

Sistemas de Planejamento em Radioterapia

Radiotherapy Planning Systems

Gabriel P. Fonseca¹ , Murillo Bellezzo^{1,2} , Hélio Yoriyaz² 

¹Department of Radiation Oncology, School for Oncology and Developmental Biology, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Holanda

²Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, Brazil

Resumo

Este artigo apresenta uma breve descrição do histórico do desenvolvimento de sistemas de planejamento, seguida da descrição dos atuais sistemas comerciais utilizados nos centros de radioterapia no país e no mundo. É apresentado também um novo sistema de planejamento denominado *A Medical Image-based Graphical platfOrm* (AMIGO). Esse software foi desenvolvido em parceria com o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, a Universidade de São Paulo e a Universidade de Maastricht. A primeira versão do software foi desenvolvida para simular tratamentos braquiterápicos por meio de uma interface gráfica com recursos similares aos sistemas de planejamento comerciais. Uma nova versão está sendo desenvolvida para uso em teleterapia, como uma alternativa aos softwares comerciais, e permitirá a análise de diversos detalhes do tratamento, além da validação dos cálculos realizados pelos sistemas comerciais.

Palavras-chave: sistema de planejamento; radioterapia; radiologia; Monte Carlo.

Abstract

This article presents a brief description of the history and development of treatment planning systems followed by a description of the current commercial systems used in radiotherapy centers in the country and in the world. Also, a new planning system called AMIGO is presented in this work. This software was developed in partnership with Nuclear and Energy Research Institute (Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares — IPEN), the Universidade de São Paulo (USP) and the University of Maastricht (UM). The first version of the software was developed to simulate brachytherapy treatments through a graphical interface with features similar to commercial planning systems. A new version is being developed for use in external beam radiotherapy as an alternative to commercial software and will allow the analysis of various treatment details, as well as the validation of the calculations performed by commercial systems.

Keywords: treatment planning system; radiotherapy; radiology; Monte Carlo.

1. Introdução

Os primeiros tratamentos radioterápicos foram realizados logo após a descoberta da radiação por Wilhelm Röntgen (1885) e Henri Becquerel (1886) e da descoberta do elemento rádio por Pierre e Marie Curie (1898). Em 1900, feixes de raios X eram amplamente utilizados para o tratamento de lesões cutâneas (Röntgenotherapy) e as primeiras experiências médicas com rádio (*radium therapy* — atualmente conhecida como braquiterapia) foram registradas em 1901 e 1904¹. Observações clínicas levaram ao desenvolvimento de técnicas padronizadas com o uso de implantes radioativos (braquiterapia) com geometria, intensidade e tempo de tratamento específicos, tais como os definidos pelos métodos de Estocolmo (1914), Paris (1919) e Manchester (1930)².

Os planejamentos de tratamento até os anos 1970 eram realizados por meio de implantes padrões ou, no caso da teleterapia (irradiação com feixes externos de radiação),

pela sobreposição manual de curvas de isodose em 2D e do contorno dos pacientes, os quais eram obtidos manualmente. Os sistemas de planejamento computadorizados atuais começaram a ser desenvolvidos nos anos 1970 e 1980 com o desenvolvimento dos computadores e da tomografia computadorizada (TC), o que permitiu o cálculo e a visualização da dose em 3D. Avanços significativos foram alcançados em diversas áreas, de forma que os sistemas de planejamento atuais são capazes de utilizar diversos tipos de imagem médicas (ressonância magnética, ultrassom, PET etc.) em 2D, 3D e 4D.

2. Sistemas de Planejamento Comerciais

Esta seção apresenta uma breve descrição de sistemas de planejamentos comerciais e os métodos de cálculo de dose para diferentes modalidades radioterápicas.

Autor correspondente: Hélio Yoriyaz – Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – Avenida Lineu Prestes, 2.242 – Cidade Universitária – Butantã – CEP: 05508-000 – São Paulo (SP), Brasil – E-mail: hyoriyaz@ipen.br

2.1. Braquiterapia

A atividade da fonte era inicialmente expressa como a massa equivalente em mg de ^{226}Ra . Posteriormente, a unidade Ci (Curie) foi definida como a atividade equivalente a 1 g de ^{226}Ra . Os métodos para o cálculo de dose foram aprimorados e grandezas obsoletas substituídas ao longo dos anos, conforme descrito por Rivard et al.². Atualmente, três algoritmos de cálculo distintos estão disponíveis comercialmente.

2.1.1 O Formalismo da American Association of Physicists in Medicine – Task Group 43

O formalismo para o cálculo de dose na água, TG-43, foi publicado em 1995³ e atualizado em 2004⁴⁻⁶. O método utiliza a superposição de doses obtidas para uma única fonte em um meio uniforme “infinito” de água, que pode ser determinada pela Equação 1.

$$\dot{D}(r) = S_k \cdot \Lambda \cdot \left(\frac{G_L(r, \theta)}{G_L(r_0, \theta_0)} \right)^2 \cdot g_L(r) \cdot F(r, \theta) \quad (1)$$

O sistema de coordenadas polar (r e θ) foi adotado ao longo do eixo longitudinal da fonte, onde o centro do volume ativo é a origem do sistema de coordenadas. S_k é a intensidade de kerma da fonte ($\text{mGy} \cdot \text{m}^2 \cdot \text{h}^{-1}$ (U)) definida pelo kerma no ar multiplicado pelo quadrado da distância; Λ é a constante de taxa de dose; $G_L(r, \theta)$ é fator geométrico para fontes pontuais e lineares; $g_L(r)$, a função radial de dose; e $F(r, \theta)$, a função de anisotropia. Parâmetros tabelados para diversas fontes foram amplamente descritos na literatura⁷⁻⁹.

O TG-43 é o método de cálculo utilizado na maioria dos hospitais, uma vez que foi adotado pelos sistemas de planejamento comerciais. O tempo de cálculo e a relativa acurácia em meios homogêneos (tecidos moles) garantiram o sucesso do método ao longo dos anos. No entanto, novos métodos foram desenvolvidos com o intuito de aprimorar o cálculo de dose, uma vez que o TG-43 não considera o efeito dos aplicadores e a heterogeneidades do paciente.

2.1.2 Algoritmos de Cálculo de Dose Baseados em Modelos

Esses algoritmos de cálculo de dose baseados em modelos (MBDCA) consideram a composição e as densidades dos tecidos, assim como aplicadores. As complexidades e os parâmetros relevantes ao tratamento são descritas em detalhes pelo TG-186¹⁰. Esse relatório, ao contrário do TG-43, não descreve uma metodologia para o cálculo de dose, apresentando diversos fatores que devem ser considerados, tais como: calibração do aparelho de TC¹¹, grandeza utilizada para reportar dose absorvida¹², método de cálculo¹³, modelo dos aplicadores etc.

Atualmente, dois sistemas de planejamento comerciais utilizam MBDCA, BrachyVision/Acurus (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA) e Oncentra/ACE (Nucletron, an Elekta company, Elekta AB, Stockholm, Sweden), ambos para fontes de ^{192}Ir de alta taxa de dose e pulsadas. Oncentra/ACE também pode ser utilizado para fontes de ^{60}Co .

2.1.3 Acurus

Foi lançado em 2009 como parte do sistema de planejamento BrachyVision inspirado no *software* para transporte de radiação Attila (Transpire Inc., Gig Harbor WA, USA), desenvolvido no laboratório nacional de Los Alamos. Acurus resolve a equação linear de transporte de boltzman (LBTE) discretizando suas seis variáveis independentes: posição (x, y, z), ângulo (θ, ϕ) e energia (E). O tamanho da grade de cálculo e a resolução das variáveis discretas impactam diretamente na acurácia do método e, por sua vez, no tempo de cálculo, o qual pode chegar a alguns minutos¹⁴⁻¹⁷.

2.1.4 Advanced Collapsed Cone Engine

Lançado em 2014, o *Advanced Collapsed Cone Engine* (ACE)¹⁸⁻²² é parte do sistema ONCENTRA e foi desenvolvido para estender o método de convolução/superposição utilizado em teleterapia. As componentes para o cálculo de dose são divididas em contribuições de fótons primários e espalhados, provenientes de múltiplos espalhamentos. As componentes espalhadas são calculadas por meio de *kernels* pré-calculados em um volume definido de água e escalados para considerar a composição e a densidade de diferentes tecidos. Ambos os sistemas de planejamento requerem um tempo considerável de cálculo (minutos) e não são utilizados para a otimização do planejamento do tratamento. As posições e o tempo de parada são calculados com o formalismo definido pelo TG-43 e só então a distribuição de dose final é calculada com MBDCA. Artefatos na distribuição de dose são visíveis em algumas direções, sendo mais pronunciados para o ACE¹³. Ma et al. publicaram uma comparação entre diversos códigos Monte Carlo (MC) e os dois sistemas comerciais (Acurus e ACE)¹³.

2.2 Sistemas de Planejamento em Teleterapia com Fótons

Existem diversos sistemas comerciais para planejamento para teleterapia, tais como: iPlan RT (BrainLAB A.G., Heimstetten, Germany)²³, XiO (Elekta AB, Stockholm, Sweden)^{24,25}, Monaco (Elekta AB, Stockholm, Sweden)²⁶⁻²⁸, Pinnacle (Philips Radiation Oncology Systems, Fitchburg, WI)^{29,30}, Eclipse (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA, USA)^{31,32}, RayStation^{33,34} e Panther 3D^{35,36}.

Os métodos de cálculo estão em constante processo de aperfeiçoamento, tendo evoluído consideravelmente ao longo das últimas duas décadas, e os principais *softwares* atuais são capazes de realizar cálculos complexos, considerando a composição dos tecidos, com diversos campos de tratamento, modulados ou não. Limitações dos algoritmos *pencil beam* (PB), principalmente para o cálculo de dose de tumores de pulmão, levaram ao desenvolvimento de novos métodos de cálculo com algoritmos de superposição, convolução e baseados no método de MC. Diferentes métodos de cálculo podem estar disponíveis no mesmo sistema de planejamento, permitindo que o usuário selecione o algoritmo mais adequado dependendo do tipo e da complexidade do tratamento. Diversos estudos na literatura comparam algoritmos analíticos, tais como *Anisotropic Analytical Algorithm* (AAA) e iPlan *pencil beam*, e algoritmos considerados mais acurados³⁷.

MC é considerado o padrão-ouro para cálculo de dose, pois combina a simulação detalhada das interações da radiação com a matéria (incluindo espalhamento) com o modelo acurado do paciente baseado em imagens médicas. Embora o método MC seja utilizado para simulação do transporte de radiação desde os anos 1940, a implementação clínica é limitada em razão dos altos requerimentos computacionais e consequente tempo de cálculo.

Mais recentemente, sistemas comerciais passaram a incorporar algoritmos de cálculo baseados no método MC, tais como: Acuros XB, Monaco e iPlan XVMC³⁸. A implementação clínica envolve o uso de placas gráficas (GPU)³⁹ e/ou simplificações do método de cálculo. No entanto, os resultados são muito superiores aos obtidos com PB em regiões de interface entre diferentes materiais, penumbra, baixas densidades ou implantes. O estudo realizado por Tan et al.⁴⁰ comparou seis algoritmos (Eclipse PBC, Eclipse AAA, AcurosXB, XiO FFT *convolution*, XiO *multigrid superposition* e Monaco MC) com dose de entrada e saída medidas com uma câmara de ionização e um diodo em um objeto simulador de água. Diferenças acima de 5% foram observadas em razão dos diferentes modelos adotados.

As especificações atuais dos principais sistemas de planejamento mostram uma clara tendência no desenvolvimento de recursos para a deformação e fusão de imagens. Esses recursos são necessários em razão do rápido avanço e crescente uso de imagens médicas distintas como TC, TC de duas energias, TC 4D, *cone beam computed tomography* (CBCT) adquiridos imediatamente antes ao tratamento, PET, ultrassom e ressonância magnética. A maior acurácia do modelo de cálculo associada à disponibilidade de imagens médicas com alta resolução e, em alguns casos, imagens funcionais permitiram a implementação de modelos radiobiológicos visando otimizar o efeito do tratamento.

O grande volume de informação e a maior complexidade do sistema de cálculo têm impacto significativo no tempo necessário para o planejamento, que varia entre minutos e horas dependendo da complexidade do tratamento. O tempo de planejamento pode ser drasticamente reduzido com recursos de planejamento automático presentes em sistemas comerciais, os quais podem incluir recursos para segmentação automática de tecidos e planejamento dos campos de tratamento⁴¹⁻⁴³. Resultados apresentados na literatura mostram cobertura similar ao volume-alvo e menor dose depositada nos órgãos de risco.

3. O Sistema Medical Image-based Graphical platfOrm

O *A Medical Image-based Graphical platfOrm* (AMIGO) (Figura 1) é um *software* desenvolvido em parceria entre o Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, a Universidade de São Paulo e a Universidade de Maastricht (UM), na Holanda. A primeira versão do *software* foi desenvolvida para simular tratamentos braquiterápicos por meio de uma interface gráfica com recursos similares aos sistemas de planejamento comerciais. Dessa forma, usuários de códigos de MC podem facilmente simular tratamentos complexos baseados em imagens

médicas e com até centenas de posições de parada da fonte. A descrição do *software* foi publicada por Fonseca et al.⁴⁴.

Tratamentos de teleterapia como *volumetric modulated arc therapy* (VMAT) são ainda mais complexos e requerem modelagem dos colimadores e sistemas *Multileaf collimator* (MLC) com dezenas de lâminas. Os componentes (lâminas e colimadores) podem se movimentar de forma independente e também rotacionar ao redor do isocentro com o cabeçote do acelerador linear. Os componentes dinâmicos são ajustados ao longo do tratamento e todo o conjunto rotaciona ao redor do paciente. A complexidade desses tratamentos torna necessária a validação do sistema de cálculo com métodos independentes e de reconhecida acurácia, tais como o método MC⁴⁵. Entretanto, *softwares* baseados no método MC e interfaces gráficas capazes de processar todos os dados necessários (imagens médicas e planejamento de tratamento) para o cálculo de dose são inviáveis na prática clínica devido ao tempo necessário para a modelagem e o cálculo⁴⁶. Nesse sentido, o *software* AMIGO tem como objetivo principal o desenvolvimento de um modelo computacional capaz de realizar simulações pelo método de MC, servindo como uma alternativa aos *softwares* comerciais e permitindo a análise de diversos detalhes do tratamento, além da validação dos cálculos realizados pelos sistemas comerciais. Os principais recursos adicionados na atual versão são:

- Ferramentas de desenho para delinear e editar contornos, tais como volume-alvo, órgãos de risco etc.;
- Detecção automática do corpo;
- Segmentação automática baseada em limiares;
- Módulo para análise e visualização de dose;
- Cálculo de dose incluindo fótons e elétrons ou apenas fótons;
- Módulo para visualizar e editar planejamentos teleterápicos.

3.1 Uso em Teleterapia

O módulo para visualizar o planejamento teleterápico é apresentado na Figura 2. Cada ponto de controle inclui informações sobre a posição dos colimadores, das lâminas do sistema MLC, *gantry* e da mesa de tratamento. O programa

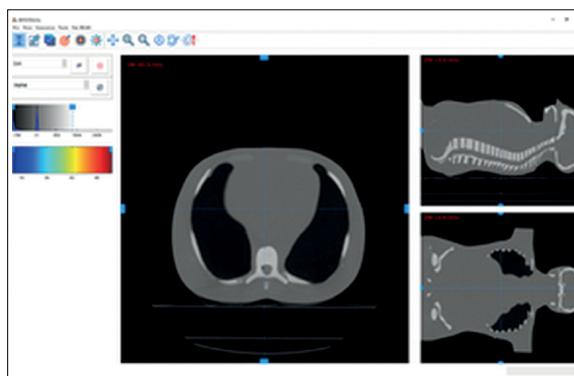


Figura 1. Nova versão do programa *A Medical Image-based Graphical platfOrm* (AMIGO) desenvolvido ao longo do projeto. Imagens tomográficas de um objeto simulador antropomórfico incluindo tecido mole, pulmões e osso.

permite que o usuário verifique e edite os parâmetros de tratamento antes de criar os *inputs* e iniciar a simulação MC. A Figura 3 mostra em detalhe a representação do sistema MLC. A posição de cada lâmina é importada diretamente do sistema de planejamento pelo AMIGO.

3.2 Espaço de fase

A Agência Internacional de Energia Atômica (IAEA) possui um banco de dados com arquivo de fase de diversos aceleradores lineares comerciais. Os arquivos são compostos de uma lista de partículas registradas, geralmente, logo acima dos colimadores. Dessa forma, é possível simular aceleradores lineares sem informações prévias sobre os

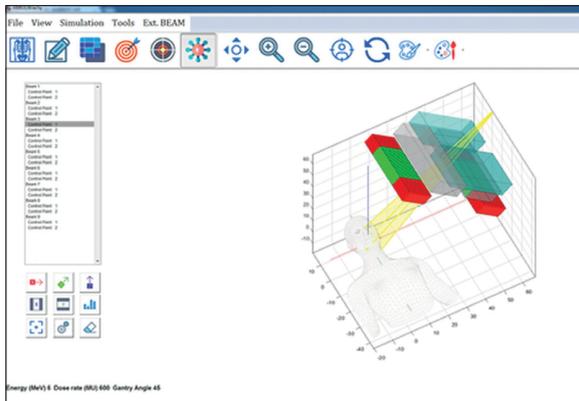


Figura 2. Modo para visualizar planejamentos criados com sistemas comerciais. O usuário pode navegar pelos pontos de controle e visualizar a configuração correspondente.

componentes internos, os quais dificilmente são fornecidos pelos fabricantes. O AMIGO utiliza os arquivos da IAEA para simular feixes de fótons e elétrons com o código Monte Carlo N-Particle (MCNP)⁴⁷.

Na Figura 4 são apresentados perfis radiais de dose simulados com o AMIGO para um acelerador TrueBeam

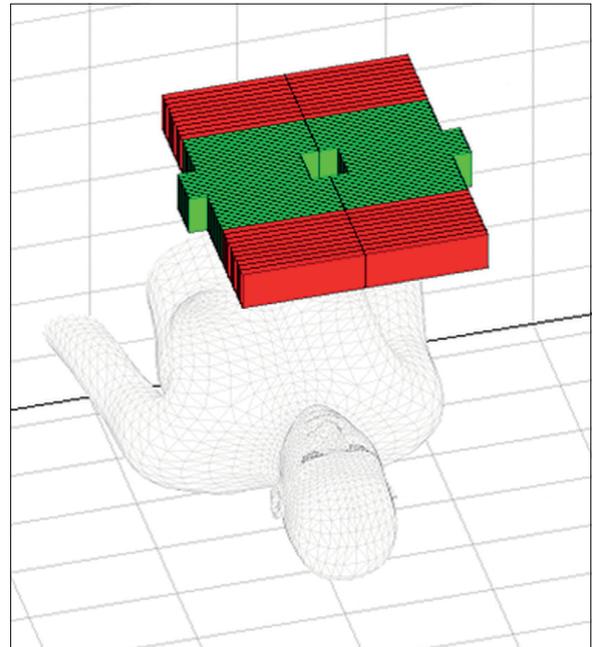


Figura 3. Representação de um campo quadrado $5 \times 5 \text{ cm}^2$ criado com um sistema *Multileaf collimator* (MLC).

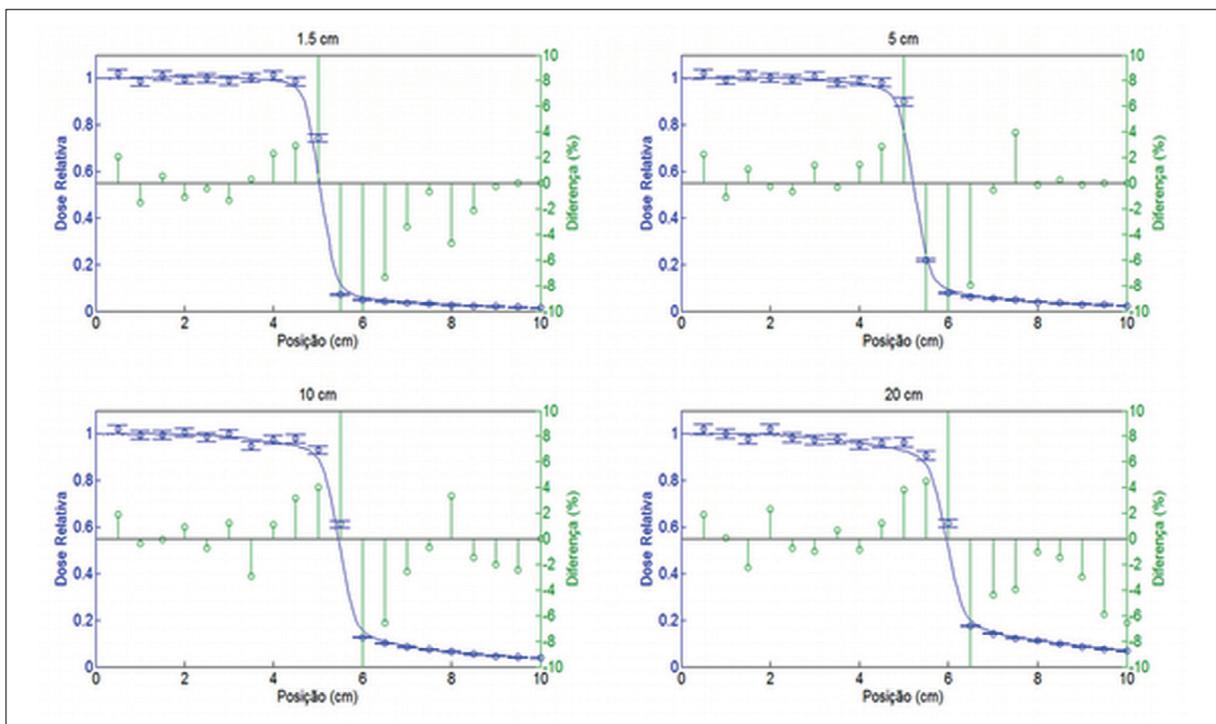


Figura 4. Comparação entre perfis radiais experimentais e simulados para diferentes profundidades (1,5; 5; 10 e 20 cm). As linhas sólidas (azuis) representam dados experimentais fornecidos pelo fabricante.

6 MV (*Varian Medical Systems*). As linhas sólidas representam os resultados experimentais fornecidos pelo fabricante do acelerador e utilizados como referência. Os pontos representam os resultados simulados e a incerteza da simulação (tipo A $\pm 1\sigma$). A diferença entre os resultados experimentais (eixo vertical direito) varia em função da posição e da profundidade com diferenças inferiores a 5% e dentro da incerteza simulada para a maioria dos pontos. Diferenças superiores a 10% foram observadas apenas na região da penumbra (aproximadamente 5 cm) e podem ser atribuídas a pequenas diferenças entre o modelo simulado e real dos colimadores.

3.3 Preparação de Casos Clínicos

A simulação de um caso clínico envolve diversas etapas, tais como: delimitação do volume-alvo e órgãos de risco, atribuição de materiais e densidades, otimização e cálculo de dose. Um tratamento fictício de próstata foi criado para ilustrar as etapas de uma simulação. Nesse exemplo, foram utilizados três campos de tratamento (setas vermelhas) para otimizar a dose no volume-alvo, bexiga e reto. O método de cálculo (incluindo ou não o transporte de elétrons) também pode ser definido pelo usuário. O AMIGO cria arquivos de entrada para o código MCNP6, incluindo a posição e a geometria dos colimadores, MLC, paciente e todos os parâmetros definidos pelo usuário.

Na Figura 5 está mostrada a distribuição de dose obtida com os três campos de radiação (setas vermelhas) sobrepostas às imagens de TC do paciente e ao contorno dos órgãos relevantes para o tratamento. O terceiro campo de tratamento (lateral direita) atravessa o menor volume dos órgãos de risco, bexiga (azul) e reto (verde) e tem maior intensidade do que os demais. No entanto, uma região próxima à superfície do paciente recebe uma alta dose (seta verde). A otimização do tratamento pode ser aprimorada com o aumento do número de campos de radiação e parâmetros de controle.

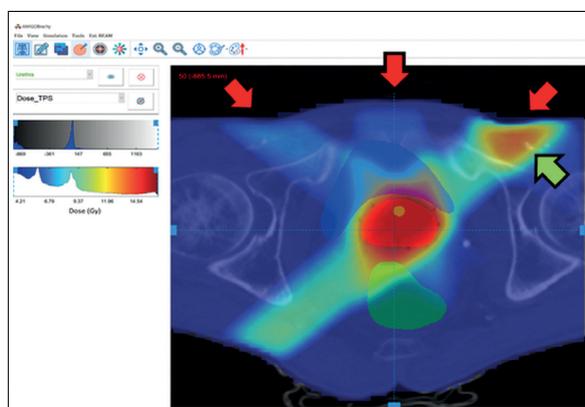


Figura 5. Distribuição de dose obtida com três campos de radiação.

4. Conclusão

Sistemas de planejamento atuais empregam métodos cada vez mais acurados para o cálculo de dose, buscando o melhor equilíbrio em termos de acurácia e tempo de cálculo. Porém, os requisitos computacionais ainda são um fator limitante e têm impacto direto na rotina clínica. Nesse sentido, apesar do método MC ser a melhor ferramenta de cálculo de dose, em muitos casos continua sendo inviável para uso em planejamento, pois dependendo da complexidade de tratamento, o tempo necessário para o planejamento pode variar entre minutos e horas.

Além de métodos mais acurados, recursos para deformação de imagens, registro e suporte a múltiplas modalidades já são parte dos principais sistemas comerciais atuais. Fabricantes também têm apostado em recursos para planejamento automático ou com mínima interferência do usuário, a fim de padronizar os tratamentos, minimizando assim variações entre diferentes usuários e reduzindo o tempo de planejamento.

Em geral, os sistemas comerciais não estão acessíveis para a maioria dos centros de pesquisa, dificultando a simulação de casos clínicos, cada vez mais complexos, para estudo e análise. Nesse sentido, o software AMIGO apresentado neste artigo traz consigo uma alternativa que poderá ser utilizada por pesquisadores para esses estudos. Esse software será futuramente disponibilizado gratuitamente para instituições de pesquisa com o intuito de auxiliar a pesquisa na área de radioterapia.

Referências

1. Lederman, M. The early history of radiotherapy: 1895-1939. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1981;7(5):639-48. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(81\)90379-5](https://doi.org/10.1016/0360-3016(81)90379-5)
2. Rivard MJ, Venselaar JL, Beaulieu L. The evolution of brachytherapy treatment planning. *Med Phys.* 2009;36(6):2136-53. <https://doi.org/10.1118/1.3125136>
3. Nath R, Anderson LL, Luxton G, Weaver KA, Williamson JF, Meigooni AS. Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. *Med Phys.* 1995;22(2):209-34. <https://doi.org/10.1118/1.597458>
4. Rivard MJ, et al. Erratum: "Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations" [*Med. Phys.* 2004;31(12):3532-3]; Erratum. *Med Phys.* 2004;31(3):633-74. <https://doi.org/10.1118/1.1646040>
5. Rivard MJ, Coursey BM, DeWerd LA, Hanson WF, Huq MS, Ibbott GS, et al. Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations. *Med Phys.* 2004;31(3):633-74. <https://doi.org/10.1118/1.1646040>
6. Rivard MJ, Butler WM, DeWerd LA, Huq MS, Ibbott GS, Meigooni AS, et al. Supplement to the 2004 update of the AAPM Task Group No. 43 Report. *Med Phys.* 2007;34(6):2187-205. <https://doi.org/10.1118/1.2736790>
7. Taylor RE, Rogers DW. EGSnrc Monte Carlo calculated dosimetry parameters for ¹⁹²Ir and ¹⁶⁹Yb brachytherapy sources. *Med Phys.* 2008;35(11):4933-44. <https://doi.org/10.1118/1.2987676>
8. Taylor REP, Rogers DW. An EGSnrc Monte Carlo-calculated database of TG-43 parameters. *Med Phys.* 2008;35(9):4228-41. <https://doi.org/10.1118/1.2965360>

9. Lliso F, Pérez-Calatayud J, Carmona V, Ballester F, Lluch JL, Serrano MA, et al. Fitted dosimetric parameters of high dose-rate ¹⁹²Ir sources according to the AAPM TG43 formalism. *Med Phys.* 2001;28(4):654-60. <https://doi.org/10.1118/1.1359438>
10. Beaulieu L, Carlsson Tedgren A, Carrier JF, Davis SD, Mourtada F, Rivard MJ, et al. Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations for clinical implementation. *Med Phys.* 2012;39(10):6208-36. <https://doi.org/10.1118/1.4747264>
11. Gomà C, Almeida IP, Verhaegen F. Revisiting the single-energy CT calibration for proton therapy treatment planning: a critical look at the stoichiometric method. *Phys Med Biol.* 2018;63(23):235011. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aaede5>
12. Fonseca GP, Tedgren AC, Reniers B, Nilsson J, Persson M, Yoriyaz H, et al. Dose specification for ¹⁹²Ir high dose rate brachytherapy in terms of dose-to-water-in-medium and dose-to-medium-in-medium. *Phys Med Biol.* 2015;60(11):4565-79. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/11/4565>
13. Ma Y, Vijande J, Ballester F, Tedgren AC, Granero D, Haworth A, et al. A generic TG-186 shielded applicator for commissioning model-based dose calculation algorithms for high-dose-rate (¹⁹²Ir) brachytherapy. *Med Phys.* 2017;44(11):5961-76. <https://doi.org/10.1002/mp.12459>
14. Yan C, Combine AG, Bednarz G, Lalonde RJ, Hu B, Dickens K, et al. Clinical implementation and evaluation of the Acuros dose calculation algorithm. *J Appl Clin Med Phys.* 2017;18(5):195-209. <https://doi.org/10.1002/acm2.12149>
15. Zourari K, Pantelis E, Moutsatsos A, Petrokokkinos L, Karaiskos P, Sakelliou L, et al. Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based ¹⁹²Ir brachytherapy treatment planning system. Part I: Single sources and bounded homogeneous geometries. *Med Phys.* 2010;37(2):649-61. <https://doi.org/10.1118/1.3290630>
16. Petrokokkinos L, Zourari K, Pantelis E, Moutsatsos A, Karaiskos P, Sakelliou L, et al. Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based ¹⁹²Ir brachytherapy treatment planning system. Part II: Monte Carlo and experimental verification of a multiple source dwell position plan employing a shielded applicator. *Med Phys.* 2011;38(4):1981-92. <https://doi.org/10.1118/1.3567507>
17. Zourari K, Pantelis E, Moutsatsos A, Sakelliou L, Georgiou E, Karaiskos P, et al. Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based ¹⁹²Ir brachytherapy treatment planning system. Part III. Comparison to Monte Carlo simulation in voxelized anatomical computational models. *Med Phys.* 2013;40(1):011712. <https://doi.org/10.1118/1.4770275>
18. Veelen B, Ma Y, Beaulieu L. ACE advanced collapsed cone engine. *White Paper.* 2014:1-16.
19. Terribilini D, Vitzthum V, Volken W, Frei D, Loessl K, van Veelen B, et al. Performance evaluation of a collapsed cone dose calculation algorithm for HDR Ir-192 of APBI treatments. *Med Phys.* 2017;44(10):5475-85. <https://doi.org/10.1002/mp.12490>
20. Eason L, Mason J, Bownes P. EP-2239: Evaluation of the Advanced Collapsed Cone Engine (ACE) for Ir-192 brachytherapy treatment planning. *Radiother Oncol.* 2018;127(Suppl. 1):S1237-8.
21. Han DY, Ma Y, Luc B, Wahl M, Hsu I-CH, Cunha A. Assessment of Volumetric Dose Differences between Calculations Performed with the Advanced Collapsed Cone Engine (ACE) for the Model-Based Dose Calculation Method (TG-186), TG-43, and Monte Carlo. *Brachytherapy.* 2016;15(Suppl. 1):S146-7. et al
22. Ma Y, Lacroix F, Lavallée MC, Beaulieu L. Validation of the Oncentra Brachy Advanced Collapsed cone Engine for a commercial ¹⁹²Ir source using heterogeneous geometries. *Brachytherapy.* 2015;14(6):939-52. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2015.08.003>
23. Petoukhova AL, van Wingerden K, Wiggenraad RG, van de Vaart PJ, van Egmond J, Franken EM, et al. Verification measurements and clinical evaluation of the iPlan RT Monte Carlo dose algorithm for 6 MV photon energy. *Phys Med Biol.* 2010;55(16):4601-14. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/55/16/S13>
24. Oguchi H, Obata Y. Commissioning of modulator-based IMRT with XiO treatment planning system. *Med Phys.* 2009;36(1):261-9. <https://doi.org/10.1118/1.2996285>
25. Kohno R, Kitou S, Hirano E, Kameoka S, Goka T, Nishio T, et al. Dosimetric verification in inhomogeneous phantom geometries for the XiO radiotherapy treatment planning system with 6-MV photon beams. *Radiol Phys Technol.* 2009;2(1):87-96. <https://doi.org/10.1007/s12194-008-0049-7>
26. Elekta Monaco Radiation Treatment Planning. *Biomed Safety Stand.* 2016;46(21):167-8. <https://doi.org/10.1097/01.BMSAS.0000508529.39437.cc>
27. Narayanasamy G, Saenz DL, Defoor D, Papanikolaou N, Stathakis S. Dosimetric validation of Monaco treatment planning system on an Elekta VersaHD linear accelerator. *J Appl Clin Med Phys.* 2017;18(6):123-9. <https://doi.org/10.1002/acm2.12188>
28. Clements M, Schupp N, Tattersall M, Brown A, Larson R. Monaco treatment planning system tools and optimization processes. *Med Dosimetry.* 2018;43(2):106-17. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2018.02.005>
29. Bedford JL, Childs PJ, Hansen VN, Mosleh-Shirazi MA, Verhaegen F, Warrington AP. Commissioning and quality assurance of the Pinnacle3 radiotherapy treatment planning system for external beam photons. *Brit J Radiol.* 2003;76(903):163-76. <https://doi.org/10.1259/bjr/42085182>
30. Xia P, Murray E. 3D treatment planning system-Pinnacle system. *Med Dosimetry.* 2018;43(2):118-28. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2018.02.004>
31. Sahoo N, Poenisch F, Zhang X, Li Y, Lii M, Li H, et al. 3D treatment planning system-Varian Eclipse for proton therapy planning. *Med Dosimetry.* 2018;43(2):184-94. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2018.03.006>
32. Duggan D, Ding G, Coffey CW, English M, Clark L. SU-FF-T-60: Accuracy of Varian Eclipse Dynamic Conformal Arc Dose Calculation. *Med Phys.* 2007;34(6):2414. <http://dx.doi.org/10.1118/1.2760709>
33. Bodensteiner D. RayStation: External beam treatment planning system. *Med Dosimetry.* 2018;43(2):168-76. <https://doi.org/10.1016/j.meddos.2018.02.013>
34. Hu Y, Archibald-Heeren B, Byrne M, Wang Y. An assessment on the use of RadCalc to verify Raystation Electron Monte Carlo plans. *Australas Phys Eng Sci Med.* 2016;39(3):735-45. <https://doi.org/10.1007/s13246-016-0470-x>
35. Toossi MTB, Soleymanifard S, Farhood B, Farkhari A, Knaup C. Evaluation of electron dose calculations accuracy of a treatment planning system in radiotherapy of breast cancer with photon-electron technique. *J Cancer Res Ther.* 2018;14(Suppl.):S1110-6. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.199457>
36. Tai DT, Oanh LT, Son ND, Loan TTH, Chow JCL. Dosimetric and Monte Carlo verification of jaws-only IMRT plans calculated by the Collapsed Cone Convolution algorithm for head and neck cancers. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2019;24(1):105-14. <https://doi.org/10.1016/j.rpor.2018.11.004>
37. Faygelman V, Hunt D, Walker L, Mueller R, Demarco ML, Dilling T, et al. Validation of Pinnacle treatment planning system for use with Novalis delivery unit. *J Appl Clin Med Phys.* 2010;11(3):3240. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v11i3.3240>
38. Pokhrel D, Badkul R, Jiang H, Kumar P, Wang F. Technical Note: Dosimetric evaluation of Monte Carlo algorithm in iPlan for stereotactic ablative body radiotherapy (SABR) for lung cancer patients using RTG0 0813 parameters. *J Appl Clin Med Phys.* 2015;16(1):5058. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v16i1.5058>
39. Paudel MR, Kim A, Sarfehnia A, Ahmad SB, Beachey DJ, Sahgal A, et al. Experimental evaluation of a GPU-based Monte Carlo dose calculation algorithm in the Monaco treatment planning system. *J Appl Clin Med Phys.* 2016;17(6):230-41. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i6.6455>

40. Tan YI, Metwaly M, Glegg M, Baggarley S, Elliott A. Evaluation of six TPS algorithms in computing entrance and exit doses. *J Appl Clin Med Phys*. 2014;15(3):229-40. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v15i3.4739>
41. Richter A, Exner F, Bratengeier K, Polat B, Flentje M, Weick S. Impact of beam configuration on VMAT plan quality for Pinnacle(3)Auto-Planning for head and neck cases. *Radiat Oncol*. 2019;14(1):12. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1211-6>
42. Speer S, Klein A, Kober L, Weiss A, Yohannes I, Bert C. Automation of radiation treatment planning: Evaluation of head and neck cancer patient plans created by the Pinnacle(3) scripting and Auto-Planning functions. *Strahlenther Onkol*. 2017;193(8):656-65. <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1150-9>
43. Gintz D, Latifi K, Caudell J, Nelms B, Zhang G, Moros E, et al. Initial evaluation of automated treatment planning software. *J Appl Clin Med Phys*. 2016;17(3):331-46. <https://doi.org/10.1120/jacmp.v17i3.6167>
44. Fonseca GP, Reniers B, Landry G, White S, Bellezzo M, Antunes PC, et al. A medical image-based graphical platform — Features, applications and relevance for brachytherapy. *Brachytherapy*. 2014;13(6):632-9. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2014.07.004>
45. Rogers DWO. Fifty years of Monte Carlo simulations for medical physics. *Phys Med Biol*. 2006;51(13):R287-R301. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/51/13/R17>
46. Chetty IJ, Curran B, Cygler JE, DeMarco JJ, Ezzell G, Faddegon BA, et al. Report of the AAPM Task Group No. 105: Issues associated with clinical implementation of Monte Carlo-based photon and electron external beam treatment planning. *Med Phys*. 2007;34(12):4818-53. <https://doi.org/10.1118/1.2795842>
47. Goorley T, James M, Brown F, Bull J, Cox LJ, Durkee J, et al. Features of MCNP6. *Ann Nuclear Energy*. 2016;87(Parte 2):772-83. <https://doi.org/10.1016/j.anucene.2015.02.020>