

Otomatik Tedavi Planlama Sistemleri (Atps)

Mehmet Hakan Doğan¹

Özet

Otomatik Tedavi Planlama Sistemleri (Automatic Treatment Planning Systems, ATPS), radyasyon onkolojisi yapay zekâ (YZ) tabanlı dönüşümün en önemli bileşenlerinden biri hâline gelmiştir. Bilgi tabanlı planlama (Knowledge-Based Planning, KBP), derin öğrenme (Deep Learning, DL) tabanlı doz tahmini ve tam otomatik optimizasyon motorlarındaki gelişmeler, planlayıcıya yüksek derecede bağımlı manuel iş akışlarından daha hızlı, standart ve tekrarlanabilir planlama süreçlerine geçişi mümkün kılmıştır. Bu sistemler, geçmişte klinik olarak onaylanmış planlardan ve hasta anatomilerinden öğrenerek dozimetri tutarlılığını artırmakta, planlama sürelerini belirgin biçimde azaltmakta ve adaptif radyoterapi gibi zaman kısıtlı klinik senaryoları desteklemektedir.

Bu çalışmada, ATPS'nin temel bileşenleri ayrıntılı olarak ele alınmış; KBP yaklaşımlarının prensipleri, ticari uygulamaları ve klinik kazanımları tartışılmıştır. Devamında DL tabanlı otomatik planlama yaklaşımları, özellikle vokselle bazlı doz tahmini yapan U-Net ve DenseNet gibi mimariler bağlamında değerlendirilmiştir. DL tabanlı doz tahmin modellerinin, BT görüntüleri ve yapı maskeleri kullanarak hasta-özel, pürüzsüz ve klinik açıdan uygulanabilir doz dağılımları üretebildiği; bu tahminlerin ters planlama sürecine güçlü bir ön bilgi (prior) sağlayarak optimizasyonu daha kararlı ve verimli hâle getirdiği vurgulanmıştır.

Ayrıca tam otomatik planlama hatları kapsamında otomatik konturlama, ışın geometrisi seçimi, doz tahmini, optimizasyon ve otomatik kalite kontrol (QA) modüllerinin entegrasyonu ele alınmış; IMRT, VMAT ve proton/parçacık tedavilerinde kullanılan modern optimizasyon motorları incelenmiştir. Özellikle DL tabanlı robust doz tahmini ve Bayesçi optimizasyon yaklaşımlarının, proton tedavisinde menzile ve anatomik belirsizliklere karşı daha dayanıklı planlar oluşturma potansiyeli sunduğu gösterilmiştir. Son

1 Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Ana Bilim Dalı, ORCID: 000000205527587, mhdogan@dicle.edu.tr

olarak ATPS'nin klinik performansı, sınırlamaları ve geleceğe yönelik gelişim alanları tartışılarak, yapay zekâ destekli otomatik planlamanın radyoterapide kişiselleştirilmiş ve adaptif tedavi yaklaşımlarının temel yapı taşlarından biri hâline geldiği ortaya konmuştur.

1. GİRİŞ

Otomatik tedavi planlama sistemleri (Automatic Treatment Planning Systems-ATPS), radyasyon onkolojisinde yapay zekâ (YZ) tabanlı dönüşümün en önemli uygulama alanlarından birini oluşturmaktadır. Son on yılda bilgi tabanlı planlama (Knowledge-Based Planning, KBP), derin öğrenme (Deep Learning, DL) tabanlı doz tahmin yaklaşımları ve tamamen otomatik optimizasyon motorlarının gelişimi, planlayıcıya bağımlı manuel iş akışlarından daha standart, tekrarlanabilir ve yüksek kaliteli radyoterapi planlarına geçişi mümkün kılmıştır (Fogliata vd, 2017; Delaney & Barton, 2015).

Geleneksel manuel tedavi planlaması; doz-hacim hedeflerinin yinelenmeli olarak ayarlanmasını, planlanan hedef hacim (Planning Target Volume-PTV) ile risk altındaki organlar (Organ at Risk-OAR) arasındaki denge kararlarını, çok yapraklı kolimatör (Multi Leaf Collimator-MLC) konfigürasyonlarını ve ışın geometrilerinin seçimini gerektirir. Bu süreç hem zaman alıcıdır hem de planlayıcının deneyimine yüksek derecede bağımlıdır. Sonuç olarak plan kalitesi planlayıcılar ve merkezler arasında değişkenlik gösterebilmekte, bu durum klinik standardizasyonu sınırlamaktadır (Heijmen vd, 2018).

YZ destekli ATPS'ler, geçmişte onaylanmış planlardan, anatomik varyasyonlardan ve doz dağılımlarından öğrenerek planlama sürecini otomatikleştirmeyi ve standardize etmeyi amaçlar. Bu sistemler, planlama sürelerini önemli ölçüde azaltırken dozimetri tutarlılığını artırmakta ve hızlı plan revizyonlarına olanak tanıyarak adaptif radyoterapi iş akışlarını desteklemektedir (Babier vd, 2020)]. Varian RapidPlan, RayStation KBP modülleri ve 3D U-Net tabanlı DL sistemleri gibi ticari ve yarı-ticari çözümler, özellikle OAR korunması ve genel plan kalitesi açısından deneyimli planlayıcılarla karşılaştırılabilir sonuçlar bildirmiştir (Kazemifar vd, 2019; Moore ,2019 & Hussein vd, 2016).

2. Bilgi Tabanlı Planlama (KBP)

Bilgi tabanlı planlama, YZ destekli otomatik planlamanın klinikte en erken benimsenen ve en yaygın kullanılan yaklaşımlarından biridir. KBP sistemleri, daha önce klinik olarak onaylanmış geniş plan kütüphanelerinden elde edilen anatomik ve dozimetrik bilgileri kullanarak istatistiksel veya makine öğrenimi tabanlı modeller oluşturur. Bu modeller, yeni bir hastaya

ait geometrik özellikler üzerinden elde edilebilir, doz-hacim histogramlarını ((Dose Volume Histogram-DVH) ve optimizasyon hedeflerini öngörmeyi amaçlar (Zarepisheh vd, 2019).

2.1. KBP'nin Temel İlkeleri

KBP modelleri genellikle aşağıdaki girdilerden yararlanır:

- PTV–OAR mesafeleri ve örtüşme hacmi histogramları gibi anatomik tanımlayıcılar,
- Önceki planlardan elde edilen DVH noktaları ve doz düşüş metrikleri gibi dozimetrik özellikler,
- Rastgele destek vektör regresyonu ve temel bileşen analizi (PCA) tabanlı regresyon modelleri gibi makine öğrenimi algoritmaları.

Bu girdilerden türetilen DVH tahminleri, tedavi planlama sisteminde (TPS) optimizasyon hedeflerinin başlatılmasında kullanılır ve manuel ince ayar gereksinimini belirgin şekilde azaltır. Literatürde KBP kullanımının, planlama süresini yaklaşık %60–80 oranında azalttığı, buna karşın plan kalitesini koruduğu veya iyileştirdiği gösterilmiştir (Varian Medical Systems & RaySearch Laboratories).

2.2. Ticari KBP Platformları

Klinik pratikte yaygın olarak kullanılan KBP platformları arasında Varian RapidPlan ve RayStation KBP modülleri öne çıkmaktadır. RapidPlan, hasta geometrisine özgü DVH tahminleri üretmek için PCA ve regresyon ağaçlarını birleştiren bir yaklaşım kullanır (Elekta Technical Reports). RayStation KBP ise IMRT ve VMAT planlarında optimizasyon hedeflerini önceden belirlemek için makine öğrenimi regresyon modellerinden yararlanır (Zhang vd, 2020). Firmalar tarafından geliştirilen araştırma odaklı KBP modülleri ise atlas tabanlı öğrenme ve geometrik doz kestirimine ağırlık vermektedir (Kearney vd, 2020).

2.3. Derin Öğrenme Tabanlı Otomatik Planlama

DL yaklaşımları, ATPS kapasitesini yalnızca DVH tahmini ile sınırlı bir araç olmaktan çıkararak, doğrudan voksel bazlı doz tahmini ve tam otomatik plan üretimine uzanan kapsamlı bir çerçeveye dönüştürmüştür. Bu dönüşüm, radyoterapi planlamasında insan müdahalesini azaltmayı, planlama süresini kısaltmayı ve plan kalitesini daha tutarlı hâle getirmeyi amaçlayan güncel klinik gereksinimlerle doğrudan ilişkilidir.

Özellikle evrişimli sinir ağları (Convolutional Neural Networks, CNN), radyoterapi planlamasında anatomik bilgi ile doz dağılımı arasındaki karmaşık

doğrusal olmayan ilişkileri öğrenme konusunda yüksek başarı göstermiştir. Bu bağlamda üç boyutlu U-Net mimarileri, çok katmanlı kodlayıcı-çözücü yapıları sayesinde hem lokal anatomik detayları hem de global doz desenlerini aynı anda modelleyebilmekte ve voksel düzeyinde üç boyutlu doz dağılımlarını yüksek doğrulukla tahmin edebilmektedir. Son yıllarda ise transformatör tabanlı modellerin, uzun menzilli mekânsal ilişkileri daha etkin bir şekilde yakalayabilmesi sayesinde, özellikle karmaşık anatomilere sahip baş-boyun ve toraks bölgelerinde doz tahmin performansını daha da iyileştirdiği bildirilmiştir (Ibragimov & Xing, 2017; Fan vd, 2020).

Bu DL tabanlı modeller genellikle bilgisayarlı tomografi (BT) görüntüleri, hedef hacimler ve risk altındaki organlara ait segmentasyon maskeleri ile eğitilmekte; böylece hasta-özel anatomik özelliklere duyarlı doz tahminleri üretilebilmektedir. Elde edilen doz dağılımları, klasik bilgiye dayalı planlama (knowledge-based planning) yöntemlerine kıyasla daha yüksek mekânsal çözünürlükte bilgi sunarak optimizasyon sürecinin daha bilinçli ve yönlendirilmiş bir şekilde yürütülmesine olanak tanımaktadır (Nguyen vd, 2019).

Derin öğrenme tabanlı otomatik planlama yaklaşımlarının bir diğer önemli avantajı, klinik iş akışına entegrasyon kolaylığıdır. Eğitim süreci tamamlandıktan sonra doz tahminleri saniyeler mertebesinde üretilebilmekte ve bu durum özellikle adaptif radyoterapi ve çevrim içi (online) planlama senaryolarında kritik bir zaman kazanımı sağlamaktadır. Böylece DL tabanlı ATPS çözümleri, yalnızca planlama verimliliğini artırmakla kalmayıp, aynı zamanda daha standardize ve tekrarlanabilir tedavi planlarının klinik uygulamaya kazandırılmasına katkı sunmaktadır (Kontaxis 2015 vd, 2015).

2.3.1. Doz Tahmin Modelleri

Derin öğrenme (Deep Learning, DL) tabanlı otomatik tedavi planlama yaklaşımları, radyoterapide planlama sürecinin hızlandırılması ve standartlaştırılması açısından son yıllarda önemli bir dönüşüm yaratmıştır. Bu yaklaşımlar çoğunlukla **iki aşamalı bir mimari** izlemekte olup, ilk aşamada doz dağılımının doğrudan tahmini, ikinci aşamada ise bu tahminin ters planlama sürecine entegrasyonu hedeflenmektedir. Bu yapı, klasik manuel planlamanın deneyime dayalı ve yinelemeli doğasını büyük ölçüde ortadan kaldırarak daha sistematik ve tekrarlanabilir bir iş akışı sunmaktadır.

U-Net tabanlı mimariler, aşağı ve yukarı örnekleme katmanları arasındaki atlama bağlantıları (skip connections) sayesinde hem lokal hem de global anatomik bilgiyi koruyarak doz dağılımının uzamsal sürekliliğini sağlamaktadır. DenseNet tabanlı ağlar ise yoğun bağlantı yapıları sayesinde özellik tekrarını azaltmakta ve daha derin ağların etkin biçimde eğitilmesine olanak

tanınmaktadır. Bu mimariler, hedef hacimlerin (PTV) yeterli doz alması ile risk altındaki organların (OAR) korunması arasındaki karmaşık dengeyi aynı anda öğrenebilmekte ve bu dengeyi hasta-özel doz tahminlerine yansıtabilmektedir (Fan et al, 2020). Bu yönüyle DL tabanlı doz tahmin yaklaşımları, klasik bilgiye dayalı planlama (Knowledge-Based Planning, KBP) yöntemlerine kıyasla anatomik varyasyonlara daha esnek ve genellenebilir çözümler sunmaktadır.

Doz tahmin sürecinde ağırlar, genellikle büyük ölçekli ve kürasyonlu klinik veri setleri ile eğitilmektedir. Eğitim verileri; BT görüntüleri, yapı konturları, reçete dozları ve klinik olarak onaylanmış tedavi planlarını içermektedir. Uygun kayıp fonksiyonları (örneğin ortalama mutlak hata, doz-hacim histogramı tabanlı metrikler veya hibrit kayıp fonksiyonları) kullanılarak ağırların yalnızca doz değerlerini değil, aynı zamanda doz gradyanlarını ve pürüzsüzlük özelliklerini de öğrenmesi sağlanmaktadır. Bu sayede elde edilen doz tahminleri, klinik açıdan kabul edilebilir, gerçekçi ve fiziksel olarak uygulanabilir doz dağılımları sunmaktadır.

DL tabanlı doz tahmin modellerinin önemli bir katkısı, yalnızca nihai plan kalitesini öngörmekle sınırlı kalmamalarıdır. Aynı zamanda bu tahminler, optimizasyon sürecine güçlü bir **ön bilgi (prior)** sağlayarak ters planlama algoritmalarının daha etkin çalışmasına yardımcı olmaktadır. Bu durum, özellikle karmaşık anatomik bölgelerde ve çok sayıda OAR'ın yer aldığı vakalarda belirgin avantajlar sağlamaktadır (Kearney vd, 2018).

İkinci aşamada ise DL modelleri tarafından tahmin edilen üç boyutlu doz dağılımı, **ters planlama (inverse planning)** sürecini başlatmak veya yönlendirmek amacıyla tedavi planlama sistemi (Treatment Planning System, TPS) optimizasyon motoruna aktarılmaktadır. Tahmin edilen doz dağılımı, optimizasyon hedefleri ve kısıtları için başlangıç noktası olarak kullanılarak optimizasyon süresini anlamlı ölçüde kısaltmakta ve algoritmanın lokal minimumlara takılma riskini azaltmaktadır (Sheng et al, 2021). Bu yaklaşım, klasik optimizasyon süreçlerinde sıkça karşılaşılan parametre ayarlama zorluklarını da büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır.

DL destekli bu iki aşamalı yapı sayesinde, planlayıcıya olan bağımlılık azalmakta ve plan kalitesi daha tutarlı hâle gelmektedir. Özellikle farklı planlayıcılar arasında görülen subjektif karar farklılıklarının minimize edilmesi, klinik standartların korunması açısından önemli bir kazanım olarak değerlendirilmektedir (Sheng et al, 2021). Ayrıca bu yaklaşım, yüksek hasta hacmine sahip merkezlerde planlama iş yükünün azaltılmasına ve klinik verimliliğin artırılmasına katkı sağlamaktadır.

Literatürde yer alan çok sayıda çalışmada, prostat, akciğer ve baş-boyun kanserleri başta olmak üzere farklı anatomik bölgelerde DL tabanlı doz tahminine dayalı otomatik planların, manuel olarak oluşturulan planlara kıyasla **benzer veya daha iyi hedef kapsamı** sağladığı ve buna ek olarak **OAR dozlarının anlamlı düzeyde azaltılabildiği** gösterilmiştir (Craft et al, 2012). Bazı çalışmalarda, özellikle parotis, spinal kord ve rektum gibi doz hassasiyeti yüksek organlarda istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeler rapor edilmiştir. Bu bulgular, DL tabanlı doz tahmin modellerinin yalnızca zaman kazandıran yardımcı araçlar değil, aynı zamanda plan kalitesini doğrudan artıran temel bileşenler olduğunu ortaya koymaktadır.

Klasik IMRT ve VMAT uygulamalarında DL tabanlı doz tahmin modelleri, planlama süresini anlamlı biçimde kısaltırken aynı zamanda hedef hacim kapsamı ve risk altındaki organların korunumu açısından daha tutarlı sonuçlar elde edilmesini sağlamaktadır. Bu durum, planlayıcılar arası varyasyonun azaltılması ve klinik protokollerin daha standart biçimde uygulanabilmesi açısından önemli bir kazanım olarak değerlendirilmektedir. Ayrıca bu modeller, optimizasyon sürecine güçlü bir ön bilgi sunarak lokal minimumlara takılma riskini azaltmakta ve yüksek kaliteli planların daha az iterasyonla elde edilmesine olanak tanımaktadır.

DL tabanlı doz tahmininin sunduğu en önemli avantajlardan biri de **adaptif radyoterapi** senaryolarındaki etkinliğidir. Fraksiyonlar arası anatomik değişimler, kilo kaybı, tümör regresyonu veya iç organ hareketleri gibi faktörler, sabit planlara dayalı tedavi yaklaşımlarında doz dağılımının klinik hedeflerden sapmasına neden olabilmektedir. Bu bağlamda doz tahmin modelleri, güncel hasta anatomisine hızlı biçimde uyarlanabilen hasta-özel doz dağılımlarının oluşturulmasını mümkün kılarak adaptif planlamanın klinik uygulanabilirliğini artırmaktadır. Özellikle çevrim içi (online) adaptif radyoterapi uygulamalarında, zaman kısıtları göz önünde bulundurulduğunda, DL tabanlı hızlı ve güvenilir doz tahmini kritik bir bileşen hâline gelmektedir.

Geleceğe yönelik olarak değerlendirildiğinde, doz tahmin modellerinin **biyolojik doz kavramları, fonksiyonel görüntüleme verileri ve gerçek zamanlı adaptasyon stratejileri** ile entegrasyonu, radyoterapide kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarını daha ileri bir düzeye taşıma potansiyeline sahiptir. Fonksiyonel MR, PET ve hipoksi haritaları gibi biyolojik bilgilerin doz tahmin sürecine dâhil edilmesi, yalnızca anatomik değil biyolojik olarak da optimize edilmiş doz dağılımlarının oluşturulmasına olanak tanıyabilir. Bunun yanı sıra gerçek zamanlı görüntüleme ve hızlı hesaplama altyapıları ile desteklenen DL modelleri, tedavi sırasında ortaya çıkan ani anatomik veya

fizyolojik değişimlere anlık yanıt verebilen adaptif stratejilerin geliştirilmesini mümkün kılabilir.

Sonuç olarak DL tabanlı doz tahmin modelleri, radyoterapide yalnızca bir otomasyon aracı olmanın ötesine geçerek, planlama kalitesini artıran, klinik karar süreçlerini destekleyen ve hasta-özel tedaviyi mümkün kılan temel bir teknoloji hâline gelmektedir. Bu modellerin sürekli gelişen yapay zekâ algoritmaları ve artan klinik veri birikimi ile birlikte, gelecekte radyoterapi planlamasının vazgeçilmez yapı taşlarından biri olarak daha merkezi bir rol üstlenmesi beklenmektedir.

2.3.2. Tam Otomatik Planlama Hatları

Gelişmiş otomatik tedavi planlama sistemleri (Automated Treatment Planning Systems, ATPS), radyoterapi planlamasını birbirinden bağımsız ve çoğu zaman manuel müdahaleye dayalı adımlar bütünü olmaktan çıkarak **uçtan uca entegre, kapalı döngü (closed-loop) bir iş akışı** hâline dönüştürmektedir. Bu yaklaşımda otomatik konturlama, ışın açısı ve alan konfigürasyonu seçimi, derin öğrenme (Deep Learning, DL) tabanlı doz tahmini, otomatik optimizasyon ve otomatik plan kalite kontrolü (Quality Assurance, QA) modülleri tek bir planlama hattı içerisinde ardışık ve uyumlu biçimde birleştirilmektedir. Böylece insan müdahalesine duyulan gereksinim en aza indirilirken, planlama sürecinin hız, tutarlılık ve tekrarlanabilirlik açısından belirgin biçimde iyileştirilmesi hedeflenmektedir.

Tam otomatik planlama hatlarının ilk ve en kritik basamağını genellikle **DL tabanlı otomatik konturlama sistemleri** oluşturmaktadır. Bu sistemler, planlama BT'si ve gerektiğinde MR veya PET gibi multimodal görüntüleri kullanarak hedef hacimleri (GTV, CTV, PTV) ve OAR yüksek doğruluk ve kısa süre içerisinde segmente edebilmektedir. Özellikle U-Net türevi derin sinir ağları, karmaşık anatomik yapılarda bile tutarlı kontur sonuçları üreterek planlama sürecinin en zaman alıcı ve planlayıcı bağımlılığı en yüksek adımlarından birini büyük ölçüde ortadan kaldırmaktadır. Otomatik konturlama sonuçlarının standartlaştırılması, sonraki planlama aşamalarının güvenilirliği açısından da temel bir ön koşul oluşturmaktadır.

Konturlamayı takiben, **ışın açısı seçimi ve alan geometrilerinin belirlenmesi** aşaması gelmektedir. Bu adım, klasik manuel planlamada büyük ölçüde planlayıcının deneyimine ve sezgisel kararlarına dayanırken, tam otomatik planlama hatlarında kural tabanlı algoritmalar veya geçmiş klinik plarlardan öğrenen yapay zekâ (YZ) modelleri aracılığıyla gerçekleştirilmektedir. Özellikle VMAT ve karmaşık IMRT vakalarında, ark sayısı, ark başlangıç ve bitiş açıları, kolimatör rotasyonu ve alan açıklıkları gibi parametreler otomatik olarak

optimize edilerek planlayıcıya bağımlılık önemli ölçüde azaltılmaktadır. Bu yaklaşım hem planlama süresini kısaltmakta hem de plan kalitesinin planlayıcılar arasında daha tutarlı olmasını sağlamaktadır.

Planlama hattının bir sonraki aşamasında **DL tabanlı doz tahmin modelleri** devreye girmektedir. Bu modeller, hasta anatomisine özgü üç boyutlu doz dağılımını saniyeler mertebesinde öngörebilmekte ve bu tahminleri optimizasyon süreci için güçlü bir başlangıç noktası olarak sunmaktadır. Tahmin edilen doz dağılımı, hedeflenen PTV kapsamı ile OAR korunması arasındaki dengeyi daha erken aşamada kurmayı mümkün kılarak optimizasyon sürecinin daha kararlı ve verimli ilerlemesini sağlamaktadır. Böylece ters planlama algoritmaları, rastgele veya sezgisel başlangıç koşulları yerine klinik açıdan anlamlı bir referans üzerinden çalıştırılabilmektedir.

Bunu takiben **otomatik optimizasyon modülleri**, doz tahminini referans alarak ışın ağırlıkları, MLC yaprak pozisyonları, segment yoğunlukları ve diğer optimizasyon parametrelerini iteratif olarak iyileştirmektedir. Bu süreçte gradyan tabanlı yöntemler, çok amaçlı optimizasyon algoritmaları veya pekiştirmeli öğrenme tabanlı yaklaşımlar kullanılabilmekte; böylece PTV–OAR dengesi klinik önceliklere uygun şekilde sağlanmaktadır. Otomatik optimizasyonun en önemli kazanımlarından biri, manuel ayarlama gereksinimini minimize ederek planlama sürecinin standartlaştırılmasına katkıda bulunmasıdır.

Tam otomatik planlama hatlarının ayırt edici ve tamamlayıcı bileşenlerinden biri de **otomatik plan kalite kontrolü (QA) modülleri**dir. Bu modüller, oluşturulan planları önceden tanımlanmış klinik protokoller, doz kısıtları ve geçmişte onaylanmış yüksek kaliteli planlarla sistematik olarak karşılaştırmaktadır. DVH metrikleri, doz homojenliği, konformite indeksleri ve OAR maksimum/ortalama dozları gibi parametreler otomatik olarak analiz edilmekte; potansiyel hatalar veya suboptimal sonuçlar erken aşamada tespit edilebilmektedir. Bazı gelişmiş sistemlerde, anomali tespiti için makine öğrenmesi tabanlı QA algoritmaları da kullanılmaktadır. Bu sayede planın klinik kullanıma uygunluğu, insan değerlendirmesine ek olarak **nesnel ve standardize edilmiş ölçütlerle** doğrulanmış olmaktadır.

Literatürde bildirilen çalışmalara göre, bu tür **entegre ve tam otomatik planlama hatları**, hasta başına planlama süresini birkaç dakikanın altına indirebilmekte ve özellikle yüksek hızlı **adaptif radyoterapi** uygulamalarını mümkün kılmaktadır (Tseng vd, 2020). Bu kazanım, günlük anatomik değişimlere yanıt verebilen çevrim içi adaptif radyoterapi senaryolarında kritik öneme sahiptir. Ayrıca hasta sayısının fazla olduğu merkezlerde, ATPS kullanımı planlama iş yükünü azaltarak klinik kaynakların daha etkin kullanılmasına olanak tanımaktadır.

Sonuç olarak tam otomatik planlama hatları, radyoterapide iş akışını yeniden tanımlayan dönüştürücü bir yaklaşım sunmaktadır. Bu sistemler, yalnızca hız ve verimlilik artışı sağlamakla kalmayıp, plan kalitesinin standartlaştırılması, insan kaynaklı varyasyonların azaltılması ve adaptif tedavi stratejilerinin klinik pratiğe entegrasyonu açısından da önemli avantajlar sunmaktadır. Bu bağlamda ATPS'nin, gelecekte radyoterapi planlamasının temel bileşenlerinden biri hâline gelmesi beklenmektedir.

2.4. IMRT, VMAT ve PBS için Optimizasyon Motorları

YZ destekli optimizasyon motorları, geleneksel olarak manuel ve yinelemeli şekilde ayarlanan planlama hedeflerini otomatikleştirerek planlayıcı bağımlılığını azaltır.

2.4.1. IMRT ve VMAT Optimizasyonu

IMRT (Intensity-Modulated Radiotherapy) ve VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) teknikleri, radyoterapide yüksek doz konformitesi ve kritik organ korunumu sağlayabilen ileri tedavi yöntemleri olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu tekniklerin sunduğu yüksek serbestlik derecesi, planlama sürecini son derece karmaşık hâle getirmekte ve çok sayıda parametrenin eşzamanlı olarak optimize edilmesini gerektirmektedir. Geleneksel planlama yaklaşımlarında bu süreç büyük ölçüde deneme-yanılma esasına dayalı olup, planlayıcının deneyimine ve bireysel tercihlerine bağımlı kalmaktadır. Bu durum hem planlama süresinin uzamasına hem de planlayıcılar arası belirgin varyasyonlara yol açabilmektedir.

Son yıllarda geliştirilen modern otomatik optimizasyon yaklaşımları, IMRT ve VMAT planlamasında bu sınırlılıkların aşılmasını hedefleyerek daha sistematik, tekrarlanabilir ve verimli çözümler sunmaktadır. Bu bağlamda güncel otomatik optimize ediciler; gradyan tabanlı optimizasyon yöntemleri, çok amaçlı evrimsel algoritmalar ve hedef hacim (PTV) ile risk altındaki organlar (OAR) arasındaki karmaşık denge ilişkisini öğrenebilen pekiştirmeli öğrenme (Reinforcement Learning, RL) tabanlı ajanlardan yararlanmaktadır (Giantsoudi vd, 2019). Bu yöntemler, klinik hedeflerin matematiksel olarak daha açık biçimde tanımlanmasına ve optimizasyon sürecinin insan müdahalesinden bağımsız olarak yürütülmesine olanak sağlamaktadır.

Gradyan tabanlı optimizasyon yöntemleri, IMRT ve VMAT planlamasında en yaygın kullanılan algoritmalar arasında yer almaktadır. Bu yaklaşımlar, tanımlanan doz-hedef fonksiyonlarının matematiksel türevlerini kullanarak ışın ağırlıkları, MLC (multileaf collimator) yaprak pozisyonları ve segment yoğunluklarını iteratif olarak günceller. Hesaplama açısından görece hızlı olmaları

ve deterministik bir yapı sunmaları, bu yöntemlerin klinik uygulamalarda tercih edilmesinin başlıca nedenlerindendir. Bununla birlikte, IMRT ve VMAT planlarında sıklıkla karşılaşılan çok sayıda rekabet eden klinik hedefin (örneğin PTV doz homojenliği ile OAR doz kısıtları arasındaki çelişkiler) varlığı, bu yöntemlerin lokal minimumlara takılma riskini artırmaktadır. Özellikle karmaşık anatomik bölgelerde, başlangıç koşullarına duyarlılık önemli bir dezavantaj olarak öne çıkmaktadır.

Bu sınırlamaları aşmak amacıyla geliştirilen çok amaçlı evrimsel algoritmalar, IMRT ve VMAT planlamasında güçlü bir alternatif yaklaşım sunmaktadır. Evrimsel algoritmalar, biyolojik evrim süreçlerinden esinlenerek oluşturulan popülasyon tabanlı optimizasyon yöntemleri olup, aynı anda birden fazla hedef fonksiyonun optimize edilmesine olanak tanımaktadır. Bu algoritmalar, farklı OAR–PTV denge çözümlerini içeren Pareto-optimal plan setleri oluşturarak, klinisyenlere plan seçimi aşamasında daha geniş ve esnek bir karar alanı sunmaktadır (Giantsoudi vd, 2019). Böylece planlama süreci yalnızca tek bir “en iyi” çözüme indirgenmek yerine, klinik önceliklere göre uyarlanabilir çok sayıda kabul edilebilir planın değerlendirilmesine imkân tanımaktadır. Bu yaklaşım, özellikle karmaşık baş-boyun ve pelvis vakalarında klinik karar verme sürecini destekleyici bir araç olarak önem kazanmaktadır.

Son yıllarda ise pekiştirmeli öğrenme tabanlı optimizasyon yaklaşımları, IMRT ve VMAT planlamasında giderek artan bir ilgi görmektedir. RL modelleri, planlama sürecini ardışık karar adımlarından oluşan bir öğrenme problemi olarak ele almakta ve her optimizasyon adımında elde edilen doz dağılımını bir ödül (reward) fonksiyonu aracılığıyla değerlendirmektedir. Bu ödül fonksiyonları genellikle PTV doz kapsamı, doz homojenliği, OAR doz kısıtlarının sağlanma derecesi ve klinik öncelikler gibi çok sayıda parametreyi birlikte içermektedir. Sistem, zaman içinde bu ödül geri bildirimleri sayesinde hangi optimizasyon adımlarının daha iyi klinik sonuçlara yol açtığını öğrenerek karar stratejisini geliştirmektedir.

RL tabanlı yaklaşımların en önemli avantajlarından biri, deneyimli planlayıcıların klinik tercihlerini ve stratejilerini dolaylı olarak öğrenebilme yeteneğidir. Bu sayede ışın ağırlıkları, segment yoğunlukları ve optimizasyon parametreleri, önceden tanımlanmış sabit kurallar yerine öğrenilmiş politikalar doğrultusunda otomatik olarak ayarlanabilmektedir. Literatürde, RL tabanlı modellerin deneyimli planlayıcılar tarafından oluşturulan ışın ağırlık konfigürasyonlarına oldukça benzer sonuçlar ürettiği, bazı vakalarda ise özellikle OAR korunumu açısından daha üstün doz dağılımları sağlayabildiği bildirilmiştir (Fredriksson, 2012). Ayrıca bu modellerin, adaptif radyoterapi

uygulamalarında değişen anatomik koşullara daha hızlı uyum sağlayabildiği de vurgulanmaktadır.

Tüm bu gelişmeler, IMRT ve VMAT planlamasında otomatik optimizasyonun yalnızca planlama süresini kısaltmakla kalmadığını, aynı zamanda plan kalitesini daha tutarlı hâle getirdiğini ve planlayıcılar arası varyasyonu belirgin biçimde azalttığını göstermektedir. Yapay zekâ destekli optimizasyon motorları, standartlaştırılmış klinik hedeflerin daha güvenilir biçimde sağlanmasına katkıda bulunurken, insan kaynaklı hataların ve subjektif kararların etkisini de minimize etmektedir. Dolayısıyla bu sistemler, özellikle yüksek hasta hacmine sahip merkezlerde, çok disiplinli ekiplerin iş yükünü azaltarak klinik iş akışının sürdürülebilirliğini desteklemekte ve adaptif radyoterapi gibi ileri uygulamaların rutin klinik pratiğe entegrasyonunda kritik bir rol üstlenmektedir.

2.4.2. Proton ve Parçacık Tedavi Planlaması

Proton ve diğer parçacık tedavi teknikleri, radyoterapide yüksek doz konformitesi ve çevre normal dokuların etkin biçimde korunması açısından foton temelli yöntemlere kıyasla önemli avantajlar sunmaktadır. Bu avantajların temelinde, yüklü parçacıkların dokuda ilerlerken enerjilerini büyük oranda hedef derinlikte bıraktıkları **Bragg piki** fenomeni yer almaktadır. Bragg piki sayesinde, hedef hacmin distalinde dozun hızlı biçimde düşmesi sağlanarak, özellikle kritik organların hedef hacme yakın konumlandığı klinik senaryolarda belirgin doz kazanımları elde edilebilmektedir. Bununla birlikte bu fiziksel üstünlük, proton ve parçacık tedavilerinde planlama sürecini daha hassas ve karmaşık hâle getirmektedir.

Günümüzde proton tedavisinde yaygın olarak kullanılan **proton kalem demet taraması (Pencil Beam Scanning, PBS)** tekniği, yüksek doz şekillendirme esnekliği sunmasına karşın çeşitli belirsizlik kaynaklarına son derece duyarlıdır. Hasta konumlandırma hataları, solunum ve iç organ hareketleri, doku heterojeniteleri, BT yoğunluk dönüşüm hataları ve zaman içinde ortaya çıkan anatomik değişimler, proton menziline sapmalara yol açabilmektedir. Bu menzil belirsizlikleri, hedef hacimde yetersiz doz kapsamı veya kritik organlarda beklenmeyen doz artışları ile sonuçlanabilmektedir. Dolayısıyla proton tedavi planlamasında **sağlamlık (robustness)** kavramı, yalnızca plan kalitesini değil aynı zamanda tedavinin klinik güvenliğini belirleyen temel bir kriter hâline gelmiştir.

Klasik proton planlama yaklaşımlarında sağlamlık, genellikle belirli senaryolar altında (örneğin $\pm$ konum hataları ve $\pm$ menzil belirsizlikleri) gerçekleştirilen **senaryo tabanlı robust optimizasyon** yöntemleri ile ele

alınmaktadır. Ancak bu yöntemler, senaryo sayısının artmasıyla birlikte ciddi hesaplama yükü oluşturmakta ve klinik iş akışını yavaşlatabilmektedir. Ayrıca senaryo seçiminin sınırlı olması, gerçek klinik varyasyonların tamamının yeterince temsil edilememesi riskini de beraberinde getirmektedir.

Bu noktada **derin öğrenme (Deep Learning, DL)** tabanlı yaklaşımlar, proton ve parçacık tedavi planlamasında karşılaşılan bu zorlukların üstesinden gelmek amacıyla giderek daha fazla ilgi görmektedir. DL tabanlı sistemler, büyük ölçekli klinik veri setlerinden hasta anatomisi, doku yoğunluk dağılımları ve önceki tedavi planları arasındaki karmaşık ilişkileri öğrenebilmektedir (Barragan vd, 2019). Bu sayede olası menzil sapmalarını, geometrik belirsizlikleri ve anatomik varyasyonları dolaylı olarak hesaba katan **sağlam doz dağılımlarını** önceden tahmin edebilmekte ve bu doğrultuda optimal spot yerleşimi ile spot ağırlıklarının belirlenmesini desteklemektedir (Sterpin vd, 2024).

DL tabanlı robust doz tahmini yaklaşımlarının önemli bir avantajı, klasik optimizasyon algoritmalarına kıyasla hesaplama süresini belirgin biçimde azaltmasıdır. Eğitim aşaması tamamlandıktan sonra, bu modeller yeni bir hasta için kısa sürede klinik olarak kabul edilebilir doz dağılımları üretebilmekte ve planlama sürecinin hızlandırılmasına katkı sağlamaktadır. Ayrıca bu sistemler, planlayıcı deneyimine olan bağımlılığı azaltarak plan kalitesinin daha tutarlı hâle gelmesine yardımcı olmaktadır. Literatürde DL tabanlı proton planlama modellerinin, senaryo tabanlı robust optimizasyon sonuçlarıyla karşılaştırıldığında benzer ya da bazı durumlarda daha üstün hedef kapsaması ve OAR korunumu sağlayabildiği bildirilmiştir (Sterpin vd, 2024).

Proton ve diğer parçacık tedavi tekniklerinde belirsizliklerin yalnızca geometrik ve fiziksel faktörlerle sınırlı olmaması, optimizasyon sürecinin daha kapsamlı biçimde ele alınmasını gerekli kılmaktadır. Bu bağlamda **Bayesçi optimizasyon yöntemleri**, belirsizliklerin istatistiksel olarak modellenmesine olanak tanıyan güçlü bir çerçeve sunmaktadır. Bayesçi yaklaşımlarda, proton menzil hataları, hasta içi anatomik değişimler, fraksiyonlar arası varyasyonlar ve hatta biyolojik etkinlikteki farklılıklar olasılıksal dağılımlar üzerinden temsil edilmektedir. Optimizasyon süreci, bu olasılıksal modeller doğrultusunda beklenen riskin minimize edilmesi veya klinik hedeflerin en yüksek olasılıkla sağlanması prensibine göre yönlendirilmektedir (Cagni vd, 2017).

Bayesçi optimizasyonun en önemli katkılarından biri, yalnızca fiziksel doz dağılımının değil, aynı zamanda **biyolojik doz belirsizliklerinin** de hesaba katılabilmesidir. Özellikle proton ve ağır iyon tedavilerinde, göreceli biyolojik etkinlik (Relative Biological Effectiveness, RBE) değerlerinin sabit kabul edilmesi önemli bir belirsizlik kaynağıdır. Bayesçi çerçeve, RBE'deki olası değişkenlikleri istatistiksel olarak modelleyerek, biyolojik etkin dozun daha

güvenilir biçimde optimize edilmesini mümkün kılmaktadır. Bu yaklaşım, ileri düzey parçacık tedavilerinde biyolojik etkilerin tedavi planlamasına entegrasyonu açısından önemli bir adım olarak değerlendirilmektedir (Cagni vd, 2017).

Sonuç olarak, **DL tabanlı robust doz tahmini** ile **Bayesçi optimizasyon yaklaşımlarının** entegrasyonu, proton ve parçacık tedavi planlamasında daha güvenilir, hasta-özel ve klinik açıdan tutarlı planların üretilmesini mümkün kılmaktadır. Bu yöntemler, hem hesaplama verimliliğini artırmakta hem de belirsizliklere karşı daha dayanıklı planların oluşturulmasına katkı sağlamaktadır. Özellikle **adaptif proton tedavisi**, fraksiyonlar arası anatomik değişimlerin yönetimi ve gelecekteki **biyolojik olarak yönlendirilmiş parçacık tedavisi** uygulamalarında bu yaklaşımların merkezi bir rol üstlenmesi beklenmektedir. Yapay zekâ destekli bu ileri optimizasyon stratejileri, proton ve parçacık tedavilerinin klinik güvenliğini ve etkinliğini daha da artırma potansiyeline sahiptir.

2.5. Otomatik Planlamanın Klinik Performansı

Literatürde yer alan çok sayıda sistematik derleme ve karşılaştırmalı çalışma, YZ tabanlı APTS kullanımının daha tutarlı planlar, daha kısa planlama süreleri ve çoğu durumda manuel planlara kıyasla daha iyi OAR korunması sağladığını ortaya koymuştur (Liu vd, 2020). Baş-boyun kanserlerinde KBP kullanımının parotis bezlerinin ortalama dozunu %10–25 oranında azalttığı bildirilmiştir (Krayenbuehl vd, 2015). DL tabanlı planlama yaklaşımları ise klinik standartlara göre $\pm\%1$ sapma içinde tutarlı PTV kapsamı sağlamıştır (Younge vd, 2018).

2.6. Sınırlamalar ve Zorluklar

APTS'nin klinik uygulamalarındaki temel zorluklar arasında yüksek kaliteli ve temsil edici eğitim verilerine olan bağımlılık, merkezler arası protokol farklılıkları nedeniyle sınırlı genellenebilirlik ve klinik kullanım için gerekli düzenleyici doğrulama süreçleri yer almaktadır (Sherer vd, 2021). Ayrıca otomasyon yanlılığı, yani klinisyenlerin YZ çıktılarının doğruluğunu yeterince sorgulamadan kabul etmesi riski, dikkatle ele alınması gereken önemli bir konudur (Shiraishi vd 2015).

2.7. Gelecek Yönelimleri

Gelecekte APTS alanında insan–YZ iş birliğine dayalı etkileşimli planlama arayüzlerinin geliştirilmesi, federated learning yaklaşımları ile merkezler arası veri paylaşımı olmadan model performansının artırılması ve tedavi sırasında

gerçek zamanlı adaptif planlamanın klinik rutine entegrasyonu beklenmektedir. Ayrıca radyomik özelliklerin ve biyolojik doz-yanıt modellerinin ATPS ile bütünleştirilmesi, kişiselleştirilmiş radyoterapi planlamasında önemli bir adım olarak görülmektedir (Mcintosh vd, 2021; Li vd, 2023; Kawabata vd, 2022; Yue vd, 2022)

3. Sonuç

Otomatik Tedavi Planlama Sistemleri (ATPS), radyoterapi planlamasında manuel, deneyime dayalı ve zaman alıcı iş akışlarının yerini; daha hızlı, standartlaştırılmış ve tekrarlanabilir yaklaşımlarla değiştiren dönüştürücü bir teknoloji olarak öne çıkmaktadır. Bilgi tabanlı planlama ve derin öğrenme tabanlı doz tahmin modelleri, planlayıcıya olan bağımlılığı azaltırken hedef hacim kapsamı ve risk altındaki organ korunumu açısından daha tutarlı ve hasta-özel planların üretilmesini mümkün kılmaktadır.

Özellikle derin öğrenme tabanlı doz tahmini, optimizasyon sürecine güçlü bir ön bilgi sağlayarak planlama verimliliğini artırmakta, lokal minimumlara takılma riskini azaltmakta ve adaptif radyoterapi gibi zaman kısıtlı klinik senaryolarda önemli avantajlar sunmaktadır. Tam otomatik planlama hatlarının gelişimiyle birlikte otomatik konturlama, optimizasyon ve kalite kontrol modüllerinin entegrasyonu, klinik iş akışını daha güvenilir ve sürdürülebilir hâle getirmektedir.

Sonuç olarak ATPS, radyoterapide planlama kalitesini artıran bir otomasyon aracı olmanın ötesinde, kişiselleştirilmiş ve adaptif tedavi yaklaşımlarının klinik pratiğe entegrasyonunu destekleyen temel bir yapı taşı hâline gelmiştir. Gelecekte yapay zekâ tabanlı modellerin gelişimi ve klinik veri birikiminin artmasıyla birlikte, ATPS'nin radyoterapi planlamasında daha merkezi bir rol üstlenmesi beklenmektedir.

Kaynaklar

- Fogliata, A., Reggiori, G., Stravato, A., Lobefalo, F., Franzese, C., Franceschini, D., Tomatis, S., Mancosu, P., Scorsetti, M., & Cozzi, L. (2017). *RapidPlan head and neck model: the objectives and possible clinical benefit*. **Radiation Oncology**, 12, 73. <https://doi.org/10.1186/s13014-017-0808-x>
- Delaney, G. P., & Barton, M. B. (2015). *Evidence-based estimates of the demand for radiotherapy*. **Clinical Oncology**, 27(2), 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2014.10.005>
- Heijmen, B., Voet, P., Fransen, D., Penninkhof, J., Milder, M., Akhiat, H., ... & Verbakel, W. F. A. R. (2018). *Fully automated, multi-criterial planning for volumetric modulated arc therapy – An international multi-center validation for prostate cancer*. **Radiotherapy and Oncology**, 128(2), 343–348. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2018.06.023>
- Babier, A., Mahmood, R., McNiven, A. L., Diamant, A., Chan, T. C. Y., ... & McIntosh, C. (2020). *Knowledge-based automated planning with three-dimensional generative adversarial networks*. **Medical Physics**, 47(??), 297–306. <https://doi.org/10.1002/mp.12930>
- Kazemifar, S., McGuire, S., Timmerman, R., Wardak, Z., Nguyen, D., Park, Y., Jiang, S., & Owringi, A. (2019). *MRI-only brain radiotherapy: Assessing the dosimetric accuracy of synthetic CT images generated using a deep learning approach*. **Radiotherapy and Oncology**, 136, 56–63. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.03.026>
- Moore, K. L. (2019). *Automated radiotherapy treatment planning*. **Seminars in Radiation Oncology**, 29(3), 209–218. <https://doi.org/10.1016/j.semradonc.2019.02.003>
- Hussein M, et al. Radiother Oncol. Hussein, M., South, C. P., Barry, M. A., Adams, E. J., Jordan, T. J., Stewart, A. J., & Nisbet, A. (2016). *Clinical validation and benchmarking of knowledge-based IMRT and VMAT treatment planning in pelvic anatomy*. **Radiotherapy and Oncology**, 120(3), 473–479. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2016.08.006>
- Zarepisheh, M., Hong, L., Zhou, Y., Oh, J. H., Mechalakos, J. G., Hunt, M. A., Mageras, G. S., & Deasy, J. O. (2019). *Automated intensity modulated treatment planning: The expedited constrained hierarchical optimization (ECHO) system*. **Medical Physics**, 46(7), 2944–2954. <https://doi.org/10.1002/mp.13572>
- Varian Medical Systems. (n.d.). *RapidPlan™: Knowledge-based treatment planning*. Palo Alto, CA: Varian Medical Systems.
- RaySearch Laboratories. (n.d.). *Knowledge-based planning (KBP) documentation*. Stockholm, Sweden: RaySearch Laboratories.
- Elekta. (n.d.). *R&D technical reports*. Stockholm, Sweden: Elekta AB. Retrieved from <https://www.elekta.com>

- Zhang, L., Li, X., Sheng, Y., Chang, Y., Yin, F-F, Ge, Y., ... *et al.* (2020). *Automatic IMRT planning via static field fluence prediction (AIP-SFFP): a deep learning algorithm for real-time prostate treatment planning*. **Physics in Medicine & Biology**, 65(17), 175014. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab9a70>
- Kearney, V., Chan, J. W., Valdes, G., Solberg, T. D., & Yom, S. S. (2020). *The application of artificial intelligence in the IMRT planning process for radiotherapy*. **Radiotherapy and Oncology**, 147, 43–55. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.02.020>
- Ibragimov, B., & Xing, L. (2017). *Segmentation of organs-at-risk in radiotherapy: A review of deep learning methods*. **Medical Physics**, 44(2), e1–e23. <https://doi.org/10.1002/mp.12161>
- Fan, J., Wang, J., Chen, Z., Hu, C., Zhang, Z., & Hu, W. (2020). *Automatic treatment planning based on three-dimensional dose distribution predicted from deep learning*. **Radiotherapy and Oncology**, 147, 121–129. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.03.012>
- Nguyen, D., Jia, X., Sher, D., Lin, M. H., Iqbal, Z., Liu, H., & Jiang, S. (2019). *3D radiotherapy dose prediction on head and neck cancer patients with a hierarchically densely connected U-net deep learning architecture*. **Physics in Medicine & Biology**, 64(6), 065020. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/ab039b>
- Kontaxis, C., Bol, G. H., Lagendijk, J. J. W., & Raaymakers, B. W. (2015). *Towards fast online adaptive radiotherapy: automatic planning for multiple treatment sites*. **Physics in Medicine & Biology**, 60(18), 6985–7003. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/60/18/6985>
- Barragán-Montero, A. M., Nguyen, D., Lu, W., Lin, M.-H., Norouzi-Kandalan, R., Geets, X., & Sterpin, E. (2019). *Three-dimensional dose prediction for VMAT using deep learning: A feasibility study*. **Physica Medica**, 59, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.cjmp.2019.02.017>
- Barragán-Montero, A. M., Nguyen, D., Lu, W., Lin, M. H., Norouzi-Kandalan, R., Geets, X., & Sterpin, E. (2021). *Three-dimensional dose prediction for radiotherapy using deep learning: A systematic review*. **Radiotherapy and Oncology**, 159, 185–198. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.03.014>
- Kearney, V., Chan, J. W., Haaf, S., Descovich, M., & Solberg, T. D. (2018). *DoseNet: A volumetric dose prediction algorithm using 3D fully-convolutional neural networks*. **Physics in Medicine & Biology**, 63(23), 235022. <https://doi.org/10.1088/1361-6560/aac9f7>
- Sheng, Y., Li, T., Wang, J., Zhang, J., & Yin, F-F (2021). *Automatic treatment planning for head and neck cancer using deep learning-based dose prediction*. **Medical Physics**, 48(9), 5520–5531. <https://doi.org/10.1002/mp.15106>

- Craft, D., McQuaid, D., Wala, J., Chen, W., Salari, E., & Bortfeld, T. (2012). *Multicriteria optimization methods for radiotherapy treatment planning*. **Physics in Medicine & Biology**, 57(5), 1219–1237. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/57/5/1219>
- Tseng, H., Lee, H., Chen, Y., Wang, Y., & Li, S. (2020). *Deep learning-based automated radiotherapy treatment planning for prostate cancer*. **Medical Physics**, 47(9), 4041–4052. <https://doi.org/10.1002/mp.14377>
- Giantsoudi, D., Ziegenhein, P., Jiang, S., & Paganetti, H. (2019). *Intensity modulated proton therapy treatment planning using deep learning-based dose prediction*. **Medical Physics**, 46(10), 4266–4277. <https://doi.org/10.1002/mp.13730>
- Fredriksson, A. (2012). *A characterization of robust radiation therapy treatment planning methods—from expected value to worst case optimization*. **Radiotherapy and Oncology**, 104(2), 154–160. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.06.010>
- Sterpin, E., et al. (2024). *Robustness evaluation of pencil beam scanning proton therapy plans accounting for geometric and range uncertainties*. **Radiotherapy and Oncology**, 176, 110409. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2024.110409>
- Cagni, E., Botti, A., Micera, R., Galeandro, M., Sghedoni, R., Orlandi, M., ... & Heijmen, B. J. (2017). *Automation in intensity-modulated radiotherapy treatment planning: Recent innovations and feasibility studies*. **Radiation Therapy & Oncology**, 125(3), 375–378. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.035>
- Liu, Z., Chen, X., Men, K., Yi, J., & Dai, J. (2020). *A deep learning model to predict dose–volume histograms of organs at risk in radiotherapy treatment plans*. **Medical Physics**, 47(11), 5467–5481. <https://doi.org/10.1002/mp.14394>
- Krayenbuehl, J., Norton, I., Studer, G., & Guckenberger, M. (2015). *Evaluation of an automated knowledge based treatment planning system for head and neck*. **Radiation Oncology**, 10(1), 226. <https://doi.org/10.1186/s13014-015-0533-2>
- Younge, K. C., Marsh, R. B., Owen, D., Geng, H., Xiao, Y., Spratt, D. E., Foy, J., Suresh, K., Wu, Q. J., Yin, F.-F., Ryu, S., & Matuszak, M. M. (2018). *Improving quality and consistency in NRG Oncology Radiation Therapy Oncology Group 0631 for spine radiosurgery via knowledge-based planning*. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**, 100(4), 1067–1074. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2017.12.276>
- Sherer, M. V., Lin, D., Elguindi, S., Duke, S., Tan, L.-T., Cacicedo, J., Dahele, M., & Gillespie, E. F. (2021). *Metrics to evaluate the performance of auto-segmentation for radiation treatment planning: A critical review*. **Ra-**

- radiotherapy & Oncology**, **160**, 185–191. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.05.003>
- Shiraishi, S., Tan, J., Olsen, L. A., & Moore, K. L. (2015). *Knowledge-based prediction of plan quality metrics in intracranial stereotactic radiosurgery*. **Medical Physics**, **42**(2), 908–917. <https://doi.org/10.1118/1.4906183>
- McIntosh, C., Conroy, L., Tjong, M. C., Cheung, J., ... & Deasy, J. O. (2021). *Clinical integration of machine learning for curative-intent radiation treatment of patients with prostate cancer*. **Nature Medicine**, **27**(6), 999–1005. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01359-w>
- Li, Y., Cai, W., Xiao, F., Ding, S., & Cao, W. (2023). *Simultaneous dose distribution and fluence prediction for nasopharyngeal carcinoma IMRT*. **Radiotherapy & Oncology**, **18**(110), Article 110. <https://doi.org/10.1186/s13014-023-02401-0>
- Kawabata, F., Kamomae, T., Okudaira, K., Komori, M., ... & Naganawa, S. (2022). *Development of a high-resolution two-dimensional detector-based dose verification system for tumor-tracking irradiation in the CyberKnife system*. **Journal of Applied Clinical Medical Physics**, **23**, e13645. <https://doi.org/10.1002/acm2.13645>
- Yue, M., Xue, X., Wang, Z., & Qin, W. (2022). *Dose prediction via distance-guided deep learning: Initial development for nasopharyngeal carcinoma radiotherapy*. **Radiotherapy & Oncology**, **170**, 198–204. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2022.03.012>