

Una herramienta informática para la planificación automática de los tratamientos de arcoterapia con intensidad modulada volumétrica

A software tool to automate VMAT treatment planning

Pedro Sánchez Galiano, Silvia Fernández Cerezo, Javier Sánchez Ruipérez, Alfonso Villacé Gállego, Zahara Martín Rodríguez, Diego Crelgo Alonso, José Fernández García

Servicio de Radiofísica y Protección Radiológica. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA).

Fecha de Recepción: 17/06/2022 - Fecha de Aceptación: 16/12/2022

Se presenta un programa informático propio para la automatización de los tratamientos de arcoterapia con intensidad modulada volumétrica usando el sistema de planificación de radioterapia *Varian Eclipse*. Lleva a cabo el proceso completo de planificación con muy poca intervención y de manera sencilla: interpreta la prescripción clínica y la traduce a objetivos de optimización, crea los contornos auxiliares y optimiza la distribución de dosis. Además, permite el procesado simultáneo de varios planes.

Para evaluar su funcionamiento, se escogieron aleatoriamente varios planes ya tratados de distintas localizaciones, se replanificaron y compararon. Se analizó la diferencia entre la dosis prescrita y la calculada para todas las restricciones en ambos casos. Las planificaciones automáticas obtuvieron mejores resultados en más de la mitad de los límites de dosis prescritos.

También se estudió el tiempo total de planificación, pudiendo concluirse que la automatización reduce el tiempo necesario en la mayoría de los casos. La principal ventaja es que la dosimetría automática no requiere prácticamente atención.

En conclusión, la dosimetría automática permite liberar mucho tiempo del personal, reducir la experiencia necesaria y suavizar la curva de aprendizaje de esta compleja técnica, disminuir la toma de decisiones subjetivas y, por lo tanto, incrementar la homogeneidad de los tratamientos.

Palabras clave: VMAT, planificación automática, *ESAPI*.

An in-house software to automate the volumetric modulated arc therapy treatment planning using the *Varian Eclipse* radiotherapy planning system is presented. It performs the entire planning process with very little human interaction. It interprets the clinical prescription and translates it into optimization objectives, creates auxiliary anatomical contours, and optimizes the plan to achieve proper dose distributions. The application allows the simultaneous processing of several plans and manages the times to avoid system overload.

To evaluate the performance of the software, several already treated plans from different anatomical localizations were randomly chosen, re-planned using this automated tool and compared. The difference between planned and prescribed dose was studied for all dose constraints. Automated plans obtained better results in more than half the prescribed dose limits for almost all locations.

The total time required to carry out the plans was also determined. It can be concluded that automated planning is quick and take less time than manual planning in most cases, but the main point is that manual planning time is almost entirely staff time while on the contrary automatic planning requires almost no human attention.

Automatic treatment planning can free up many staff hours, reduce the experience required, smooth the learning curve for this complex technique, decrease the subjective decisions and therefore increase the homogeneity in patient treatments.

Key words: VMAT, Automatic radiotherapy planning, *ESAPI*.

*Correspondencia: pedro.antonio.sanchez.galiano@gmail.com

<https://doi.org/10.37004/sefm/2023.24.1.002>

Introducción

En comparación con la radioterapia conformada 3D, la arcoterapia con intensidad modulada volumétrica (VMAT, por sus siglas en inglés) proporciona distribuciones de dosis altamente conformadas y mejora la cobertura en los volúmenes blanco de planificación¹ (PTV) al mismo tiempo que evita sobredosificar los órganos de riesgo¹ (OR), lo que reduce la toxicidad tanto aguda como tardía.²⁻⁴ Además, presenta otras ventajas frente a otras técnicas de radioterapia de intensidad modulada (IMRT), como reducir significativamente los tiempos de administración de los tratamientos y el número de unidades de monitor (UM).^{4,7} La técnica VMAT se caracteriza por la modificación dinámica, durante la rotación del brazo del acelerador, de la apertura definida por el colimador multilámina (MLC), la velocidad de rotación y la tasa de dosis.⁵ Esta técnica de administración del tratamiento resulta especialmente útil en localizaciones anatómicas de geometría compleja, donde haya definidos un gran número de ORs y PTVs, como por ejemplo ocurre en los tratamientos de cabeza y cuello. En la planificación de los tratamientos de VMAT, una vez determinada la posición del isocentro, el número de arcos y su recorrido, se inicia la optimización, durante la cual se determina la forma del MLC y las UM administradas para una serie de puntos de control establecidos para diferentes valores del ángulo del brazo. Se trata de un tipo de planificación inversa, ya que se indican los objetivos de dosis en las estructuras clínicas y se confía al algoritmo de optimización la búsqueda de la mejor solución como plan de tratamiento.⁶ La realización práctica de las dosimetrías clínicas, depende del sistema de planificación de radioterapia (TPS) utilizado. En particular, *Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, California)* permite la optimización interactiva, lo que significa que durante la ejecución del programa se puede modular la distribución de dosis actualizando en tiempo real las restricciones impuestas al algoritmo.*

La distribución de dosis óptima tiene que cumplir con las limitaciones prescritas y conseguir que las dosis de los ORs sean lo más bajas posible y, como es habitual en los problemas multiobjetivo, mejorar la homogeneidad de la dosis en los PTVs empeora los objetivos clínicos de los ORs y viceversa. Durante la optimización interactiva, típicamente se modifican varias veces las restricciones impuestas a los histogramas dosis-volumen (HDV) de las estructuras anatómicas delimitadas con el fin de ir adaptándolos a la prescripción. La magnitud y el momento en que se llevan a cabo estos ajustes pueden modificar la distribución de

dosis resultante y hacer, por lo tanto, que este proceso dependa de la experiencia del usuario. Además, la elección del mejor plan puede depender de las preferencias locales, o incluso variar de una persona a otra dentro de un mismo departamento, y aún cumpliendo las restricciones dosimétricas, la calidad y la complejidad de los tratamientos puede ser distinta.⁸

Por otra parte, es necesario un procesado de los contornos de las estructuras anatómicas previo al inicio de la optimización, para que el algoritmo funcione correctamente. En este preprocesado, los contornos originales se duplican y modifican para obtener un nuevo conjunto de estructuras que será el utilizado durante el proceso de optimización. Por lo general, este procesamiento previo incluye varias tareas: la expansión de los contornos, la separación entre ellos, la generación de estructuras auxiliares y la configuración de los objetivos de optimización. En primer lugar, hay protocolos de tratamiento que exigen que se amplíen algunos ORs para obtener sus volúmenes de riesgo de planificación (PRV). El PRV es un concepto geométrico, similar al PTV, introducido por el informe ICRU 62¹ para evitar, con una probabilidad razonable, sobredosificar los ORs en la práctica. Las restricciones de dosis prescritas (RDP) en los ORs se consideran con respecto a sus PRVs y son sus estadísticas de dosis las que se utilizan para informar el tratamiento. En segundo lugar, las estructuras con diferentes objetivos de dosis deben estar separadas entre sí una distancia mínima para que se pueda lograr un gradiente de dosis adecuado en la zona fronteriza. En particular, los ORs y los PTVs deben cumplir objetivos completamente opuestos porque, para que un plan sea aceptable, los volúmenes blanco deben alcanzar una dosis cercana a la de la prescripción (en nuestro caso se utilizan los valores $V95\% > 95\%$, $V98\% > 80\%$, $V102\% < 15\%$, $V105\% < 0.3\%$, $D2\% < 103.5\%$ y $D98\% > 95\%$), mientras que los ORs tienen que recibir las dosis más bajas posibles, no pudiendo superar determinados valores. Forzar el algoritmo de optimización estableciendo restricciones inalcanzables dará lugar, probablemente a planes subóptimos, y a pérdida de tiempo y de recursos. Para evitar esto último, es habitual modificar los contornos en las zonas de solapamiento de los PTVs con los ORs. En el caso de que los órganos de riesgo toleren la dosis prescrita al PTV, se generan unos nuevos contornos de dichos ORs excluyendo la zona que interseca con el PTV más un margen, y en la planificación se utilizan estos nuevos contornos para reducir la dosis que recibe la parte del OR situada fuera del PTV. Por el contrario, en los casos en los que la dosis de prescripción del PTV supera la dosis máxima que puede recibir el OR, se crea un nuevo PTV de planificación excluyendo el PRV del OR más un margen, y se planifica sobre él cumpliendo así la restricción de dosis máxima para el

* *Varian Medical Systems*. Instrucciones de uso de Eclipse. Planificación de tratamientos para el haz externo.

PRV del OR, a costa de subdosificar el PTV en la zona de intersección del PTV con dicho PRV. Los PTVs con prescripciones de dosis distintas se manejan de manera similar, es decir, deben separarse lo suficiente para que el gradiente de dosis sea alcanzable. Además, como estrategia de planificación de forma rutinaria se crean ciertas estructuras auxiliares: anillos alrededor de los PTVs, ORs que no aparecen explícitamente en la prescripción, regiones de alta densidad, etc.

Por último, una vez que se han procesado todas las estructuras, se deben configurar los parámetros de optimización, es decir, los límites de dosis prescritos deben interpretarse y traducirse a objetivos y pesos de optimización. Todas estas tareas de preprocesamiento son repetitivas y propensas a errores que normalmente se detectan cuando el resultado de la optimización no concuerda con el esperado, por no mencionar que suelen requerir mucho tiempo.

La planificación automática de los tratamientos pretende reducir la realización de tareas repetitivas, la variabilidad en la calidad de los planes de tratamiento y la carga de trabajo debida a la dosimetría clínica.⁹ En el mercado hay disponibles distintas soluciones. Unos TPS obtienen el plan óptimo de un determinado paciente utilizando una biblioteca de planes tratados previamente y considerados representativos (se denominan soluciones basadas en el conocimiento).^{10,11} Otros consiguen la distribución de dosis óptima mediante un proceso iterativo donde se ejecuta el optimizador repetidas veces modificando los objetivos, las restricciones y los pesos de optimización, tratando de imitar el comportamiento de los usuarios experimentados (soluciones basadas en plantillas).^{12,13} Otra estrategia consiste en ofrecer al usuario un conjunto de planes dosimétricos, con potenciación de unos objetivos u otros, donde elegir (soluciones multicriterio).^{14,15} Además, algunas instituciones han adaptado el software comercial con programas integrados (denominados *scripts*) o incluso han desarrollado aplicaciones que automatizan el proceso completo de planificación.^{16,17}

En este trabajo se presenta una aplicación informática desarrollada en nuestro centro que permite automatizar completamente la planificación de los tratamientos VMAT. Interviene en todo el proceso de creación de los planes: realiza el preprocesamiento y la optimización de los planes individuales, y gestiona la ejecución simultánea de varias dosimetrías. El programa utiliza una biblioteca informática del sistema de planificación *Eclipse*[†] para acceder a los datos dosimétricos del paciente y a las funciones del TPS.¹⁸ Se compone de varios módulos: un *script* integrado en *Eclipse* que realiza el preprocesado y transfiere la prescripción

a los objetivos de optimización, una aplicación que se ejecuta directamente desde el sistema operativo y que lleva a cabo la optimización, y un tercer componente que gestiona la ejecución de las dosimetrías de distintos pacientes.

Para evaluar el funcionamiento del programa, durante la fase de desarrollo se estudiaron 32 pacientes ya tratados en diferentes localizaciones anatómicas (cabeza y cuello, tórax y pelvis). Se generaron planes automáticos con la misma configuración de tratamiento y se analizaron los histogramas de dosis-volumen y las distribuciones de dosis.

En nuestro hospital, desde hace varios años, todas las planificaciones de los tratamientos VMAT siguen la misma plantilla de flujo de trabajo asistido por el sistema de *vía clínica visual de Aria*.[‡] El circuito incluye la generación del plan por un técnico especialista en Dosimetría y Radioterapia, una primera revisión por parte de un especialista en Radiofísica Hospitalaria y una segunda revisión llevada a cabo por un especialista en Oncología Radioterápica. Tal como recoge el RD 1566/1998 por el que se establecen los criterios de calidad en radioterapia, ambos especialistas deben aprobar y firmar el plan, y en nuestro caso, este paso es imprescindible para poder pasar a la fase de verificación previa al tratamiento. Por lo tanto, existen al menos tres barreras para limitar los riesgos del paciente con el uso de APP.

Material y método

El sistema informático *Varian Aria* v15.5 instalado consta de un conjunto de programas interconectados y dedicados a gestionar las actividades administrativas y clínicas del departamento de oncología radioterápica. Estos programas se ejecutan en una red compuesta por un grupo de servidores y varias decenas de terminales. En la actualidad hay instalados 12 servidores, 8 de ellos de cálculo, y cerca de 60 PCs. Los servidores almacenan la base de datos general que incluye datos demográficos de los pacientes, imágenes, archivos de configuración de los aceleradores lineales y datos dosimétricos y el registro de los tratamientos. También realizan los cálculos de dosis y las optimizaciones de los planes. Los usuarios acceden a todos estos datos y programas a través de los terminales de PC. *Aria* incluye el sistema de planificación de radioterapia *Eclipse* v15.6 y la interfaz de programación de aplicaciones de *scripting* para *Eclipse* (*ESAPI* v1.0.300.11) que permite a los desarrolladores de software operar con los datos almacenados y las funciones del TPS. El programa de planificación automática (APP) aquí presentado utiliza esta biblioteca de clases *ESAPI* para acceder a

[†] *Varian Medical Systems. Eclipse Scripting API Reference Guide. Version 15.5, November 2017.*

[‡] *Varian Medical Systems. Aria workflow management.*

las imágenes y prescripciones del paciente, los datos de configuración de los aceleradores lineales y las funciones de planificación de *Eclipse* (manipulación de contornos de estructura, creación y modificación de planes, optimización y cálculo de distribuciones de dosis, etc.).

APP está implementada con el lenguaje de programación C# y la interfaz de usuario *Windows Presentation Foundation* (WPF), utilizando el editor *Visual Studio* en su versión gratuita, herramientas desarrolladas por *Microsoft* (Redmond, Washington), y se compone de tres módulos que realizan las diferentes tareas. El primer módulo es un *script* integrado en *Eclipse* (denominado por *Varian* como *binary plug-in*) que automatiza el preprocesamiento del plan: gestiona la manipulación de las estructuras y traduce la prescripción clínica en parámetros de optimización. La única interacción entre el usuario y la aplicación es este *script*, porque el resto del proceso se ejecuta de forma autónoma. El segundo módulo es un programa de consola (denominado por *Varian* como *stand-alone*) que ejecuta la función de optimización de *ESAPI* reiteradamente, adaptando automáticamente los parámetros en cada ciclo hasta encontrar el plan óptimo. El tercer componente se ejecuta en segundo plano y crea una instancia del módulo de optimización para cada plan individual. Además, gestiona la cantidad de dosimetrías que se ejecutan simultáneamente y cuándo comienzan.

Módulo de preprocesado

Esta herramienta está integrada en *Eclipse* y es capaz de generar automáticamente las estructuras auxiliares utilizadas durante la optimización y de traducir los límites y restricciones de dosis prescritos en objetivos y pesos de optimización. El programa se utiliza una vez se han delimitado las estructuras de interés en las imágenes de tomografía computarizada (TC) del paciente, teniendo establecida la prescripción clínica y habiendo determinado la configuración de los arcos.

Una de las primeras tareas al realizar una dosimetría clínica mediante planificación inversa de forma manual consiste en relacionar los órganos incluidos en la prescripción con las estructuras contorneadas en las imágenes del TC, para así poder transferir las restricciones de dosis a los objetivos de optimización. Hay que tener en cuenta que las etiquetas de los nombres de las estructuras contorneadas y las de los órganos prescritos pueden ser diferentes debido a que el proceso de contorneado y el de prescripción se realizan en diferentes espacios de trabajo dentro de *Aria* y quizás por distintas personas. Por otra parte, los límites de dosis se pueden establecer en diferentes formatos (dosis o volumen limitado y en valores absolutos o

relativos, dosis máxima o dosis media) mientras que los objetivos de optimización son de formato fijo (valores absolutos de dosis absorbida a volumen relativo). Además, hay que considerar que la práctica habitual consiste en utilizar de partida unos objetivos de optimización más restrictivos que los límites de dosis prescritos, por lo que no solo hay que traducir la prescripción, sino que, en función de la experiencia, también se debe decidir cómo realizar esta modificación.

APP permite la automatización de estas tareas. El programa empareja las estructuras anatómicas contorneadas en el paciente con los órganos en que se hayan prescrito límites de dosis (fig. 1), utilizando la distancia de Levenshtein¹⁹ de comparación de cadenas de texto. Esta función mide la distancia entre dos palabras y puede entenderse como el mínimo número de transformaciones (inserción, eliminación o sustitución de caracteres) necesarias para transformar una palabra en la otra. Por otra parte, a cada órgano le asigna tres parámetros: una distancia de separación de las demás estructuras que garantice que se pueda lograr el gradiente de dosis adecuado en las zonas adyacentes, una distancia de expansión para obtener su PRV, si fuera necesario, y un factor de prioridad. Los valores predeterminados dependen de la estructura particular y pueden ser modificados fácilmente en el caso de que la solución propuesta no fuera adecuada.

Una vez enlazada la prescripción con las estructuras contorneadas, el usuario puede transferir los límites de dosis prescritos a los objetivos de optimización. Para ello, APP utiliza el siguiente método: las RDPs de cada OR se normalizan a la forma $(v, d) \Leftrightarrow V_d < v$, lo que significa que el volumen de OR irradiado a la dosis d (porcentaje de la dosis prescrita) debe ser menor que v (porcentaje del volumen total del OR). Posteriormente, para cada RDP normalizada (v_i, d_i) se genera una curva parabólica que pasa por los puntos $(100,0)$, $(0,100)$ y (v_i, d_i) , y se elige la RDP que genere la parábola que se acerque más al eje x . Dado que, como se ha mencionado, la práctica habitual en la planificación VMAT manual es utilizar objetivos de dosis más restrictivos que la prescripción, el límite de dosis elegido se modifica reduciendo tanto el porcentaje de dosis como el de volumen (para cada estructura se desplazan los puntos del HDV hacia la izquierda y hacia abajo, tal como se hace gráficamente en la ventana de *Eclipse* durante el proceso de optimización manual) en un 20%, 40% o 60% según la prioridad asignada al OR, antes de usarlo para definir una nueva parábola que será la que actuará como función generadora de los objetivos de optimización. El método se explica gráficamente en la fig. 2, que muestra cómo se configuran los objetivos de optimización de un cierto OR al que se le han prescrito 3 restricciones ($V_{40\%} < 40\%$, $V_{60\%} < 30\%$ y $V_{80\%} < 20\%$) y se le ha asignado una prioridad normal. En primer

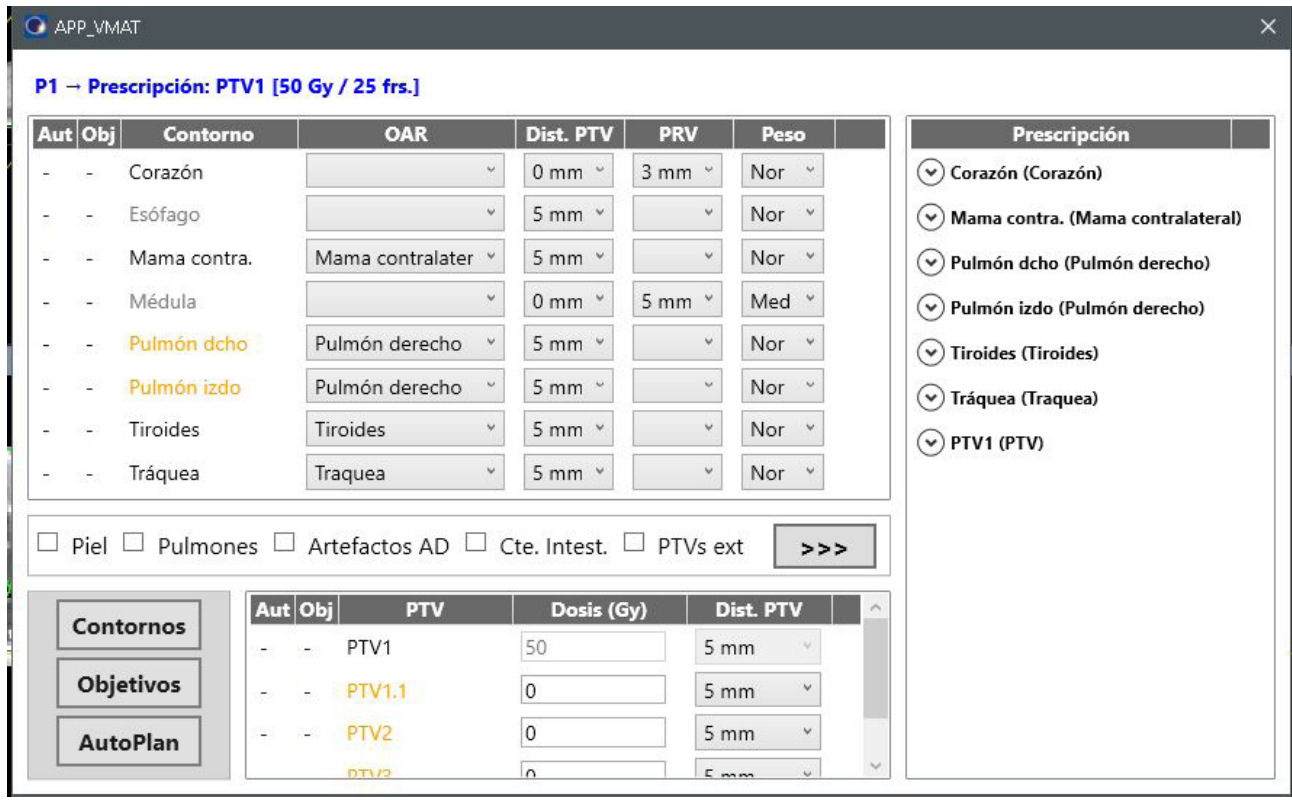


Fig. 1. Ventana presentada al usuario por el script integrado en Eclipse.

lugar, se definen tres parábolas y se elige la RDP cuya parábola más se aproxima al eje x (en este caso, la correspondiente al punto (40,40)). En segundo lugar,

se reduce en un 20% el porcentaje de dosis y en otro 20% el del volumen irradiado de la restricción elegida (valores correspondientes a la prioridad normal). En

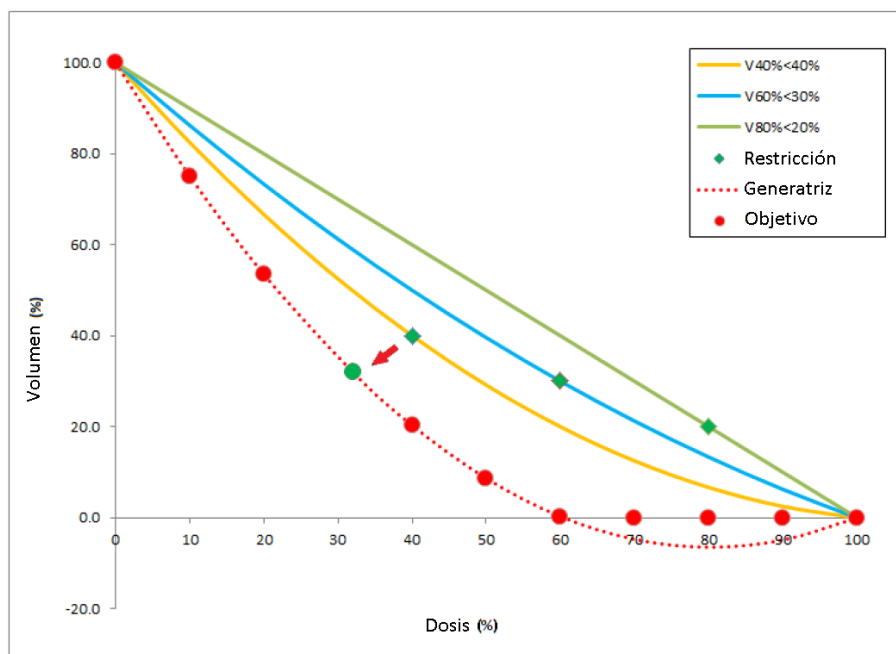


Fig. 2. Determinación de los objetivos de optimización a partir de los límites de dosis impuestos a un determinado órgano. Partiendo del límite más restrictivo se crea una parábola sobre la que se definirán los objetivos de optimización.

tercer lugar, la función generadora se define como la parábola que pasa por los puntos (0,100), (100,0) y (32,32). Obsérvese que los objetivos generados que quedan por debajo del eje x se establecen a cero. Para finalizar, a cada OR se le asignan once objetivos de optimización. Por otra parte, a cada PTV se le asignan cinco objetivos ($V_{95\%} = 100\%$, $V_{98\%} = 100\%$, $V_{100\%} = 100\%$, $V_{102\%} = 0\%$ y $V_{105\%} = 0\%$). Por último, los pesos de los ORs se establecen en 250, 300 y 350, de un máximo de 1000, para prioridad normal, media y alta, respectivamente, mientras que los pesos de los PTVs se establecen en 750.

Por lo general, antes de configurar los parámetros de la optimización, es necesario generar una serie de estructuras auxiliares, como anillos y PTVs modificados, que se utilizarán durante el proceso de optimización del plan. Aunque la función NTF (*Normal Tissue Function*) del optimizador de *Aria* está orientada a aumentar el gradiente de dosis fuera de los volúmenes blanco, y por tanto a reducir el uso de las estructuras de anillo, lo cierto es que, en nuestro centro, aunque se utiliza la NTF también se siguen creando los anillos. El mismo procedimiento es desarrollado por APP, dado que intenta reproducir los protocolos seguidos en el departamento. También es frecuente definir estructuras combinadas como la suma de ambos pulmones menos el PTV, órganos que no aparecen explícitamente en la prescripción, pero con limitaciones de dosis como la piel, o regiones que necesitan segmentarse por razones dosimétricas, como áreas de alta densidad o zonas con contraste gástrico. Por supuesto, *Eclipse* cuenta con herramientas especializadas para realizar todas estas tareas, pero APP las realiza secuencialmente de forma más cómoda y rápida.

El tiempo efectivo empleado en todo el proceso (creación del plan, manipulación del contorno y asignación de parámetros de optimización) suele ser inferior a cinco minutos, independientemente de si el caso clínico es un tratamiento ginecológico con 4-5 ORs y solo un PTV o un tratamiento de cabeza y cuello con 10-20 ORs y 3 PTVs.[§]

A partir de aquí, el usuario puede simplemente optar por continuar con el módulo de optimización estándar de *Eclipse*. También puede grabar el archivo de configuración del plan que contiene los parámetros de optimización para todas las estructuras involucradas, iniciar el módulo de optimización automático, cerrar *Eclipse* y esperar a que se genere el plan optimizado mientras realiza otra tarea. Dada la arquitectura de *Aria*, cada máquina que accede al servidor ocupa una licencia. De esta forma, al igual que ocurre en el modo manual, se pueden realizar múltiples planifica-

ciones simultáneamente con cada licencia. El cálculo de la optimización y de la distribución de dosis se realiza en los servidores, así que el terminal que lanza las planificaciones no queda sobrecargado y puede seguir siendo utilizado.

Módulo de optimización

Este programa de consola optimiza los planes individuales a través de un algoritmo iterativo que se aproxima gradualmente a la solución óptima. Al igual que otros autores,²⁰ el método está basado en reproducir el comportamiento humano que consiste en ir modificando dinámicamente los objetivos de dosis durante el proceso. Estos objetivos están casi exclusivamente definidos por la prescripción con lo que, por ejemplo, el tratamiento dado a los órganos que se comportan en serie o en paralelo será el que quede reflejado en dicha prescripción. El plan óptimo no se conoce a priori porque depende en gran medida de la anatomía del paciente, pero se sabe que debe impartir las mínimas dosis a los ORs manteniendo al mismo tiempo una alta homogeneidad en la distribución de dosis en los PTVs. La manera habitual de actuar es elegir una configuración inicial y luego cambiar en tiempo real los pesos y los objetivos de las estructuras para ir modulando la distribución de dosis en base a los valores instantáneos de los HDVs. Sin embargo, a diferencia del módulo de optimización de *Eclipse*, *ESAPI* no permite modificaciones de los parámetros en tiempo real, sino que debe proporcionarse una configuración de entrada a la función para que genere una distribución de dosis ajustada a ella, pero que probablemente no será la óptima. Por este motivo, la conformación dinámica utilizada en el método manual se ha sustituido por un proceso iterativo similar al seguido en la planificación 3D convencional, donde se repite un ciclo de configuración-cálculo-análisis hasta que se alcanza una solución satisfactoria.

El diagrama de flujo de la fig. 3 proporciona una descripción general del funcionamiento del algoritmo. APP inicia cada ciclo configurando los parámetros de entrada de la función de optimización de *ESAPI*. En la primera iteración, se utilizan como datos de entrada los del archivo de configuración del plan generado previamente por el módulo de preprocesado. Para la optimización, *ESAPI*, al igual que *Eclipse*, utiliza el optimizador de resolución progresiva²¹ (PO 15.6.04) que calcula la posición de las láminas del colimador y las unidades de monitor por grado, impartidas en los puntos de control espaciados regularmente por todo el recorrido del arco, comenzando con una aproximación de baja resolución que se vuelve más fina a medida que avanza el proceso. Una vez optimizado el plan, la distribución de dosis se obtiene mediante un algoritmo

[§] En el archivo de vídeo al que hace referencia el siguiente enlace se puede ver el procedimiento descrito para un tratamiento de cabeza y cuello. https://drive.google.com/file/d/15p-ZrAn4jm7_DNacWaalPsuY61y2b_4e/view?usp=sharing.

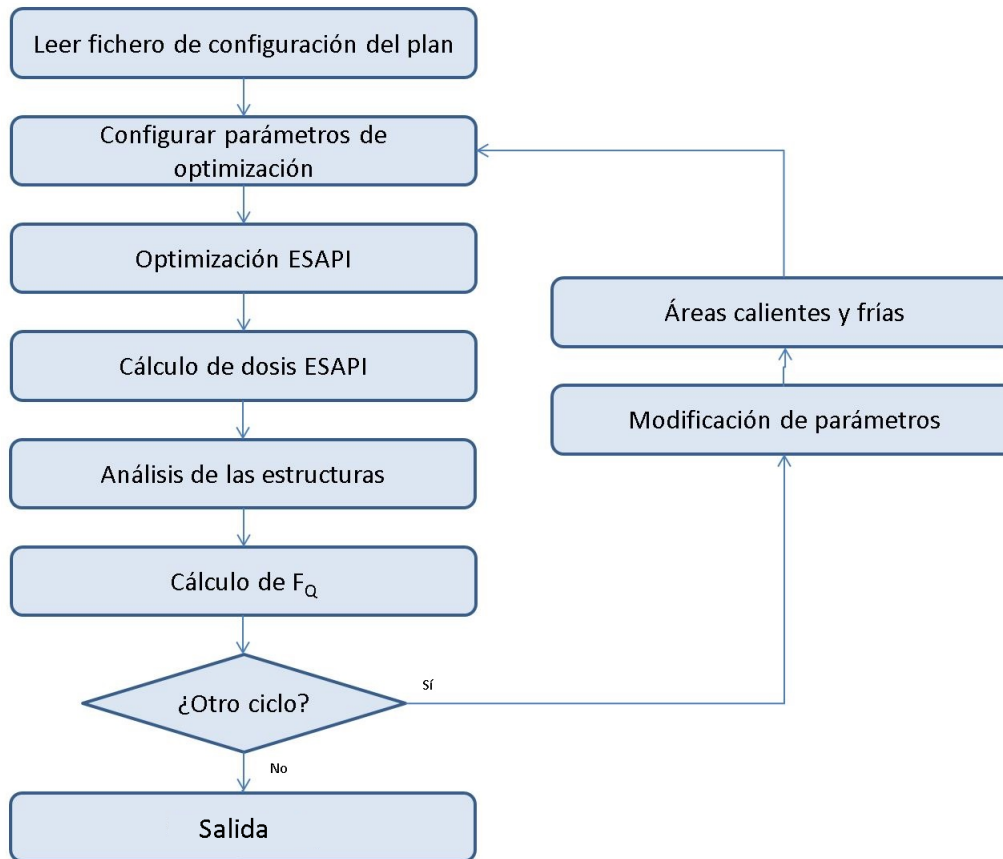


Fig. 3. Diagrama de flujo del algoritmo de optimización. El bucle termina cuando F_Q deja de disminuir.

de cálculo de dosis más exacto, aunque más lento que el incluido en PO, y que se elige durante la creación del plan. En nuestro centro, se utiliza habitualmente *AcurisXB_15.6.04* excepto para las planificaciones dirigidas al acelerador *Varian Halcyon*, que no es compatible con esta versión del algoritmo. En este último caso, se utiliza el algoritmo *AAA_15.604*.[†] A continuación, se calcula cada RDP de cada estructura, se verifica su cumplimiento y se le asigna un valor resultante en función de la diferencia entre las dosis calculadas y las prescritas. Arbitrariamente, se decidió utilizar cuatro valores para el resultado. Según nuestra terminología, si se viola una determinada RDP se considera que el resultado es malo, y si se supera en más de un 10% es muy malo. De la misma forma, si se cumple la RDP el resultado es bueno, y si lo hace incluso reduciéndola al 80%, es muy bueno. El algoritmo utiliza estos valores de resultado de cada RDP para potenciar unos objetivos de optimización frente a otros y dirigir así el proceso.

A continuación, se calcula un factor de calidad del plan (F_Q) mediante el siguiente método: para cada

estructura, se definen un factor de área (F_a) que mide la diferencia entre el HDV ideal y el real, y un factor de restricción de dosis (F_r) que mide el grado de cumplimiento del OR con la prescripción. En el caso de los ORs, F_a se calcula como el área normalizada bajo la curva HDV, ya que idealmente, los ORs no deberían recibir ninguna dosis. Para los PTVs, se calcula como el área normalizada entre la curva del HDV y la función escalón, porque idealmente los PTVs deberían recibir exactamente la dosis prescrita en todo su volumen. Por otro lado, F_r considera el cumplimiento de los límites de dosis, tomando un valor 0 si se cumplen todas las restricciones y 1 si se exceden todos los límites. Mientras que para los OR se utilizan directamente los RDPs, para los PTVs se definen cuatro límites estándar ($V_{95\%} > 99\%$, $V_{98\%} > 90\%$, $V_{102\%} < 10\%$, $V_{105\%} < 1\%$). En los planes con varios PTVs, generalmente los PTVs prescritos a dosis mayor se encuentran incluidos dentro de los de dosis menor. En este caso, los límites inferiores ($V_{102\%} < 10\%$ y $V_{105\%} < 1\%$) para los PTVs de dosis menor no son útiles, por lo que se deben crear nuevos PTVs auxiliares excluyendo el volumen del PTV de dosis mayor al del PTV de dosis menor. El margen de separación es elegible

[†] Varian Medical Systems. *Eclipse Algorithms Reference Guide*.

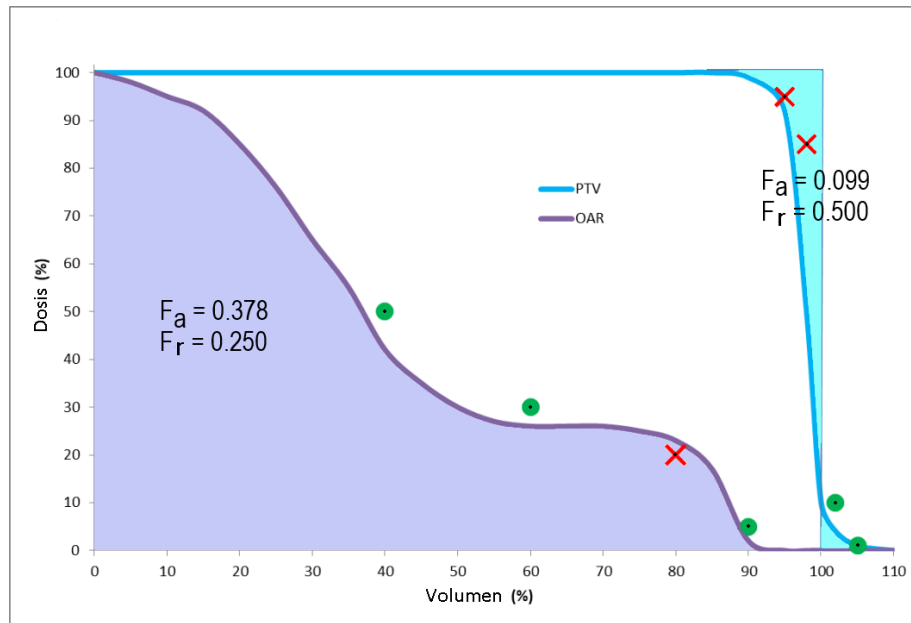


Fig. 4. Determinación del factor de área (F_a) que mide la diferencia entre el HDV ideal y el real, y del factor de restricción de dosis (F_r) que mide el grado de cumplimiento de las restricciones de dosis del OR con la prescripción. Las zonas coloreadas corresponden a la separación del HDV de la estructura con respecto al ideal. Se señalan con un círculo las restricciones que cumplen con la prescripción y con un aspa las que no lo hacen.

durante el preprocesado y suele estar entre 3 y 5 mm. Por lo tanto, durante el proceso de optimización, solo los límites superiores ($V_{95\%} > 99\%$ y $V_{98\%} > 90\%$) se utilizan para los PTV de dosis menor, mientras que los PTV de dosis mayor y los auxiliares están limitados superior e inferiormente.

La fig. 4 muestra un ejemplo de cálculo de F_r y F_a para dos estructuras: un OR con cuatro límites de dosis prescritos y un PTV con límites estándar. Uno de los cuatro límites prescritos del OR no se cumple ($V_{80\%} < 20\%$), por lo que el valor calculado del factor de restricción es 1/4. El PTV no alcanza la mitad de sus límites prescritos ($V_{95\%} > 99\%$ y $V_{98\%} > 90\%$), por lo que su F_r toma el valor 0.5. Además, el área bajo la curva del histograma del OR es el 37.8% del área del rectángulo con vértices en (0,0) y (100,100), por lo tanto, $F_a = 0.378$ para el OR. Para el PTV, F_a se obtiene a partir de la suma del área sobre la curva del histograma para valores por debajo del 100% de la dosis prescrita para el PTV, más el área bajo la curva para valores por encima de esa dosis. En este ejemplo, este área es el 9.9% de la del rectángulo ideal, por lo que $F_a = 0.099$ para el PTV.

Para cada estructura, los valores de F_r y F_a se combinan utilizando el parámetro C_1 para obtener su factor de calidad. C_1 puede variar entre 0 y 1 y controla la importancia relativa que se asigna al factor de área y al factor de las restricciones. Un valor típico utilizado es 0.5, lo que significa que los factores de área y de restricción se ponderan por igual.

$$F^{OR} = \left(\sum^{OR} (C_1 F_a + (1 - C_1) F_r) / N^{OR} \right) \quad (1)$$

$$F^{PTV} = \left(\sum^{PTV} (C_1 F_a + (1 - C_1) F_r) / N^{PTV} \right) \quad (2)$$

siendo N^{OR} y N^{PTV} el número de órganos de riesgo y de PTVs respectivamente.

A continuación, se promedian por separado los factores de calidad de los ORs y de los PTVs, y los valores resultantes se combinan utilizando el parámetro C_2 para obtener el factor de calidad del plan. El valor C_2 permite modificar la importancia relativa que el algoritmo otorga a los PTVs y los ORs durante el proceso de optimización y también varía de 0 a 1, siendo 0.7 un valor típico.

$$F_Q = C_2 F^{OR} + (1 - C_2) F^{PTV} \quad (3)$$

Los valores de C_1 y C_2 se determinaron experimentalmente por prueba y error repitiendo el proceso varias veces con distintos valores y para distintas dosimetrías. Por lo tanto, F_Q también toma valores en el intervalo de 0 a 1, correspondiendo el valor menor a la distribución de dosis ideal y aumentando a medida que el plan empeora. F_Q se utiliza como métrica para comparar planes y decidir si iniciar otro ciclo o detener el proceso, dependiendo de si F_Q mejora o empeora.

De esta forma, APP continúa iterando hasta que F_Q converge, es decir, hasta que deja de disminuir. En la primera iteración, debido a que no existe un valor previo con el que comparar, el algoritmo finaliza solo si se cumplen ampliamente los límites de dosis. En caso de que F_Q no converja, comienza otro ciclo y APP modifica los parámetros de optimización de aquellas estructuras que tienen un valor resultante diferente a la categoría de *muy bueno*, según el criterio anteriormente expuesto. En el caso de los PTVs, se aumenta su peso y, además, si el valor resultante es *muy malo*, también se suman un objetivo superior y otro inferior: $V_{100\%} = 0\%$ y $V_{100\%} = 100\%$ respectivamente. Sin embargo, para los ORs, además de aumentar su peso, también se reduce un 10% el porcentaje de la dosis en todos sus objetivos. En caso de que al resultado se le asigne el valor de *muy malo*, tanto el peso como la disminución del porcentaje de dosis se duplican.

Al final de cada ciclo, se determinan las áreas subdosificadas y sobredosificadas (denominadas zonas frías y calientes), es decir, las que bien no alcanzan o bien superan los límites prescritos, que son transformadas en nuevas estructuras e incluidas en el siguiente ciclo. Las zonas frías son los volúmenes dentro de los PTVs que no alcanzan los valores estándar (normalmente el 95% y el 98% de la dosis prescrita), mientras que las zonas calientes se localizan donde se exceden los límites, es decir, las RDPs para los ORs y los límites estándar en el caso de los PTVs (normalmente el 102% y el 105% de la dosis prescrita). A las zonas frías se les asignan objetivos de optimización inferiores con el fin de aumentar su dosis, mientras que a las zonas calientes se les asignan objetivos superiores con el fin de hacerlas desaparecer. Por ejemplo, si un PTV incumpliese el límite estándar $V_{95\%} > 99\%$, se generaría una nueva zona fría con la parte del PTV que no alcanza el 95% de la dosis prescrita y se le aplicaría el objetivo de optimización $V_{95\%} = 100\%$. De forma similar, si un PTV superase el límite $V_{102\%} < 10\%$, se generaría una nueva zona caliente con la parte del volumen que supera el 102% de la dosis y se le aplicaría el objetivo de optimización $V_{102\%} = 0\%$. Por su parte, si en un determinado OR se superase alguno de sus límites prescritos se crearía una nueva zona caliente con la parte del volumen de la estructura que reciba una dosis superior a dicho límite y se le aplicaría un objetivo de optimización más restrictivo. Si el límite normalizado original fuese $V_{x\%} < y\%$, a la zona caliente se le aplicaría el objetivo $V_{x\%} < 0,8 y\%$.

En conclusión, el uso del factor de calidad descrito evita la toma de decisiones humanas durante la planificación y, en consecuencia, disminuye la subjetividad y aumenta la homogeneidad en los tratamientos. Aunque F_a es, en general, un buen indicador de conformidad con la prescripción, debe usarse conjuntamente con el factor de restricción de dosis F_r para

evitar que el algoritmo reduzca el área del histograma de algunas estructuras a expensas de exceder algunos límites de dosis.

Módulo gestor

Este programa lee los archivos de configuración del plan guardados por el módulo de preprocesado y genera una instancia del módulo de optimización para cada plan. Dado que los servidores de *Aria* controlan todos los procesos de radioterapia, incluidos los tratamientos, es fundamental no sobrecargarlos. Por lo tanto, el módulo gestor decide cuándo proceder con las optimizaciones y el número máximo de instancias en ejecución simultánea (cinco durante las horas de trabajo). Esta capacidad de ejecución diferida permite maximizar el rendimiento del sistema *Aria* sin interferir en el funcionamiento normal del departamento. Por ejemplo, APP se puede utilizar como herramienta de optimización redundante. Todos los planes VMAT realizados manualmente se podrían volver a optimizar automáticamente y las distribuciones de dosis de ambos podrían compararse como un control de calidad básico. El módulo gestor es capaz de controlar completamente la ejecución de esas reoptimizaciones que se podrían llevar a cabo fuera del horario laboral para evitar la sobrecarga del sistema.

Este módulo se ejecuta en segundo plano y permanece constantemente a la escucha de los archivos de configuración del plan enviados desde diferentes terminales *Aria*. Muestra al usuario la lista de optimizaciones recientes con información de interés (propietario del plan, estado, tiempo transcurrido, número de ciclo y F_Q). De esta forma, los usuarios pueden conocer en todo momento el estado de sus planes (en espera, en curso o procesados), el tiempo de ejecución y número de iteraciones, y un conocimiento aproximado del resultado.

Para evaluar el rendimiento del módulo de optimización, se escogieron varios planes tratados previamente, se volvieron a optimizar utilizando APP y se compararon las distribuciones de dosis obtenidas manual y automáticamente. Los parámetros utilizados en los planes manuales (configuración geométrica y dosimétrica, y algoritmos de cálculo de dosis) se mantuvieron en los automáticos para que las diferencias solo fueran atribuibles al uso de la aplicación. En total, para este estudio se eligieron al azar 32 planes de diferentes localizaciones anatómicas, tal como se refleja en la tabla 1.

Para cada pareja de planes, el utilizado para el tratamiento y su correspondiente versión recalculada utilizando APP, se analizaron los HDVs y el cumplimiento con la prescripción. En particular, para cada restricción de dosis se determinó la diferencia entre

Tabla 1. Número de planes estudiados según la localización anatómica y el número de PTVs. Se indica el código diagnóstico según el índice ICD-10, los volúmenes de tratamiento, el número de órganos de riesgo para cada plan y la dosis prescrita. En la última columna se muestra el número total de restricciones de dosis prescritas analizadas.

Localización	Diagnóstico	PTVs	Volumen (cm ³)	ORs	Planes	Dosis (Gy)	RDPs
Próstata		1	151-800	4	5	46-70	28-20
		2	110-805	4-5	4	60.4-70	38-40
		3	507-708	4-6	4	70	47-64
	C61	Todos	110-805	4-6	13	46-70	113-124
Ginecológico	C53.1C 54.1	1	555-1097	5-6	5	45-50.4	62-20
Pulmón	C34.9	1	317-625	5-6	5	50-70	44-20
Cabeza y cuello		1	78-85	5-12	2	48-63	20-10
		2	442-928	5-19	4	57-64	64-40
		3	306-664	11-19	3	66-70	65-48
	C31.9C 32.9	Todos		5-19	9	48-70	150-98

la dosis planificada y la prescrita y a continuación se compararon los valores obtenidos para los planes manuales con los obtenidos para los planes automáticos. Además, para cada estructura se determinó el factor de área Fa en ambos planes de cada pareja. Los resultados se clasificaron por localización, además de estudiar por separado los valores correspondientes a los ORs y los PTVs. A continuación, se realizó un estudio de significación estadística (valor p) para descartar errores de tipo I en las conclusiones.

Debido a que la principal fortaleza de la planificación automática es el ahorro de tiempo del personal, una vez verificado el desempeño de la aplicación, se analizó la productividad. Para ello se determinó el tiempo total necesario para llevar a cabo las planificaciones, incluyendo las tareas de preprocesamiento.

Estos valores se obtuvieron de la vía clínica visual de Aria como el tiempo transcurrido desde que se activa la tarea de realizar dosimetría hasta que se completa.

Resultados

Con el fin de analizar el comportamiento de la aplicación, se calculó en cada restricción de dosis normalizada la diferencia entre el valor calculado y el prescrito. Al estar normalizadas las RDPs estos valores son puntos porcentuales. A continuación, se hizo un análisis estadístico de las diferencias entre los valores obtenidos para las planificaciones realizadas manualmente y las automáticas. Un valor negativo de estas diferencias implica que el plan automático se com-

Tabla 2. Resumen del análisis de las diferencias entre los valores planificados y los prescritos en las restricciones dosis entre las planificaciones manuales y automáticas. Tanto para los ORs como para los PTVs se indican el valor promedio (μ), la desviación típica (σ), el número de datos de la muestra (#) y la significación estadística (p) correspondiente. Los valores negativos indican que APP se aproxima más a la prescripción y viceversa.

Localización	ORs				PTVs			
	μ	σ	#	p	μ	σ	#	p
Próstata	-0.5%	3.7%	113	0.08	-1.3%	4.5%	124	< 0.05
Ginecológico	2.5%	4.4%	46	< 0.05	-2.1%	2.5%	16	< 0.05
Pulmón	2.0%	3.7%	46	< 0.05	-1.7%	3.8%	20	< 0.05
ORL	-1.4%	7.2%	144	< 0.05	-0.2%	4.2%	98	0.3
Total	-0.2%	5.7%	349	0.3	-0.9%	4.3%	258	< 0.05

Tabla 3. Resumen del análisis de las diferencias del factor de área Fa entre las planificaciones manuales y automáticas. Tanto para los ORs como para los PTVs se indican el valor promedio (μ), la desviación típica (σ), el número de datos de la muestra (#) y la significación estadística (p) correspondiente. Los valores negativos indican que APP se aproxima más al valor ideal y viceversa.

Localización	ORs				PTVs			
	μ	σ	#	p	μ	σ	#	p
Próstata	-0.4%	2.9%	60	0.2	-0.2%	0.2%	37	< 0.05
Ginecológico	1.2%	4.6%	28	0.1	0.7%	5.2%	18	0.3
Pulmón	1.9%	2.6%	28	< 0.05	-0.3%	0.3%	5	0.06
ORL	-0.9%	3.5%	128	< 0.05	0.0%	0.5%	35	0.4
Total	-0.2%	3.6%	244	0.2	-0.1%	0.4%	82	< 0.05

porta mejor que el manual es esa determinada RDP y viceversa. Los datos se agruparon por localización y se determinó para cada grupo el promedio, la desviación típica y la significación estadística realizando pruebas Z o T en función de número de datos y utilizando en todos los casos un nivel de confianza del 95%. La tabla 2 muestra el resumen de dicho análisis. En general, el programa de planificación automática obtuvo mejores resultados en los PTVs al mismo tiempo que no los empeoró en los ORs, salvo en el caso de los tratamientos ginecológicos y de pulmón en el que la planificación automática tiende a mejorar la homogeneidad de la dosis en los PTVs a costa de empeorar la dosimetría en los ORs.

Se hizo otro análisis similar utilizando en este caso el factor de área calculado en las distintas estructuras y cuyo resumen aparece en la tabla 3. En esta ocasión, la aplicación también consiguió valores más bajos y, por lo tanto, más cercanos al valor ideal para los PTVs, mientras que para los ORs no empeoró los resultados de las planificaciones manuales.

Obviamente, obtener un mejor resultado que un plan manual no significa necesariamente cumplir con la restricción de dosis prescrita. Y de la misma manera,

un peor resultado no siempre es sinónimo de superar un determinado límite de dosis. Para analizar este asunto, se estudiaron por separado las restricciones de dosis en las que los planes manuales y/o automáticos no cumplieron con la prescripción. La tabla 4 muestra el porcentaje de los RDP donde solo alguno o ambos de los planes de la pareja incumplen el límite de dosis prescrito. La mayor parte de las veces en que APP superó un límite, la planificación manual tampoco había conseguido cumplirlo. Además, exceptuando los tratamientos ginecológicos, el porcentaje de RDPs analizado, donde solo APP excede un límite de dosis, es inferior al 5%. Llama la atención el alto porcentaje de restricciones de PTV incumplidas en la planificación manual. Esto se debe probablemente a que algunas limitaciones utilizadas durante la planificación son más restrictivas que las utilizadas durante el análisis del plan. En particular, los dos límites que aseguran la homogeneidad de la dosis ($V_{98\%} > 90\%$ y $V_{102\%} < 10\%$) se sacrifican típicamente para disminuir la dosis en los ORs. Tampoco puede olvidarse que, en ocasiones, el mejor plan realizable incumple parte de la prescripción y, aun así, el especialista en Oncología Radioterápica decide seguir adelante con el tratamiento.

Tabla 4. Porcentaje de las restricciones de dosis prescritas donde alguno de los planes manual/automático, o ambos, excede el límite de dosis..

Localización	ORs			PTVs		
	manual	automático	ambos	manual	automático	ambos
Próstata	0.9%	0.9%	0.9%	9.7%	2.4%	12.9%
Ginecológico	0.0%	10.9%	23.9%	25.0%	0.0%	0.0%
Pulmón	0.0%	2.2%	10.9%	25.0%	5.0%	35.0%
ORL	0.7%	0.0%	8.3%	6.1%	1.0%	11.2%
Total	0.6%	2.0%	8.3%	10.5%	1.9%	13.2%

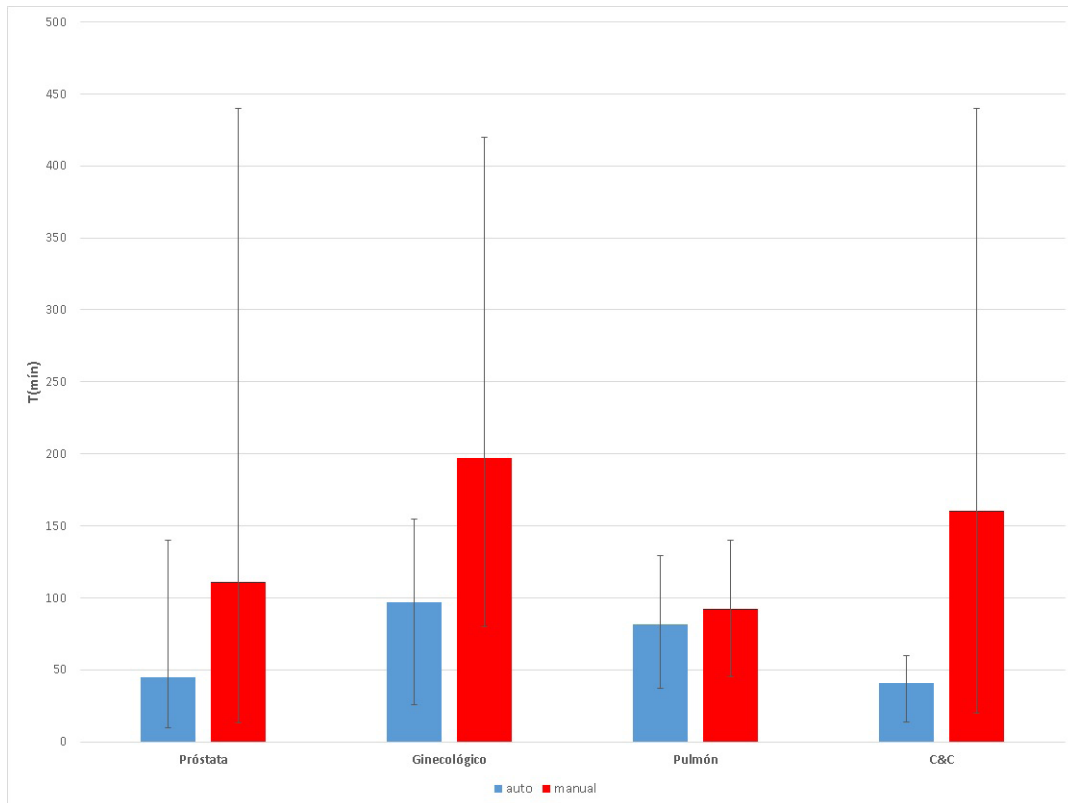


Fig. 5. Tiempo promedio empleado en las planificaciones. Las barras indican el intervalo de valores.

A la vista de estos resultados, se aprecia cierta tendencia en las planificaciones manuales a sacrificar la homogeneidad de dosis en los PTVs para no aumentar las dosis en los ORs. Este comportamiento subjetivo no lo reproduce el modo automático, dado que está basado estrictamente en la prescripción. En otras palabras, todas las restricciones no prescritas de manera explícita y que tampoco sigan un protocolo establecido no son tenidas en consideración por APP.

Una vez el programa entró en fase de producción, se midió el tiempo de planificación efectivo. Aunque el tiempo total de planificación de un solo tratamiento no disminuye, ya que tanto *Eclipse* como *ESAPI* usan las mismas funciones primitivas, el tiempo efectivo empleado se redujo drásticamente porque el programa no necesita prácticamente atención mientras se está ejecutando y además puede optimizar varios planes simultáneamente.

En la fig. 5 se muestra el promedio total de minutos necesarios para planificar los tratamientos para las diferentes localizaciones anatómicas. El promedio de la duración de las planificaciones automatizadas es inferior al de las manuales, pero lo más importante es que el tiempo de planificación manual es casi en su totalidad tiempo del personal mientras que, por el contrario, la planificación automática tan solo requiere una mínima atención.

Cabe resaltar que la aplicación consiguió el mejor desempeño en los tratamientos de cabeza y cuello, que son unas de las planificaciones que más tiempo necesitan, tanto para el procesado del alto número de estructuras que suelen llevar asociadas como para la optimización de la distribución de dosis. En este caso, APP consiguió en promedio disminuir las dosis en los ORs sin aumentarla en los PTVs, y casi siempre que no consiguió alcanzar un límite prescrito, en la planificación manual tampoco fue posible.

Discusión

El sistema de optimización de VMAT de *Varian*, tanto en su versión de *Eclipse* como la de *ESAPI*, está basado en la modificación de los histogramas dosis-volumen. Es decir, de forma distinta a otros sistemas de planificación, como los de braquiterapia de alta tasa de dosis, donde la optimización se hace definiendo gráficamente la distribución de dosis en cada plano, en el software de *Varian*, lo que se modela es la forma de la curva de los histogramas dosis-volumen de las estructuras seleccionadas. La manera habitual de tratar las áreas calientes y frías es convertir las isodosis correspondientes en volúmenes auxiliares e introducirlos en el proceso de optimización. *Eclipse*

también permite configurar otros parámetros, como el objetivo de tejido normal que permite modelar el gradiente de dosis en las áreas próximas a los PTVs que no pertenezcan a otra estructura, el número total de unidades de monitor del tratamiento, o el uso del parámetro ASC (*Aperture Shape Controller*) de control de la apertura del colimador MLC, el cual permite controlar el grado de modulación del plan obtenido con el algoritmo de optimización PO, en los aceleradores que sean compatibles. El programa de planificación automática aquí presentado trata de mimetizar todos estos comportamientos, e incluso las pautas seguidas en algunos casos particulares, como es la ampliación del PTV en los tratamientos de pulmón o configurar objetivos de optimización duplicados. Por supuesto, en la aceptación de una dosimetría no es suficiente realizar una evaluación de los HDVs,²² de manera que las distribuciones de dosis proporcionadas por APP y otros sistemas de planificación automática comerciales deben de ser revisadas por un especialista en Radiofísica Hospitalaria que decidirá si el plan es válido o no, y en su caso realizar las modificaciones pertinentes. No obstante, la planificación automática puede liberar muchas horas de trabajo del personal, reducir la experiencia requerida y suavizar la curva de aprendizaje de una técnica compleja como es la VMAT. Además, disminuye las decisiones subjetivas y, por lo tanto, reduce la variabilidad dependiente de la persona que realiza la planificación, al mismo tiempo que minimiza los errores humanos. Es cierto que resulta inevitable que la automatización de una tarea conlleve asociada una pérdida de conocimiento de cómo llevarla a cabo manualmente, pero al igual que ocurre en otras áreas como la industria aeronáutica o la militar, las ventajas que ofrece superan a los riesgos asociados. Aunque no se puede olvidar que la automatización de actividades no pretende en principio sustituir completamente al personal encargado de realizarlas, sino servir de asistencia para disminuir la carga de trabajo. En cualquier caso, existen usos poco conflictivos de la planificación automática como es introducirla en el proceso de revisión sistemática de las dosimetrías, o utilizar la solución automática como una referencia de valores mínimos, principalmente por parte del personal novato o inexperto.

Aunque el software disponible en el mercado suele ser una solución eficaz, los programas no comerciales desarrollados internamente tienen varias ventajas, ya que se adaptan perfectamente a las condiciones y preferencias locales. Además, pueden actualizarse rápidamente para incluir nuevas funciones o modificaciones en los protocolos clínicos, dado que existe una retroalimentación mucho más cercana entre usuarios y programadores. También puede haber tareas que solo sean útiles en unos pocos centros, de modo que su implementación por parte de las empresas sea

difícil y de bajo beneficio comercial, y solo disponibles con herramientas de *scripting*.

Por otra parte, APP ha demostrado recientemente su utilidad como una herramienta útil de teletrabajo, dado que permite planificar o revisar planes, incluso con limitaciones en el hardware doméstico o la conexión de red.

Debe mencionarse que gran parte del desarrollo se realizó en un entorno de pruebas completamente independiente del sistema clínico suministrado por *Varian* y conocido como *TBox*. También conviene resaltar que el acceder a *Aria*, ya sea desde dentro con un *plugin* o desde fuera con un programa *stand-alone*, no implica que se puedan alterar datos esenciales. Por ejemplo, no está permitido borrar planes de tratamiento, ni siquiera los creados durante la ejecución de la aplicación. Por último, es necesario indicar que *Varian*, en sus manuales, anima al uso de *scripts* para automatizar tareas, o incluso para desarrollar algoritmos complejos de cálculo u optimización.

Los autores se ofrecen a compartir el código fuente con los desarrolladores que estén interesados.

Bibliografía

1. T. Landberg, J. Chavaudra, J. Dobbs, J. -P. Gerard, G. Hanks, J. -C. Horiot, K. -A. Johansson, T. Möller, J. Purdy, N. Suntharalingam, H. Svensson. Report 62, Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements, Volume 0s32, Issue 1, 1 November 1999, Page NP, <https://doi.org/10.1093/jicru/os32.1.Report62>
2. Nutting C., Dearnaley DP., Webb S. Intensity modulated radiation therapy: a clinical review. Br J Radiol 2000; 73: 459–69, <https://doi.org/10.1259/bjr.73.869.10884741>
3. Chiavassa S, Bessieres I, Edouard M, Mathot M, Moignier A. Complexity metrics for IMRT and VMAT plans: a review of current literature and applications. Br J Radiol 2019; 92, <https://doi.org/10.1259/bjr.20190270>
4. Teoh M, Clark CH, Wood K, Whitaker S, and Nisbet A. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. Br J Radiol 2011; 84: <https://doi.org/10.1259/bjr/22373346>
5. Otto K. Volumetric modulated arc therapy: IMRT in a single gantry arc. Med Phys 2008;35:310–7.
6. Daliang Cao et al. A generalized inverse planning tool for volumetric-modulated arc therapy. Phys. Med. Biol. 2009; 54, 21. doi:10.1088/0031-9155/54/21/018
7. Infusino E., Clinical utility of RapidArc™ radiotherapy technology. Cancer Manag Res. 2015; 7: 345–356. doi: 10.2147/CMAR.S72775
8. Jurado-Bruggeman D., Hernández V., Sáez J., Navarro D., Pino F., Martínez T., Alayrach M., Ailleres N., Melero A., Jornet N., Multi-centre audit of VMAT planning and pre-treatment verification, Radiotherapy and Oncology, Volume 124, Issue 2, 2017, Pages 302-310, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.05.019>.
9. Hussein M, Heijmen BJM, Verellen D, Nisbet A. Automation in intensity modulated radiotherapy treatment planning—a

- review of recent innovations. *Br J Radiol* 2018; 91, <https://doi.org/10.1259/bjr.20180270>
10. Tol JP., Delaney AR., Dahele M., Slotman BJ, Verbakel W., Evaluation of a Knowledge-Based Planning Solution for Head and Neck Cancer, *IJROBP* Vol 91, Issue 3, 2015, Pages 612-620, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.11.014>.
 11. Kubo K., Monzen H., Ishii K., Tamura M., Kawamorita K., Sumida I., Mizuno H., Nishimura Y., Dosimetric comparison of RapidPlan and manually optimized plans in volumetric modulated arc therapy for prostate cancer, *Physica Medica*, Vol 44, 2017, Pages 199-204, <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2017.06.026>.
 12. Cilla, S., Ianiro, A., Romano, C. et al. Template-based automation of treatment planning in advanced radiotherapy: a comprehensive dosimetric and clinical evaluation. *Sci Rep* 10, 423 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56966-y>
 13. P. Xia, E. Murray, 3D treatment planning system—Pinnacle system, *Medical Dosimetry* 43 (2018) 118–128
 14. Kierkels, R. G. J., Visser, R. & Bijl, H. P. Multicriteria optimization enables less experienced planners to efficiently produce high quality treatment plans in head and neck cancer radiotherapy. *Radiat Oncol.* 87(10) (2015).
 15. Buschmann, M. et al. Advanced optimization methods for whole pelvic and local prostate external beam therapy. *Phys. Med.* 32, 465–73 (2016).
 16. Della Gala, G., Dirx, M.L.P., Hoekstra, N. et al. Fully automated VMAT treatment planning for advanced-stage NSCLC patients. *Strahlenther Onkol* 193, 402–409 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1121-1>
 17. Voet P., Dirx M., Breedveld S., Fransen D., Levendag P., Heijmen B., Toward Fully Automated Multicriterial Plan Generation: A Prospective Clinical Study, *IJROBP*, Vol 85, Issue 3, 2013, Pages 866-872, <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2012.04.015>.
 18. J. Pyyri & W. Keranen (Eds.). *Varian APIs, a handbook for programming in the Varian oncology software ecosystem*. First edition v.0.9.0, July 2018, <https://varianapis.github.io>
 19. Levenshtein, V. I. Binary Codes Capable of Correcting Deletions, Insertions and Reversals. *Soviet Physics Doklady* (1966), Vol. 10, p.707
 20. Jim P. Tol, Max Dahele, Jarkko Peltola, Janne Nord, Ben J. Slotman, Wilko FAR Verbakel. Automatic interactive optimization for volumetric modulated arc therapy planning. *Radiation Oncology* (2015) 10:75. doi: <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0388-6>.
 21. Vanetti E, Nicolini G, Nord J, Peltola J, Clivio A, Fogliata A, et al. On the role of the optimization algorithm of RapidArc(®) volumetric modulated arc therapy on plan quality and efficiency. *Med Phys.* 2011;38:5844–56. <https://doi.org/10.1118/1.3641866>.
 22. Hernandez V, Hansen CR, Widesott L, Bäck A, Canters R, Fusella M, Götstedt J, Jurado-Bruggeman D, Mukumoto N, Kaplan LP, Koniarová I, Piotrowski T, Placidi L, Vaniqui A, Jornet N. What is plan quality in radiotherapy? The importance of evaluating dose metrics, complexity, and robustness of treatment plans. *Radiother Oncol.* 2020 Dec;153:26-33. doi: [10.1016/j.radonc.2020.09.038](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.09.038).