



Metody optymalizacji wielokryterialnej w planowaniu leczenia w radioterapii

Methods of multi-criteria optimization in radiotherapy treatment planning

Dominika Oborska-Kumaszyńska, Arun Jaganathan

Cancer Centre London, 49 Parkside, Wimbledon, London SW19 5NB, Wielka Brytania, e-mail: dominika.oborska-kumaszyńska@cancercentreondon.co.uk

Streszczenie

Abstract

Planowanie leczenia w radioterapii wiąże się z podstawowymi z natury tego procesu kompromisami między kontrolą guza (homogenność rozkładu dawki, konformalność rozkładu dawki, pokrycie targetu przypisaną dawką) a oszczędzeniem normalnej/zdrowej tkanki, między wydajnością czasową tego procesu i jakością rozkładu dawki oraz między jakością planu nominalnego a stabilnością. Przy uwzględnieniu złożoności procesu planowania leczenia oraz kontradycyjnych kompromisów narzędziami wspomagającymi osiągnięcie celów są metody wielokryterialnej optymalizacji wbudowane w systemy planowania leczenia. Znalezienie wartości wag w stosunku do parametrów optymalizacyjnych dla targetów i ograniczeń poza tymi targetami, które kondensują wszystkie wymagania kliniczne w jednej liczbie, nie jest procesem trywialnym. To co na pewno komplikuje rozwiązanie tego zagadnienia, to fakt, że wagi nie mają bezpośredniej interpretacji klinicznej, a ponadto przy ich doborze nie jest wiadomo, jak realistyczne jest osiągnięcie celów tej optymalizacji.

Planowanie radioterapii wiąże się z nieodłącznymi kompromisami: podstawowym celem leczenia nowotworów wystarczająco wysoką, jednolitą lub modulowaną zgodnie z przypisaniem dawką, co pozostaje w sprzeczności z zerową dawką w obszarze zdrowej tkanki. Zrozumienie tych kompromisów w pojęciu optymalizacji w poszczególnych przypadkach można uzyskać, obliczając dla każdego pacjenta bazę danych optymalnych planów Pareto. Plan leczenia jest optymalny w sensie Pareto, jeśli jest wykonalny i nie ma innego wykonalnego planu, który byłby lepszy w co najmniej jednym wymiernym kryterium. Zbiór wszystkich takich planów, które spełniają to kryterium nie dominacji, stanowią optymalną powierzchnię Pareto, a rozwiązania są Pareto optymalnymi. W artykule opisane zostały dwa przypadki targetu o kształcie wielokątnym/torusa, otaczającego OAR – targetem był kręgi kręgosłupa, a OAR (*Organ at Risk*) – rdzeń kręgowy. W ramach procesu planowania leczenia przeprowadzono analizę najlepszego możliwego podejścia do planowania leczenia radioterapią w przypadku wielopolygonowych PTV z ograniczeniem dawek dla OAR metodą opartą o optymalizację wielokryterialną i podejmowanie decyzji w oparciu o adaptacyjną warstwową aproksymację (DMAS – *Decision Making Adaptive Sandwiching Approximation Method*).

Słowa kluczowe: optymalizacja wielokryterialna, planowanie leczenia w radioterapii, optymalizacja Pareto

Treatment planning in radiotherapy involves the fundamental trade-offs inherent in this process between tumor control (dose distribution homogeneity, dose distribution conformity, target coverage) and normal tissue sparing, between the time efficiency of this process and the quality of the dose distribution, and between the quality of the plan, nominal plan and stability. Methods of multi-criteria optimization, built into treatment planning systems (TPSS) can provide solutions for the complexity of the treatment planning process, contradictory compromises, and support the achievement of goals. Finding weights for optimization parameters for targets and constraints beyond those targets that condense all clinical requirements into a single number is not a trivial process. What certainly complicates the solution of this problem is the fact that the weights do not have a direct clinical interpretation. Moreover, when selecting them, it is not known how realistic it is to achieve the goals of optimisation.

Planning radiotherapy involves inherent trade-offs: the primary goal of cancer treatment with high enough, uniform or modulated dose, which is at odds with zero in normal tissue. Understanding these trade-offs in the concept of optimization can be approached by computing a database of optimal Pareto plans for each patient. A treatment plan is Pareto optimal if it is feasible and there is no other feasible plan that is better at least on one measurable criterion. The set of all such plans that meet this non-dominance criterion constitutes the optimal Pareto area, and the solutions are Pareto optimal. The article describes two cases of a horseshoe/torus-shaped target surrounding an OAR (organ at risk) - the target was the vertebrae of the spine and the OAR was the spinal cord. The method of multi-criteria optimization and a decision making adaptive sandwiching approximation method (DMAS) were used as part of the treatment planning process, an analysis of the best possible approach in the case of multi-polygon PTV with dose limitation for OAR.

Key words: multi-criteria optimisation, treatment planning in radiotherapy, Pareto optimisation

otrzymano / received:

19.05.2021

poprawiono / corrected:

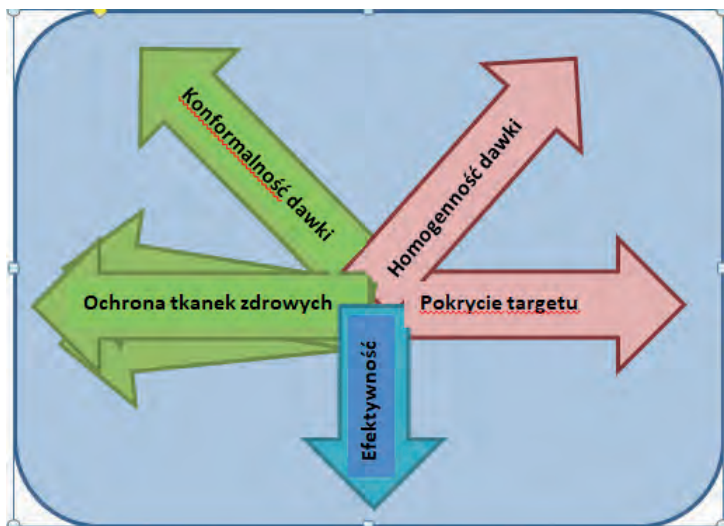
02.06.2021

zaakceptowano / accepted:

28.06.2021

Wprowadzenie

Planowanie leczenia w radioterapii wiąże się z podstawowymi z natury tego procesu kompromisami między kontrolą guza (homogenność rozkładu dawki, konformalność rozkładu dawki, pokrycie targetu przypisaną dawką) a oszczędzeniem normalnej/zdrowej tkanki, między wydajnością czasową tego procesu i jakością rozkładu dawki oraz między jakością planu nominalnego a stabilnością (Ryc. 1).



Ryc. 1. Wielokryterialność procesu planowania leczenia w radioterapii
Źródło: Opracowanie własne.

Przy uwzględnieniu złożoności procesu planowania leczenia oraz sprzecznych kompromisów, narzędziami wspomagającymi osiągnięcia celów są metody wielokryterialnej optymalizacji wbudowane w systemy planowania leczenia. Najprostszym mechanizmem jest przyjęcie kryteriów akceptowalności rozkładu dawki dla targetów i ograniczeń dawki dla organów ryzyka i zdrowej tkanki przy założeniu, że plan może być zrealizowany przy użyciu systemu radioterapeutycznego. Następnym poziomem jest przypisanie wag determinujących priorytety dla poszczególnych kryteriów optymalizacji rozkładu dawki przy założeniu, że funkcja będąca sumą iloczynów wag i celów (targety i OARs) ma dążyć do wartości minimalnej (Ryc. 2).

Optimize (minimize)

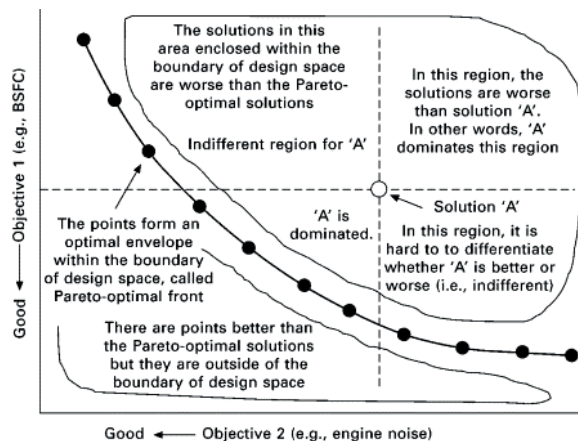
$$F = w_T \cdot F_T + w_B \cdot F_B + w_P \cdot F_P + w_C \cdot F_C + w_S \cdot F_S$$

PTV Boost Parotid Cord Brainstem

Ryc. 2. Funkcja optymalizacji wagowej
Źródło: [1].

Jest to metoda, w której można osiągnąć optymalny plan, ale jest trudna do sterowania przy wielokryterialności tego procesu, jak i złożoności doboru wag. Przy uzyskiwaniu pojedynczego planu reprezentacyjnego dla każdego pacjenta niejednoznaczny jest uzyskanie informacji o możliwych kompromisach między celami.

Następnym rozwiązaniem jest wygenerowanie reprezentatywnego zestawu planów leczenia i najbardziej „odpowiedni” plan zawarty w tym zestawie zostaje wybrany poprzez ciągłą interpolację między planem wstępnie obliczonym a alternatywami. Te alternatywy stanowią podzbiór zbioru planów optymalnych Pareto, czyli planów takich, że żadne kryterium nie może być poprawione bez poświęcenia optymalności w innym. Przybliżenie optymalnego zestawu Pareto jest najpierw badane w odniesieniu do optymalizacji mapy fluencji. Błąd tej aproksymacji dyskretnej reprezentacji optymalnych zbiorów Pareto jest zminimalizowany przez obliczenie punktów w miejscu, w którym odległość między wewnętrznym a zewnętrznym przybliżeniem zbioru Pareto osiąga swoje maksimum (Ryc. 3).



Ryc. 3. Graficzna reprezentacja optymalności Pareto
Źródło: [2].

Przybliżenie optymalnych zbiorów Pareto jest również rozważane w bezpośredniej optymalizacji parametrów urządzenia radioterapeutycznego. Stosowana optymalizacja służy obliczaniu reprezentacji, w której każdy interpolowany plan leczenia jest planem dostarczalnym na systemie terapeutycznym. Fakt, że skończone reprezentacje zbiorów optymalnych Pareto mają błędy aproksymacji, w odniesieniu do optymalności Pareto są rozwiązywane za pomocą techniki, która usuwa te błędy przez rzutowanie na dokładny zbiór Pareto. Projekcje są również badane z zastrzeżeniem ograniczeń, które uniemożliwiają pogorszenie histogramu dawki w zdefiniowanej objętości.

W przypadku systemu planowania leczenia Monaco można przyjąć dwa mechanizmy optymalizacyjne – *constrain mode* i *Pareto mode* przy włączonej i wyłączanej wielokryterialnej optymalizacji.

Optymalizacja planu leczenia

Na początku planowanie modulowanego rozkładu dawki (IMRT) oparte zostało na przyjęciu celów, w których znany jest pożądany rozkład dawki dla targetów, OARs i tkanek zdrowych przy rozkładzie fluencji, który generuje dawkę nieznaną. Rozkład fluencji, który najlepiej realizuje żądaną dawkę, znajdowano poprzez analityczną inwersję. Bezpośrednia inwersja została w dużej mierze



zarzucona we współczesnym planowaniu leczenia na rzecz numerycznych technik optymalizacji. Na potrzeby metod numerycznych ciało pacjenta zostaje wyrażone elementami objętościowymi (woksele), a płaszczyzny wiązki promieniowania jonizującego zdyskretyzowano na elementy powierzchni (biksele).

Odwrotne planowanie radioterapii jest matematycznie rozwiązywalnym problemem optymalizacji, wymaga wprowadzenia n celów $f_1 \dots f_n$, które są minimalizowane w odniesieniu do niektórych zmiennych x . Cele są agregowane do pojedynczej miary o wartościach skalarnych poprzez wprowadzenie nieujemnych wag $w_1 \dots w_n$, które zostały wybrane w celu odzwierciedlenia względnego znaczenia celów. Cele planowania, które muszą zostać w pełni spełnione, są wyrażone przez ograniczenia/limity. Wymaganiem jest, aby wektor x był zawarty w zbiorze $x: Ax \leq b$ zdefiniowanym przez macierz A i wektor b , który odpowiada wartościom parametrów, które mogą być fizycznie zrealizowane. Idea odwrotnego planowania jest wyrażona:

$$\begin{aligned} & \underset{x}{\text{minimize}} && \sum_{i=1}^n w_i f_i(x) && \text{(composite objective function)} \\ & \text{subject to} && c_j(x) \leq 0, \quad j=1, \dots, m, && \text{(planning constraints)} \\ & && Ax \leq b. && \text{(physical constraints)} \end{aligned}$$

Ryc. 4. Formuła odwrotnego planowania
Źródło: [1].

Minimalizacja jest brana pod uwagę bez utraty ogólności, ponieważ maksymalizacja jakiegoś celu f może być równoważnie minimalizacją $-f$.

Funkcje optymalizacji

W praktyce wybrane są funkcje celów i limitów planowania w celu odzwierciedlenia kryteriów oceny, które są używane do oceny akceptowalności planu. Funkcje mogą być oparte na dawce, równoważnej jednorodnej dawce (EUD), i DVH. Rozważana jest również optymalizacja biologiczna w odniesieniu do maksymalizacji TCP.

Optymalizacja w odniesieniu do funkcji określającej jednorodność dawki przy zdefiniowanym poziomie dawki referencyjnej przypisanej do targetów i do zera w pozostałych obszarach jest realizowana metodą najmniejszych kwadratów w odwrotnym planowaniu leczenia. Ta metoda optymalizacji może dawać rozwiązania akceptowalne klinicznie, ale jest to związane z kompromisem dawkowania w targetach przy utrzymaniu założenia zerowej dawki w obszarach poza obszarem terapeutycznym. Rozwiązaniem jest użycie funkcji dawki maksymalnej dla OAR (poziom dawki referencyjnej dla OAR jest zwiększony z wartości zero do progu dodatniego), która jest wystarczająco mała, aby uniknąć komplikacji/efektów ubocznych.

Efekt optymalizacji w następnym kroku może być wzmocniony przez sformułowanie problemu identyfikacji celów i kompromisów w planowaniu leczenia wyrażonym funkcjami DVH. Max DVH są przydatne dla OARs, które wykazują duży efekt objętościowy, takich jak płuca lub wątroba, gdzie jest dopuszczalne

dostarczanie wysokiej dawki do subobjętości narządu tak długo, jak ta subobjętość jest stosunkowo mała. Funkcje Min DVH mogą być przydatne, jeśli PTV pokrywa się z OAR ograniczającym dawkę/jednorodność dawki, gdzie akceptowalne jest w planie klinicznym kontrolowane niedodawkowanie subobjętości PTV.

Struktury wykazujące duży efekt objętościowy można również modelować za pomocą funkcji EUD, które mają lepsze właściwości numeryczne niż funkcje oparte na DVH. Parametr α dotyczy funkcji EUD wybranych w celu odzwierciedlenia architektury tkanki. Wartości ujemne są używane dla targetów, a małe wartości dodatnie mają zastosowanie dla OAR, w których uszkodzenie pojedynczej podjednostki funkcjonalnej powoduje utratę funkcji (narządy szeregowe, np. rdzeń kręgowy i przełyk). Większe wartości dodatnie używane są dla OAR, w których utrata funkcji następuje dopiero po uszkodzeniu znacznej części podjednostek funkcjonalnych (narządy równoległe, np. płuca i ślinianki przyuszne).

Funkcja dawki nakłada restrykcję na odchylenie między rozkładem dawki po objętości – d – a poziomem dawki referencyjnej d zgodnie z:

$$f(d) = \int_V \Theta(d(v) - \hat{d})^2 dv,$$

gdzie $d(v)$ wyraża dawkę w punkcie v w objętości V (źródło: [3]).

Naturalnym rozszerzeniem powyższego wyrażenia jest modulowanie wielkością dawki referencyjnej w funkcji położenia przestrzennego v lub wprowadzenie do całki zmiennej przestrzennej wagi. Zmienna dawka referencyjna (różne poziomy przypisanej dawki do obszarów targetu/targetów) pozwala na przestrzenne eskalowanie lub deskalowanie rozkładu dawki w zależności od obszarów guza lub wyznaczonych obszarów terapeutycznych identyfikowanych za pomocą obrazowania funkcjonalnego. Modulowanie poziomu dawki referencyjnej znajduje również zastosowanie w kształtowaniu obszarów gradientów dawek, w których poziom odniesienia zmniejsza się wraz z odlegością od targetów. W optymalizacji prawdopodobieństwo pokrycia CTV jest bezpośrednio moderowane przez przyjęcie przestrzennie zmiennych wagi w celu terapeutycznym (w kontraście do marginesów utworzonych w odniesieniu do prawdopodobieństwa pokrycia). Wagi specyficzne dla wokseli są również używane w kilku metodach subtelnego dostrajania dystrybucji dawki.

W przypadku funkcji DVH skuteczność optymalizacji jest determinowana liczbą zmiennych oraz wartościami minimalnych i maksymalnych kryteriów dla tej funkcji. Przybliżenie kryteriów DVH może być realizowane poprzez minimalizację sekwencji funkcji EUD zastosowanych dla różnicy między dawką aktualną a dawką referencyjną, która spełnia kryterium.

Metody optymalizacji planu leczenia

W praktyce znajdują zastosowanie dwie główne metody optymalizacji planowania i realizacji terapii przy użyciu wiązek fotonowych:



- fluencja energii na bixel jako zmienna sterowana bezpośrednio – optymalizacja mapy fluencji (FMO),
- fluencja energii uzyskana w zależności od parametrów fizycznych w optymalizacji – bezpośrednia optymalizacja parametrów maszyny (DMPO).

Optymalizacja mapy fluencji

Zaletą FMO jest to, że zależność między fluencją a dawką jest liniowa. Ta właściwość sprawia, że składowa liniowa wynikająca z FMO nie zmienia „wypukłości” rozkładu dawki dla targetów i wynikających limitów zidentyfikowanych na potrzeby planowania. Optymalizacja mapy fluencji jest mniej „kosztowna” obliczeniowo w stosunku do standardowej metody opartej na przyjęciu ograniczeń/limitów liniowych, ponieważ jedynym fizycznym ograniczeniem w FMO jest ograniczenie, które zapobiega obliczaniu negatywnej fluencji.

Planowanie oparte na procesie optymalizacji przez FMO wymaga konwersji obliczonej mapy fluencji do rozkładu dawki wynikającej z sekwencjonowania segmentów kształtowanych przez MLC (to przeniesienia mapy fluencji do poziomu realizacji przy użyciu zdefiniowanego w TPS modelu jednostki terapeutycznej). W procesie sekwencjonowania brane są pod uwagę i analizowane dwa parametry wynikowe – minimalizacja MU (uzyskiwana w wyniku rozwiązania wielomianu wykładniczego) i minimalizacja liczby segmentów.

Sekwencjonowanie MLC powoduje pogorszenie jakości rozkładu dawki, w szczególności w przypadku napromieniania targetów o złożonej geometrii. Ta degradacja jest częściowo spowodowana tym, że optymalny profil fluencji, zwłaszcza przy głębokich niejednorodnościach, jest trudny do dekompozycji w skończonej liczbie segmentów. „Postrzępieniu” mapy fluencji można przeciwdziałać przez włączenie stabilizującego ograniczenia na zmienność płaszczyzn fluencji w funkcji celu:

$$\begin{aligned} & \underset{x}{\text{minimize}} \quad \sum_{i=1}^n w_i f_i(x) && \text{(composite objective function)} \\ & \text{subject to} \quad c_j(x) \leq 0, \quad j = 1, \dots, m, && \text{(planning constraints)} \\ & && Ax \leq b. && \text{(physical constraints)} \end{aligned}$$

Ryc. 5. Formuła odwrotnego planowania skorygowana na zmienność płaszczyzn fluencji
Źródło: [1].

Istnieje kilka metod, które pozwalają na uzyskanie wygładzonych profili fluencji:

- metoda całkowitego ograniczenia zmienności – ogranicza liniową zmienność, generuje fragmentaryczne mapy stałej fluencji, które lepiej nadają się do sekwencjonowania MLC,
- metoda ograniczenia zróżnicowania fluencji, w przypadku której FMO zachowuje „wypukłość” dystrybucji,
- metoda górnej granicy dopuszczalnej fluencji,
- metody iteracyjne, gdzie optymalizacja fluencji kończy się po stosunkowo małej liczbie iteracji.

Bezpośrednia optymalizacja parametrów jednostki terapeutycznej

Metody bezpośredniej optymalizacji parametrów urządzenia terapeutycznego uwzględniają pozycje MLC, wagi segmentów jako zmienne optymalizacji (i być może także innych parametrów takie jak kąty gantry, stołu terapeutycznego i kolimatora). Fizyczne ograniczenia odzwierciedlają ograniczenia segmentów, takie jak: próbkowanie, łączność/integracja, minimalna szczelina MLC, minimalny obszar segmentu i minimalna waga segmentu. Zmienne, które determinują prędkość gantry i moc dawki są również uwzględniane podczas optymalizacji planów VMAT.

Rozwiązanie problemu DMPO jest znacznie trudniejsze niż jego odpowiednik w ramach FMO. Ta trudność pojawia się z powodu nieliniowego, jak i niewypukłego związku między położeniem MLC a fluencją. Bezpośrednia optymalizacja parametrów maszyny sprowadza się do optymalizacji bez wypukłości niezależnie od wypukłości jej odpowiednika FMO.

Istnieje wiele metod optymalizacji DMPO, w tym:

- Metody, które wprowadzają losowe zmiany do zmiennych i zachowują możliwe zmiany, które poprawiają wartość funkcji celu. Algorytm zachowuje również rozwiązania o gorszych wartościach funkcji celów z pewnym prawdopodobieństwem możliwości ucieczki z lokalnych minimów.
- Metody generowania kolumn, które naprzemiennie generują nowe segmenty, które maksymalizują poprawę wartości funkcji celu i optymalizują wagowanie generowanych segmentów.
- Metody gradientowe, które uwzględniają jednocześnie pozycje MLC i wagi segmentów jako zmienne. Używają wygenerowany przez FMO plik planu leczenia i sekwencjonowanie MLC jako punkt startowy, a następnie informacji z pochodnych pierwszego rzędu i przybliżenia pochodnych drugiego rzędu w celu ulepszenia rozwiązania.
- Algorytmy genetyczne, które próbują naśladować proces naturalny ewolucji poprzez utrzymywanie populacji rozwiązań, w których występują najsilniejsze/najlepsze rozwiązania losowo rekombinowane w celu ewolucji populacji.
- Metody heurystyczne, które opierają się na deterministycznych regułach dopuszczalności konfiguracji MLC lub podobnych regułach, które są wbudowane w przebieg realizacji algorytmu.

Bezpośrednia optymalizacja parametrów jednostki terapeutycznej w rozwiązaniu zmniejsza liczbę segmentów i redukuje MU, a jednocześnie zapewnia dystrybucję dawki o porównywalnej lub lepszej jakości do tych generowanych przez FMO oraz sekwencjonowanie MLC.

Optymalizacja wielokryterialna

Znalezienie wartości wag w stosunku do parametrów optymalizacyjnych dla targetów i limitów poza tymi targetami, które



kondensują wszystkie wymagania kliniczne w jednej liczbie, nie jest procesem trywialnym. To co na pewno komplikuje rozwiązanie tego zagadnienia, to fakt, że wagi nie mają bezpośredniej interpretacji klinicznej, a ponadto przy ich doborze nie jest wiadomo, jak realistyczne jest osiągnięcie celów tej optymalizacji. Nie jest również jednoznaczne, w jaki sposób cele są skorelowane, co jeszcze bardziej utrudnia ocenę, jak zmiana wag może przełożyć się na żądaną modyfikację dystrybucji dawki. W ostateczności trudna jest ocena, czy uzyskany plan leczenia jest tym najbardziej optymalnym ze zbioru możliwych planów do uzyskania w procesie planowania leczenia. Kolejna trudność jest związana z tym, że zoptymalizowany plan często jest bardzo wrażliwy na dobór wag i protokoły optymalizacyjne specyficzne dla leczonego obszaru anatomicznego mogą okazać się przydatne w sposób ograniczony. Jedną z metod łagodzącą tą wrażliwość na dobór wag jest łagodzenie kryteriów planowania, które są łatwiejsze do osiągnięcia. Takie rozluźnienie stwarza jednak ryzyko, że wymagania stają się zbyt słabe, a zatem zoptymalizowany plan leczenia traci ten poziom zoptymalizowania, który został uzyskany przy początkowo sformułowanych ostrych kryteriach.

Wagowanie kryteriów optymalizacyjnych w planowaniu leczenia przyczynia się do tego, że staje się to często czasochłonnym procesem, który obejmuje znaczną ilość „ręcznie” dostrajanych parametrów.

Sformułowanie wielokryterialności

Planowanie leczenia w oparciu o proces wielokryterialnej optymalizacji jest procesem, gdzie cele są składnikami funkcji o wartościach wektorowych, a tym samym sprecyzowane czynniki wagowe mogą być pominięte. Wielokryterialny odpowiednik wyrażenia z Ryc. 5 jest wyrażony:

$$\begin{aligned} & \underset{x}{\text{minimize}} \quad [f_1(x) \dots f_n(x)]^T \\ & \text{subject to} \quad c_j(x) \leq 0, \quad j = 1, \dots, m, \\ & \quad \quad \quad Ax \leq b. \end{aligned}$$

Ryc. 6. Wektorowa funkcji celu
Źródło: [1].

Notacja f jest używana do wyznaczenia wektora funkcji celu i zestawów możliwych do uzyskania wartości oznaczonych przez X . Interesująca sytuacja ma miejsce, gdy wykonalny zbiór jest niepusty i nie istnieje żadne wykonalne rozwiązanie, przy którym każdy cel f_i , $i = 1; \dots; n$, osiąga swoją minimalną wartość przy jednoczesnym istnieniu X . Ta sytuacja stwarza problem decyzyjny, ponieważ, aby minimalizator stał się zadaniem czysto matematycznym, należy wziąć pod uwagę profesjonalne doświadczenie „decydenta”. W praktyce decydent jest jedyną osobą, która odpowiada za zatwierdzenie planu klinicznego.

Metody optymalizacji wielokryterialnej można sklasyfikować według udziału decydentów w procesie optymalizacyjnym:

- Metody *a priori*, w których decydent artykułuje swoje preferencje/cele przed optymalizacją.

- Metody *a posteriori*, w których obiektywne przybliżenia wszystkich optymalnych rozwiązań Pareto są najpierw obliczane, a następnie najlepsza dostępna alternatywa jest wybierana przez decydenta.
- Metody bez preferencji, które nie wymagają decydenta.
- Metody interaktywne, w których decydent stopniowo artykułuje swoje preferencje podczas procesu rozwiązywania optymalizacji.

Optymalność Pareto

Planowanie radioterapii wiąże się z nieodłącznymi kompromisami: podstawowym celem leczenia nowotworów wystarczająco wysoką, jednolitą lub modulowaną zgodnie z przypisaniem dawki, co pozostaje w sprzeczności z zerową dawką w obszarze/oszczędzaniem normalnej tkanki.

Zrozumienie tych kompromisów w pojęciu optymalizacji osiąga się, obliczając dla każdego pacjenta bazę danych optymalnych planów Pareto. Plan leczenia jest optymalny w sensie Pareto, jeśli jest wykonalny i nie ma innego wykonalnego planu, który byłby lepszy w co najmniej jednym wymiernym kryterium. Zbiór wszystkich takich planów, które spełniają to kryterium nie dominacji, stanowią optymalną powierzchnię Pareto, a rozwiązania są Pareto optymalnymi. Bardziej formalna definicja mówi, że wykonalne rozwiązanie x^* jest Pareto optymalne, jeśli nie ma wykonalnego x takiego, że:

$$\begin{aligned} & f_i(x) \leq f_i(x^*) \text{ dla wszystkich } i = 1; \dots; n \text{ i } f_j(x) < f_j(x^*) \\ & \text{dla niektórych } j. \end{aligned}$$

Algorytm obliczania punktów dobrze rozłożonych na (wypukłej) powierzchni optymalnej Pareto w wielokryterialnym procesie planowania leczenia jest stosowany w przypadku odwrotnego planowania radioterapii z modulacją intensywności. Na przykład w przypadku prostaty i podstawy czaszki te punkty są prezentowane w trzech i czterech wymiarach, badając kompromisy między pokryciem guza a oszczędzeniem narządów krytycznych. Planowanie wielokryterialne pozwala na automatyczne obliczanie pliku zbiorów planów optymalnych Pareto w pierwszej fazie, a następnie interaktywnie, badanie przestrzeni rozwiązań i decydowanie o klinicznie najlepszym planie leczenia w drugiej fazie. Pozwala to na zbudowanie ścieżki automatycznej generacji planów, w wyniku której na końcu procesu pojawia się plan potencjalnie najbardziej optymalny.

Optymalizację wielokryterialną oznaczono w następujący sposób:

$$v\text{-min}\{f(x) | x \in X\},$$

gdzie $v\text{-min}$ odnosi się do optymalizacji o wartościach wektorowych, a X jest zbiorem prawdopodobnych wektorów. Rozwiązanie prawdopodobne $x \in X$ jest optymalne w sensie Pareto, jeśli można osiągnąć poprawę tylko jednego kryterium, degradując inne kryteria. Oznacza to, że optymalne rozwiązania Pareto to kompromisy, których nie da się poprawić.

W tak przyjętej filozofii optymalizacji planów leczenia możliwym jest uzyskanie wyniku, w którym dwa plany na powierzchni Pareto charakteryzują się małą, klinicznie nieistotną różnicą w jednym kryterium i istotną różnicą w innym. W takich przypadkach tylko plan, który jest jednoznacznie klinicznie lepszy, powinien zostać włączony do zbioru danych. Aby to osiągnąć podczas procesu przybliżania powierzchni Pareto, proponowane jest wprowadzenie limitów, które ograniczają względną jakość między planami – granice kompromisu.

W planowaniu leczenia model optymalizacji jest opisywany za pomocą funkcji rozkładu dawki $d(x)$ wyrażonej wielkościami wektorowymi o nieujemnych natężeniach wiązki $x \geq 0$. Dodatkowe ograniczenia, które nie są związane z funkcjami celu, są dane przez wypukłe funkcje $g(x)$. Stąd zależność $v\text{-min}\{f(x) | x \in X\}$, można przeformułować w następujący sposób:

$$v\text{-min}\{f(x) | f(x) \leq b, g(x) \leq b', x \geq 0\},$$

gdzie b to górne granice funkcji kryterialnych.

Jako kryterium optymalizacyjne znajdują zastosowanie wypukłe funkcje dawki. Wypukłość pozwala na efektywne zastosowanie deterministycznej metody optymalizacji do rozważanych problemów oraz gwarantuje się, że techniki minimalizacji wypukłości są optymalne lub prawie optymalne. W modelach wypukłych wektory kryterialne planów Pareto-optymalnych tworzą spójnie połączony zestaw będący częścią powierzchni wypukłego korpusu. Ten zbiór, $\{f(x) | x \text{ jest optymalny w Pareto}\}$, nazywany jest powierzchnią Pareto. Powierzchnia Pareto jest reprezentowana przez nieskończony zbiór planów optymalnych z punktu widzenia założenia optymalności Pareto (Ryc. 7, 8).

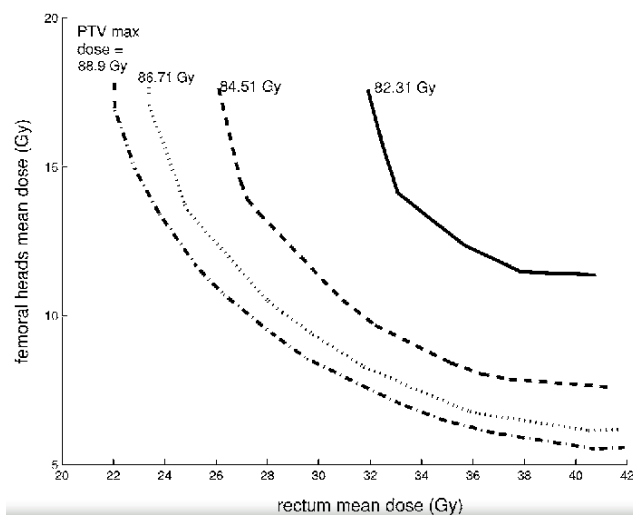
Adaptacyjna warstwowa metoda aproksymacyjna oparta na optymalizacji wielokryterialnej dla przypadku planowania leczenia SABR przerzutów do kręgow kręgosłupa

Optymalizacja Pareto umożliwia intuicyjne badanie różnych opcji planu leczenia, które pozwala dokonać świadomego wyboru optymalnego zrównoważenia konkurencyjnych kompromisów, uzyskując również optymalizację czasu procesu planowania. Przydatność takiego podejścia procesowego zaczyna być najbardziej zauważalne w przypadkach targetów o skomplikowanej geometrii oraz wzajemnej relacji przestrzennej między nimi a QARs. Powstaje pytanie: czy takie podejście procesowe i automatyzacja procesu planowania jest osiągalna w przypadku wszelkiego rodzaju targetów i ich geometrycznej relacji w stosunku do OARs?

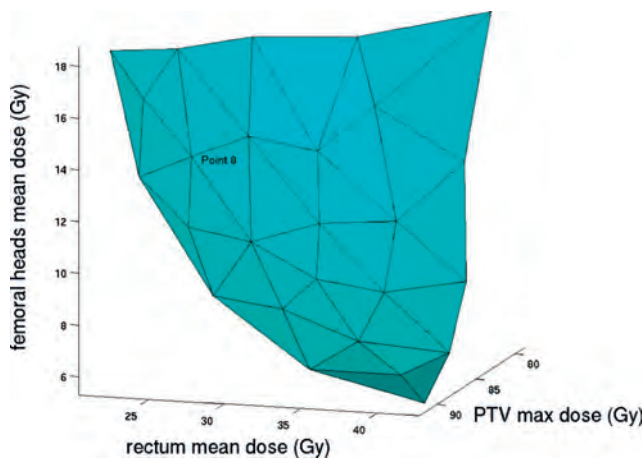
Analizę przeprowadzono na dwóch przypadkach targetu o kształcie poligoncznym/torusa, otaczającego OAR – targetem był kręgosłupa, a OAR – rdzeń kręgowy. W ramach procesu przeprowadzono analizę najlepszego możliwego podejścia do planowania leczenia radioterapią w przypadku wielopoligonalnych PTV z ograniczeniem dawek dla OAR metodą opartą o optymalizację wielokryterialną w *constrained mode* i *Pareto mode* i podejmowanie decyzji w oparciu o adaptacyjną warstwową aproksymację (DMAS – *Decision Making Adaptive Sandwiching Approximation Method*). Kryteria to odchylenie standardowe od pożądanej wartości dawki przypisanej do targetu i ograniczenia dawki do narządu ryzyka. Złożoność jednego z przypadków była wyescalowana faktem, że dawka przypisana do targetu była trzypoziomowa.

Stosując model DMAS, wykonano plany leczenia radioterapeutycznego dla dwóch pacjentów z przerzutami do kręgow w technice SABR (*Stereotactic Ablative Radiotherapy*):

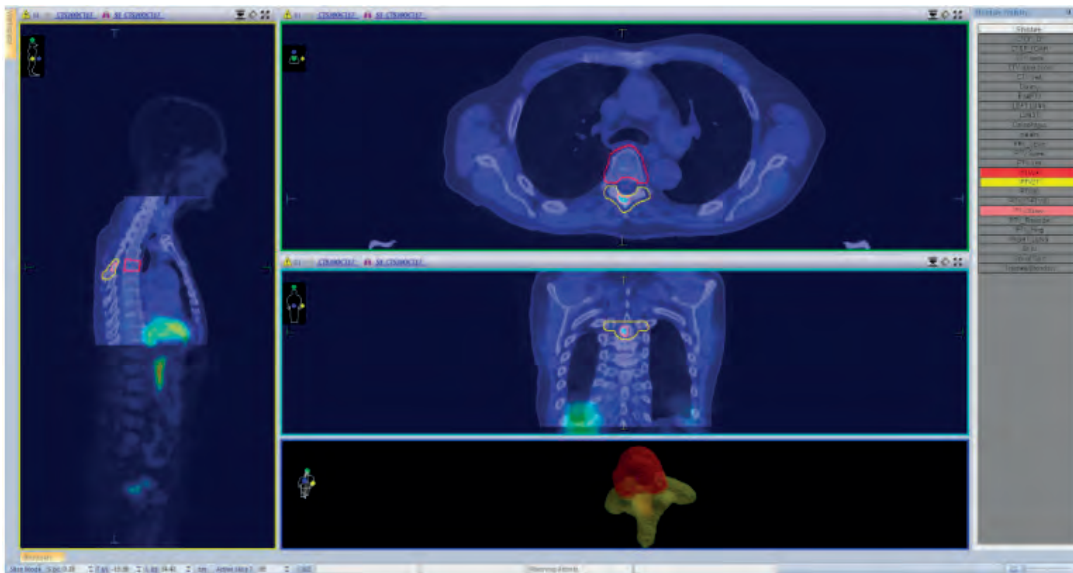
- pacjent 1 – przypisana jednopoziomowa dawka 27Gy/3#
- pacjent 2 – przypisane trzy poziomy dawek [SABR z SIB (*Simultaneous Integrated Boost*)] – 24Gy/3#, 27Gy/3# do trzonu



Ryc. 7. Przykładowe powierzchnie Pareto – linia ciągła przedstawia najwyższy poziom jednorodności dawki guza, stąd wartości średniej dawki dla odbytnicy i średniej dawki dla głowy kości udowej są stosunkowo wysokie ze względu na trudność osiągnięcia wysokiej jednorodności dawki guza
Źródło: [4].



Ryc. 8. Przykładowe powierzchnie Pareto 3D dla planu leczenia prostaty. Wierzchołki trójkątnych faset stanowią obliczone optymalne punkty Pareto. Punkt 8 oznaczony wierzchołkiem jest wybierany jako dobry plan kompromisowy
Źródło: [4].



Ryc. 9. Pacjent 2 – zaznaczone obszary terapeutyczne (czerwony 24Gy/3#, żółty – 27Gy/3#, obszar wychwytu PET-TK – 30Gy/3#)
Źródło: Opracowanie własne.

kręgosłupa, 30Gy/3# do obszaru wychwytu radioaktywnego zidentyfikowanego podczas badania PET-TK (Ryc. 9).

Technika SABR została wybrana do leczenia przerzutów do kręgosłupa po radykalnym napromienianiu gruczołu krokowego i węzłów miednicy. Celem planowania było zapewnienie rozdzielczości przestrzennej wysokich dawek (w przypadku pacjenta 2 – trzy poziomy przepisanej dawki), z uzyskaniem wysokich gradientów między poziomami dawek i na granicach między leczonym obszarem a OARs i otaczającą tkanką, przy jednoczesnym spełnieniu ograniczeń dawki dla rdzenia kręgowego. W przypadku pacjenta 2 kręgosłup T10 był leczony w kontekście poprzedniego leczenia węzłów miednicy poddanych radykalnej RT.

W obu przypadkach badanie cholicy PET-TK wykazało zajęcie tylnej części kręgosłupa odpowiednio na poziomach D5 (pacjent 1) i T10 (pacjent 2). Wytyczne dotyczące targetów, rozkładów dawek dla targetów, określenia OARs i ich tolerancji zostały wzięte z raportu UK SABR Consortium (V6.11).

Planowanie leczenia i optymalizację dawek wykonano przy użyciu systemu planowania leczenia Monaco wersji V5.0 i V5.11. Symulacyjne skany TK i PET-TK poddano fuzji za pomocą rejestracji ROI. Funkcję SUV (segmentacja PET) w Monaco zastosowano w celu zwiększenia widoczności i poprawy oceny „gorącego” obszaru w obrębie kręgu. Opracowano plany leczenia w oparciu o optymalizację wielokryterialną w *constrains mode* i *Pareto mode* (w drugiej fazie). Dla pacjenta 2, aby uzyskać odpowiedni trójpoziomowy rozkład dawek do leczenia zmiany przerzutowej do kręgosłupa metodą SABR, obszary CTV1 (trzon kręgu) i CTV2 (kręgi tylne) zostały rozszerzone odpowiednio do PTV1 i PTV2 z jednolitym marginesem 2 mm. Jednocześnie obszar eskalowania dawki do 30Gy (SIB) zastosowano do CTV3 (objętość wysokiego wychwytu w obrębie kręgu), który utworzył PTV3 z marginesem 0 mm (Ryc. 9). Aby ograniczyć bliskość

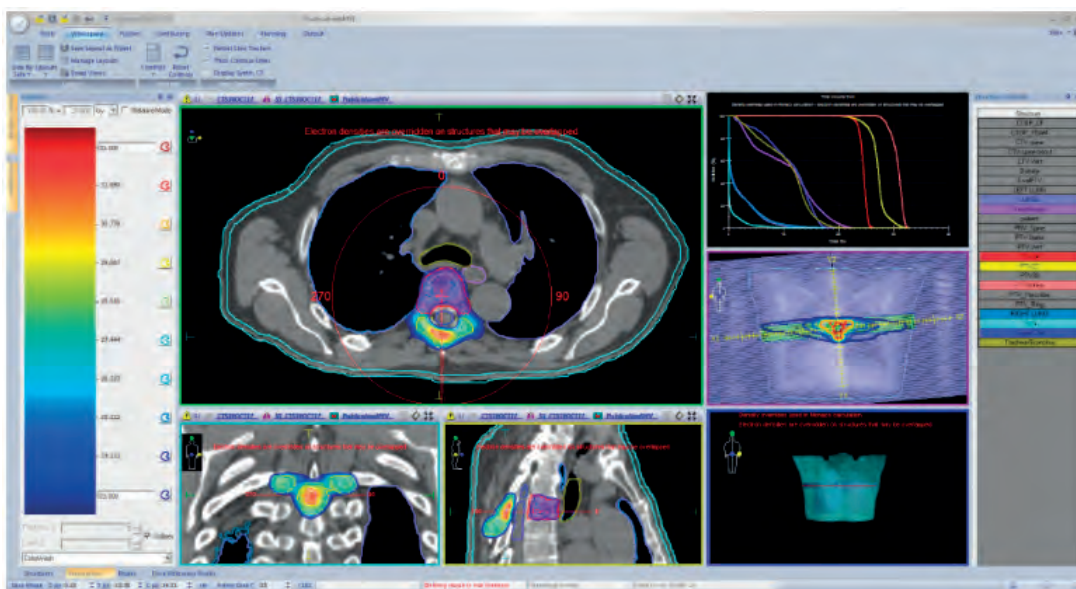
rdzenia kręgowego, opracowano PTV_Prescribe i PRV_Cord zgodnie z wytycznymi SABR Consortium. Plany wykonano dla techniki VMAT, energii wiązek fotonowych 6 MV dla aparatu terapeutycznego Versa HD™. W normalizacji planu leczenia przyjęto przypisanie dawki referencyjnej do mediany. Struktury krytyczne oraz ograniczenia dawki przedstawiono w tabeli 1. W przypadku pacjenta 2 maksymalne dawki PRV dla rdzenia kręgowego i rdzenia kręgowego (margines 2 mm) wyniosły odpowiednio 17,81 Gy i 21,9 Gy dla 0,1 cm³, co spełniało tolerancje określone SABR Consortium. Natomiast tolerancje zaproponowane w SABR Consortium Guideline ver 6.11 dla wskaźników PDS (*Prescription Dose Spillage*) i MGI (*Modified Gradient Index*) nie mogły znaleźć zastosowania w przypadku pacjenta 2 z następujących powodów:

1. PTV30Gy zawiera się w PTV27Gy i niemożliwe jest wykonanie ostrych gradientów w celu zmniejszenia objętości izodozy V100% wokół PTV30Gy dla nakładających się regionów i dwóch poziomów przepisanych dawek.

Tabela 1. Organy ryzyka, ograniczenia dawek i średnie dawki dla targetów (pacjent 2)

Critical structure	Criteria	Achieved dose constraint (Gy)
Spinal cord		17.38 (0.1 cc)
Spinal cord PRV	Optimal <18.0 Gy/0.1 cc ¹ Mandatory <21.9 Gy/0.1 cc ¹	21.91 (0.1 cc)
Esophagus	Mandatory <25.2 Gy/0.5 cc ¹	10.68 (D _{mean})
Lungs	V20 <10%	4.125
Target	Prescribed dose (Gy)	Mean dose (DVH) (Gy)
PTV1	24	24.51
PTV2	27	27.19
PTV3	30	30.74
Homogeneity index (HI)	1.13	

Źródło: Opracowanie własne.



Ryc. 10. Rozkład dawek dla pacjenta 2
Źródło: Opracowanie własne.

- PDS (PTV24Gy) jest determinowany izodozą 24 Gy otaczającą PTV24Gy i objętością obszaru o wysokiej dawce, który sąsiaduje z PTV27Gy i PTV30Gy.
- PTV30Gy zawiera się w PTV27Gy i izodoza V50% może być niereprezentatywna dla oceny jakości planu z punktu widzenia tego parametru. Wynika to z wyższej dawki lokalnie dostarczanej do tego regionu. Mimo to V50% nadal spełniało zalecenia ICRU, czyli jej odległość była mniejsza niż 2 cm od PTV.

W przypadku tego samego pacjenta izodozy otaczające obszary wyznaczonych targetów wynosiły odpowiednio 87% dla 24 Gy, 78% dla 27 Gy i 72% dla 30 Gy (Ryc. 10). Plan obejmował cztery pełne łuki VMAT.

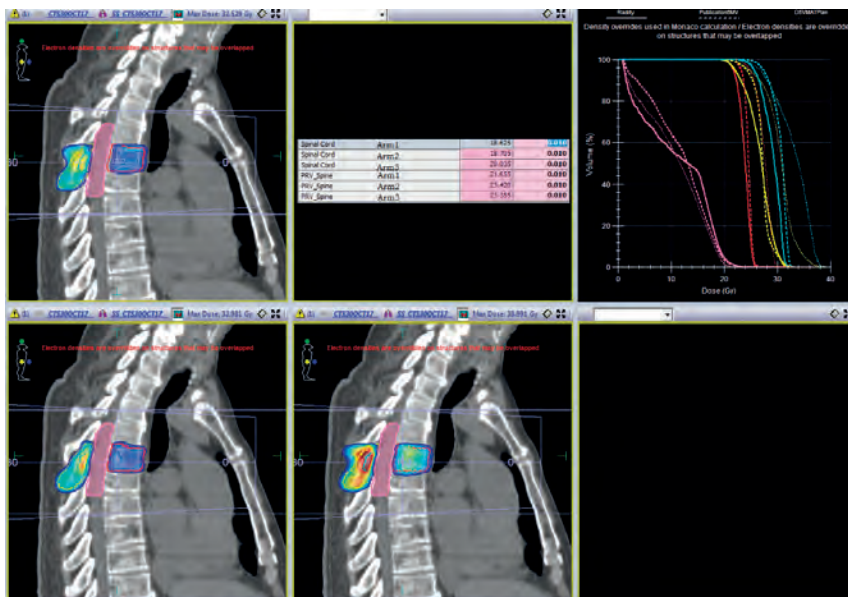
Dozymetrię wolumetryczną PSQA wykonano za pomocą systemu Octavius 4D (PTW). Oszacowane współczynniki przechodzenia wokseli wynosiły 87,8% dla 1 mm / 3%; 95,8% dla 2 mm / 2%; i 97,6% dla 2 mm / 3%. Pomiary dozymetrii absolutnej wykazały < 3% różnicy w stosunku do obliczonych wartości (dla pięciu komórek jonizacyjnych), przy maksymalnym gradiencie dawki różnica wynosiła 2,8%.

Szczegóły podejścia MCO przedstawiono w tabeli 2 – ograniczając to podejście MCO w SPL do dostępnych zestawów Pareto, możliwe było wprowadzenie metody DMAS (tabela 1 – Arm 2) w celu ustalenia struktury decyzyjnej w procesie optymalizacji dla struktur polygonalnych otaczających OAR. Szczegóły dotyczące etapów nakładania warstw optymalizacyjnych

Tabela 2. Przyjęte metody optymalizacji wielokryterialnej

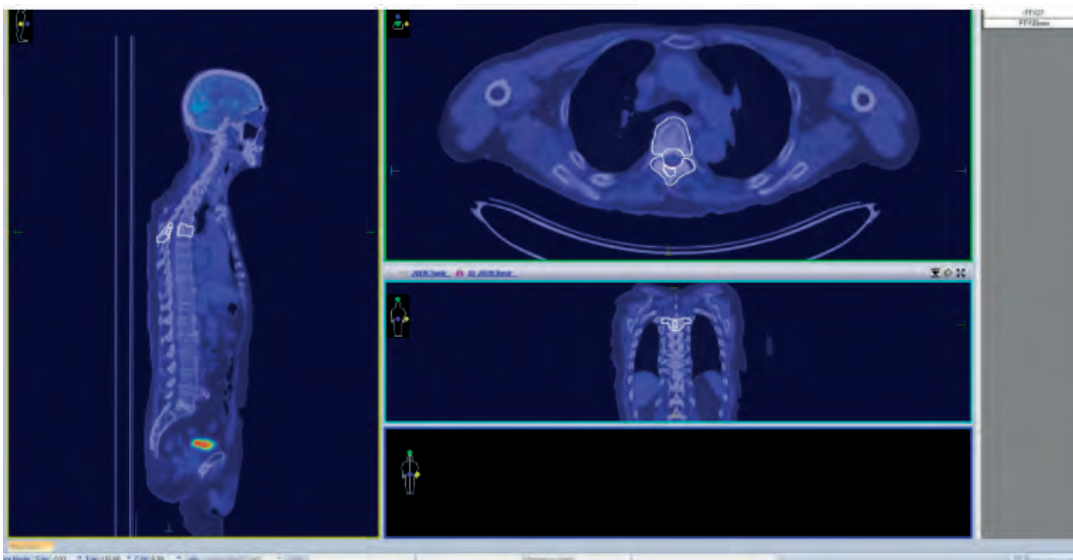
Table 1		Arm 1	Arm2	Arm3	* Single dose level(SDL)= 27Gy/3#; ** SIB 3 Levels of Dose (SIB3 LD) = 24Gy/3# was prescribed to the vertebral body; 27Gy/3# to the posterior vertebra; and 30Gy/ 3# to volume of high uptake P=Pareto Mode: C-Constraint Mode
Monaco Optimisation Console	*SDL/**SIB3LD	Phase1-C-MCO(ON)	Phase1-C-MCO(ON)	Phase1-C-MCO(ON)	
		Phase2-C-MCO (ON)	Phase2-P-MCO(OFF)	Phase2-P-MCO(OFF)	
Modulation degree	SDL (n=10)	3.27	4.3	3.28	
	SIB3LD (n=10)	3.73	4.92	4.6	
Target loss after sequencing	SDL (n=10)	-0.24%	11.82%	0.51%	
	SIB3LD (n=10)	5.89%	5.96%	8.30%	
Dose uncertainty	SDL (n=10)	7.64%	10.53%	11.70%	
	SIB3LD (n=10)	12%	12%	12%	
Mu efficiency	SDL (n=10)	81%	80%	82%	
	SIB3LD (n=10)	76%	74%	86%	
Optimisation time (secs)	SDL (n=10)	1670	1331	904	
	SIB3LD (n=10)	1106	1561	1219	

Źródło: Opracowanie własne.



Ryc. 11. Uzyskane rozkłady dawek przy różnych podejściach optymalizacyjnych i wersjach Monaco SPL (Arm 1 – Monaco 5.11, Arm 2 – Monaco 5.0, Arm 3 – Monaco 5.11)

Źródło: Opracowanie własne.



Ryc. 12. Badanie PET-TK wykonane trzy lata po leczeniu

Źródło: Opracowanie własne.

zastosowanych w planowaniu, które określają własności wokseli, przedstawiono w tabeli 1.

Porównano wyniki optymalizacji wielokryterialnej opartej na wiedzy DMAS (Arm 2) w stosunku do podejścia subiektywnego doświadczonych planisty (Arm 1 i 3). Podejście MCO oparte na DMAS okazało się zapewniać optymalne pokrycie PTV przypisaną dawką i spełnienie ograniczeń dla OARs dotyczące leczenia kręgow kręgosłupa. Rezultaty są co najmniej tak dobre jak te osiągnięte przez doświadczonych planistów i szybsze do

osiągnięcia. Jednocześnie dalej wydaje się słusznym, aby weryfikacja podejścia procesowego w takich przypadkach klinicznych była przeprowadzana w ramach podobnej analizy, zanim ustali się ostateczny tok postępowania w planowaniu leczenia. Obecnie trwają dalsze prace w celu zbadania rozwiązań optymalizujących i poprawy stopnia modulacji w celu zmniejszenia niepewności i zwiększenia wydajności dostarczania MU.

Po trzech latach od leczenia pacjent 2 nie wykazywał nawrotu choroby (Ryc. 12). *B*



Piśmiennictwo

1. M. Hunt et al.: *IJROBP*, 54(3), 2002, 953-962.
2. Q. Xin: *Diesel Engine System Design*, 22nd European Symposium on Computer Added Process Engineering, 2013.
3. R. Bokranz: *Multicriteria optimization for managing tradeoffs in radiation therapy treatment planning Doctoral Thesis*, Stockholm, Sweden 2013.
4. D.L Craft et al.: *Approximating convex pareto surfaces in multiobjective radiotherapy planning*, *Med Phys.*, 33(9), 2006, 3399-3407.

Bibliografia

1. Stereotactic Ablative Body Radiotherapy (SABR): A Resource, SABR UK Consortium 2019.
2. T.R. Bortfeld et al.: *Basic Concepts in Multicriteria Optimisation and their Application in Radiation Therapy*, 210 AAPM Annual Meeting.
3. D. Oborska-Kumaszynska: *A decision making adaptive sandwiching approximation method (DMAS) based MCO approach for SABR spinal vertebrae "doughnut" cases*, Stereotactic Ablative Radiotherapy IPEM Conferences, 2021.
4. J.I. Serna et al.: *Trade-off bounds for the Pareto surface approximation in multi-criteria IMRTplanning*, *Phys. Med. Biol.*, 54, 2009, 6299-6311.
5. P.A. Wheeler et al.: *Utilisation of Pareto navigation techniques to calibrate a fully automated radiotherapy treatment planning solution*, *Physics and Imaging in Radiation Oncology*, 10, 2019, 41-48.
6. A. Jaganathan, V. Khoo, S. Fazlic, D. Oborska-Kumaszynska, H. Weatherburn: *Planning of SABR spinal vertebrae "doughnut" radiotherapy treatment incorporating an SIB for an Elekta VERSA-HD Linear Accelerator*, SABR 2019 UK Consortium.
7. F. De Felice et al.: *The role of radiation therapy in bone metastases management*, *Oncotarget*, 8(15), 2017, 25691-25699.
8. H. Chung, B. Lee, E. Park, J. Lu, P. Xia: *Can all centers plan intensity modulated radiotherapy (IMRT) effectively? An external audit of dosimetric comparisons between three-dimensional conformal radiotherapy and IMRT for adjuvant chemoradiation for gastric cancer*, *Int. J. Radiat. Oncol., Biol., Phys.*, 71(4), 2008, 1167-1174.
9. J. Bohsung, S. Gillis, R. Arrans, A. Bakai, C. de Wagter, Tommy Knöös, B. Mijnheer, M. Paiusco, B. Perrin, H. Welleweerd, P. Williams: *IMRT treatment planning—a comparative inter-system and inter-centre planning exercise of the ESTRO QUASIMODO group*, *Radiother. Oncol.*, 76(3), 2005, 354-361.
10. The Royal College of Radiologists, Institute of physics and Engineering in Medicine, Society and College of Radiographers: *On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy*, London, UK: The Royal College of Radiologists, 2008.
11. A. Jaganathan, V. Khoo, S. Fazlic, D. Oborska-Kumaszynska, H. Weatherburn: *A decision making adaptive sandwiching approximation method based MCO approach for SABR spinal vertebrae "doughnut" cases - Monaco Pathway*, IPEM's Radiotherapy Special Interest Group-Stereotactic Ablative Radiotherapy 2020.
12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6645671/> (01.06.2021).
13. <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/6805979/> (01.06.2021).
14. ICRU Report 91, *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, 14(2), 2014, 1-160.