



Praca poglądowa/Review paper

Automatyczne planowanie leczenia, planowanie na bazie zgromadzonej wiedzy i inne nowatorskie osiągnięcia w planowaniu leczenia radioterapii – jak takie systemy pracują w świetle doniesień konferencyjnych ESTRO 36, Wiedeń, Austria.

Automated planning, knowledge-based planning and other novel developments in radiotherapy treatment planning - how do they work and perform at the ESTRO 36th conference, Vienna, Austria.

Agnieszka Skrobała^{1,2}

¹Katedra i Zakład Elektroradiologii, Uniwersytet Medyczny, Poznań

²Zakład Fizyki Medycznej, Wielkopolskie Centrum Onkologii, Poznań, Polska

Streszczenie

Celem niniejszej pracy był przegląd i prezentacja zautomatyzowanych systemów planowania leczenia, planowania opartego na bazie zgromadzonej wiedzy, a także inne nowatorskie osiągnięcia w planowaniu leczenia radioterapii wraz z odpowiedzią na pytanie; jak takie systemy pracują. Przegląd oparto o wybrane doniesienia oraz problemy badawcze zaprezentowane podczas dorocznej konferencji ESTRO 36 odbywającej się w Wiedniu, Austrii.

Abstract

The aim of this study was to review and presentation system of automated planning, knowledge-based planning and other novel developments in radiotherapy treatment planning, with the answer on the question; how do these system work and perform. The review was based on selected reports and research problems presented during ESTRO 36th annual conference held in Vienna, Austria.

Słowa kluczowe: radioterapia, zautomatyzowane planowanie leczenia, planowanie oparte na bazie zgromadzonej wiedzy

Keywords: radiotherapy, automated planning, knowledge-based planning

Adres do korespondencji

Agnieszka Skrobała

Zakład Fizyki Medycznej,

Wielkopolskie Centrum Onkologii, ul. Garbary 15, 61-866 Poznań, Polska

Telefon. +48 61 8850-553

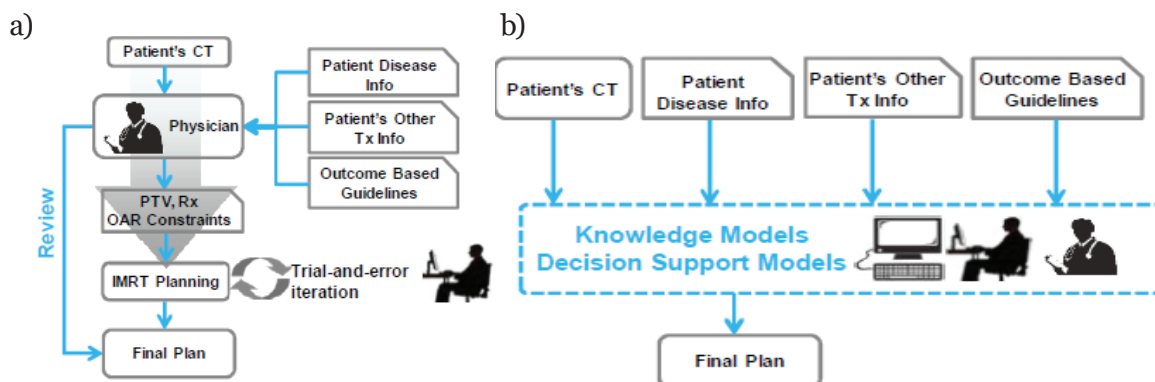
e-mail: agnieszka.skrobala@wco.pl

Wprowadzenie

Radioterapia wiązkami zewnętrznymi jest to proces wieloetapowy, proces ten rozpoczyna się od przygotowania pacjenta do terapii, poprzez precyzyjne unieruchomienie pacjenta w jej trakcie, a kończąc na dostarczeniu zadanej dawki zgodnie z przygotowanym planem leczenia. Nowoczesna konformalna radioterapia wymaga przygotowania najbardziej optymalnego planu leczenia dla każdego pacjenta, na bazie indywidualnych obrazów tomografii komputerowej pacjenta. Pomimo coraz bardziej powszechnego stosowania w radioterapii technik dynamicznych wykorzystujących metodę odwrotnego planowania, tylko część parametrów planu leczenia dobierana jest automatycznie przez dedykowane programy. Nadal dopasowanie parametrów planu do najbardziej optymalnych wartości wymaga pracy fizyka medycznego przygotowującego plan leczenia, a celem uzyskania najbardziej optymalnych wartości. W konsekwencji uzyskane wartości parametrów planów leczenia mogłyby być bardziej optymalne, a jakość planów leczenia jest zależna od doświadczenia, kwalifikacji fizyka medycznego, a uzyskanie najbardziej optymalnych parametrów jest czasochłonne. Jednym ze sposobów poprawy wydajności procesu przygotowania planu leczenia, poprzez ich standaryzację, jest automatyzacja procesu planowania leczenia w radioterapii [1]. Rozwiązaniem są nowoczesne technologie medyczne oparte o modele na bazie zgromadzonej wiedzy KBP (knowledge-based planning). Podczas 38 konferencji Europejskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej ESTRO (European Society for Radiation Oncology), która odbyła się w dniach 5–9 maja 2017 r. w Wiedniu, przedstawione zostały liczne doniesienia dotyczące najistotniejszych badań naukowych oraz nowinek technologicznych w procesie automatyzacji planowania leczenia, które mogą przyczynić się do zwiększenia standaryzacji oraz skrócenia czasu niezbędnego do przygotowania planu leczenia w radioterapii. Celem usystematyzowania informacji dotyczących nowoczesnych technologii związanych z automatycznym planowaniem leczenia w radioterapii i odpowiedzi na pytanie jak takie systemy działają dokonano analizy wybranych doniesień naukowych zaprezentowanych podczas konferencji ESTRO 36.

Najistotniejsze wyniki

W programie konferencji ESTRO 36 w Wiedniu na dyskusję o automatycznym planowaniu leczenia przeznaczono dedykowany panel dyskusyjny: Automated planning, knowledge-based planning and other novel developments in radiotherapy treatment planning - how do they work and perform?, zaprezentowany przez prof. Heijmen [2]. Automatyczne planowanie leczenia dotyczy **głównie technik dynamicznych** IMRT, VMAT stąd istotnym elementem tego wystąpienia było szczegółowe przedstawienie zalet automatycznych systemów w stosunku do tzw. manualnego, ręcznego planowania leczenia w technikach dynamicznych. Obecne postępowanie na etapie przygotowania planu postępowania zakłada, że procedura planowania leczenia jest realizowana przez fizyka medycznego (FM) podczas wielu iteracyjnych powtórzeń na zasadzie prób i błędów (ryc.1a). FM w komputerowym systemie planowania leczenia dobiera szereg parametrów funkcji celu celem osiągnięcia optymalnego, akceptowalnego planu leczenia, spełniającego minimalne wymagania co do poziomu dawek zdeponowanych w guzie i narządach krytycznych (ryc.1a).



Rycina 1. Schemat przedstawia a) manualną procedurę przygotowania planu leczenia w radioterapii; b) automatyczne planowanie leczenia w radioterapii oparte na bazie zgromadzonej wiedzy [2].

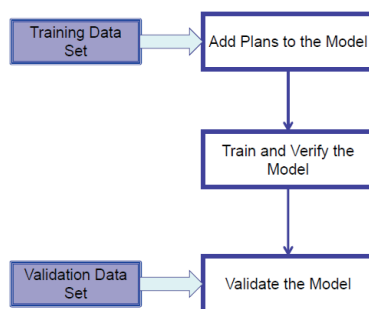
Podstawową wadą manualnego podejścia do procedury przygotowania planu leczenia jest silna zależność jakości planu leczenia od umiejętności fizyka planującego oraz czasu przeznaczanego na wykonanie planu. Przy czym koniec etapu przygotowania planu to najczęściej spełnienie minimalnych założonych kryteriów planu (ryc. 1a), proces ten jest pełen subiektywnych preferencji [1,3]. Ponadto pojawiają się problemy związane z podjęciem decyzji o zakończeniu planowania; może kolejne iteracje pozwolą wygenerować „lepszy plan”. Idealnym rozwiązaniem przedstawionym przez autorów dyskusji jest automatyczne planowanie. Autorzy postawili sobie za zadanie szczegółowego przedstawienia i odpowiedzi na pytanie: „Co kryje się pod tym pojęciem?” [2]. Odpowiedzią może być poniższe stwierdzenie, że jest to program komputerowy generujący prawie w pełni automatycznie plan leczenia indywidualnie dla każdego pacjenta. Wygenerowany plan jest planem „optymalnym” klinicznie, spełniającym kryterium Pareto będący kompromisem między wszystkimi założeniami planu lub otrzymany plan jest bazą do łatwego i szybkiego manualnego dopracowania planu do akceptowalnego klinicznie poziomu.

W prezentacji zaprezentowano komercyjne systemy automatycznego planowanie leczenia:

- Eclipse Rapidplan – planowanie Knowledge-based (Varian);
- Pinnacle Auto-Planning (Philips);
- Systemy z optymalizacją opartą o tzw. listę życzeń („wishlist”):
- Erasmus-iCycle (Rotterdam) + Monaco (Elekta);
- Raystation Plan Explorer

Podkreślono, że poza wyżej wymienionymi systemami oczywiście istnieje wiele niekomercyjnych systemów utworzonych dla wybranych grup pacjentów opracowywanych przez różne grupy naukowców

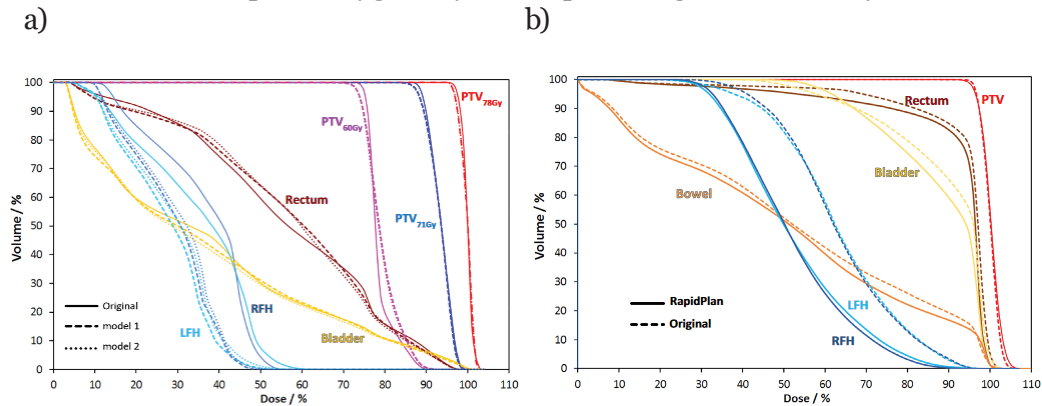
Wykład zawierał również przegląd najnowszych osiągnięć w planowaniu leczenia, zarówno w zakresie zasad działania automatycznych systemów, jak i wyników działania takich systemów. W prezentacji przybliżono między innymi działanie systemu Eclipse Rapidplan – planowanie Knowledge-based (Varian). Główne założenie systemu jest takie, że pacjenci o podobnej anatomii powinni się charakteryzować podobnym optymalnym rozkładem dawki. Jest to model o działaniu predykcyjny tworzony w oparciu o bazę histogramów dawka objętość DVH (dose volume histogram) składającej się z wysokiej jakości planów leczenia uprzednio leczonych pacjentów (ryc 1b). Każdemu z histogramów odpowiadają przekroje z tomografii komputerowej, zawierające informacje o anatomii pacjenta, oba te zbiory danych składają się na tzw. dane uczące modelu wiążące informacje o anatomii pacjenta z zależnością dawka-objętość. Wynik działania modelu to predykcja DVH dla nowego pacjenta na podstawie informacji o anatomii. W systemie planowania Eclipse predykcyjny DVH jest konwertowany w optymalizatorze na parametry funkcji celu wraz z informacją o priorytetach. Model tworzy się w dwóch etapach, pierwszy to etap budowania modelu, na który składa się etap treningu, a następnie etap walidacji modelu. Praca na danych uczących (training data) polega na trenowaniu i jednoczesnym weryfikowaniu działania modelu poprzez dodawaniu kolejnych planów do modelu. W drugim etapie walidujemy działanie modelu na nowej grupie planów (validation data) (ryc 2.) [2].



Rycina 2. Schemat działania modelu opartego o na bazie zgromadzonej wiedzy (knowledge-base) [2].

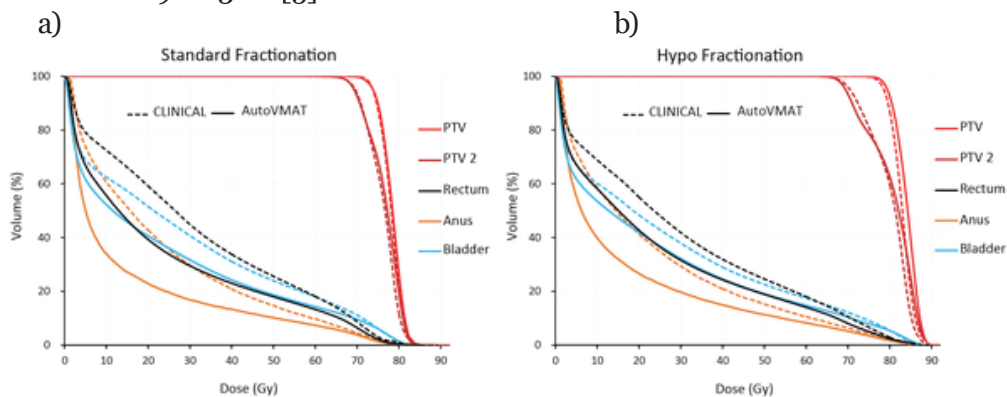
Autorzy prezentacji zaprezentowali również przykład walidacji w warunkach klinicznych modelu KBP opartego o wcześniej zgromadzoną wiedzę na przykładzie pracy Hussein i wsp. [4]. Celem pracy było sprawdzenie, czy w komercyjny systemie planowania leczenia opartym o KBP można efektywnie tworzyć plany IMRT i VMAT w regionie miednicy: 40 pacjentów z nowotworem gruczołu krokowego i 37 pacjentek z nowotworem szyjki macicy. Ponadto oceniono jakości planów leczenia utworzonych na bazie modelu

i przez fizyka medycznego. Wykorzystano model KBP RapidPlan (Varian) na podstawie przygotowanych planów w technice IMRT (szyjka macicy) i VMAT (prostata) i oceniono jakość planów modelu (RapidPlan) w stosunku do planu oryginalnego. Pierwszy wniosek na podstawie pracy z modelem oszczędza się czas niezbędny do przygotowania planu, jednocześnie oferując porównywalną lub lepszą zgodność otrzymanego planu (z modelu) w stosunku do planu oryginalnego zaakceptowanego klinicznie (ryc. 3).



Rycina 3. Porównanie histogramów dawka objętość w grupie pacjentów z nowotworem a) prostaty, b) szyjki macicy dla planów oryginalnych i opracowanych z wykorzystaniem modelu KBP (RapidPlan) [4].

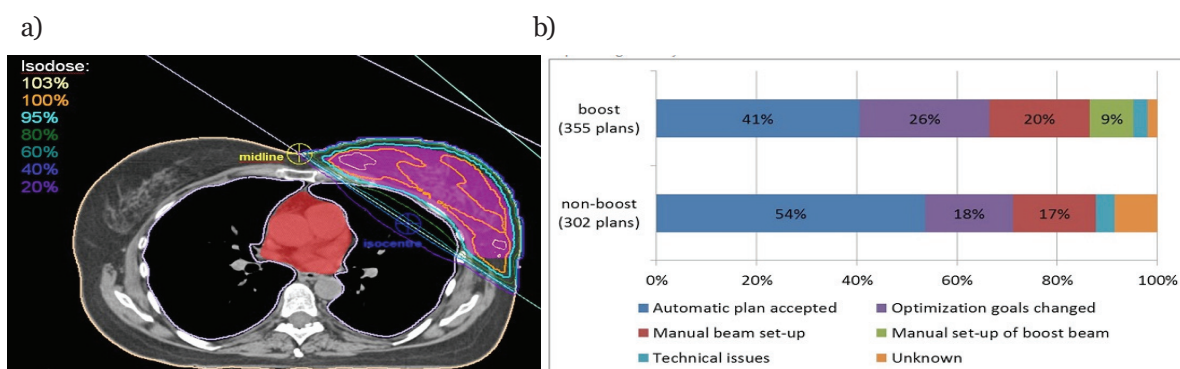
Nowe możliwości wykorzystania automatycznego planowania leczenia podczas konferencji zaprezentowała grupa badaczy z Rotterdamu na przykładzie zastosowania automatycznego planowania leczenia dla wielośrodkowego badania [5]. Była to praca autorstwa Sharfo i wsp. „Late toxicity in HYPRO randomized trial analyzed by automated planning and intrinsic NTCP modelling”. Celem badania była analiza dawek w narządach krytycznych OAR (organ at risk) i parametru Prawdopodobieństwo Wystąpienia Późnych Powikłań NTCP (normal tissue complication probability) dla HYPRO wielośrodkowego randomizowanego hypofrakcyjnego badania dla pacjentów z nowotworem prostaty z zastosowaniem automatycznych planów w technice VMAT (autoVMAT). Do badania włączono 430 pacjentów, randomowo przydzielanych do dwóch schematów (39x2Gy, 5fr/tydzień) i (19x3,4Gy, 3fr/tydzień). Wynikiem było porównanie planów klinicznych z planami autoVMAT, te ostatnie charakteryzowały się redukcją dawki średniej w odbytnicy, odbycie i pęcherzu o $6,9 \pm 4,4$ Gy, $7,2 \pm 6,2$ Gy i $4,1 \pm 2,7$ Gy ($p < 0,001$). Na rycinie 4 zaprezentowano średnie histogramy dawka objętość dla planów stosowanych klinicznie i opracowanych z wykorzystaniem automatycznego planowania autoVMAT obliczone dla grupy pacjentów napromienianych w dwóch schematach dawki: a) standardowej dawki frakcyjnej i b) dawki hypofrakcyjnej HYPO [5]. Objętość odbytnicy odpowiadająca co najmniej dawce 65Gy V65Gy i 75Gy V75Gy została zredukowana o 3,3% (względna różnica wynosiła $23,4\% \pm 19,7\%$) i 1,3% (względna różnica $27,5\% \pm 51,9\%$) ($p < 0,001$). Maksymalna dawka w prawej i lewej główce kości udowej została średnio zredukowana o 29% i 32% [5].



Rycina 4. Średnie histogramy dawka objętość dla planów stosowanych klinicznie i opracowanych z wykorzystaniem automatycznego planowania autoVMAT wyznaczone dla grupy pacjentów napromienianych w dwóch schematach dawki: a) standardowej dawki frakcyjnej i b) dawki hypofrakcyjnej [5].

We wnioskach autorzy pracy wspominają, że automatyczne generowanie planów w technice VMAT i IMRT spowodowało znaczną poprawę jakości planów w porównaniu do planów IMRT stosowanych klinicznie przy znacznym obniżeniu parametru NTCP. Poprawa jakości planów wynika z ulepszonego planowania, prawdopodobnie związanego z udoskonaleniem systemu planowania leczenia i / lub z automatyzacją planowania.

W kolejnej prezentacji autorstwa Van der Veen i wsp. zaprezentowano zastosowanie kliniczne automatyzacji w planowaniu leczeniu nowotorów piersi [6]. Celem badania było dopracowanie się wydajniejszego przepływu pracy i opracowanie niezależnych od oceny lekarza radioterapeuty planów leczenia raka piersi (badanie obejmowało napromienienie piersi z i bez w kolejnym etapie obszaru po guzie tzw. boost'u). Warty wspomnienia jest, że badanie opierało się na klinicznie wprowadzonym w pełni zautomatyzowanym procesie planowania leczenia. Materiał w badaniu stanowiło 657 planów leczenia opracowanych przy użyciu procedury automatycznego planowania. Plany składały się w 75% z dawki dostarczanej z pól tangencjalnych i w 25% dawki z planu IMRT były to tzw. plany hybrydowe (ryc. 6a).



Rycina 6. a) Przykładowy rozkład dawki dla automatycznie wygenerowanego planu leczenia piersi lewej. Dawka zadana wynosiła 42,56Gy, energia 6MV, 95% izodoza pokrywała 98,8% objętości PTV, dawka maksymalna wynosiła 105,5%. b) Schemat prezentuje procent akceptacji automatycznych planów napromienienia piersi z (boost) i bez (non-boost) boost'u w kolejnym etapie wraz z określeniem powodów rezygnacji z lub modyfikacji automatycznego planu leczenia [6].

We wnioskach autorzy określili, że w blisko 50% przypadków jeden z planów automatycznych został zaakceptowany klinicznie (ocena przedkliniczna przewidywała 60% akceptacji), widoczna była znaczna oszczędność czasu. Oszczędność ta szacuje się na 1000 godzin rocznie w oparciu o przewidywanych leczonych 800 pacjentów rocznie. W 45% przypadków, w których plan automatyczny nie został wybrany, wprowadzono tylko niewielkie modyfikacje do planu, co skutkowało redukcją czasu w przybliżeniu 450 godzin rocznie.

Podsumowanie

Podczas spotkania ESTRO 36 dużo uwagi poświęcono procedurom planowania oraz nowoczesnym metodom planowania leczenia. Starano się wyznaczyć przyszłe zadania dla „człowieka” planującego leczenie? [2]. Stwierdzając, że tylko niewielka część pracy będzie poświęcona rutynowemu planowaniu np.: prostaty, piersi, itp. Niezbędny będzie specjalista w planowaniu z dogłębnym zrozumieniem istoty planowania zarówno AUTO-planowania, zwłaszcza na poziomie konfiguracji systemu. Będzie to o tyle istotne, że suboptymalny system, oznaczał będzie systematyczny „błąd” u wszystkich pacjentów. Istotne z punktu widzenia konfiguracji systemu będzie wysoki poziom komunikacji z lekarzami, dogłębne zrozumienie algorytmów zaimplementowanych w systemach automatycznego planowania leczenia, umiejętność analitycznego myślenia i kreatywność, znajomość iteracyjnego planowania na zasadzie prób i błędów. Przy czym należy pamiętać, że nowa technika napromienienia lub zmiana w procedurze przygotowaniu pacjenta wymaga ponownej konfiguracji systemu auto planowania. Szczególną uwagę zwracano na korzyści jakie niesie ze sobą to narzędzie radioterapeutyczne oraz konieczność świadomego posługiwania się nim, aby jego zalety wykorzystać jak najlepiej dla dobra pacjenta [2]. Konferencja Europejskiego Towarzystwa Radioterapii

Onkologicznej daje możliwość zapoznania się z wynikami najistotniejszych badań naukowych, wysłuchania interesujących doniesień, a także pozwala na wymianę poglądów licznych uczestników reprezentujących różne środowiska zaangażowane w leczenie i opiekę nad pacjentem onkologicznym. Informacje na temat Europejskiego Towarzystwa Radioterapii Onkologicznej oraz jego działalności dostępne są na stronie www.estro.org.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje/None.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych. / The content presented in the article is consistent with the principles of the Helsinki Declaration, EU directives and unified requirements for biomedical magazines.

Finansowanie/Financial support

Artykuł został sfinansowany z grantu Wielkopolskiego Centrum Onkologii nr 6/2017(150); 16/02/2017/FIZ/WCO/006. / This work was supported by the Greater Poland Cancer Centre, grant no. nr 6/2017(150); 16/02/2017/FIZ/WCO/006.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0003-0539-9041>

Piśmiennictwo / References

- [1] Nelms BE, Robinson G, Markham J, wsp. Variation in external beam treatment plan quality: An inter-institutional study of planners and planning systems. *Pract Radiat Oncol.* 2012;2:296-305.
- [2] B. Heijmen, P. Voet, L. Rossi, wsp. Automated planning, knowledge-based planning and other novelties in treatment planning - how do they work and perform? *Radiotherapy and Oncology, Radiotherapy and Oncology*, 2017;123:126
- [3] Berry SL, Boczkowski A, Ma R, wsp. Interobserver variability in radiation therapy plan output: Results of a single-institution study. *Pract Radiat Oncol.* 2016;6:442-9.
- [4] Hussein M, South CP, Barry MA, wsp. Clinical validation and benchmarking of knowledge-based IMRT and VMAT treatment planning in pelvic anatomy. *Radiother Oncol.* 2016 ;120:473-9.
- [5] Sharfo A.W.M, Dirx M.L.P, Bijman R.G, wsp.s Late toxicity in HYPRO randomized trial analyzed by automated planning and intrinsic NTCP modelling *Radiotherapy and Oncology*, 2017;123:126.
- [6] Van der Veen G, Duijn A, Trinks J, wsp. Acceptance rates of automatically generated treatment plans for breast cancer *Radiotherapy and Oncology*, 2017;123:126-7.