

Prostat Kanserinin Hacimsel Modülasyonlu Ark Tedavisi İle Radyoterapisinde Bilgi Tabanlı Planlama Yöntemlerinin Kullanıldığı Klinik Çalışmaların Değerlendirilmesi

EVALUATION OF CLINICAL STUDIES USING KNOWLEDGE BASED PLANNING METHODS IN THE RADIOTHERAPY OF PROSTATE CANCER WITH VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY

Şeyda KINAY^{1,2}, Dođukan AKÇAY¹, Cenk UMay¹, Barbaros AYDIN¹, Dilara GÜLŞAN¹, Kadir AKGÜNGÖR^{2,3}, Ayşe Nur DEMİRAL^{1,2}

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi AD, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Medikal Fizik AD, İzmir, Türkiye

³Dokuz Eylül Üniversitesi Fen Fakültesi Fizik Bölümü, İZMİR

ÖZ

Bilgi Tabanlı Planlama ("Knowledge Based Planning"-KBP), klinik olarak kabul edilebilir Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi ("Intensity Modulated Radiotherapy"-IMRT) ve Hacimsel Modülasyonlu Ark Tedavisi ("Volumetric Modulated Arc Therapy"-VMAT) planlarını minimum iş akışıyla optimize etmek için bilgi tabanlı modeller ("Knowledge Based Model"-KBM) kullanarak plan kalitesini standart hale getirmeyi amaçlar. KBP, Risk Altındaki Organlar ("Organ at Risk"-OAR) için ulaşılabilir Doz-Volüm Histogramı (DVH)'nı tahmin eder ve her bir yeni hasta için ideal optimizasyon hedefleri sağlar. KBP modeli, plan kalitesini iyileştirir, plan tutarlılığını koruyarak planlayıcılar arası değişkenliği azaltır ve simülasyondan tedavi başlangıcına dek geçen süreyi kısaltır.

Bu derlemede prostat kanserinin VMAT tekniği ile tedavisinde KBP tabanlı yöntemlerin kullanıldığı klinik çalışmaların sonuçları incelendi. "Knowledge-based treatment planning", "prostate cancer", "VMAT" anahtar kelimeleri kullanılarak "PubMed" tarama motorunda "Clinical Trial" kategorisindeki İngilizce olarak yayınlanmış makalelerin taranması sonucu ulaşılan beş adet çalışma derleme kapsamına alındı.

Bu klinik çalışmaların tümünde temelde KBP modelinin dozimetrik ve mekanik performansını değerlendirmek ve optimize etmek istenmiştir. Bu nedenle her bir kliniğin deneyimine göre hazırlanan manuel planlar, KBP ile oluşturulan otomatik planlar ile karşılaştırılmıştır. Prostat kanserinin VMAT planlamasında KBP kullanımı, doğrulama çalışmalarında, güçlü bir şekilde performans göstermiştir. KBP yöntemleri, plan kalitesi açısından genellikle uzman seviyesindeki planlayıcılara eşdeğerdir ancak ön sonuçlar, önemli ölçüde daha gelişmiş olduklarını göstermektedir.

Şeyda KINAY

Dokuz Eylül Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-posta: seyda.kinay@gmail.com

[orcid.org/ 0000-0002-7639-6342](https://orcid.org/0000-0002-7639-6342)

Hedef volüm ile örtüşen OAR volümlerinin dikkate alındığı KBP modellerinin örtüşme volüm histogramı ("overlap volume histogram"-OVH) rehberliğinde daha hassas ve doğru doz tahminleri yapabileceği düşünülmektedir. KBP yöntemlerinin uygulaması sırasında dozimetrik ve mekanik performansın yanı sıra hastaya özgü kalite güvenilirliğini ("Quality Assurance" -QA) doğrulamak da çok önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Bilgi Tabanlı Planlama, Hacimsel Modülasyonlu Ark Tedavisi, prostat kanseri

ABSTRACT

Knowledge-Based Planning (KBP) aims standardizing plan quality using models (Knowledge-Based Model (KBM)) to optimize clinically acceptable Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) and Volumetric Modulated Arc Therapy (VMAT) plans with minimum workflow. KBP predicts the achievable Dose-Volume Histogram (DVH) for Organ at Risk (OAR) and provides ideal optimization targets for each new patient. The KBP model improves plan quality, maintains plan consistency through reducing inter-planner variability, and shortens the time from simulation to treatment initiation.

In this review, we assessed the results of clinical trials using the KBP-based methods in the treatment of prostate cancer with the VMAT technique. Five studies, which were reached using the keywords "knowledge-based treatment planning", "prostate cancer", and "VMAT" and published in English in the category of "Clinical Trial" in the "PubMed" search engine, were included in the review.

All of these clinical trials aimed to evaluate the dosimetric and mechanical performance of the KBP model and to optimize it. For this reason, manual plans prepared according to the experience of each clinic were compared with automatic plans created by KBP. The use of KBP in VMAT planning of prostate cancer has shown strong performance in validation studies. KBP methods are generally equivalent to expert-level planners in terms of plan quality, however preliminary results show that they are significantly more advanced. It is considered that KBP models which take into account OAR volumes overlapping with target volume are able to make more sensitive and accurate dose estimations under the guidance of the Overlap Volume Histogram (OVH). It is very important to verify patient-specific Quality Assurance (QA) as well as dosimetric and mechanical performance in KBP methods.

Keywords: Knowledge Based Planning, Volumetric Modulated Arc Therapy, prostate cancer

Radyoterapi (RT)'de uygulanan Yoğunluk Ayarlı Radyoterapi (IMRT) ve Hacimsel Modülasyonlu Ark Tedavisi (VMAT) tekniklerinde, Planlanan Hedef Volüm (PTV) kapsanmasını iyileştirmek ve Risk Altındaki Organları (OAR) korumak için tedavi planlama sistemlerinde (TPS) ters planlama yöntemi kullanılır (1). Ancak ters planlamanın bazı dezavantajları vardır. Bunlardan birincisi optimizasyon sürecinin zaman alıcı olmasıdır; bunun nedeni planlayıcının PTV ve OAR' lar için istenen doz-volüm kriterlerini tekrarlanan deneme yanılma

yoluyla bulmasıdır. İkincisi ise her hastada, optimizasyon sırasında ulaşılabilir Doz-Volüm Histogramı (DVH)'nin nasıl olacağını önceden bilinmemesidir. Bu nedenle, ters planlama kullanılarak oluşturulan planların kalitesi, planlayıcının (veya kurumun) planlama için ayrılan zaman, deneyim ve becerisine bağlıdır.

Ters planlama sırasında planlayıcılar arası öznellik ve önyargı kurumlar içinde ve kurumlar arasında optimalin altında tedavi planlarına ve tedavi planı kalitesi farklılıklarına yol açabilmektedir (2,5).

IMRT/VMAT yaklaşımı kullanarak optimal bir tedavi planı oluşturmak, birden fazla yineleme gerektirir ve büyük ölçüde planlayıcının becerisine bağlıdır. Bu durum potansiyel olarak planlayıcılar arası değişkenlik olarak bilinen tutarsız plan kalitesiyle sonuçlanır (3,6). Planlayıcı öznelliğini azaltan planlama stratejileri, tedavi planlarının kalitesini ve tutarlılığını doğrudan iyileştirecektir (7,8). Bilgi Tabanlı Planlama (KBP) modeli, plan kalitesini iyileştirir, plan tutarlılığını koruyarak planlayıcılar arası değişkenliği azaltır ve simülasyondan tedavi başlangıcına dek geçen süreyi kısaltır (9) .

Bir başka deyişle KBP kavramı, klinik olarak kabul edilebilir IMRT/VMAT planlarını minimum iş akışıyla optimize etmek için KBM'ler kullanarak plan kalitesini standart hale getirmeyi içerir. KBP, OAR'ler için ulaşılabilir DVH'yi tahmin eder ve her bir yeni hasta için ideal optimizasyon hedefleri sağlar.

Geleneksel KBP yöntemleri, atlas tabanlı, istatistiksel modelleme ve makine öğrenimi (ML) yöntemlerini içerir. Geleneksel KBP yöntemleri, yeni tedavi parametrelerini tahmin etmek için önceden oluşturulmuş yüksek kaliteli klinik planlardan oluşan bir model kitaplığını referans alır ve bir kliniğin tedavi planlama geçmişine dayalı olarak etkin bir şekilde yeni planlar oluşturur (10). Bu yöntemler yeni planlanacak vaka ile en iyi eşleşen vakayı/vakaları bulmak ya da doz tahmin modelleri oluşturmak için geometrik veya anatomik özellikleri (hedef yapılarla olan mesafe, hedef volümler ve OAR) kullanır. Bu amaçla matematiksel ve istatistiksel hesaplamalar yapar. Varian tarafından 2014 yılında piyasaya sürülen RapidPlan™ (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) geleneksel yöntemlere dayalı KBP modülünün bir örneğidir.

Bir KBP yazılımı olan RapidPlan™, önceki tedavi planlarının DVH'lerini içeren bir model kitaplığını kullanır ve IMRT/VMAT için gelecekteki hastalara eğitilmiş bir modele dayalı optimizasyon hedeflerini otomatik olarak sağlar. Modeller, her hasta planından alınan geometri ve doz verilerinin matematiksel korelasyonundan üretilebilir ve yeni bir hasta geometrisi için DVH'yi tahmin etmek için kullanılabilir (11, 12) .

Çok Kriterli Optimizasyon (MCO), standart tedavi optimizasyonunun ötesine geçen bir RayStation TPS (RaySearch Medical Laboratories AB, Stockholm, Sweden) özelliğidir. MCO, planlama süresini kısaltır, OAR ve hedef volümler arasındaki doz pazarlığını geliştirir; sonuç olarak hasta için daha optimal bir plan elde edilmesini sağlar. MCO, bir parametrenin diğerini olumsuz etkilemeden iyileştirilemeyeceği bir durumu ifade eden *Pareto-optimal* liği ilkesine dayanmaktadır.

Elekta tarafından piyasaya sürülen "a priori-MCO" oto-planlama sistemi KBP modülünün bir başka örneğidir. RayStation TPS'de uygulandığı gibi MCO algoritmasında, operatör tarafından tanımlanan tipik DVH kısıtlamalarına göre "Pareto-optimal" planları otomatik olarak oluşturulur ve bunlar her hasta için bir veri tabanında saklanır. Her OAR kısıtlaması için sistem yaklaşık 3-4 plan gerektirecektir. Operatör daha sonra "Pareto" yüzeyini, yani elde edilen farklı çözümleri araştırır ve PTV'nin kapsanması ile OAR'ların korunması arasında en iyi uzlaşmayı sağlayan çözümü seçer (13). Önceden ticarileştirilmiş "a posteriori-MCO" çözümleri çok sayıda "Pareto-optimal" plan oluşturur ve operatörün en iyi çözümü seçmesini gerektirirken, "a priori-MCO" algoritması bir istek listesi kullanarak her yeni hasta için doğrudan ve otomatik olarak tek bir "Pareto-optimal" plan oluşturur. Bu istek listesi, protokole dayalı olarak OAR'ler ve PTV'ler üzerinde önceden tanımlanmış klinik doz hedeflerini veya kısıtlamalarını içerir. Her bir hedef ve kısıtlamanın bir öncelik sırası vardır ve elde edilen tek tedavi planı, tüm tedavi hedefleri arasında klinik olarak uygun bir pazarlığı içerir. Daha önce tedavi görmüş hastaların plan kalitesini yeniden oluşturmaya odaklanan KBP'nin tersine, m-Cycle'in tek bir istek listesi kullanarak en iyi çözümü sağlaması beklenir. Burada amaç, tüm hastalar üzerinde tutarlı sonuçlar sağlayan klinik protokol başına tek bir istek listesine sahip olmaktır. Bu "a priori-MCO" yaklaşımı ilk olarak Erasmus MC Kanser Merkezi Enstitüsü'nde i-Cycle yazılımlarında geliştirilmiş ve uygulanmıştır (14). O zaman, Erasmus i-Cycle algoritmasının hastaya özel klinik planlar oluşturmak için Monaco TPS (Elekta AB, Stockholm, Sweden) planlarına dönüştürülmesi gerekliliği söz konusu olmuştur.

Geleneksel KBP yöntemlerinin, plan model kitaplığından yeni planlanacak vaka ile en iyi eşleşen önceki vakaları bulmak ya da doz tahmin modelleri (makine öğrenimi, istatistiksel model) oluşturmak için kullandıkları geometrik özellikler; PTV-OAR mesafesi ve PTV-OAR örtüşme volüm histogramı (OVH)'dir. Eclipse TPS'de kullanılan Foton İyileştirici (PO) optimizasyon algoritması, Eclipse'de RapidPlan™ modellemesi için zorunludur. RapidPlan™ içinde uygulanan KBM, DVH parametrelerindeki değişimi hesaba katmak amacıyla Temel Bileşen Analizi (PCA) tabanlı bir yaklaşım kullanır (15).

KBP yöntemleri, tedavi planları oluşturmak için planlama hedeflerini tahmin etmenin yanı sıra, plan kalitesini iyileştirmek ve plan değişkenliğini azaltmak için kalite kontrol araçları olarak da kullanılabilir (16, 17). Bazı çalışmalarda, KBP'nin performansının klinik kullanım için manuel olarak optimize edilmiş planlarla karşılaştırılma sonuçları bildirilmiştir. Çeşitli bölgelerin tümörlerinin RT planlaması için uygulanan KBP'nin OAR dozunu azaltmada manuel planlamadan üstün olduğu belirtilmiştir (8, 18, 19, 20).

Bu derlemede prostat kanserinin VMAT tekniği ile RT planlamasında KBP kullanılan klinik çalışmaların saptanarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

MATERYAL VE YÖNTEM

"Knowledge-based treatment planning", "prostate cancer", "VMAT" anahtar kelimeleri kullanılarak "PubMed" tarama motorunda "Clinical Trial" kategorisindeki İngilizce olarak yayınlanmış makaleler tarandı. Bu taramanın sonucunda beş adet çalışmaya ulaşıldı. Bu beş çalışma derleme kapsamına alındı.

BULGULAR

Derlemeye dahil edilen çalışmalardaki kurumlara ait vaka, planlama ve alt yapı özellikleri (TPS, KBP modeli, tedavi cihazı, QA ekipmanı) Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Derlemeye dahil edilen kurumlara ait vaka, planlama ve alt yapı özellikleri

Çalışma	T evresi/ PTV kapsamı	Planl. Tek.	Tedavi Cihazı	Çalışmaya kayıtlı vaka sayısı	Tedavi Planlama Sistemi	KBP modeli	Hes. "Grid" boyutu	Hes. Algoritması	QA
Ueda 2018 (21)	T1-T2c / prostat+ SV	VMAT	UD	A enstitüsü 123 B enstitüsü 53 C enstitüsü 20 D enstitüsü 60 E enstitüsü 100 Doğrulama	Eclipse (Varian Medical Systems)	RapidPlan (Varian Medical Systems)	2,5 mm	Anizotropik Analitik Algoritma (AAA) (Varian Medical Systems)	UD
Heijmen 2018 (22)	UD / prostat+ SV	VMAT	Elekta Linac	<u>4 farklı merkez</u> *30 klinik plan (manVMAT) *KBP eğitimi için 10 plan (autoVMAT), *KBP doğrulaması için 20 plan	Monaco (Elekta)	Erasmus- iCycle/Mona co (Elekta)	UD	Çok kriterli optimizasyon (MCO) ("a priori")	Delta4 (Scandi dos)
Wall 2017 (23)	UD/prostat veya postop prostat yatağı veya prostat+ SV veya pelvik lenf nodları	VMAT	UD	124 hasta planı	Pinnacle (Phillips) + Raystation (RaySearch)	Kurum içi KBP (OVH rehberliğinde)	UD	Çok kriterli optimizasyon (MCO) (Pareto optimal)	UD
Tamura 2018 (24)	T1-T2c / prostat+ seminal veziküller	VMAT	TrueBeam (Varian/ Millennium 120 MLC)	*KBP eğitimi için 51 plan, *KBP doğrulaması için 30 plan	Eclipse (Varian Medical Systems)	RapidPlan (Varian Medical Systems)	UD	Anizotropik Analitik Algoritma (AAA) (Varian Medical Systems)	ArcCheck (SunNucle ar) + EBT3 gafkromik film
Wall 2019 (25)	UD / UD	VMAT	Infinity (Elekta/ 160 MLC)	KBP doğrulama için 31 hasta	Pinnacle (Phillips) + RayStation (RaySearch)	Kurum içi KBP (OVH rehberliğinde)	4 mm	Çok kriterli optimizasyon (MCO)	MapCHEC K2 ve MapPHAN (Sun Nuclear)

SV: Seminal Vezikül UD: Uygulanabilir Değil Planl. Tek.: Planlama Tekniği KBP: Bilgiye dayalı planlama Hes.: Hesaplama

Ueda ve ark. 2018 yılındaki çalışmalarında prostat kanserli hastaların VMAT tekniği ile RT'sinde birden fazla kurumun RapidPlan™ KBP modellerini incelemişlerdir (21). Bu çalışmanın amacı, modeli optimize etmek için KBP performansını değerlendirmektir. Her enstitüde > 20 vaka değerlendirilmiştir. KBP ve manuel optimizasyon planlamasında aynı hesaplama parametreleri ve ışın ("beam") parametreleri kullanılmıştır. KBP için modelde planların geometrik ve dozimetrik bilgilerine dayalı olarak tahmini doz (ED) oluşturulmuştur. Tahmini dozun alt ve üst limitleri, her bir OAR için DVH olarak kaydedilmiştir. Modellerin doğru performans gösterip göstermediğini doğrulama için KBP, iki vakada manuel optimizasyon planlaması ile karşılaştırılmıştır. Modellerdeki ED'ler ile, PTV ile örtüşen OAR volümünün tüm organ volümüne oranı (" $V_{overlap}/V_{whole}$ ") arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. Bu çalışmada aşağıda belirtilen sonuçlara varılmıştır. Modellerde organların üst ve alt ED sınırları " $V_{overlap}/V_{whole}$ " ile yakından ilişkilidir. Kurumsal plan tasarımından bağımsız olarak KBP'nin doğru performans gösterdiği düşünülmüştür. KBP, kurumların deneyimlerine dayalı olarak doz dağılımlarını yeniden üretebilmiştir. Kurumlar arasında KBP ile hesaplanan organ dozlarında çok büyük değişkenlik saptanmıştır. KBP için kurumlar arasında modelleri paylaşabilmek için, modellerdeki kayıtlı DVH'lerin plan tasarımı ile uyumlu olup olmadığı belirlenmelidir. KBP modellerinin, OAR'nin PTV ile örtüşen volümünün tüm organ volümüne oranı ile karakterize olduğu bulunmuştur.

Heijmen ve ark.'nın 2018 yılında yayınlanan çalışmalarında prostat kanseri için manuel ve otomatik planlamanın çok merkezli karşılaştırmasına ilişkin bir değerlendirme yapılmıştır (22). Bu amaçla Monaco TPS'nin ticari olarak mevcut olmayan bir araştırma sürümünde uygulanan bir "a priori-MCO" plan optimizasyon algoritması olan i-Cycle'ı kullanarak otomatik VMAT planlarının performansı araştırılmıştır. Dört farklı merkezden çok sayıda hastayı dahil ederek, oto-planlamanın potansiyelindeki merkezler ve hastalar arası farklılıkları ayrıntılı olarak araştırabilmişlerdir. Katılan dört merkezin her biri, manuel olarak oluşturulmuş 30 klinik VMAT prostat planını (manVMAT) içerirken otomatik planlama eğitimi için 10 plan kullanılmıştır. Diğer

20 plan, otomatik olarak oluşturulan bir planla (autoVMAT) karşılaştırılmıştır. Plan değerlendirmeleri; dozimetrik plan parametreleri ve klinisyenler tarafından körleştirilmiş yan yana plan karşılaştırmaları dikkate alınarak yapılmıştır. Üretilen autoVMAT prostat planlarının uygulanabilirliğini doğrulamak için Delta4 (Scandidos, Uppsala, Sweden) sistemi ile kalite güvenilirliği (QA) ölçümleri gerçekleştirilmiştir. Bu makale, prostat kanserinde "a priori-MCO" ile oluşturulan autoVMAT planları ile manVMAT planlarını karşılaştırarak "a priori-MCO" yazılımının uluslararası ölçekte çok merkezli doğrulamasını tanımlamaktadır. Manuel ve otomatik planlama için ark sayısı, kontrol noktaları ve minimum segment boyutu aynı olarak uygulanmıştır. Her merkezde otomatik planlama, kullanıcı müdahalesinden tamamen uzak tutulmuştur. Eşdeğer PTV için V%95, D%2, D%98 ve doz homojenliği parametreleri autoVMAT planlarında, rektum ve mesane için genel olarak daha üstün bulunmuştur. AutoVMAT'ın avantajları, rektum $D_{ortalama}$ ve rektum V60Gy'deki farklar için sırasıyla [-4,12] Gy ve %[-2,15] aralığında bulunmuştur. Ancak bu çalışmada klinik olarak kabul edilebilir olmayan iki autoVMAT planında bağırsak dozu çok yüksek saptanmıştır; autoVMAT optimizasyonu sırasında rektum ve mesane ile ilgili sınırlamalar yapılmakla birlikte bağırsak dozu ile ilgili bir sınırlama tanımlanmadığı izlenmiştir. AutoVMAT'ın üstünlüğünün büyük ölçüde merkeze ve hastaya özgü olduğu saptanmıştır. Otomatik planlamanın gözlemlenen avantajları klinik olarak anlamlı ve literatürde bildirilenden daha büyük bulunmuştur. Literatürde bildirilenden daha büyük avantaj görülmesinin nedeninin, muhtemelen uygulanan otomatik planlama algoritmasının çok kriterli doğasıyla ilgili olduğu belirtilmiştir. ManVMAT ve autoVMAT arasındaki farkların hastalar arasında büyük değişkenlik göstermesinin manuel planlamadaki tutarsızlıklara işaret ettiği bildirilmiştir.

2017 yılında yayınlanan çalışmada ise Wall ve ark., KBP yöntemlerinin tahmin doğruluğunu ve hedeflere ulaşılabilirliğini artırmak amacıyla prostat kanserli hastaların VMAT planlarında mesane ve rektum için varsayılan lineer DVH-OVH korelasyonundaki varyasyonlara katkıda bulunan ek değişkenlerin etkisini araştırmışlardır (23). OVH, KBP'de beklenen doz

volümlerini tahmin ederken OAR ile PTV arasındaki geometrik ilişkiyi ölçmek için yaygın olarak kullanılan anatomik bir ölçümdür. Hasta anatomisini nicel olarak tanımlamak için kullanılır. Bu çalışmada MCO kullanılarak prostat kanserli hastalarda geriye dönük olarak VMAT planları oluşturulmuştur. DVH'ler hastalara ait dozimetrik verileri, OVH'ler ise anatomik bilgileri sayısallaştırmıştır. DVH-OVH korelasyonları, fraksiyonel mesane ve rektum volümleri için hesaplanmıştır. Analiz edilen faktörler arasında OVH'den türetilmiş unsur, reçete edilen doz, PTV volümü, mesane volümü, rektum volümü ve alan içi OAR volümü yer almıştır. Seçilen faktörlerden sadece alan içi mesane volümü mesane dozları ile güçlü bir korelasyon göstermiştir. Benzer şekilde, yalnızca alan içi rektum volümü rektum dozları ile güçlü bir korelasyon göstermiştir. Bu nedenle, DVH-OVH korelasyonunu ne ölçüde geliştirdiğini belirlemek için alan içi OAR volümlerini hesaba katan bir OVH formalizmi geliştirilmiştir. Alan içi OAR faktörünün dahil edilmesi, mesane ve rektum için DVH-OVH korelasyonunu arttırmıştır. Tedavi alanları içindeki mesane ve rektum dozunu hesaba katma yoluyla KBP doz tahminlerindeki doğruluk artışını teyit etmek için rastgele seçilmiş 31 veri tabanı hastasında, kurum içi üretilmiş KBP ile bir yeniden planlama çalışması yapılmıştır. Alan içi OVH, mesafe-doz korelasyon varyasyonunu azaltarak özellikle daha düşük mesane ve rektum doz volümleri için çok daha kesin ve ulaşılabilir KBP tahminlerini sağlamıştır.

Tamura ve ark. 2018 yılında yayınlanan çalışmalarında, RapidPlan™ KBP ile oluşturulan prostat kanseri için VMAT planlarının mekanik performansını ve KBP sisteminin mekanik performansta herhangi bir önemli sorun olmadan klinik olarak uygulanabilirliğini araştırmışlardır (24). Bu amaçla KBP'nin klinik koşullarda uygunluğunu değerlendirebilmek için hastaya özgü QA'sını doğrulamak hedeflenmiştir. VMAT uygulaması, gantry hızı, doz hızı ve çok yapraklı kolimatör (MLC) açıklık şeklinin eş zamanlı varyasyonları nedeniyle lineer hızlandırıcı için son derece hassas mekanik performans gerektirir; bu, hastaya özgü QA'yı gerçek hasta tedavisi için önemli bir ön koşul haline getirir. Hastaya özgü QA için TPS'ler tarafından öngörülen doz dağılımları; ArcCheck (SunNuclear) dedektör sistemi ve EBT3 gafkromik film

(Ashland ISP Advanced Materials) kullanılarak ölçülen doz dağılımları ile karşılaştırılmıştır. Doz dağılımları arasındaki fark gama (γ) geçiş oranı kullanılarak değerlendirilmiştir. Gama (γ) geçiş oranında, doz farkı ve uyum mesafesi cinsinden iki tolerans (%3/3 mm ve %2/2 mm) için %10 eşik değeri kullanılmıştır. Bu çalışmada öncelikle KBP sistemi, klinikte tedavi edilen 51 T1-T2c prostat kanseri hastasına ait planlarla eğitilmiştir. Çalışmaya dahil edilen kurumdaki tedavi planlarının kabul kriterleri sağlandıktan sonra, PTV'nin rektum volümü çıkarılmış şekli (PTV – R), rektum ve mesanenin geometrisi ve dozimetrisi KBP kütüphanesine kaydedilmiştir. Daha sonra doğrulama amacıyla VMAT uygulanan 30 ardışık prostat kanseri hastasına ait klinik planlar ile tek optimizasyon KBP kullanarak elde edilen planlar analiz edilmiştir. Böylece KBP'lerin mekanik performansı ve dozimetrik doğruluğu klinik planlarla karşılaştırılmıştır. Öncelikle KBP doğrulaması için 30 hastada klinik planlar ve KBP planları arasında PTV-R doz-volüm parametreleri, homojenite indeksi, konformite indeksi, rektum duvarı ve mesane duvarı için doz-volüm parametreleri yönünden karşılaştırma yapılmıştır. Mekanik performans için değerlendirilerek doğrulanan parametreler ise; ortalama saha alanı (MFA), ortalama asimetri mesafesi (MAD), eksenler arası skor (CAS), kapalı yaprak skoru (CLS), küçük açıklık skoru (SAS), yaprak hareketi (LT), VMAT için modülasyon karmaşıklık skoru (MCSv), toplam monitör birimi (MU)'dir. KBP klinik planla benzer ya da daha üstün dozimetrik sonuçlar elde edilmesini sağlamıştır. Tek optimizasyonlu KBP'de, klinik plana kıyasla daha düşük MLC hareketi ve daha kapalı veya küçük MLC açıklıkları kullanıldığı saptanmıştır. Bu çalışmaya göre prostat kanseri için oluşturulan KBP VMAT sistemi, klinik olarak herhangi bir büyük sorun olmadan uygulanabilir.

Wall ve ark. 2019 yılında yayınlanan çalışmalarında, VMAT ile tedavi edilen prostat kanserli hastalar için kurum içi oluşturulmuş KBP yöntemiyle tasarlanan planların dozimetrik, mekanik ve uygulanabilirlik özelliklerini değerlendirmeyi amaçlamışlardır (25). Bu çalışmada daha önce Pinnacle TPS (Phillips) ile yapılan VMAT planına göre tedavi edilen 31 prostat kanserli hastanın klinik planı, araştırma amacıyla RayStation TPS'ye aktararak orijinal klinik planlara

benzeyecek şekilde yeniden hesaplanmış veya yeniden optimize edilmiştir ve böylelikle referans klinik planlar elde edilmiştir. Bu referans klinik planlara ek olarak, kurum içi bir KBP tekniği kullanılarak 31 hastanın her biri için KBP kılavuzluğunda bir plan oluşturulmuştur. Bu çalışmadaki kurum içi KBP yöntemi OVH rehberliğine dayanmaktadır; bunun nedeni bu yöntemin klinik olarak kolayca uygulanabilir olması ve ulaşılabilir OAR doz-volüm parametrelerini öngördüğünün daha önceden gösterilmiş olmasıdır (26, 27, 28). Hem referans hem de KBP planları, hem hedef hem de mesane ve rektum dışındaki OAR'ler için aynı dozimetrik son-noktalar kullanılarak aynı koşullar altında optimize edilmiştir. KBP planlarının ve referans klinik planların VMAT planı karmaşıklıkları, MU, modülasyon karmaşıklık skoru, kenar metriği ve gantri dönüş derecesi başına ortalama yaprak hareketi aracılığıyla sayısallaştırılmıştır. Dozimetrik ölçümler, suya eşdeğer bir fantoma (MapCHECK2 ve MapPHAN; Sun Nuclear Corporation, Melbourne, FL, USA) yerleştirilmiş ticari bir diyot dizisi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Her bir plan için hesaplanan ve ölçülen doz dağılımları arasındaki uyum, gama (γ) geçiş oranı kullanılarak değerlendirilmiştir. Gama (γ) geçiş oranında, %1-3 doz farkı ve 1-3 mm uyum mesafesi cinsinden toleranslar için değişken eşik değerleri kullanılmıştır. Bu çalışmada KBP planları mesane ve rektum dozunu önemli ölçüde azaltmış olsa da, önemli ölçüde daha karmaşık olup referans planlardan belirgin olarak daha olumsuz QA sonuçları göstermiştir. Bu sonuçlar, kurum içi bir KBP tekniği uygularken dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir.

TARTIŞMA

Bu derlemede prostat kanserinin VMAT tekniği ile tedavisinde KBP tabanlı yöntemlerin kullanıldığı klinik çalışmaların (21-25) sonuçları incelenmiştir. Bu klinik çalışmaların tümünde temelde KBP modelinin dozimetrik ve mekanik performansını değerlendirmek ve optimize etmek istenmiştir. Bu nedenle her bir kliniğin deneyimine göre hazırlanan manuel planlar, KBP ile oluşturulan otomatik planlar ile karşılaştırılmıştır. KBP üç çalışmada (21, 22, 24) ticari olarak satılan modeller olup, aynı yazara ait iki çalışmada (23,25) bizzat kurum tarafından oluşturulmuş ticari olmayan bir modeldir. Özellikle çok

merkezli iki çalışmada (21,22) merkezler ve hastalar arasındaki farklılıklar da ayrıntılı olarak araştırılabilmiştir. Bu çalışmalarda anatomik ve dozimetrik sonuçlara göre türetilen istatistiksel ve matematiksel modellere dayalı geleneksel KBP yaklaşımı kullanılmıştır. Doğrulama çalışmalarında, KBP yaklaşımları güçlü bir şekilde performans göstermiştir. KBP yöntemleri, plan kalitesi açısından genellikle uzman seviyesindeki planlayıcılara eşdeğerdir ancak ön sonuçlar, önemli ölçüde daha gelişmiş olduklarını göstermektedir. Prostat kanseri tedavisinde temelde en çok prostata en yakın OAR'lar olan rektum ve mesane dozları azaltılmaya çalışılmaktadır. Ancak Heijmen ve ark.'larının çalışmasında (22) bağırsak dozlarının iki autoVMAT planında kabul edilemez düzeyde yüksek çıkmasından anlaşıldığı gibi prostattan daha büyük volümlerin tedavi edilmek zorunda olduğu durumlarda bağırsağın rektum dışındaki kısımlarının da konturlanarak doz-volüm sınırlamalarının yapılması kritik öneme sahiptir.

Bu derlemede yer alan iki çalışmada hedefin yanı sıra, özellikle hedef ile kesişen OAR volümlerinin etkisi de araştırılmıştır (23, 25). Wall ve ark.'nın çalışmalarında diğer çalışmalardan önemli bir farklılık olarak *Pareto-optimal*plan veri tabanı yaratılıp kullanılarak planlayıcılar arası değişkenliğin azaltılması da sağlanmıştır. Planlayıcılar arası öznelliği azaltan bu planlarla KBP eğitimi gerçekleştirilmiştir. Bu yaklaşıma rağmen OAR dozları ile korele olan en önemli faktör alan içi OAR volümü olma özelliğini korumuştur. Ueda ve ark.'larının çalışmasında da (21) çalışmaya katılan tüm kurumlarda OAR V90 ve V50 parametrelerinin PTV içindeki rektum ve mesane volümleri ile güçlü bir korelasyon gösterdiği ve korelasyon eğilimlerinin de kurumlar arasında değişken olduğu ortaya çıkmıştır. Bu veriler ışığında hedef volüm ile örtüşen OAR volümlerinin dikkate alındığı KBP modellerinin OVH-rehberliğinde daha hassas ve doğru doz tahminleri yapabileceği düşünülmektedir.

Prostat kanserinin VMAT tekniği ile RT planlamasında KBP çalışmalarının birbiriyle karşılaştırılmasında da bazı sorunlar söz konusudur: KBP kitaplığını oluşturan klinik planları yapan planlayıcının deneyimi, klinik planları oluşturmak için ayrılan zaman, oto-planlamanın kurum içi planları içeren veri tabanı ile mi

yoksa farklı bir kurumun veri tabanı ile mi geliştirilen bir konfigürasyonu temel aldığı, reçete edilen dozlar arasındaki değişkenlik, planlama hedeflerindeki farklılıklar, KBP uygulanan kliniğin akademik bir merkez olup olmaması, KBP eğitimi için kullanılan hasta sayısının yeterliliği, KBP modelinin OVH rehberliğinde olup olmaması KBP'nin doz tahmininin hassasiyet ve doğruluğunu etkilemektedir.

Bu derlemede ele alınan iki çalışmada KBP yöntemlerinin uygulaması sırasında dozimetrik ve mekanik performansın önemi vurgulanmış ve hastaya özgü QA'yı doğrulamak da hedeflenmiştir (24,25). Bu bağlamda kullanılan TPS'nin tipi, ışını üreten RT cihazının modeli, doz ölçümünde kullanılan dozimetrenin tipi de KBP'nin plan karmaşıklığını ve gama geçiş oranlarını (planın uygulanabilirliği) etkileyebilir. Wall ve ark.'nın çalışması (25) ile Tamura ve ark.'nın çalışmasındaki (24) plan uygulanabilirlik sonuçlarının birbirinden farklı çıkmasının olasılıkla en önemli nedeni farklı planlama, ışın tedavisi verme ve doz ölçüm teknolojilerinin kullanılması olarak görülmektedir (25). Ayrıca kullanılan VMAT tekniğinin çift ark yerine tek ark olmasının prostat VMAT KBP planlarındaki MU ve karmaşıklığı arttırdığı belirtilmiştir (20).

KBP modellerinin nasıl optimize edileceği önemli bir yeni araştırma alanıdır. Kontrol nokta aralıklarının ve doz grid boyutunun değiştirilmesiyle plan karmaşıklığının azaltılabileceği ve plan uygulanabilirliğinin artırılabilceği öngörülmekte olup optimizasyonda buna benzer özellikleri de kullanarak VMAT planlarının gama geçiş oranlarını da doğru tahmin eden "machine-learning" teknikleri uygulanabileceği belirtilmektedir (25).

SONUÇ

Prostat kanserinin VMAT planlamasında KBP kullanımı, doğrulama çalışmalarında güçlü bir şekilde performans göstermiştir. KBP yöntemleri, plan kalitesi açısından genellikle uzman seviyesindeki planlayıcılara eşdeğerdir ancak ön sonuçlar, önemli ölçüde daha gelişmiş olduklarını göstermektedir. Hedef volüm ile örtüşen OAR volümlerinin dikkate alındığı KBP modellerinin OVH-rehberliğinde daha hassas ve doğru doz tahminleri yapabileceği düşünülmektedir. KBP yöntemlerinin

uygulanması sırasında dozimetrik ve mekanik performansın yanı sıra hastaya özgü QA'yı doğrulamak da çok önemlidir.

Bu cesaret verici sonuçlar, KBP'nin prostat gibi bazı kanser türlerindeki klinik uygulamasının gelecekte, standart ve ileriye dönük tasarımlar sunabileceğine işaret etmektedir. Ancak oto-planlamanın tam potansiyelini ve optimal klinik kullanım şeklini ortaya koymak için daha fazla araştırmaya gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51(4):880-914.
2. Batumalai V, Jameson MG, Forstner DF, Vial P, Holloway LC. How important is dosimetrist experience for intensity modulated radiation therapy? A comparative analysis of a head and neck case. *Pract Radiat Oncol.* 2013; 3:e99–e106.
3. Berry SL, Ma R, Boczkowski A, Jackson A, Zhang P, Hunt M. Evaluating inter-campus plan consistency using a knowledge based planning model. *Radiat Oncol.* 2016;120(2):349–355.
4. Moore KL, Schmidt R, Moiseenko V, Olsen LA, Tan J, Xiao Y, et al. Quantifying Unnecessary Normal Tissue Complication Risks due to Suboptimal Planning: A Secondary Study of RTOG 0126. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):228-35.
5. Nelms BE, Robinson G, Markham J, Velasco K, Boyd S, Narayan S, et al. Variation in external beam treatment plan quality: An inter-institutional study of planners and planning systems. *Pract Radiat Oncol.* 2012; 2(4):296–305.
6. Fogliata A, Reggiori G, Stravato A, Lobefalo F, Franzese C, Franceschini D, et al. RapidPlan head and neck model: the objectives and possible clinical benefit. *Radiat Oncol.* 2017;12:73.
7. Chang AT, Hung AW, Cheung FW, Lee MC, Chan OS, Philips H, et al. Comparison of Planning Quality and Efficiency Between Conventional and Knowledge-based Algorithms in Nasopharyngeal Cancer Patients Using Intensity Modulated Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95: 981-90.

8. Fogliata A, Nicolini G, Clivio A, Vanetti E, Laksar S, Tozzi A, et al. A broad scope knowledge based model for optimization of VMAT in esophageal cancer: validation and assessment of plan quality among different treatment centers. *Radiat Oncol.* 2015;10(1):220.
9. Vanderstraeten B, Goddeeris B, Vandecasteele K, Eijkeren M, Wagter C, Lievens Y. Automated instead of manual treatment planning? A plan comparison based on dose-volume statistics and clinical preference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2018;102:443–450.
10. Li N, Carmona R, Sirak I, Kasaova L, Followill D, Michalski J, et al. Highly efficient training, refinement, and validation of a knowledge-based planning quality-control system for radiation therapy clinical trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017;97(1):164–172.
11. Lian J, Yuan L, Ge Y, Chera BS, Yoo DP, Chang S, et al. Modeling the dosimetry of organ-at-risk in head and neck IMRT planning: an intertechnique and interinstitutional study. *Med Phys.* 2013;40(12):121704.
12. Chanyavanich V, Das SK, Lee WR, Lo JY. Knowledge-based IMRT treatment planning for prostate cancer. *Med Phys.* 2011;38(5):2515–22.
13. Craft DL, Hong TS, Shih HA, Bortfeld TR. Improved planning time and plan quality through multicriteria optimization for intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82(1):e83–90.
14. Voet PWJ, Breedveld S, Dirx MLP, Levendag PC, Heijmen BJM. Integrated multicriterial optimization of beam angles and intensity profiles for coplanar and noncoplanar head and neck IMRT and implications for VMAT. *Med Phys* 2012;39(8):4858–65.
15. Zhu X, Ge Y, Li T, Thongphiew D, Yin FF, Wu QJ. A planning quality evaluation tool for prostate adaptive IMRT based on machine learning. *Med Phys.* 2011;38(2):719–26.
16. Good D, Lo J, Lee WR, Wu QJ, Yin FF and Das SK. A knowledge-based approach to improving and homogenizing intensity modulated radiation therapy planning quality among treatment centers: an example application to prostate cancer planning *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(1):176-81.
17. Moore KL, Brame RS, Low DA, Mutic S. Experience-based quality control of clinical intensity-modulated radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;81(2):545-51.
18. Tol JP, Delaney AR, Dahele M, Slotman BJ, Verbakel WF. Evaluation of a knowledge-based planning solution for head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;91(3):612–20.
19. Wu H, Jiang F, Yue H, Li S, Zhang Y. A dosimetric evaluation of knowledgebased VMAT planning with simultaneous integrated boosting for rectal cancer patients. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(6):78–85.
20. Kubo K, Monzen H, Ishii K, Tamura M, Kawamorita R, Sumida I, et al. Dosimetric comparison of RapidPlan and manually optimized plans in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer. *Phys Med.* 2017;44: 199–204.
21. Ueda Y, Fukunaga J, Kamima T, Adachi Y, Nakamatsu K and Monzen H. Evaluation of multiple institutions' models for knowledge-based planning of volumetric modulated arc therapy (VMAT) for prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):46.
22. Heijmen B, Voet P, Fransen D, Penninkhof J, Milder M, Akhlat H, et al. Fully automated, multi-criterial planning for Volumetric Modulated Arc Therapy – An international multi-center validation for prostate cancer. *Radiother Oncol.* 2018; 128(2): 343–348.
23. Wall PDH, Carver RL and Fontenot JD. An improved distance-to-dose correlation for predicting bladder and rectum dose-volumes in knowledge-based VMAT planning for prostate cancer. *Phys Med Biol.* 2017; 63(1): 015035.
24. Tamura M, Monzen H, Matsumoto K, Kubo K, Otsuka M, Inada M, et al. Mechanical performance of a commercial knowledge-based VMAT planning for prostate cancer. *Radiat Oncol.* 2018;13(1):163.
25. Wall PDH, Fontenot JD. Evaluation of complexity and deliverability of prostate cancer treatment plans designed with a knowledge-based VMAT

- planning technique. *J Appl Clin Med Phys*. 2019; 1–9.
26. Wu B, Pang D, Simari P, Taylor R, Sanguineti G, McNutt T. Using overlap volume histogram and IMRT plan data to guide and automate VMAT planning: a head-and-neck case study. *Med Phys*. 2013;40(2):021714.
27. Wu B, Ricchetti F, Sanguineti G, Kazhdan M, Simari P, Jacques R, et al. Data-driven approach to generating achievable dose-volume histogram objectives in intensity- modulated radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:1241–1247.