tuloksia. Esimerkiksi terve kudosten optimointitavoitteita voisi laajentaa lisäämällä joitakin määrättyjä tavoitteita. Niiden avulla voitaisiin esimerkiksi painottaa enemmän peräsuolen korkeita annoksia matalien sijaan. Lisäksi eri terve kudosten rakenteita voitaisiin priorisoida painotuskertoimien avulla. Myös mallin NTO-työkalua voisi säätää eturauhastapauksille kohdistetumaksi automaattiasetusten sijaan. Työkalua voisi esimerkiksi säätää ohjaamaan annosta enemmän konformaalisemmaksi kohdealueen suhteen. Edellä mainituilla muutoksilla mallilla voitaisiin saavuttaa mahdollisesti optimaalisemmat DVH:t ja parantaa entisestään mallin tuottamien suunnitelmien laatua.

Tutkimusta voisi jatkossa laajentaa kattamaan monimuotoisempia potilastapauksia. Usein eturauhassyövän hoidossa hoidetaan eturauhasen ja seminaalivesikkeleiden lisäksi myös lantion imusolmukealueet, joten mallin voisi opettaa ennustamaan DVH:t myös kyseisille potilastapauksille. Tämä voitaisiin toteuttaa joko laajentamalla tässä tutkielmassa tehtyä mallia, tai tekemällä kyseiselle potilasryhmälle aivan uusi malli.

Malleja voisi jatkossa luoda rinta- ja eturauhassyövän lisäksi myös muiden alueiden hoidoille.

Yksi mahdollinen kehityskohde olisi myös terve kudosten kliinisten tavoitteiden päivittäminen. Tämänhetkiset Kymenlaakson HVA:n sädehoitoklinikan terve kudosten kliiniset tavoitteet keskittyvät pääosin vain korkean annostason alueisiin, joten joidenkin matalan annosten tavoitteiden lisääminen voisi olla hyödyllistä. Kliinisiin tavoitteisiin voisi lisätä peräsuolelle  $V 30,0 \text{ Gy} < 50,0 \%$  kriteerin korkeiden annoksien kriteerien rinnalle. Tutkimuksen validoinnissa näin tehtiinkin, jotta saatiin parempi kuva matalammista annoksista. Vatsaontelolle ei löydy tällä hetkellä lainkaan oikeanlaista kliinistä tavoitetta, joten sellaisen lisääminen voisi myös olla hyödyllistä. Lonkkien kriteeriä tulisi myös pohtia. Nykyinen  $V 36,8 \text{ Gy} < 10,0 \%$  kriteeri on melko löysä, sillä tämän tutkimuksen kaikki suunnitelmat saavuttivat  $0,0\%$ . Toisaalta lonkkiin voisi hyväksyä enemmän annosta, jolloin voitaisiin paremmin säästää muita terve kudoksia. Ajankohtaiset ja realistiset kliiniset tavoitteet ovat hyödyllinen työkalu suunnitelmien arvioinnissa.

## 6 Johtopäätökset

Tässä tutkielmassa luotiin sädehoitolaitevalmistaja Varianin automaattisella annosuunnitteluohjelmistolla DVH-ennustusmalli eturauhassyövän hypofraktioidulle SIB-hoidolle. Työssä tutkittiin mallin tuottamien annosuunnitelmien laatua sekä arvioitiin sen soveltuvuutta kliinisenä työkaluna. Tutkimuksessa havaittiin mallin tuottavan keskimääräisesti alhaisemmat terve kudokset, samanlaiset kohdealueiden kattavuudet, mutta suuremman monitoriyksiköiden määrän manuaalisesti toteutettuihin suunnitelmiin verrattuna. Lisäksi havaittiin, että monitoriyksiköitä rajoittamalla malli tuotti myös alhaisemmat terve kudokset, mutta hieman heikommat kohdealueiden kattavuudet manuaalisiin verrattuna. Mallin tuottamat suunnitelmat olivat keskimääräisesti kliinisesti hyväksyttäviä ja saavuttivat kohdealueiden kattavuuskriteerin sekä kaikki terve kudosten annosrajat. Työssä kuitenkin todettiin, että malliin liittyy joitakin rajoituksia, jotka on ratkaistava ennen kliinistä käyttöönottoa. Malliin tullaan lisäämään määrättyjä optimointitavoitteita painottamaan eri annostasoja sekä priorisoimaan eri terve kudoksia. Lisäksi NTO-optimointityökalua säädetään automaattiasetuksista enemmän eturauhastapauksille kohdistetummaksi.

## Viitteet

- [1] Cancer. URL <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
- [2] Petri Sipilä. Sädehoito. In *Säteilyn käyttö*, pages 183–218. Säteilyturvakeskus, Hämeenlinna, 2004.
- [3] Syöpä Suomessa - Syöpärekisteri, . URL <https://syoparekisteri.fi/tilastot/syopa-suomessa/>.
- [4] Petri Reinikainen. Eturauhassyövän sädehoito. In *Syöpäsairaudet*. Duodecim oppiportti, 2024.
- [5] Mauri Kouri and Aki Kangasmäki. Moderni sädehoito. *Duodecim*, 125(9):947-58, 2009.
- [6] Jiahao Zhang, Yaorong Ge, and Q. Jackie Wu. Knowledge-Based Treatment Planning. *Machine and Deep Learning in Oncology, Medical Physics and Radiology, Second Edition*, pages 307–334, 1 2022. doi: 10.1007/978-3-030-83047-2{\\_}13/TABLES/4.
- [7] Jorma Sandberg and Risto Paltmaa. Ydin- ja säteilyfysiikan perusteet. In *Säteily ja sen havaitseminen*, pages 1–63. Säteilyturvakeskus, Hämeenlinna, 2002.
- [8] Faiz M. Khan. *The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, a Wolter Kluwer business, Philadelphia, 5th edition, 2014. ISBN 978-0-7817-8856-4.
- [9] *Radiation Quantities and Units - International Commission on Radiological Units and Measurements (ICRU)*. 1962.
- [10] David S Chang, Foster D Lasley, Indra J Das, Marc S Mendonca, and Joseph R Dynlacht. *Basic Radiotherapy Physics and Biology*. Springer, New York, 2014.
- [11] Mikko Tenhunen. *Sädehoidon fysiikka 1*. Helsingin Yliopisto, Helsinki, 2014.
- [12] J. H.L. Mott and N. S. West. Essentials of Depth Dose Calculations for Clinical Oncologists. *Clinical Oncology*, 33(1):5–11, 1 2021. ISSN 14332981. doi: 10.1016/j.clon.2020.06.021.
- [13] P Hoskin. *External Beam Therapy*. Oxford University Press, Oxford, 3th edition, 2019.
- [14] EB Podgorsak. *Radiation oncology physics*. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2005.
- [15] Maged Mohammed, E. Chakir, H. Boukhal, S. Mroan, and T. El Bardouni. Evaluation of the dosimetric characteristics of 6 MV flattened and unflattened photon beam. *Journal of King Saud University - Science*, 29(3):371–379, 7 2017. ISSN 1018-3647. doi: 10.1016/J.JKSUS.2016.09.008.

- [16] Kazuki Kubo, Hajime Monzen, Kentaro Ishii, Mikoto Tamura, Ryu Kawamori-ta, Iori Sumida, Hirokazu Mizuno, and Yasumasa Nishimura. Dosimetric comparison of RapidPlan and manually optimized plans in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. *Physica Medica*, 44:199–204, 12 2017. ISSN 1120-1797. doi: 10.1016/J.EJMP.2017.06.026.
- [17] ICRU Report 50, Prescribing, Recording, and Reporting Photon Beam Therapy – ICRU. Technical report, .
- [18] ICRU Report 62, Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy (Supplement to ICRU 50) – ICRU. Technical report, .
- [19] Syöpöasanasto - Kaikki syövästä, . URL <https://kaikkisyovasta.fi/tietoa-syovasta/syopasanasto/>.
- [20] David Palma, Emily Vollans, Kerry James, Sandy Nakano, Vitali Moiseenko, Richard Shaffer, Michael McKenzie, James Morris, and Karl Otto. Volumetric Modulated Arc Therapy for Delivery of Prostate Radiotherapy: Comparison With Intensity-Modulated Radiotherapy and Three-Dimensional Conformal Radiotherapy. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics\*Physics*, 72(4):996–1001, 11 2008. ISSN 0360-3016. doi: 10.1016/J.IJROBP.2008.02.047.
- [21] Heidi Nurmi, Kauko Saarilahti, and Mikko Tenhunen. Kuvantamisohjauksinen sädehoito. *Duodecim*, 129(7):721-9, 2013.
- [22] Geert Wortel, Dave Eekhout, Emmy Lamers, René van der Bel, Karen Kiers, Terry Wiersma, Tomas Janssen, and Eugène Damen. Characterization of automatic treatment planning approaches in radiotherapy. *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 19:60–65, 7 2021. ISSN 2405-6316. doi: 10.1016/J.PHRO.2021.07.003.
- [23] P. Meyer, M. C. Biston, C. Khamphan, T. Marghani, J. Mazurier, V. Bodez, L. Fezzani, P. A. Rigaud, G. Sidorski, L. Simon, and C. Robert. Automation in radiotherapy treatment planning: Examples of use in clinical practice and future trends for a complete automated workflow. *Cancer*, 25(6-7):617–622, 10 2021. ISSN 1278-3218. doi: 10.1016/J.CANRAD.2021.06.006.
- [24] RapidPlan Knowledge-Based Planning: Achieving New Levels of Consistency, Efficiency, and Quality | Varian, . URL <https://www.varian.com/fi/rapidplan-knowledge-based-planning-achieving-new-levels>.
- [25] RapidPlan Machine Learning Brings Intelligence to Cancer Care Globally | Varian, . URL <https://www.varian.com/fi/rapidplan-machine-learning-brings-intelligence-cancer-care>.
- [26] Eclipse Photon and Electron Reference Guide. *Varian Medical Systems*, version 16.0, 2019.

- [27] Eclipse Photon and Electron Algorithms Reference Guide. *Varian Medical Systems*, version 16.1, 2020.
- [28] Antonella Fogliata, Francesca Belosi, Alessandro Clivio, Piera Navarria, Giorgia Nicolini, Marta Scorsetti, Eugenio Vanetti, and Luca Cozzi. On the pre-clinical validation of a commercial model-based optimisation engine: Application to volumetric modulated arc therapy for patients with lung or prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 113(3):385–391, 12 2014. ISSN 0167-8140. doi: 10.1016/J.RADONC.2014.11.009.
- [29] RP201EU-RapidPlan Implementation Course. *Varian Medical Systems*, 2021.
- [30] David Good, Joseph Lo, W. Robert Lee, Q. Jackie Wu, Fang Fang Yin, and Shiva K. Das. A Knowledge-Based Approach to Improving and Homogenizing Intensity Modulated Radiation Therapy Planning Quality Among Treatment Centers: An Example Application to Prostate Cancer Planning. *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics*, 87(1):176–181, 9 2013. ISSN 0360-3016. doi: 10.1016/J.IJROBP.2013.03.015.
- [31] Isra Ayuthaya, Sivalee Suriyapee, and Taweap Sanghangthum. Validation of RapidPlan Knowledge-Based Model for Volumetric-Modulated Arc Therapy in Prostate Cancer. *Journal of Medical Physics*, 47(3):250, 7 2022. ISSN 19983913. doi: 10.4103/JMP.JMP{\\_}138{\\_}21.
- [32] Isra Israngkul Na Ayuthaya, Taweap Sanghangthum, Puntiva Oonsiri, Sornjarod Oonsiri, Mintra Keawsamur, Sirinya Ruangchan, Chulee Vannavijit, Jaruek Kanphet, Sakda Kingkaew, Mananchaya Vimolnoch, Tanawat Tawonwong, and Nuttha Plangpleng. Multi-planner validation of RapidPlan knowledge-based model for volumetric modulated arc therapy in prostate cancer. *Journal of Applied Clinical Medical Physics*, 25(1):e14223, 1 2024. ISSN 1526-9914. doi: 10.1002/ACM2.14223.
- [33] Janne Heikkilä, Tuomas Virén, H Virsunen, Kristiina Vuolukka, L Voutilainen, Ratibah Sawabi, H Abouelazm, M Kauppila, José Baeza, W Elmpt, S U Akram, J Korhonen, and Jan Seppala. PD-0291: Comparison of different auto-segmentation software for left-sided breast cancer patients. *Radiotherapy and Oncology*, 152:S149–S150, 5 2020. doi: 10.1016/S0167-8140(21)00315-7.