



# Úvod / Motivace

- Analýza pohybu plicních metastáz
- Hodnocení přesnosti ozáření ITV
  - CyberKnife a neisocentrické ozařování?
  - Tvorba ITV (vstupní data) vs. realita během léčby
  - Individualizace ITV lemů
- Studium a projekt ze statistiky 😊



International Journal of Radiation  
Oncology\*Biography\*Physics  
Volume 96, Issue 4, 15 November 2016, Pages 751-758



Clinical Investigation

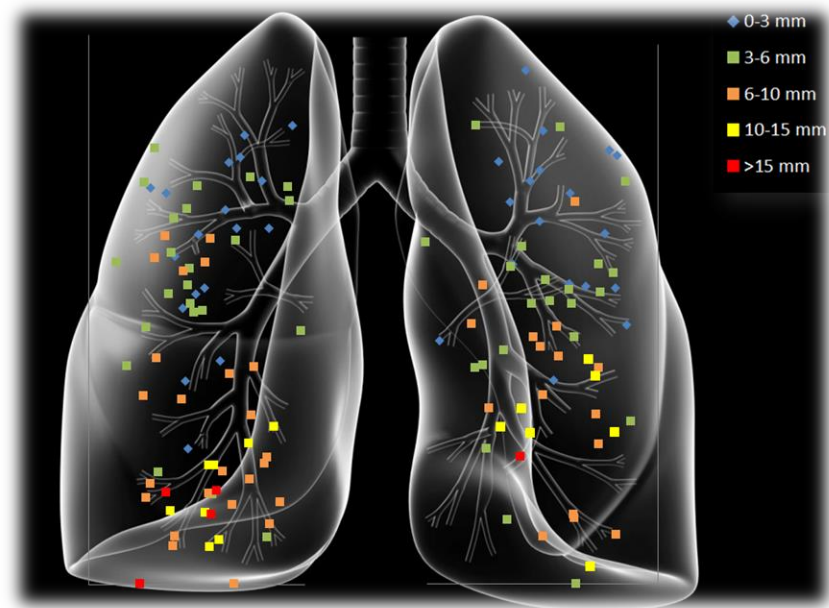
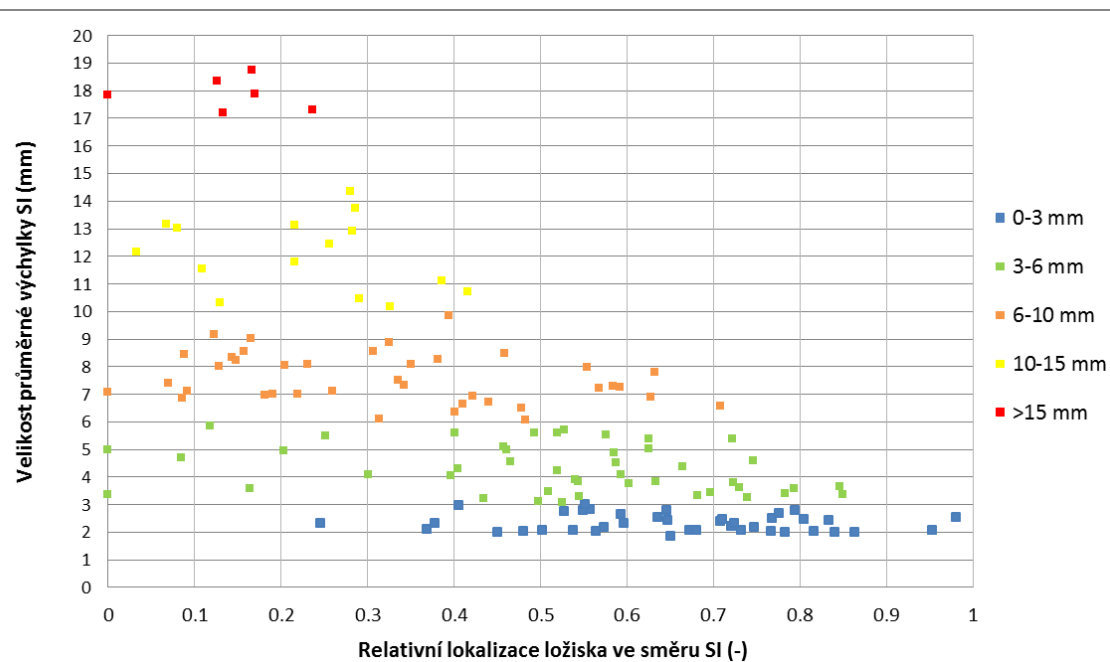
Analysis of Lung Tumor Motion in a Large Sample: Patterns and Factors Influencing Precise Delineation of Internal Target Volume

Presented in abstract form in an E-poster discussion at the 58th Annual Meeting of the American Society for Radiation Oncology, Boston, MA, September 25-28, 2016.

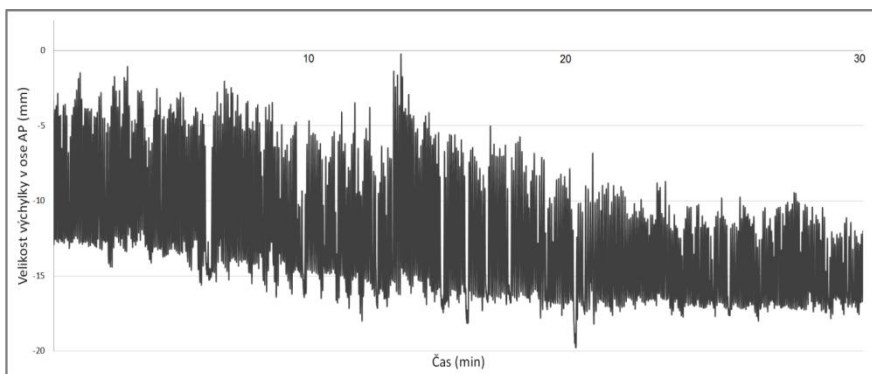
Lukas Knybel MS\*, †, Jakub Cvek MD, PhD\*, ‡, Lukas Molenda MS\*, Natalie Stieberova BS\*, David Feltl MD, PhD, MBA\*

# Analýza pohybu plicních metastáz

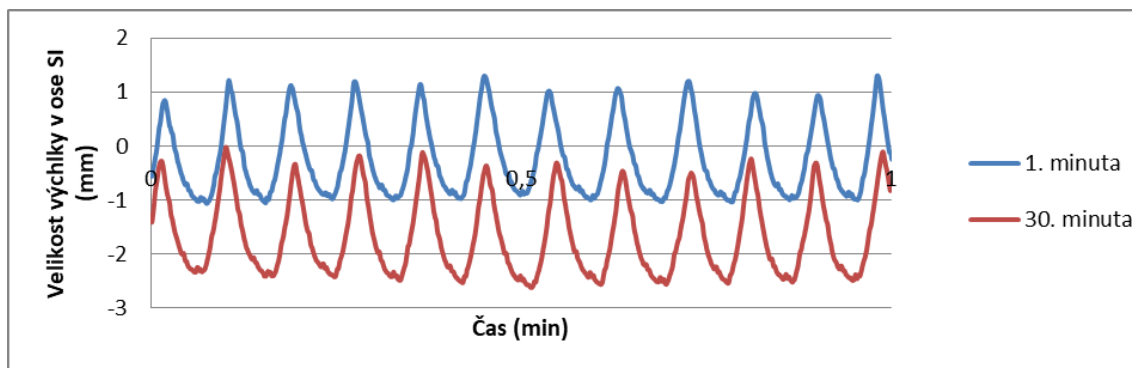
145 pacientů, 549 fr, > 500 000 amplitud, 500h záznamů



# Analýza pohybu plicních metastáz

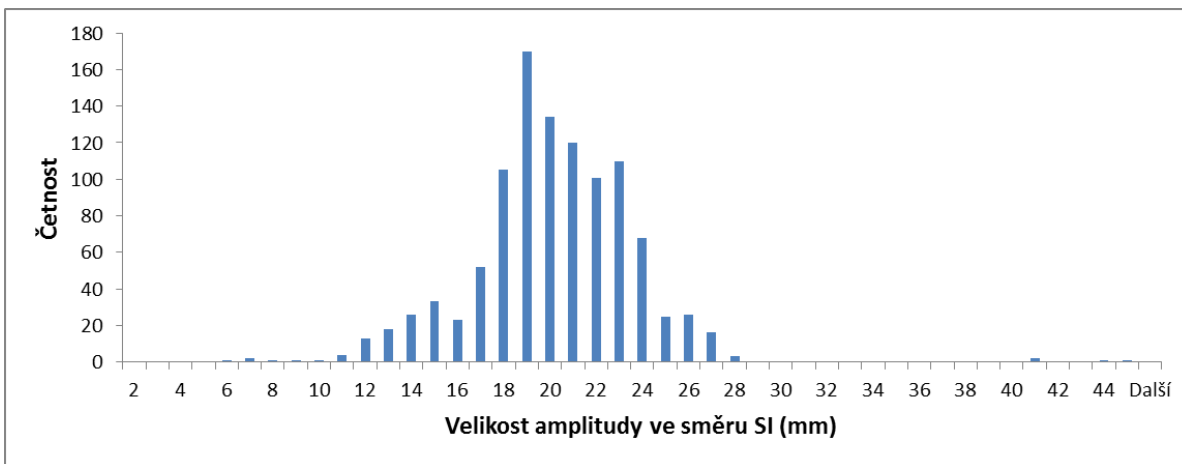


Ukázka kontinuálního posunu střední polohy pohybu ložiska v ose AP- baseline shift.



Ukázka posunu střední polohy (Baseline shift) v ose SI pro stejného pacienta v časovém odstupu 30 minut.

# Analýza pohybu plicních metastáz

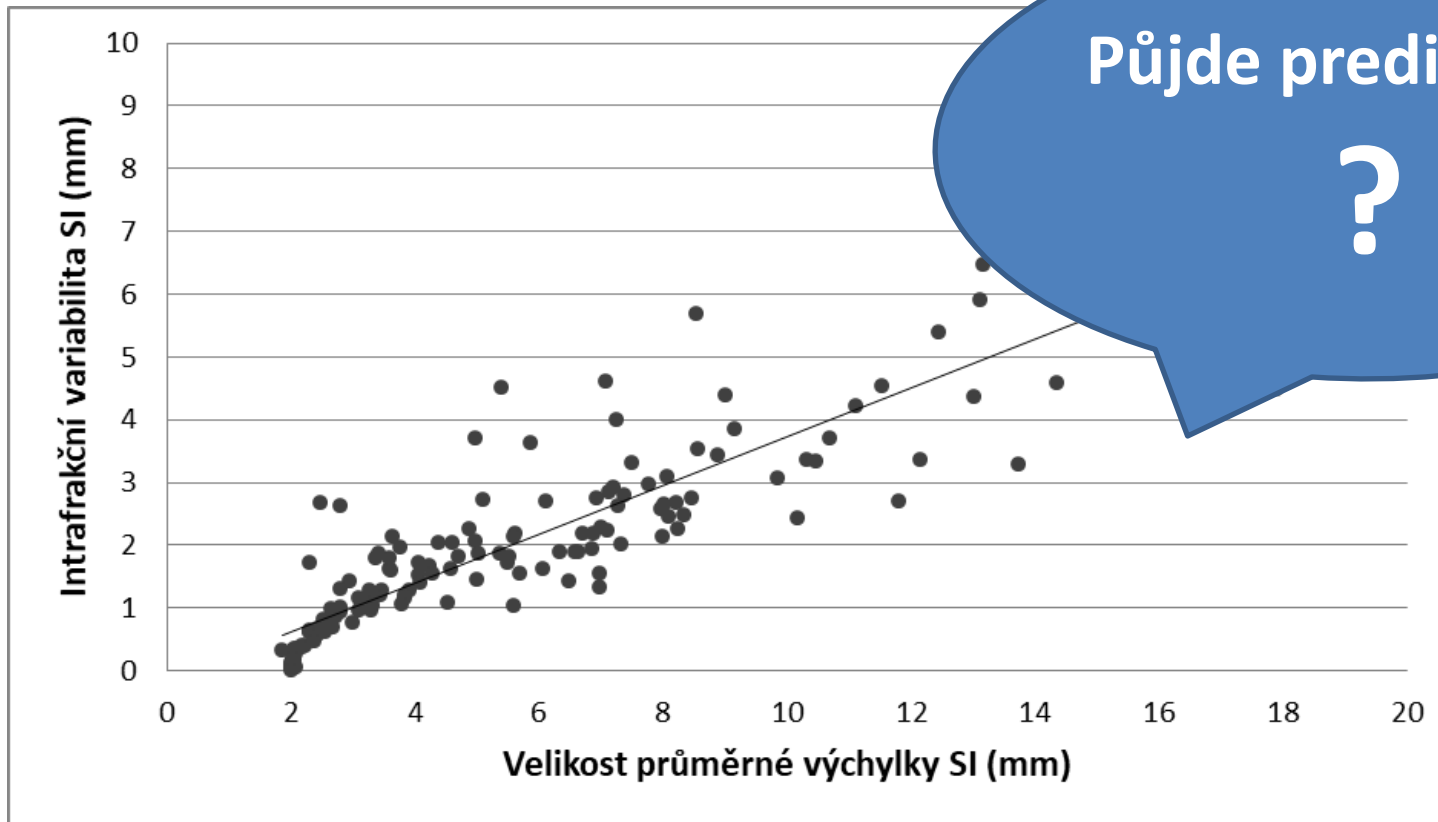


Četnosti jednotlivých amplitud během jedné léčebné frakce pro ložisko s průměrným pohybem 19mm během 1. minuty léčby.

	Směr SI		Směr LL		Směr AP	
	Průměrná změna (mm)	Směrodatná odchylka (mm)	Průměrná změna (mm)	Směrodatná odchylka (mm)	Průměrná změna (mm)	Směrodatná odchylka (mm)
<b>10 min</b>	-0.3	2.8	-0.4	1.2	-0.3	1.4
<b>20 min</b>	-0.2	2.5	-0.3	0.7	-0.2	1.1
<b>30 min</b>	-0.2	2.5	-0.3	0.5	-0.3	0.9
<b>Průměr</b>	-0.2	2.6	-0.3	0.8	-0.3	1.1
<b>Min (30min)</b>	-3.9		-3.4		-3.5	
<b>Max (30min)</b>	3.6		3.3		3.1	

Vyhodnocení průměrné změny střední polohy ložiska za 10, 20 a 30 minut léčby.

# Analýza pohybu plicních metastáz



Závislost velikosti intrafrakční variability a průměrné velikosti pohybu ložiska v ose SI

## Prediktivní model pro odhad intrafrakční variability ve směru SI

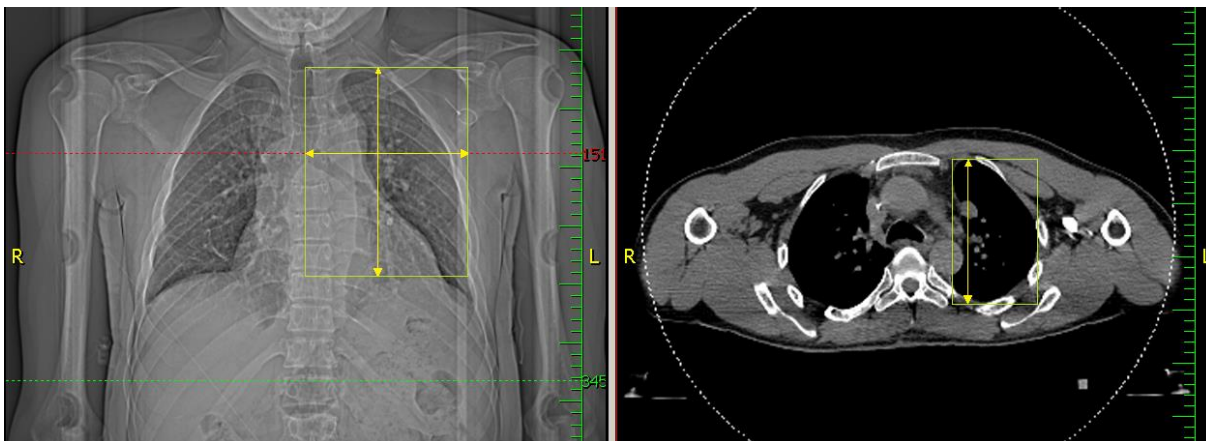
- 100 pacientů pro tvorbu modelu a křížová validace na zbylých 45 pacientech
  - Univariační analýza vstupních proměnných
  - Korelační analýza pro odstranění případné multikolinearity mezi vysvětlujícími proměnnými
  - Zpětná hřebenová regrese (Backward elimination) pro tvorbu modelu

## Kategoriální proměnné

- pohlaví (muž/žena),
- původ ložiska (metastáza/primární), plíce (levá/pravá),
- kombinace pohlaví a původu (mm,mp,žm,žp)

## Spojitě proměnné

- průměrný pohyb v ose SI (mm)
- velikost GTV ( $\text{mm}^3$ ),
- lokalizace ložisek v plicní tkáni – jednotlivé dílčí vzdálenosti (cm) (superior, inferior, anterior, posterior, lateralis, medialis)
- hodnoty relativního umístění ložiska ve směrech SI, AP a LL (0-1)





	Bez Superior		Bez Inferior		
	Bez Posterior		Bez Plíce- levá/pravá		erior (m)
	Regresní koeficient	p hodnota		Regresní koeficient	p hodnota
Hranice	-1.379	<0.001	Hranice	-1.293	<0.001
Anterior (mm)	0.059	0.005	Anterior (mm)	0.060	0.005
Inferior (mm)			Inferior (mm)		
Prům. pohyb SI (mm)	0.338	<0.001	Prům. pohyb SI (mm)	0.342	<0.001
Medialis (mm)	0.122	0.001	Medialis (mm)	0.118	0.001
Plíce- pravá	0.177	0.273	Plíce- pravá		
Posterior (mm)			Posterior (mm)		
Superior (mm)			Superior (mm)		
R <sup>2</sup>	0.819		R <sup>2</sup>	0.816	
R <sup>2</sup> <sub>adj</sub>	0.8109		R <sup>2</sup> <sub>adj</sub>	0.8104	

- Prediktivní model pro odhad intrafrakční variability ve směru SI

***Intrafrakční variabilita (mm)***

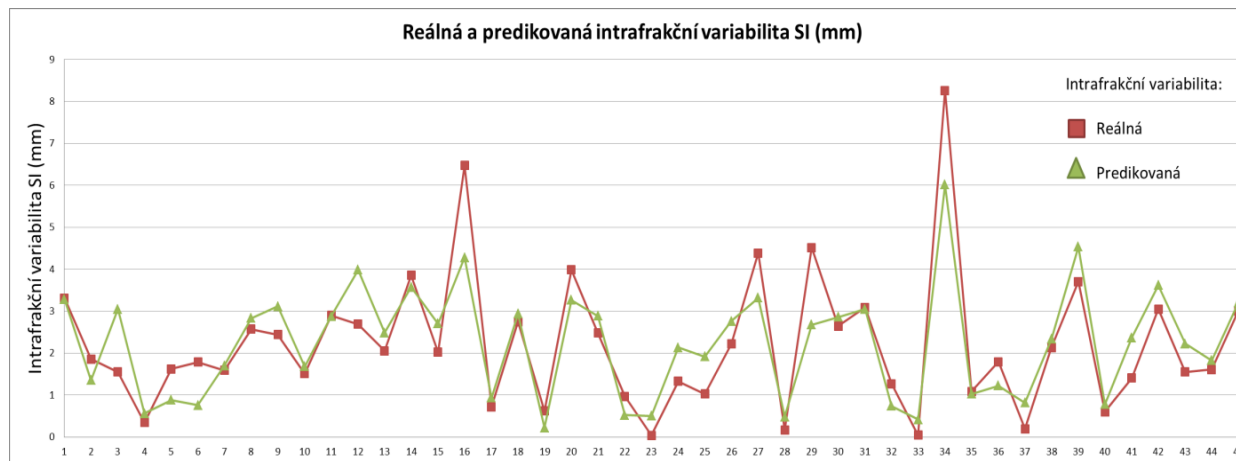
$$= -1,29 + 0.006 \cdot Ant + 0.34 \cdot PPSI + 0.012 \cdot Md$$

kde:

Ant- délka kolmice od středu ložiska k nejvzdálenějšímu okraji plíce ve směru anterior (mm)

PPSI- průměrný pohyb ložiska ve směru SI (mm)

Md- délka kolmice od středu ložiska k trnu obratle (mm)



## Test předpokladů modelu

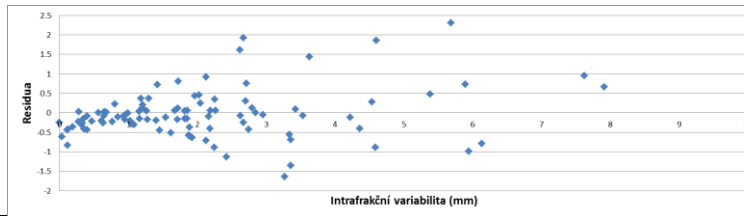
Rezidua jsou náhodná a nezávislá  
Rezidua mají normální rozdělení  
Rozptyl reziduí  $\sigma^2$  je konstantní

Transformace modelu pro odstranění  
heteroskedasticity

$$\frac{Y_i}{\sigma_i} = \beta_1 \frac{1}{\sigma_i} + \beta_2 \frac{X_{i2}}{\sigma_i} + \dots + \beta_k \frac{X_{ik}}{\sigma_i} + \frac{\varepsilon_i}{\sigma_i}$$

Metoda vážených nejmenších čtverců.

$$Y_i^* = \beta_1 X_{i1}^* + \beta_2 X_{i2}^* + \dots + \beta_k X_{ik}^* + \varepsilon_i^*$$



Předpokladem pro použití metody vážených  
nejmenších čtverců bylo, že rozptyl reziduí není  
konstantní, ale proporcionálně narůstá s nárůstem  
průměrného pohybu v ose SI

$$w_n = \frac{1}{\text{průměrný pohyb}_n}$$

- Prediktivní model pro odhad intrafrakční variability **ve směru SI**

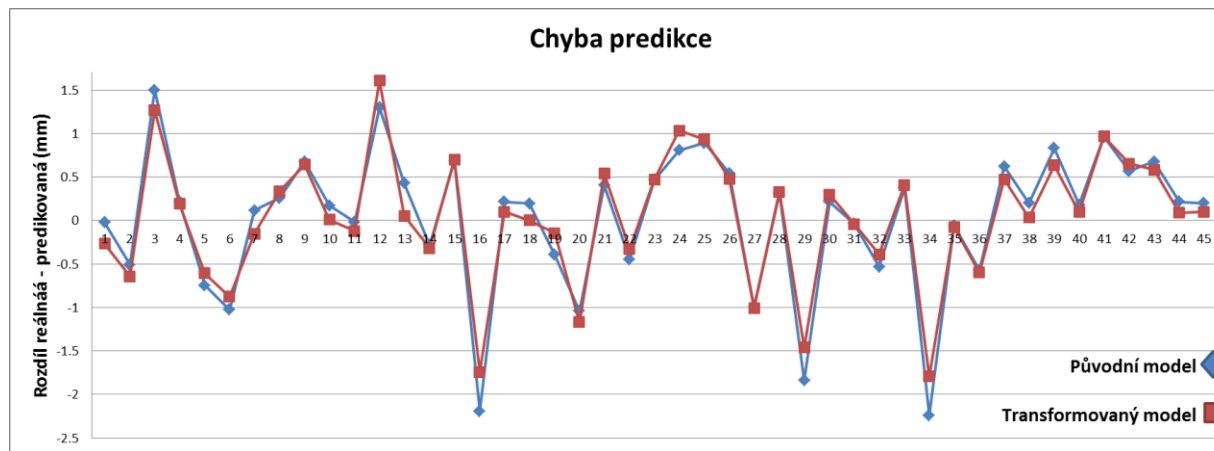
$$\text{Intrafrakční variabilita (mm)} = -0.82 + 0.003 \cdot \text{Ant} + 0.38 \cdot \text{PPSI} + 0.006 \cdot \text{Md}$$

kde:

Ant- délka kolmice od středu ložiska k nejvzdálenějšímu okraji plíce ve směru anterior (mm)

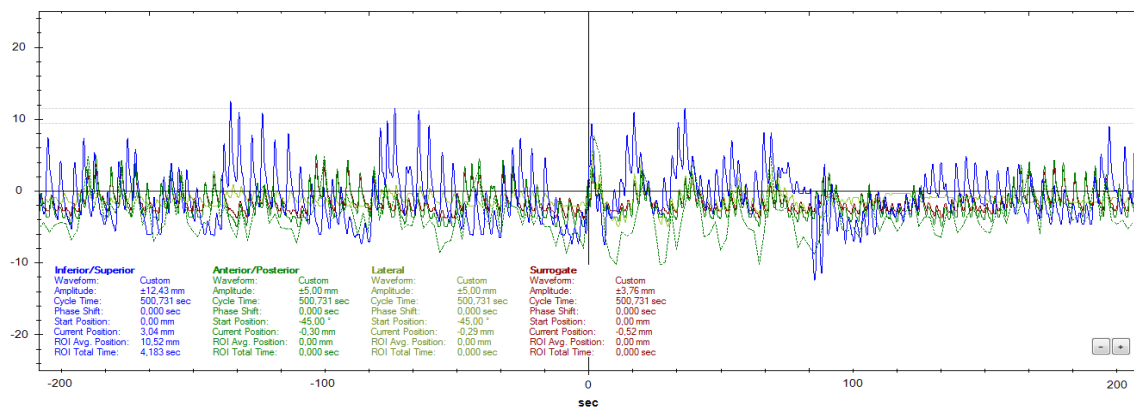
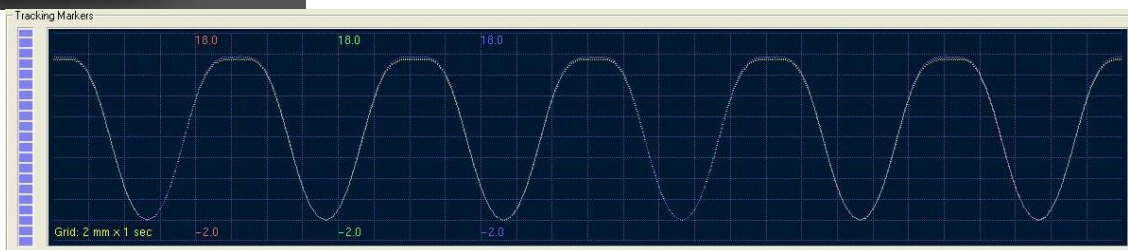
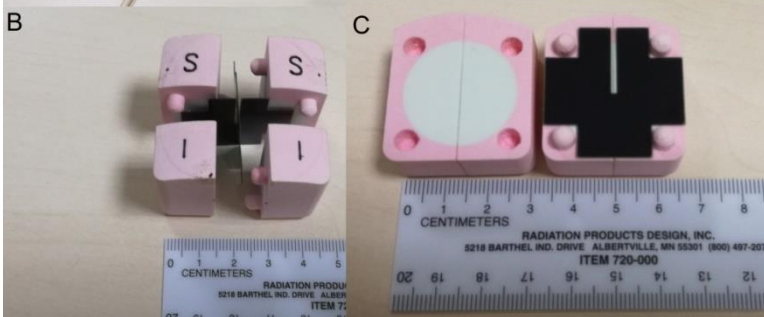
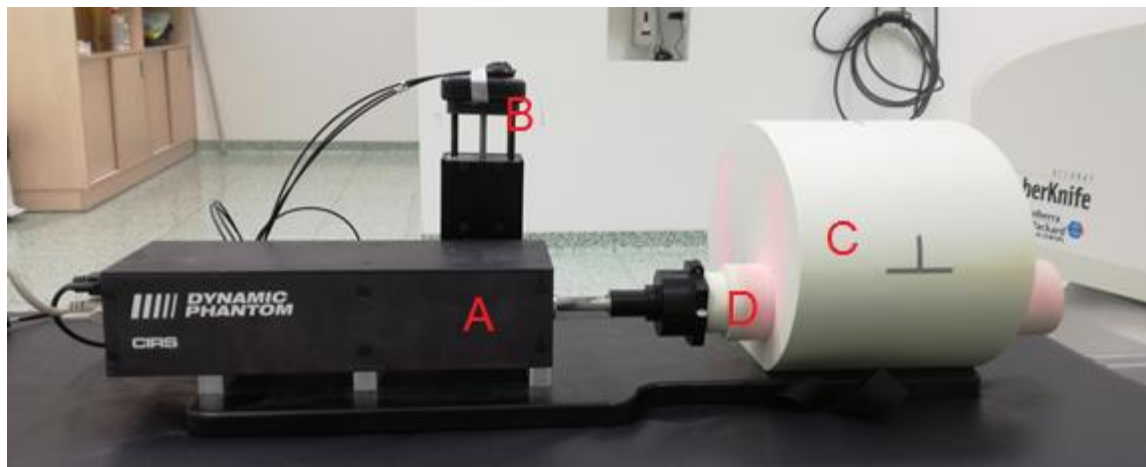
PPSI- průměrný pohyb ložiska ve směru SI (mm)

Md- délka kolmice od středu ložiska k trnu obratle (mm)



Průměrná chyba predikce:  
 $0.55 \pm 0.48$  mm

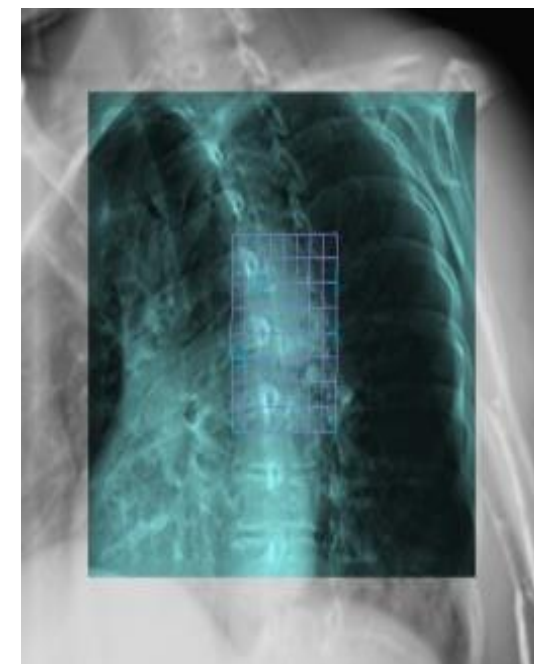
# Hodnocení přesnosti ozáření ITV



# Hodnocení přesnosti ozáření ITV

- Vybrány 4 reprezentativní případy
- Použití reálných dat z léčby (pohyb ložiska, pohyb externího markeru)

Ložisko	Průměrný pohyb (mm)			Intrafrakční variabilita (mm)		
	SI	LL	AP	SI	LL	AP
Superior	2.1	1.0	1.0	0.1	0.0	0.2
Střed	4.2	1.2	1.1	1.7	0.4	0.4
Inferior	16.1	4.7	5.1	5.9	2.5	3.1
Průměr	6.1	2.6	3.5	2.7	1.8	1.7



# Hodnocení přesnosti ozáření ITV

- Vytvořeny plány odpovídající klinické praxi
  - Místo Insp/Exp/FB – v ITV pokryty pohyby z 1. minuty + 1mm
- Vytvořeny modifikované plány kdy:
  - jakákoliv variabilita do 1mm bude kompenzovaná přidáním 1mm bezpečnostního lemu
  - hodnoty predikované variability >1mm jsou zaokrouhleny celé jednotky milimetrů.

Ložisko	Intrafrakční variabilita SI (mm)		Navržený lem (mm)
	Reálná	Predikovaná	
Superior	0.1	0.5	1
Střed	1.7	1.6	2
Inferior	5.9	6.3	6
Průměr	2.7	2.6	2

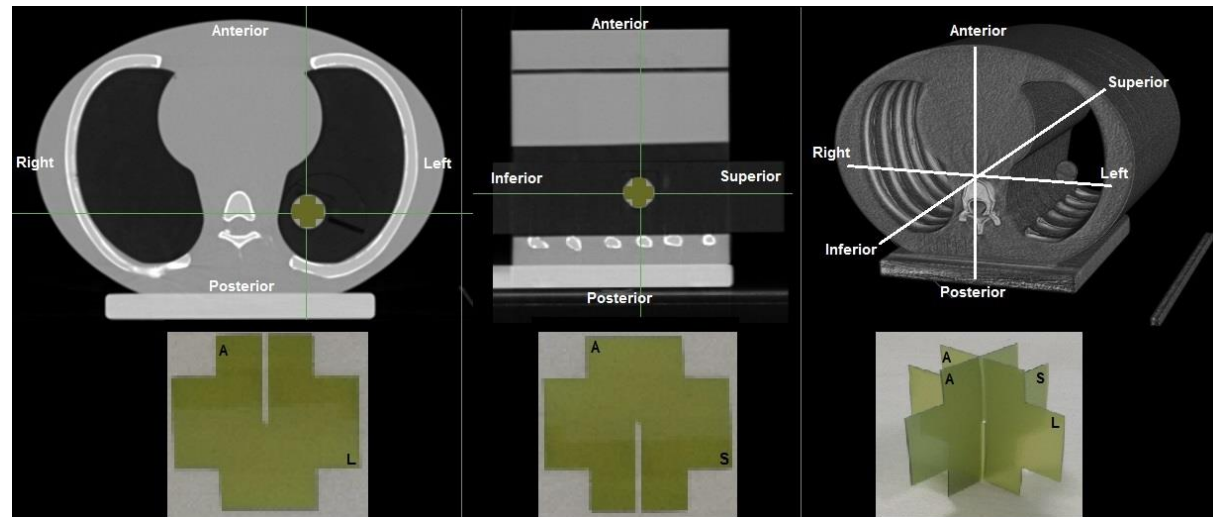
# Výsledky dávkové distribuce- filmové dozimetrie

Gamma analýza= 2 mm, 2%

Výsledek mírně ovlivněn výřezem filmu

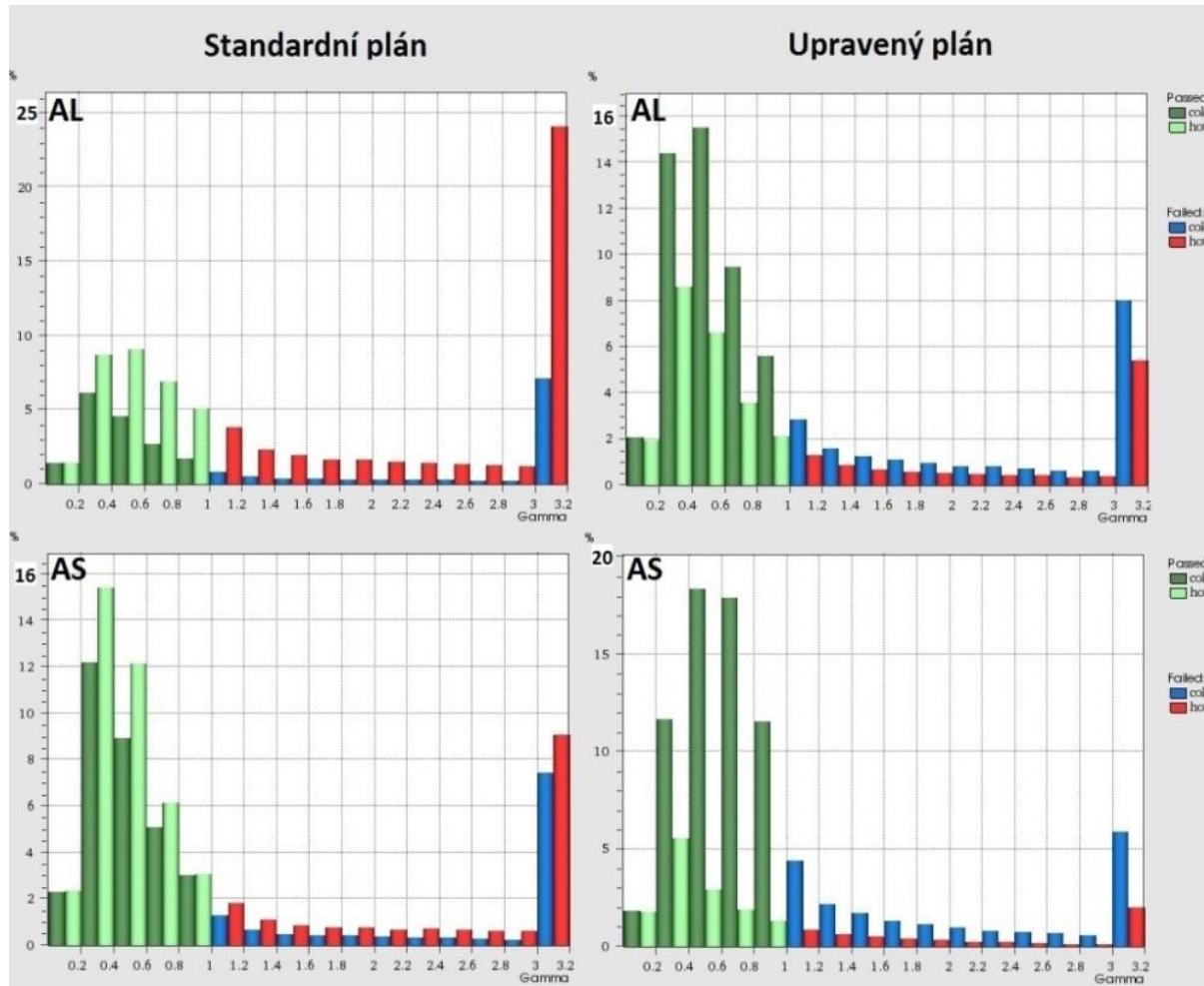
Velké rozdíly v dávkové distribuci (homogenizace ozáření)

		Standardní plán	Upravený plán	Standardní plán	Upravený plán
Ložisko		Shoda v transverzální rovině (%)		Shoda v sagitální rovině (%)	
1	Superior	47.9	<b>69.7</b>	70.8	<b>75.8</b>
2	Střed	41.9	<b>85.3</b>	62.4	<b>66.1</b>
3	Inferior	77.4	<b>78</b>	64.3	<b>75.9</b>
4	Průměr	60	<b>63.4</b>	59	<b>66.1</b>





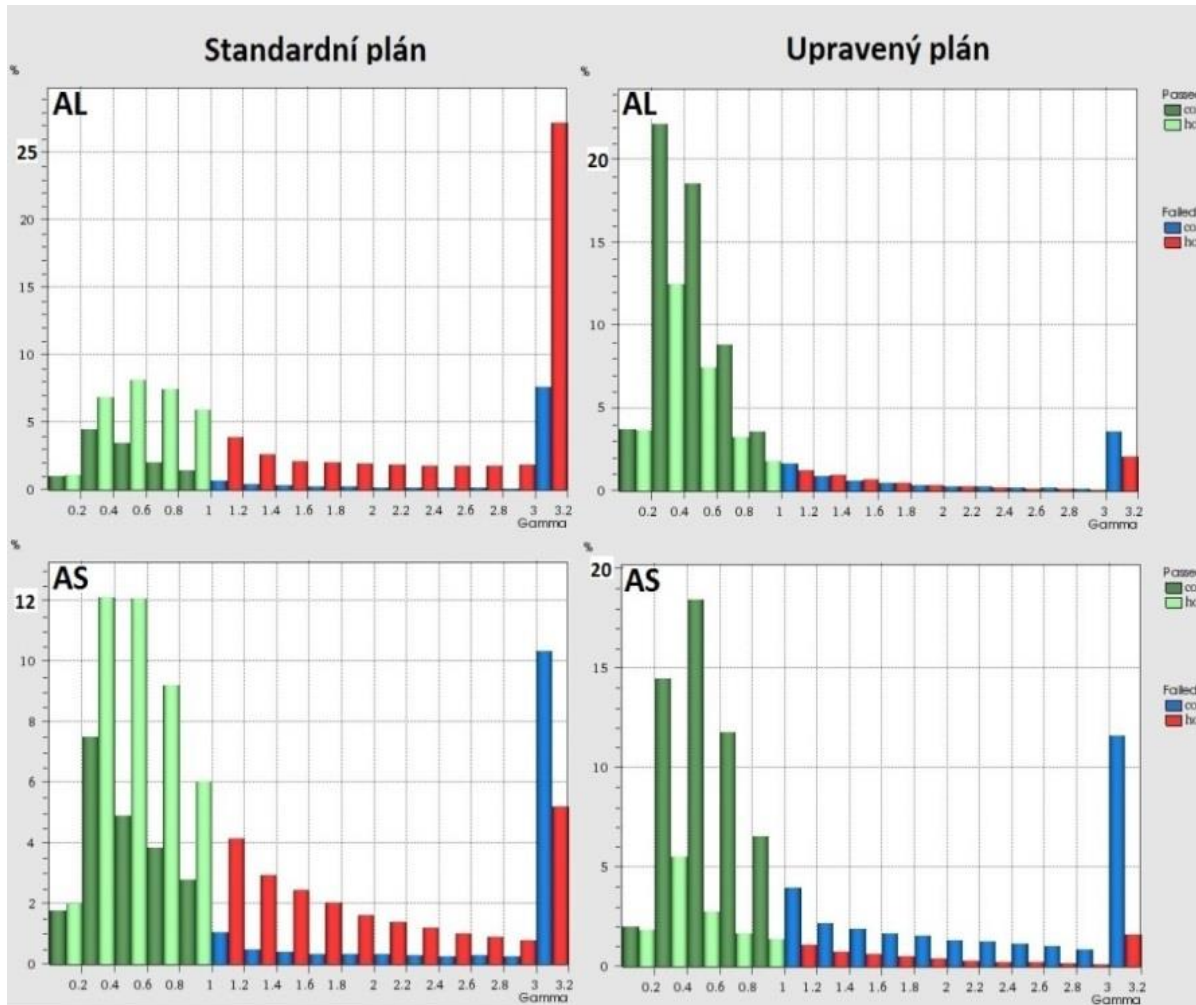
# Výsledky dávkové distribuce- filmové dozimetrie



Plán „Superior“. Procentuální zastoupení hodnocených bodů dle hodnot gamma.

(osaY!)

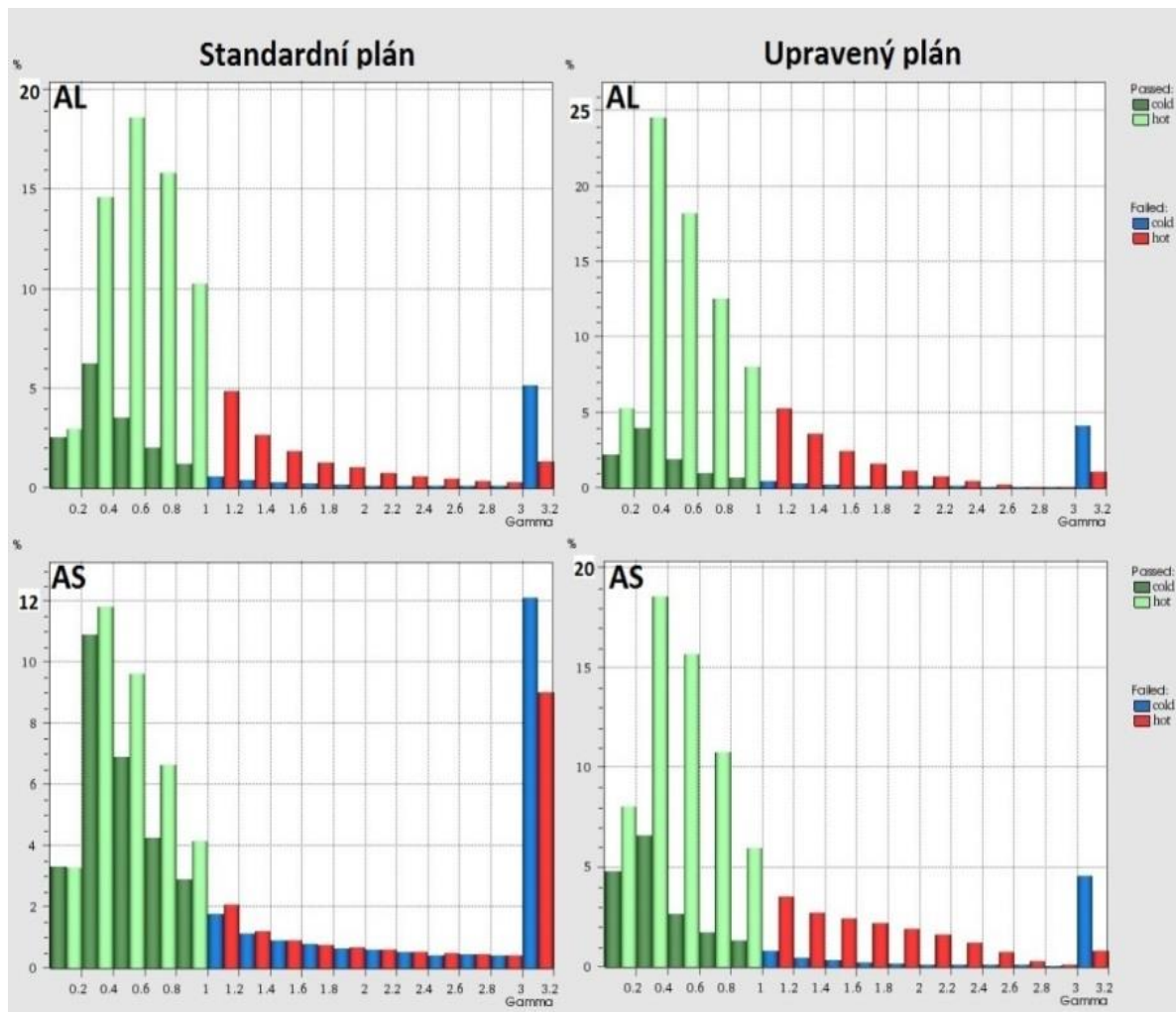
# Výsledky dávkové distribuce- filmové dozimetrie



Plán „Střed“. Procentuální zastoupení hodnocených bodů dle hodnot gamma.

(osaY!)

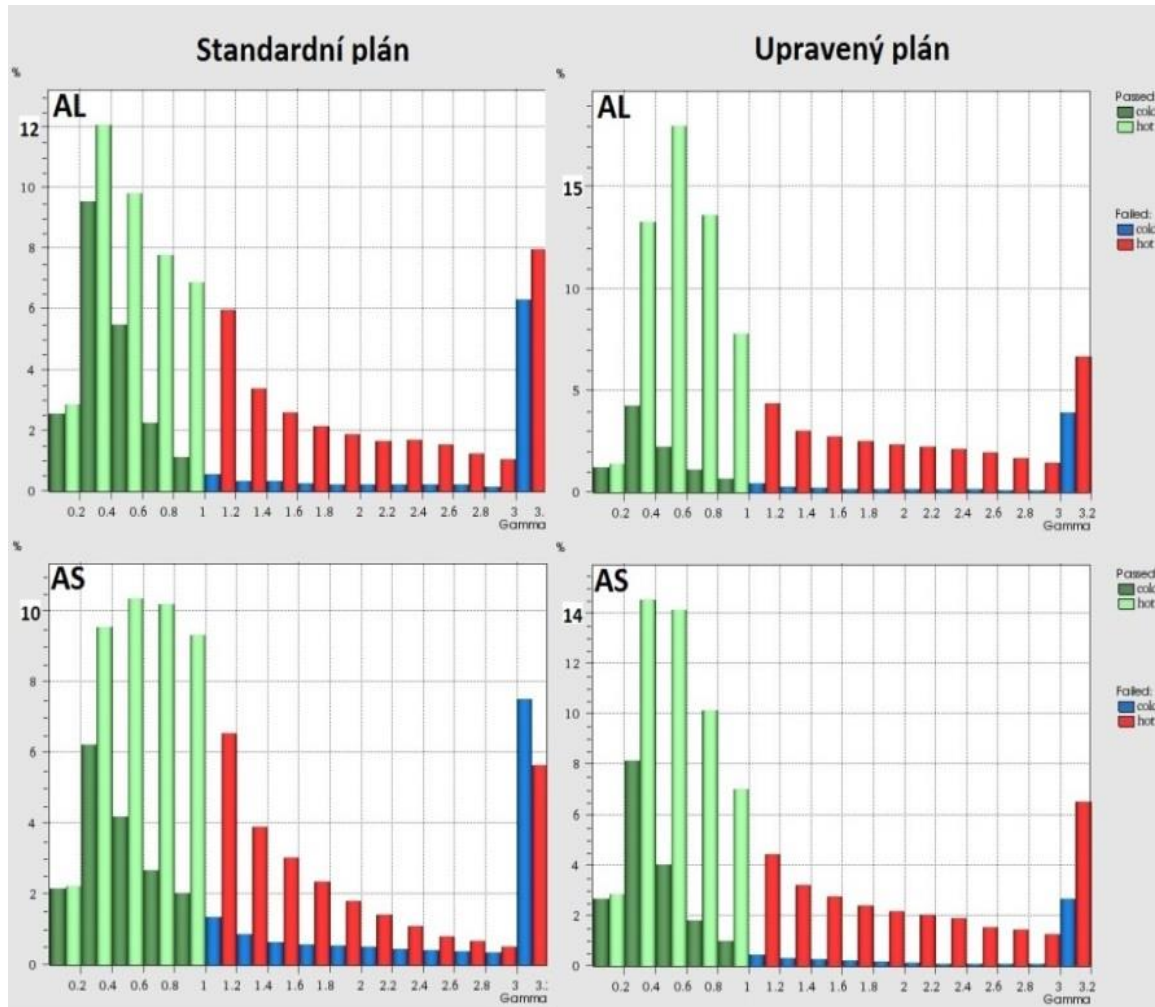
# Výsledky dávkové distribuce- filmové dozimetrie



Plán „Inferior“. Procentuální zastoupení hodnocených bodů dle hodnot gamma.

(osaY!)

# Výsledky dávkové distribuce- filmové dozimetrie



Plán „Průměr“. Procentuální zastoupení hodnocených bodů dle hodnot gamma.

(osaY!)

- Prediktivní model prokazuje dobrou schopnost odhadu intrafrakční variability
- Původní přístup k tvorbě ITV nevede k podzáření GTV
- Modifikovaný způsob umožňuje „vylepšení“ dávkové distribuce (přiblížení k plánu, > nehomogenita)
- I při nepoužití predikce je vhodná individualizace ITV lemů dle umístění ložiska v plíci
  - Hodnocení umístění, pohybu, vztah s OAR (↑coverage ↑CI)

**Děkuji za pozornost**