



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ - ΔΙΑΤΜΗΜΑΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΣΤΗΝ ΙΑΤΡΙΚΗ ΦΥΣΙΚΗ - ΑΚΤΙΝΟΦΥΣΙΚΗ

*Εκτίμηση της συνεισφοράς της σκεδαζόμενης
ακτινοβολίας στην εικόνα και της απεικονιστικής
δόσης στο ακτινογραφικά καθοδηγούμενο σύστημα
Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας Cyberknife*

*Αρχοντάκης Παναγιώτης
Αριθμός Μητρώου : 20170405*

Επιβλέπων : Επίκουρος καθηγητής Ευάγγελος Παντελής

*Αθήνα
June 13, 2019*

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας την παρούσα εργασία φτάνει στο τέλος του ο κύκλος των Μεταπτυχιακών σπουδών στον τομέα της Ιατρικής Φυσικής και με αυτήν την αφορμή θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους ήταν δίπλα μου όλο αυτό το διάστημα.

Πρώτα από όλα , θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επίκουρο καθηγητή Ιατρικής Φυσικής, Παντελή Ευάγγελο, για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση που μου παρείχε καθόλη την διάρκεια αυτής της εργασίας. Πραγματικά αισθάνομαι ευγνώμων τόσο για την ουσιαστική βοήθειά του όσο και για τις πολλές ώρες συζήτησης που είχαμε, οι οποίες με βοήθησαν να αποκτήσω ένα υπ-όβαθρο επιστημονικής προσέγγισης και μεθοδολογίας στον τομέα της Ακτινοθεραπείας και της Ιατρικής Φυσικής γενικότερα.

Στην συνέχεια , θέλω να ευχαριστήσω τον αναπληρωτή καθηγητή Ιατρικής Φυσικής Παπαγιάννη Παναγιώτη για την βοήθειά του αλλά και για την στήριξη και ενθάρρυνσή του να ασχοληθώ με την Ιατρική Φυσική καθώς επίσης και τους υποψήφιους διδάκτορες Λογοθέτη Ανδρέα και Θανασιά Δημήτριο, οι οποίοι ήταν πάντα πρόθυμοι να βοηθήσουν με οποιονδήποτε τρόπο. Επιπρόσθετα το Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής που παρείχε τον χώρο και το λογισμικό, τα οποία ήταν απαραίτητα για την εκπόνηση αυτής της εργασίας, αλλά και τον όμιλο Ιατρόπολις όπου πραγματοποιήθηκαν οι πειραματικές μετρήσεις αυτής της εργασίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στον καθηγητή Στυλιάρη Ευστάθιο για την στήριξη και την ώθηση που μου έδωσε να αγαπήσω την Ιατρική Φυσική, με την μοναδική διδασκαλία του.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένειά μου και τους δικούς μου ανθρώπους που με στήριξαν και ήταν δίπλα μου όλο αυτό το διάστημα.

Συντομογραφίες

AAPM	American Association of Physicists in Medicine
ALARA	As Low As Reasonably Achievable
BNCT	Boron Neutron Capture Therapy
CT	Computed Tomography
CTV	Clinical Tumor Volume
DNA	Deoxyribonucleic Acid
DSB	Double Strand Break
DQE	Detective Quantum Efficiency
GTV	Gross Tumor Volume
HDR	High Dose Rate
HVL	Half Value Layer
IGRT	Image Guided Radiotherapy
IMRT	Intensity Modulated Radiotherapy
IR	Ionizing Radiation
KERMA	Kinetic Energy Released per unit MAss
LET	Linear Energy Transfer
LQ	Linear Quadratic
LINAC	Linear Accelerator
MC	Monte Carlo
MCNP	Monte Carlo Neutron Photon
MLC	Multi Leaf Collimator
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MU	Monitor Unit
OAR	Organ At Risk
OER	Oxygen Enhancement Ratio
PDD	Percent Depth Dose
PET	Positron Emission Tomography
PTV	Planning Tumor Volume
QA	Quality Assurance
RBE	Relative Biological Effectiveness
SAD	Source-to-axis Distance
SF	Survival Fraction
SNR	Signal-to-Noise Ratio
SPECT	Single Photon Emission Tomography
SRS	Stereotactic Radiosurgery
SSB	Single Strand Break
VMAT	Volumetric Modulated Arc Therapy

Περίληψη

Η Στερεοτακτική Ακτινοχειρουργική αποτελεί μια μέθοδο Ακτινοθεραπείας όπου γίνεται χορήγηση μεγάλων δόσεων σε μια ή σε λίγες θεραπευτικές συνεδρίες. Το ακτινογραφικά καθοδηγούμενο σύστημα στερεοταξίας που θα μελετηθεί σε αυτήν την εργασία είναι το σύστημα Cyberknife. Γραμμικός επιταχυντής ενέργειας 6MV είναι τοποθετημένος σε έναν ρομποτικό βραχίονα, ο οποίος καθοδηγείται από ακτινογραφικό σύστημα αποτελούμενο από 2 λυχνίες ακτίνων X και 2 ψηφιακούς ανιχνευτές.

Έχοντας αυτό κατά νου, στα πλαίσια αυτής της διπλωματικής εργασίας, μελετήθηκε η συνεισφορά της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας που παράγεται στο υπό απεικόνιση αντικείμενο και προσπίπτει στον ανιχνευτή, υποβαθμίζοντας την ποιότητα της ακτινολογικής εικόνας. Ο λόγος είναι ότι κατά την λήψη εικόνων στο σύστημα Cyberknife από τις δύο λυχνίες και τους αντιδιαμετρικά τοποθετημένους ανιχνευτές στο πάτωμα του δωματίου, δεν γίνεται χρήση αντιδιαχυτικών διαφραγμάτων (bucky) που απορροφούν τα φωτόνια που προσπίπτουν υπό γωνία στον ανιχνευτή.

Ως εκ τούτου στόχος είναι η ποσοτικοποίηση της συνεισφοράς της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, που εξαρτάται από παράγοντες όπως το πάχος του υπό απεικόνιση αντικειμένου ή τις παραμέτρους απεικόνισης όπως είναι η υψηλή τάση των ακτινολογικών λυχνιών στο σύστημα στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής CyberKnife. Επιπλέον, μελετήθηκε και αξιολογήθηκε η απορροφούμενη δόση που οφείλεται στην απεικόνιση, σε ακτινοευαίσθητα όργανα όπως οι φακοί των οφθαλμών στο κεφάλι, η καρδιά κατά την απεικόνιση του θώρακα, οι γονάδες στην απεικόνιση του προστάτη και ο μυελός των οστών σε απεικόνιση άνω κοιλίας και προστάτη.

Για την ποσοτικοποίηση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας εκτελέστηκαν Monte Carlo προσομοιώσεις μιας ακτινογραφικά καθοδηγούμενης ακτινοχειρουργικής συνεδρίας στο σύστημα CyberKnife. Αρχικά δημιουργήθηκε και προσομοιώθηκε η γεωμετρία του δωματίου θεραπείας χωρίς ομοίωμα στο ισόκεντρο ώστε να γίνει η βαθμονόμηση των επόμενων προσομοιώσεων. Στην συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν ομοιώματα νερού διαφόρων διαμέτρων τα οποία τοποθετήθηκαν στο ισόκεντρο. Στόχος ήταν η σύγκριση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας καθώς μεταβάλλεται η ακτίνα των ομοιωμάτων ή η υψηλή τάση της λυχνίας. Τέλος έγιναν προσομοιώσεις κλινικών ανατομικών περιοχών όπως το κεφάλι, η περιοχή του προστάτη, του θώρακα και της άνω κοιλίας ασθενών με την χρήση γεωμετρίας lattice αντλώντας πληροφορίες από τις αντίστοιχες σαρώσεις υπολογιστικής τομογραφίας (Computed Tomography).

Χρησιμοποιήθηκε ο γενικού σκοπού MCNP6 κώδικας Monte Carlo, για την προσομοίωση μεταφοράς φωτονίων στην επιθυμητή γεωμετρία και την εύρεση της σκεδαζόμενης από το ομοίωμα/ ασθενή δόσης ακτινοβολίας, που απορροφάται από τους ανιχνευτές καθώς επίσης, της δόσης που εναποτίθεται σε ακτινοευαίσθητα όργανα του ασθενούς λόγω της απεικόνισης για διάφορες υψηλές τάσεις της λυχνίας. Τα αποτελέσματα επεξεργάστηκαν στο περιβάλλον προγραμματισμού MATLAB, όπου και δημιουργήθηκαν τα κατάλληλα σχήματα για την εκτίμηση της συνολικής και της σκεδαζόμενης απορροφούμενης δόσης.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συνεισφορά της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας στην προσομοίωση της βαθμονόμησης είναι περίπου 43%. Σε αυτή υπάρχει μια μεγάλη συνεισφορά από εκπνεύσιμη χαρακτηριστική ακτινοβολία του ανιχνευτή, περίπου 30% που σκοράρεται ως σκεδαζόμενη. Στις προσομοιώσεις των ομοιωμάτων η συνολική συνεισφορά της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας που προέρχεται από σκεδάσεις στον αέρα, στα προστατευτικά του ανιχνευτή και στο ομοίωμα αλλά και σε εκπομπή χαρακτηριστικής ακτινοβολίας από τον ανιχνευτή, είναι κυρίαρχη και κυμαίνεται από 55% για μικρής διαμέτρου ομοιώματα μέχρι και 65% για ομοιώματα νερού με διάμετρο 20cm. Γενικώς όπως ήταν αναμενόμενο, αύξηση του πάχους του ομοιώματος

οδηγεί σε αύξηση της συνεισφοράς της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας που φτάνει στον ανιχνευτή ενώ αύξηση της υψηλής τάσης της λυχνίας οδηγεί σε μείωση της συνεισφοράς της σκεδαζόμενης, αλλά όχι και της απόλυτης τιμής της.

Βρέθηκε επίσης ότι η απορροφούμενη δόση που οφείλεται στην απεικονιστική διαδικασία στους φακούς των οφθαλμών ήταν $10.1cGy$, στις γονάδες $1.2cGy$ και στην καρδιά $4.1cGy$ όταν η απείκονιση λαμβάνει χώρα με χαρακτηριστικά πηγής $120kVp$ και $10mA_s$ και για 100 λήψεις.

Τα συμπεράσματα που βρέθηκαν είναι ότι η συνεισφορά της ανεπιθύμητης για την ποιότητα της εικόνας σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, μειώνεται σε μεγάλο βαθμό, λόγω της μεγάλης απόστασης που υπάρχει μεταξύ του ασθενούς και του ανιχνευτή ($140cm$) σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στις περισσότερες απεικονιστικές τεχνικές, όπου η απόσταση αυτή είναι μικρή. Επίσης, η απορροφούμενη δόση που αντιστοιχεί στην απεικονιστική δόση που λαμβάνουν οι ακτινοευαίσθητες ανατομικές δομές θεωρείται μικρή σε σχέση με την δόση που λαμβάνεται από την θεραπεία.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	i
Συντομογραφίες	ii
Περίληψη	iii
1 Εισαγωγή	1
1.1 Ραδιοβιολογία	3
1.1.1 Γραμμικό Τετραγωνικό Μοντέλο - LQ	5
1.1.2 Τα "4 R" της Ακτινοθεραπείας	6
1.2 Ακτινοθεραπεία	8
1.2.1 Ακτινοθεραπεία Εξωτερικής Δέσμης	8
1.2.2 Βραχυθεραπεία	10
1.2.3 Είδη Ακτινοθεραπείας Εξωτερικής Δέσμης	11
1.3 Γραμμικός Επιταχυντής	14
1.4 Ακτινοσκοπικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (IGRT)	16
1.4.1 Είδη IGRT	16
1.4.2 Δυναμικά Συστήματα IGRT	17
1.4.3 CyberKnife	19
1.4.4 Απεικονιστική Δόση στην IGRT	21
2 Σκοπός	24
2.1 Εκτίμηση της Σκεδαζόμενης Ακτινοβολίας	24
2.2 Απεικονιστική Δόση στο Cyberknife	25
3 Υλικά και Μέθοδος	26
3.1 Cyberknife	26
3.2 Monte Carlo	28
3.2.1 Διάδοση Σωματιδίων	29
3.2.2 Κώδικας MCNP	31
3.2.3 Αρχείο Εισόδου	31
3.2.4 Κάρτα Κελιών	32
3.2.5 Κάρτα Γεωμετρίας	33
3.2.6 Μετασχηματισμοί	33
3.2.7 Κάρτα Υλικών	34
3.2.8 Κάρτα Πηγών	36
3.2.9 Ορισμός Περιοχών "Σκοραρίσματος"	37
3.3 Απεικονιστική Δόση	39
4 Αποτελέσματα	41
4.1 Προσομοιώσεις	41
4.1.1 Προσομοίωση χωρίς ομοίωμα	41
4.2 Προσομοιώσεις με ομοιώματα νερού	46
4.2.1 Αποτελέσματα	47
4.3 Προσομοιώσεις με διαφορετικά kVp	48
4.4 Πειραματικές Μετρήσεις στον αέρα	49

4.5	Πειραματικές Μετρήσεις με ομοίωμα	50
4.6	Απεικονιστική Δόση	51
5	Συμπεράσματα	52
6	Περιορισμοί και Περαιτέρω Έρευνα	53
	Παράρτημα	54
	Αρχές Ακτινοπροστασίας	54
	Φάσματα Λυχνίας	55
	Βαθμονόμηση	56
	Αρχείο Εισόδου	57
	Βιβλιογραφία	65

1 Εισαγωγή

Η ανακάλυψη των ακτίνων-X από τον Wilhelm Conrad Roentgen το 1895 , αποτέλεσε την αρχή ενός καινούργιου κλάδου των επιστημών, όπου στο επίκεντρο βρίσκεται η χρήση ιοντίζουσών ακτινοβολιών για την απεικόνιση ανατομικών δομών και για την θεραπεία ασθενειών όπως ο καρκίνος. Συγκεκριμένα ο Roentgen (Nobel Φυσικής - 1901) ασχολούνταν με πειράματα διέλευσης ηλεκτρικού φορτίου σε σωλίνες ελεγχόμενου κενού , δηλαδή σωλίνες με συγκεκριμένη ποσότητα αερίου στο εσωτερικό τους. Έτσι καθώς εφαρμοζόταν διαφορά δυναμικού μεταξύ των δύο ηλεκτροδίων του σωλίνου, ηλεκτρόνια επιταχύνονταν από την κάθοδο προς την άνοδο, όπου συγκρούονταν με το υλικό της ανόδου. Παρατήρησε λοιπόν ότι κατά την διάρκεια που η λυχνία ήταν σε λειτουργία, ένα διάλυμα Βαρίου που βρισκόταν κοντά στην λυχνία, αλλά περιορισμένο εντός γυάλινου περιβλήματος, άρχισε να λάμπει. Ο Roentgen υπέθεσε ότι όταν η λυχνία λειτουργεί παράγεται κάποιου είδους ακτινοβολία, η οποία έχει την δυνατότητα να διαπερνά ορισμένα υλικά όπως το γυαλί και οδηγεί υλικά όπως το διάλυμα Βαρίου, να "σπινθηρίζουν" , δηλαδή να εκπέμπουν ορατή ακτινοβολία. Προσπαθώντας να κατανοήσει τις ιδιότητες αυτής της ακτινοβολίας, τοποθέτησε ανάμεσα στην λυχνία και το διάλυμα βαρίου διάφορα υλικά όπως γυαλί και ξύλο και παρατήρησε ότι το διάλυμα συνέχισε να εκπέμπει φως μέχρις ότου τοποθέτησε ένα πιο πυκνό υλικό, όπως ένα φύλλο μετάλλου ανάμεσά τους και τότε ο σπινθηρισμός του Βαρίου σταμάτησε. Έτσι , ονόμασε την ακτινοβολία αυτή X - Ακτινοβολία (x-rays) και το 1895 είχαμε την πρώτη εφαρμογή της (Σχήμα 1a) για απεικονιστικό σκοπό. [34]



(a)



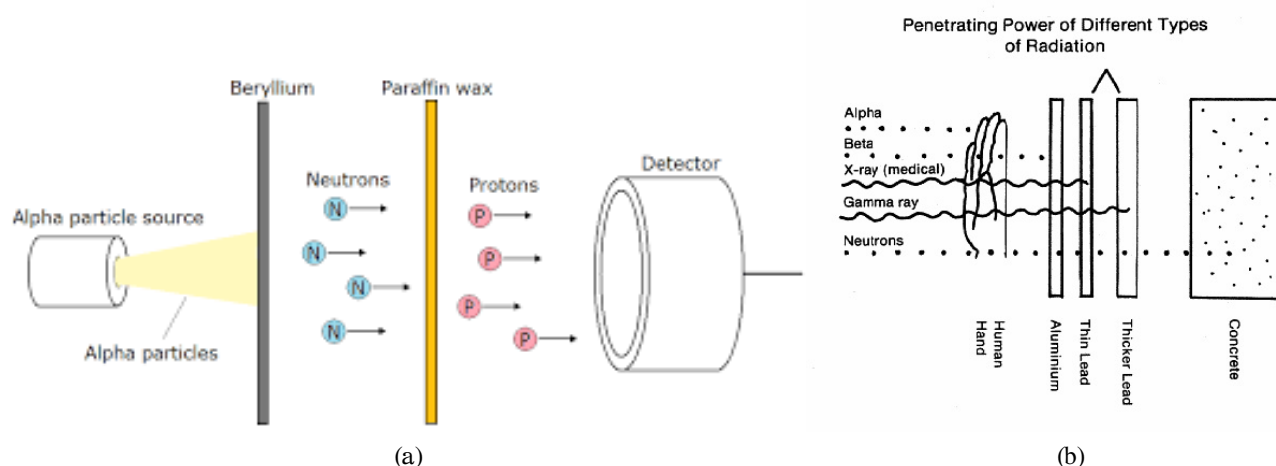
(b)

Σχήμα 1: (a) Η ιστορική αυτή φωτογραφία απεικονίζει το δαχτυλίδι στο χέρι της γυναίκας του Roentgen το 1895 και αποτελεί την πρώτη εφαρμογή της ιοντίζουσας ακτινοβολίας, για απεικόνιση ανθρώπινης ανατομίας. (b) Τις πρώτες δεκαετίες μετά την ανακάλυψη των ακτίνων-X ξεκίνησε μια ασυνείδητη χρήση τους σε εμπορικές εφαρμογές. Ένα παράδειγμα ήταν η λήψη ακτινογραφίας του πέλματος με σκοπό να βρεθεί το κατάλληλο νούμερο για το πόδι κάθε πελάτη.

Στην συνέχεια το 1899-1900 οι Ernest Rutherford (Nobel Χημείας - 1908) και Paul Villard διαχώρισαν την ακτινοβολία σε τρία είδη με κριτήριο την διεισδυτικότητά της : ακτινοβολία-α , ακτινοβολία-β και ακτινοβολία-γ. Η πρώτη είναι η λιγότερο διεισδυτική και μπορεί να απορ-

ροφηθεί από ένα φύλλο χαρτί, η ακτινοβολία-β είναι πιο διεισδυτική και για να απορροφηθεί απαιτείται ένα πιο πυκνό υλικό, όπως ένα κομμάτι αλουμίνιο και η τρίτη, η ακτινοβολία-γ είναι η πιο διεισδυτική και για την απορρόφησή της απαιτείται ένα πυκνό και βαρύ υλικό, όπως ο μόλυβδος (Σχήμα 2b). Οι Ernest Rutherford και Paul Villard κατάφεραν μέσω της φασματογραφίας να ταυτοποιήσουν ότι το σωματίδιο-α δεν είναι τίποτα άλλο, παρά ένα άτομο Ηλίου απογυμνωμένο από τα τροχιακά του ηλεκτρόνια, δηλαδή είναι ο πυρήνας του.

Μέχρι στιγμής έχουμε μιλήσει για τεχνητά παραγόμενη ακτινοβολία. Το 1901, ο Antoine Henri Becquerel (Nobel Φυσικής - 1903) ανακάλυψε για πρώτη φορά την φυσική ραδιενέργεια, παρατηρώντας ότι τα ορυκτά άλατα Ουρανίου, εκπέμπουν κάποιο είδος ακτινοβολίας, η οποία προκαλεί και πάλι ένα διάλυμα Βαρίου να "λάμπει", φαινόμενο που αργότερα ονομάστηκε Φθορισμός και είναι το αντίστοιχο του Φωσφορισμού, όπου ένα υλικό εκπέμπει ορατό φως αφού διεγερθεί προηγουμένως από πηγής φωτός. [10]



Σχήμα 2: (a) Το πείραμα του James Chadwick. (b) Τα είδη ακτινοβολίας και πως αλληλεπιδρούν με την ύλη. Οι πυρήνες Ηλίου, μπορούν εύκολα να απορροφηθούν από ένα κομμάτι χαρτί ενώ αντίθετα μια δέσμη νετρονίων μπορεί να διαπεράσει πολλά υλικά, καθώς δεν αλληλεπιδρά με ηλεκτρομαγνητικό τρόπο με αυτά και απαιτείται μεγάλη ποσότητα νερού για να επιβραδυνθεί.

Στην συνέχεια η μαθήτριά του, Marie Skłodowska Curie (Nobel Φυσικής - 1903 και Nobel Χημείας - 1911) και ο σύζυγός της Pierre Curie (Nobel Φυσικής - 1903) ασχολήθηκαν με την ανακάλυψη άλλων φυσικών ραδιενεργών, όπως το Πολώνιο, το Ράδιο και το Θόριο. Οι κίνδυνοι της ακτινοβολίας δεν ήταν ακόμα γνωστοί, κάτι που η Marie Curie το πλήρωσε με την ζωή της, καθώς πέθανε από ένα είδος καρκίνου του αίματος, που θεωρείται ότι προκλήθηκε λόγω της μακροχρόνιας ασχολίας της με την ραδιενέργεια.

Λόγω της έλλειψης γνώσης σχετικά με τις επιπτώσεις της ακτινοβολίας στην ανθρώπινη υγεία, οι πρώτες δεκαετίες του 20^{ου} αιώνα χαρακτηρίζονται από μια ανεξέλεγκτη χρήση της ακτινοβολίας σε εμπορικές εφαρμογές. Ένα παράδειγμα ήταν η χρησιμοποίηση ραδιενεργού πολωνίου σε κινητήρες μηχανών, ώστε να υποβοηθήτε η διαδικασία έναρξης της μηχανής, καθώς το πολώνιο εκπέμπει α-σωματίδια τα οποία ιονίζουν τον αέρα μεταξύ των ηλεκτροδίων και έτσι απαιτείται μικρότερη διαφορά δυναμικού για την έναρξη της μηχανής. Άλλο γνωστό παράδειγμα κακής χρήσης της ακτινοβολίας ήταν τα "Radium Girls" [17]. Η συγκεκριμένη περίπτωση ήταν μια ομάδα γυναικών που εργάζονταν σε μια βιομηχανία ρολογιών και δουλεία τους ήταν να βάφουν τους δείκτες των ρολογιών με μελάνι το οποίο περιείχε ράδιο, με σκοπό οι δείκτες να

φωσφορίζουν στο σκοτάδι. Μάλιστα, δινόταν η οδηγία στις εργαζόμενους, να γλύφουν με τα χείλη τους την άκρη του πινέλου ώστε να επιτυγχάνουν καλύτερη λεπτομέρεια. Έτσι σε πολλές περιπτώσεις υπήρξε κατάποση μεγάλης ποσότητας ραδιενέργειας και μάλιστα το Ράδιο έχει την ιδιότητα να συσσωρεύεται στα οστά καθώς είναι "συγγενικό" στοιχείο του Ασβεστίου (Ca-20) και ως εκ τούτου υπήρχε τοπική ακτινοβόληση του μυελού των οστών, εξαιρετικά ακτινοευαίσθητου ιστού.

Όταν ο James Chadwick (Nobel Φυσικής - 1935) το 1932 ανακάλυψε την ύπαρξη του νετρονίου, ολοκληρώθηκε η γνώση μας για τα βασικά είδη ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Καθώς το νετρόνιο είναι ηλεκτρικά αφόρτιστο σωματίδιο, δεν αλληλεπιδρά με αλληλεπιδράσεις Coulomb με την ύλη και συνεπώς η παρουσία του είναι δυσκολότερο να ταυτοποιηθεί. Ο Chadwick βομβάρδισε άτομα Βηρυλλίου με σωματίδια-α που εκπέμπονται από το ραδιενεργό Πολώνιο (Σχήμα 2a) και παρατήρησε ότι η ακτινοβολία που παράγεται θα πρέπει να είναι ένα αφόρτιστο σωματίδιο με μάζα παρόμοια αυτής του πρωτονίου ώστε να ικανοποιούνται οι θεμελιώδεις νόμοι της Φυσικής όπως η διατήρηση της Ενέργειας, το οποίο ονόμασε νετρόνιο [7].

Ταυτόχρονα με την ευρεία χρήση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας σε ιατρικές και άλλες εμπορικές εφαρμογές, άρχισαν να εμφανίζονται και οι επιπτώσεις που αυτή επιφέρει όταν δεν γίνεται προσεκτική χρήση της [54]. Τα πρώτα κρούσματα ακτινοπροκλητών καρκίνων αλλά και άλλων καθορισμένων αποτελεσμάτων όπως δερματικά ερυθήματα αρχίζουν να εμφανίζονται και οι επιστήμονες στρέφουν την προσοχή τους στο "πώς" αλληλεπιδρά η ιοντίζουσα ακτινοβολία με το ανθρώπινο σώμα και το DNA. Έτσι ξεκινάει ο κλάδος της Ραδιοβιολογίας, που υποδεικνύει ότι η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να εναποθέσει την ενέργειά της στα κύτταρα του ανθρώπινου σώματος, καταστρέφοντας ή αλλοιώνοντας το DNA και προκαλώντας θανάτωση των κυττάρων (καθορισμένα αποτελέσματα) ή αλλοίωση-μετάλλαξη του γενετικού υλικού που μπορεί να οδηγήσει σε κάποιο δευτερογενή όγκο (στοχαστικά αποτελέσματα). Ταυτόχρονα όμως γίνεται και η υπόθεση ότι η ιοντίζουσα ακτινοβολία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την θανάτωση ανεπιθύμητων κυττάρων, των καρκινικών κυττάρων. Η υπόθεση αυτή θα αποτελέσει τον θεμέλιο λίθο του αντικειμένου αυτής της εργασίας, που είναι η Ακτινοθεραπεία [9].

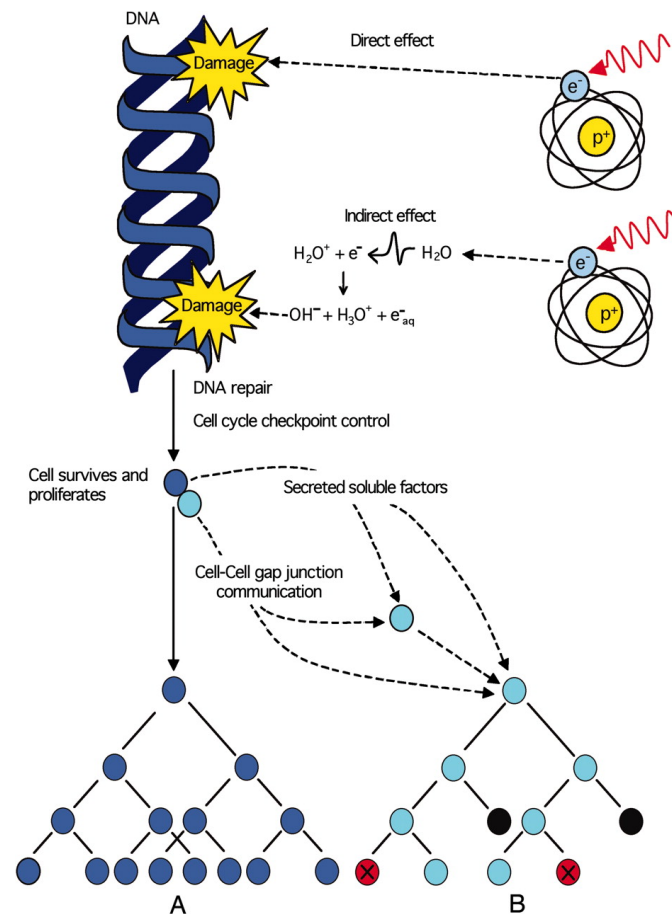
1.1 Ραδιοβιολογία

Η Ραδιοβιολογία είναι η επιστήμη που μελετά το πώς αλληλεπιδρά η ιοντίζουσα ακτινοβολία με την έμβια ύλη και κυρίως με τον ανθρώπινο οργανισμό [46].

Η διέλευση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας από τον ανθρώπινο ιστό, δημιουργεί ιοντισμούς και διεγέρσεις, έχοντας ως αποτέλεσμα την δημιουργία ορισμένων σχηματισμών, που ονομάζονται *ελεύθερες ρίζες*. Οι ελεύθερες ρίζες είναι ηλεκτρικά ουδέτερα άτομα ή μόρια αλλά διαθέτουν ένα ασύζευκτο ηλεκτρόνιο στην εξωτερική τους στιβάδα που έχει ως συνέπεια οι ελεύθερες ρίζες να είναι χημικώς δραστικές και στην συνέχεια να δημιουργούν χημικές ενώσεις με τα μόρια της διπλής έλικας του DNA, προκαλώντας φθορά του [11], [31]. Το μεγαλύτερο μέρος του ανθρώπινου ιστού αποτελείται από το μόριο του ύδατος και ως εκ τούτου, είναι αυτό που δέχεται την μεγαλύτερη επίδραση της ακτινοβολίας, με την λεγόμενη *ραδιόλυση του ύδατος*.

Υπάρχει βέβαια και η δυνατότητα της απευθείας φθοράς του ανθρώπινου DNA από την ακτινοβολία, μέσω της αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας με την διπλή έλικα απευθείας προκαλώντας διάφορα είδη βλαβών [28], [30] όπως:

- Καταστροφή Βάσεων - Base Excision
- Ρήξη της διπλής αλυσίδας - Double Strand Break

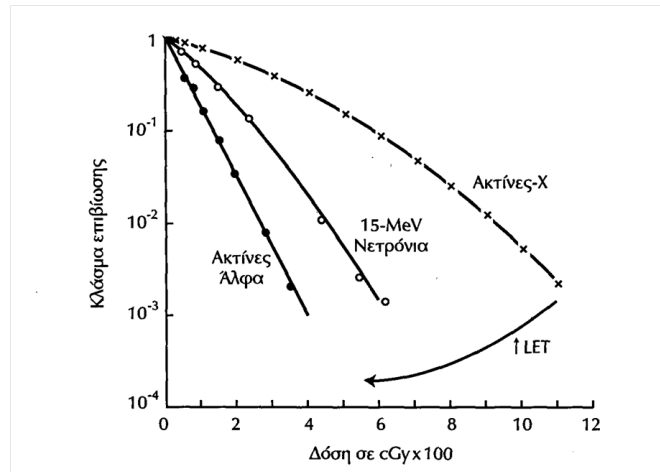


Σχήμα 3: Στο σχήμα φαίνονται οι δύο διαφορετικοί τρόποι φθοράς του γενετικού υλικού από την ιοντίζουσα ακτινοβολία. Στην πρώτη περίπτωση η ιοντίζουσα ακτινοβολία ιονίζει άτομα με συνέπεια την απευθείας πλήξη της διπλής έλικας του DNA ενώ στην δεύτερη περίπτωση έχουμε την δημιουργία χημικά τοξικών μορίων, των ελεύθερων ριζών, μέσω της ραδιόλυσης του ύδατος τα οποία στην συνέχεια αντιδρούν χημικώς με την διπλή έλικα, προκαλώντας την φθορά της.

- Ρήξη της μονής αλυσίδας - Single Strand Break
- Καταστροφή Σακχάρου - Sugar Damage

Όμως η αναλογία της άμεσης και της έμμεσης δράσης της ακτινοβολίας με την βιολογική ύλη είναι προσεγγιστικά 15% - 85%, με την έμμεση δράση λόγω της ραδιόλυσης του ύδατος και την δημιουργία ελεύθερων ριζών που πλήττουν στην συνέχεια το DNA, να υπερτερεί.

Ανάλογα τώρα από το είδος αλλά και την ενέργεια της ακτινοβολίας, αυτή αλληλεπιδρά διαφορετικά με τον ανθρώπινο ιστό προκαλώντας ιονισμούς και διεγέρσεις σε αυτόν. Η μέση εναποτιθέμενη ενέργεια ανά μονάδα μήκους της τροχιάς του σωματιδίου, ονομάζεται γραμμικά εναποτιθέμενη ενέργεια (Linear Energy Transfer, L.E.T.) και μετριέται σε keV/μm. Ακτινοβολία υψηλού LET, όπως πρωτόνια ή σωματίδια-α, προκαλεί πυκνούς ιονισμούς στον βιολογικό ιστό και ως εκ τούτου μεγαλύτερη βιολογική βλάβη.



Σχήμα 4: Καμπύλες επιβίωσης για διάφορα είδη ακτινοβολίας. Όσο αυξάνεται η τιμή της LET, αυξάνεται και ο αριθμός των κυττάρων που καταστρέφονται, ενώ οι καμπύλες επιβιώσεως χάνουν προοδευτικά τον "ώμο" και αποκτούν μεγαλύτερη κλίση.

1.1.1 Γραμμικό Τετραγωνικό Μοντέλο - LQ

Για να περιγράψουμε καλύτερα τα πειραματικά δεδομένα της ακτινοθεραπείας, σχηματίστηκε η υπόθεση ότι το κύτταρο περιέχει πολλές θέσεις-στόχους, όπου αν μια από αυτές προσβληθεί από την ακτινοβολία, τότε το κύτταρο καταστρέφεται [20]. Αυτοί οι στόχοι είναι διπλοί (όπως είναι η διπλή έλικα του DNA) και κάθε στόχος απαρτίζεται από ένα ζεύγος θέσεων. Συνεπώς διακρίνουμε τρία είδη βλαβών:

- Βλάβη από απλό ακτινικό πλήγμα όπου καταστρέφονται και οι δύο θέσεις του ζεύγους. Θεωρούμε ότι τέτοιου τύπου βλάβες είναι γραμμικά ανάλογες της δόσης, δηλαδή εκφράζονται μαθηματικά ως:

$$e^{-\alpha \cdot D}$$

όπου α είναι ένας θετικός συντελεστής αναλογίας και είναι χαρακτηριστικός για κάθε είδος ιστού.

- Βλάβη από διαφορετικά ακτινικά πλήγματα αλλά και πάλι και των δύο θέσεων ενός ζεύγους η οποία είναι ανάλογη του τετραγώνου της δόσης και εκφράζεται μαθηματικά ως:

$$e^{-\beta \cdot D^2}$$

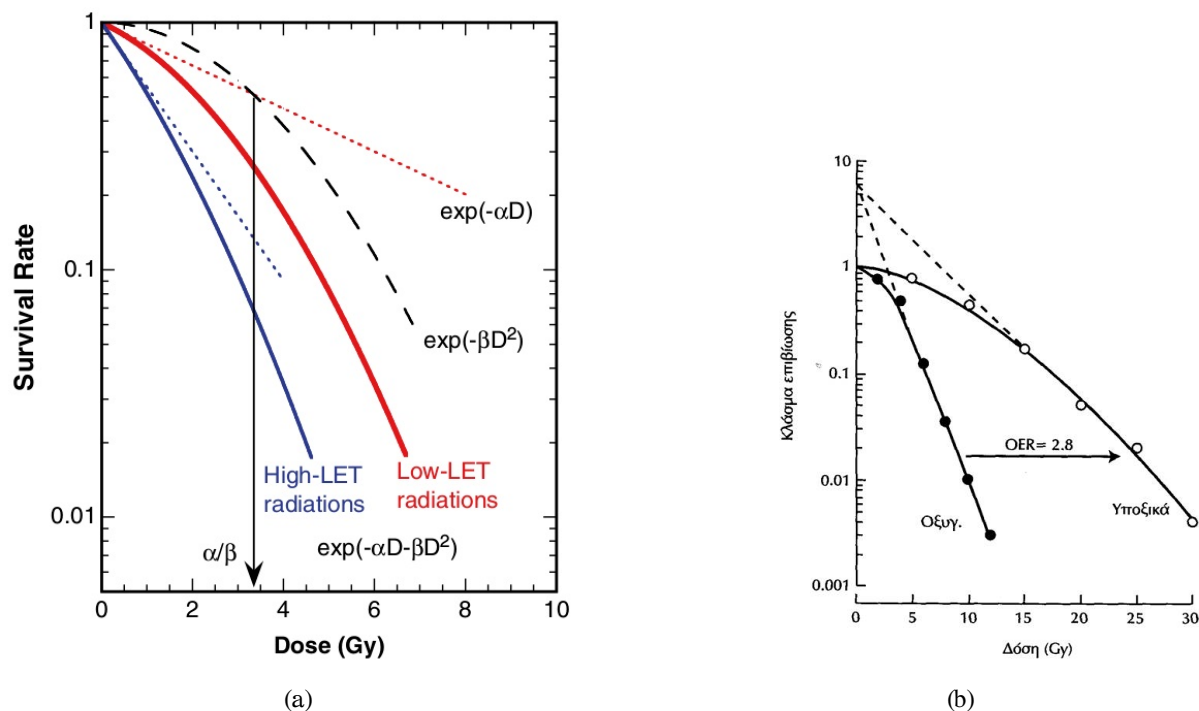
όπου β είναι και πάλι ένας συντελεστής αναλογίας χαρακτηριστικό του βιολογικού ιστού.

- Βλάβη μόνο της μίας θέσης του στόχου. Σε αυτήν την περίπτωση ή όταν δεν συμβεί ακτινικό πλήγμα στον στόχο, έχουμε Μη Θανατηφόρο βλάβη, η οποία μπορεί να επιδιορθωθεί.

Έτσι η συνολική συνεισφορά της ακτινοβολίας στην καταστροφή των κυττάρων-στόχων, εκφράζεται ως:

$$SF = e^{-[\alpha \cdot D + \beta \cdot D^2]}$$

όπου SF - Survival Fraction είναι το κλάσμα επιβίωσης του κυτταρικού πληθυσμού. Στις χαμηλές δόσεις ή στο χαμηλό ρυθμό δόσης, επικρατούν οι βλάβες απλού πλήγματος (τύπου α), ενώ με



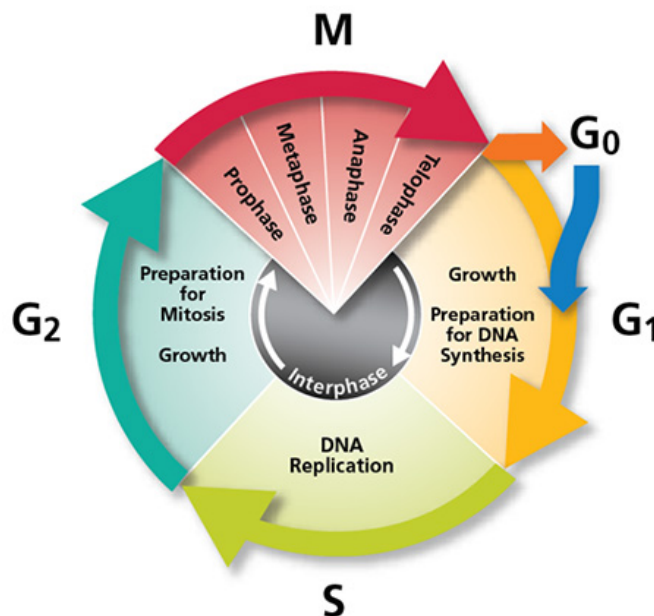
Σχήμα 5: (a) Η κλίση της καμπύλης επιβίωσης επηρεάζεται πολύ περισσότερο από το β συστατικό, όταν το συστατικό α είναι μικρό (μικρή κλίση) όπως φαίνεται στην κόκκινη καμπύλη όπου έχουμε ακτινοβολία χαμηλού LET. Όταν η κλίση της γραμμικής βλάβης είναι μεγάλη, η προσθήκη της β -συνιστώσας δεν επηρεάζει σημαντικά τη συνισταμένη κλίση της καμπύλης επιβίωσης και αυτό διότι ακτινοβολία υψηλού LET όπως τα σωμάτια- α έχουν την δυνατότητα να προκαλούν πολύ πυκνούς ιονισμούς κατά την διέλευσή τους από την έμβια ύλη. (b) OER : Oxygen Enhancement Ratio. Παρατηρούμε ότι υποξικά κύτταρα, δηλαδή κύτταρα τα οποία δε οξυγονώνονται καλά, όπως είναι τα κύτταρα που βρίσκονται στο κέντρο των όγκων, είναι ακτινοάντοχα και ως εκ τούτου, δυσκολευόμαστε να τα καταστρέψουμε.

την αύξηση της δόσης, αρχίζει να αποκτά σημασία η βλάβη του δεύτερου τύπου (τύπου β). Ο λόγος α/β , είναι χαρακτηριστικός για τα διάφορα είδη κυττάρων. Τα παραπάνω φαίνονται στο Σχήμα 5a .

1.1.2 Τα "4 R" της Ακτινοθεραπείας

Στην ακτινοθεραπεία μας ενδιαφέρει να προκαλέσουμε την μεγαλύτερη δυνατή φθορά στα καρκινικά κύτταρα και γι'αυτό μας ενδιαφέρει να βρούμε τρόπους με τους οποίους θα οξύνουμε την ακτινοευαισθησία των καρκινικών κυττάρων. Υπάρχουν κάποιοι παράγοντες που καθιστούν μια ομάδα κυττάρων ακτινοευαίσθητα, τα λεγόμενα "Τέσσερα R της Ακτινοθεραπείας" :

- *Επανοξυγόνωση (Reoxygenation)* : Το οξυγόνο παίζει σημαντικό παράγοντα ακτινοευαισθησίας, καθώς ευνοεί ορισμένες αντιδράσεις δημιουργίας ελεύθερων ριζών και γι'αυτό τον λόγο μας ενδιαφέρει η καλή οξυγόνωση του όγκου στόχου. Η κλασματική χορήγηση της ακτινοβολίας επιτρέπει τη σταδιακά καλύτερη οξυγόνωση των κυττάρων του όγκου, αφού βαθμιαία μειώνονται οι διατροφικές απαιτήσεις, λόγω της κυτταρικής καταστροφής. Η επανοξυγόνωση αυξάνει την ακτινοευαισθησία των κυττάρων του όγκου, αυξάνει, όμως και την αναπαραγωγική και επανορθωτική ικανότητα των κακοήθων κυττάρων.



Σχήμα 6: Κυτταρικός Κύκλος : Ο κυτταρικός κύκλος είναι το διάστημα της ζωής του κυττάρου από τη στιγμή που προκύπτει από το μητρικό μέχρι να διαιρεθεί το ίδιο και αποτελείται από πέντε κυρίως φάσεις. Την φάση G1 όπου το κύτταρο προετοιμάζεται για την αντιγραφή του γενετικού του υλικού και μεγαλώνει σε μέγεθος, την φάση S όπου το κύτταρο αντιγράφει το γενετικό υλικό του, την φάση G2 όπου το κύτταρο συνεχίζει να μεγαλώνει και προετοιμάζεται για την διαίρεσή του και την φάση M (μίτωση) όπου το κύτταρο διαιρείται σε δύο καινούργια κύτταρα καθ'ένα από τα οποία έχει πανομοιότυπο γενετικό υλικό με το μητρικό. Τέλος υπάρχει και η φάση G0 όπου σε κάποιους τύπους κυττάρων, τα κύτταρα μπαίνουν σε μια διαδικασία αδράνειας, όπου μένουν καθηλωμένα και αδρανή. Από τη φάση G0, μπορούν (για διάφορους λόγους) να επανενεργοποιηθούν και να ξαναμπούν στη διαδικασία της αναπαραγωγής, δηλαδή στον κυτταρικό κύκλο.

- *Ανακατανομή (Redistribution)* : Η κυτταρική ακτινευαισθησία διαφέρει κατά τις διάφορες φάσεις του κυτταρικού κύκλου, ο οποίος φαίνεται στο Σχήμα 6. Είναι μεγαλύτερη στη φάση της διαίρεσης του κυττάρου, την Μίτωση, M και στο όριο G1/S, ενώ είναι σχετικά μικρή στη φάση της αντιγραφής του DNA, S. Με την ακτινοβολήση θανατώνονται επιλεκτικά τα κύτταρα που βρίσκονται σε πιο ακτινευαίσθητες φάσεις. Ταυτόχρονα τα ακτινοβολημένα κύτταρα, έχει παρατηρηθεί ότι, συσσωρεύονται στην προμιτωτική φάση G2. Αποτέλεσμα των φαινομένων αυτών είναι ο σχετικός συγχρονισμός των υπόλοιπων κυττάρων. Επομένως εάν επόμενη δόση χορηγηθεί τη στιγμή που τα κύτταρα περνούν όλα μαζί από φάση που είναι ακτινευαίσθητα, τότε επιτυγχάνεται η μέγιστη δυνατή κυτταροκτονία. Πρακτικά είναι δύσκολος ο προσδιορισμός των κατάλληλων χρονικών στιγμών για τις επόμενες ακτινοβολήσεις. Επομένως το φαινόμενο της ανακατανομής είναι αμφίβολης κλινικής σημασίας. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι στις δόσεις που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη (1-3 Gy), δεν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές στην ακτινευαισθησία σε συνάρτηση με τη φάση του κυτταρικού κύκλου.
- *Επιδιόρθωση (Repair)* : Τα κύτταρα υφίστανται μη θανατηφόρες ακτινικές βλάβες που είναι δυνατόν να επιδιορθωθούν με τη βοήθεια ενζυμικών μηχανισμών εάν το κύτταρο δεν επανακτινοβοληθεί για μερικές ώρες. Στο γεγονός αυτό οφείλεται η ύπαρξη "ώμου"

στην περιοχή των χαμηλών δόσεων καθώς και η επανάληψη του επί κερματισμένης ακτινοβολήσεως, με αποτέλεσμα την αύξηση της ισοδραστικής δόσης με την κερματισμένη ακτινοβολήση. Όσο μεγαλύτερη είναι η αύξηση αυτή της ισοδραστικής δόσης τόσο μεγαλύτερη θεωρούμε ότι είναι η ευαισθησία των ιστών στον κερματισμό της δόσης. Η ευαισθησία στον κερματισμό είναι μεγαλύτερη στους οψίμως αντιδρώντες ιστούς από ότι στους οξέως αντιδρώντες και τους περισσότερους κακοήθεις όγκους. Η διαφορά αυτή έχει ποσοτικοποιηθεί με το λόγο α/β του γραμμικού-τετραγωνικού μοντέλου.

- *Επαναποικισμός (Repopulation)* : Τα φυσιολογικά κύτταρα που καταστρέφονται από την ακτινοβολία, αντικαθίστανται με τη βοήθεια των ομοιοστατικών μηχανισμών, από τις διαθέσιμες κυτταρικές δεξαμενές. Αυτό επιτυγχάνεται με τρεις κυρίως τρόπους:

- Μείωση της διάρκειας του κυτταρικού κύκλου
- Αύξηση του κλάσματος παραγωγής κυττάρων (growth fraction)
- Μείωση του ποσοστού απώλειας κυττάρων (cell loss factor)

Στο ανθρώπινο δέρμα η κινητοποίηση των μηχανισμών και ο επαναποικισμός αρχίζει μετά από 3-4 εβδομάδες, ενώ στο βλεννογόνο του εντέρου μετά από 10-14 ημέρες. Οι κακοήθεις όγκοι επαναποικίζονται επίσης με μηχανισμούς παρόμοιους με τους ανωτέρω. Μερικοί μάλιστα, με τόσο ταχύ ρυθμό που, κάποιες φορές ξεπερνά το ρυθμό της ακτινικής καταστροφής τους, με αποτέλεσμα την αδυναμία τοπικού ελέγχου του όγκου.

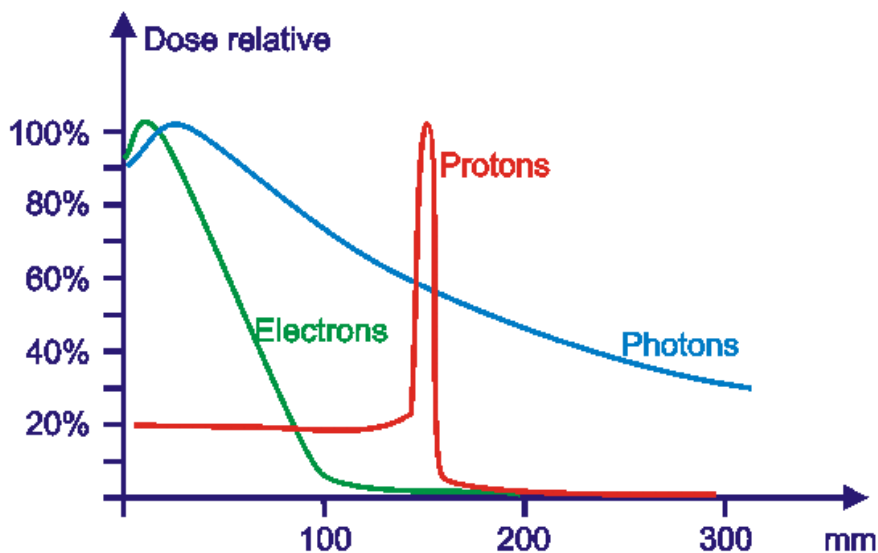
1.2 Ακτινοθεραπεία

Η Ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται ευρέως τον 21^ο αιώνα ως μέθοδο θεραπείας ασθενών με καρκίνο αλλά και ασθενών με μη κακοήθεις ασθένειες [44] όπως για παράδειγμα ακουστικό νευρίνωμα (acoustic neurinoma) και αρτηριοφλεβική δυσπλασία (arterio-venous malformation)[26], [43]. Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται είτε ως μοναδική μέθοδο θεραπείας, είτε σε συνδυασμό με άλλες μεθόδους θεραπείας όπως η χειρουργική αφαίρεση κακοηθειών [16], [52], η χημιοθεραπεία [6] και η ανοσοθεραπεία [12], [21]. Μπορούμε να διαχωρίσουμε την ακτινοθεραπεία σε δύο κατηγορίες, αναλόγως με το που βρίσκεται η πηγή της ακτινοβολίας:

1.2.1 Ακτινοθεραπεία Εξωτερικής Δέσμης

Στην ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης, ο ασθενής και η πηγή απέχουν συγκεκριμένη απόσταση, ενώ ο προς ακτινοβολήση στόχος - συνήθως κάποιος όγκος στο σώμα του ασθενούς - ακτινοβολείται με μια εξωτερική δέσμη ακτινοβολίας. Σε αυτού του είδους την ακτινοθεραπεία, μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορα είδη ακτινοβολίας (δέσμη πρωτονίων, ηλεκτρονίων, φωτονίων, νετρονίων ή ακόμα και βαρύτερα ιόντα όπως ιόντα άνθρακα) ανάλογα με το είδος, την μορφή, το στάδιο και την τοποθεσία του όγκου στόχου. Οι διαφορές μεταξύ των διαφορετικών ειδών ακτινοβολίας αξιοποιούνται αναλόγως των επιθυμητών χαρακτηριστικών που απαιτούνται σε κάθε περίπτωση για την δέσμη ακτινοβολίας. Έτσι, τα βασικά είδη ακτινοβολίας που συνθέτουν τις διαφορετικές δέσμες ακτινοβολίας, είναι:

- Φωτόνια: Οι δέσμες φωτονίων είναι οι πιο διαδεδομένες στην ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης. Ένα από τα χαρακτηριστικά τους είναι ότι εναποθέτουν την μέγιστη δόση λίγα εκατοστά μετά το δέρμα του ασθενούς και το βάθος της μέγιστης δόσης καθορίζεται κυρίως από την ενέργεια της δέσμης. Διαφορετικές ενέργειες δέσμης μπορούν να επιλεγθούν για

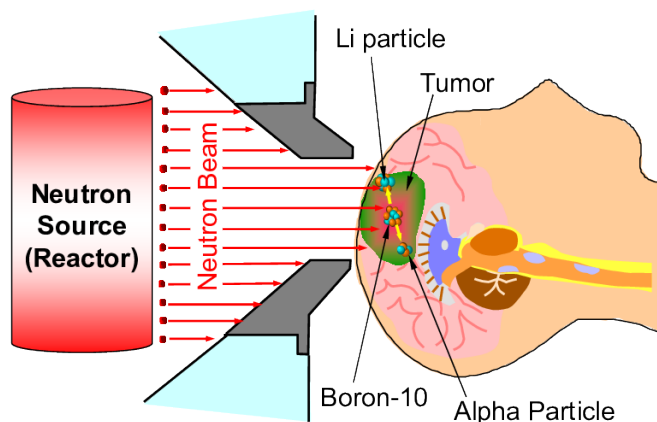


Σχήμα 7: Καμπύλη ποσοστού Δόσης-Βάθος (Percentage depth dose): Απεικονίζεται η εναποτιθέμενη ποσοστιαία δόση συναρτήσει του βάθους εντός του ανθρωπίνου σώματος για διάφορα είδη ακτινοβολίας. Για τα πρωτόνια, βλέπουμε ότι η εναποτιθέμενη δόση παίρνει την μέγιστη τιμή της σε μεγάλο βάθος εντός του σώματος ("Bragg Peak"), σε αντίθεση με τα φωτόνια ή τα ηλεκτρόνια όπου εναποθέτουν την μέγιστη δόση τους κοντά στην επιφάνεια. Δέσμη Φωτονίων : 18 MV , Δέσμη Ηλεκτρονίων: 20 MeV και Δέσμη Πρωτονίων : 150 MeV

να ακτινοβολήσουν διαφορετικές περιοχές του σώματος και όγκους σε διαφορετικά βάθη. Για παράδειγμα, απαιτείται δέσμη μεγαλύτερης ενέργειας για ακτινοβολήση όγκου στην περιοχή της λεκάνης, σε αντίθεση με όγκο που βρίσκεται στην περιοχή του στήθους. Τα δύο βασικά συστήματα που χρησιμοποιούνται για την ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης είναι οι μονάδες Κοβαλτίου (παράγουν ακτίνες-γ) και οι Γραμμικοί Επιταχυντές - Linear Accelerators (παράγουν ακτίνες-X), με τους δεύτερους σήμερα να κυριαρχούν.

- **Ηλεκτρόνια:** Χρησιμοποιώντας έναν γραμμικό επιταχυντή, μπορούμε να παράξουμε δέσμες ηλεκτρονίων, που είναι χρήσιμες για θεραπεία όγκων οι οποίοι βρίσκονται επιφανειακά στο σώμα του ασθενούς, όπως για παράδειγμα στο δέρμα [29] ή το στήθος [38]. Ο λόγος είναι ότι τα ηλεκτρόνια εναποθέτουν την μέγιστη δόση τους στην επιφάνεια του σώματος που συναντούν, δηλαδή το δέρμα όπως φαίνεται και στο σχήμα 7.
- **Πρωτόνια ή βαρύτερα ιόντα :** Προσφέρουν μια εναλλακτική μέθοδο θεραπείας, όταν απαιτείται αποτελεσματικότερη προστασία του παρακείμενου στον όγκο υγιούς ιστού , όπως σε περιπτώσεις παιδιατρικής ογκολογίας [33]. Τα πρωτόνια [27] και κάποια βαρύτερα ιόντα, όπως ο ^{11}C εναποθέτουν την μέγιστη δόση τους πολύ εστιασμένα και τοπικά στην περιοχή ενδιαφέροντος, όπως φαίνεται στο σχήμα 7, διαφυλάσσοντας έτσι περιοχές κοντά στον όγκο-στόχο που ενδεχομένως δεν πρέπει να λάβουν μεγάλα ποσά ακτινοβολίας - ακτινοευαίσθητες περιοχές. Τέτοιες ανατομικές περιοχές είναι ο προστάτης [45] , ο εγκέφαλος, ο πνεύμονας, τα μέρη κεφαλής και τραχήλου [35], το κεντρικό νευρικό σύστημα, κ.ά. Δυστυχώς, προς το παρόν , η ακτινοθεραπεία με πρωτόνια αποτελεί μια εξαιρετικά ακριβή θεραπεία, καθώς απαιτούνται επιταχυντές σωματιδίων, τα λεγόμενα cyclotrons ή τα synchrotrons [39].

- **Νετρόνια:** Η BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) [2] - θεραπεία με θερμικά νετρόνια - είναι μια μέθοδος ακτινοθεραπείας όπου αρχικά γίνεται χορήγηση στον ασθενή ενός φαρμάκου που περιέχει το μη ραδιενεργό ισότοπο ^{10}B (boron-10), το οποίο έχει την ιδιότητα να συγκεντρώνεται τοπικά στον όγκο στόχο και ταυτόχρονα παρουσιάζει μεγάλη ενεργό διατομή σ για σύλληψη θερμικών νετρονίων. Στην συνέχεια, γίνεται ακτινοβόληση του ασθενούς με θερμικά νετρόνια τα οποία παράγονται σε έναν πυρηνικό αντιδραστήρα ή σε μια γεννήτρια νετρονίων και ως εκ τούτου το κόστος θεραπείας και σε αυτήν την περίπτωση είναι αρκετά υψηλό. Το θετικό αυτής της θεραπείας είναι ότι τα νετρόνια, όντας αφόρτιστα σωματίδια δεν κάνουν αλληλεπιδράσεις Coulomb στην πορεία τους μέσα στα υλικά και συνεπώς εναποθέτουν την ενέργειά τους πολύ τοπικά, στην περιοχή που βρίσκεται ο όγκος.



Σχήμα 8: Boron Neutron Capture Therapy

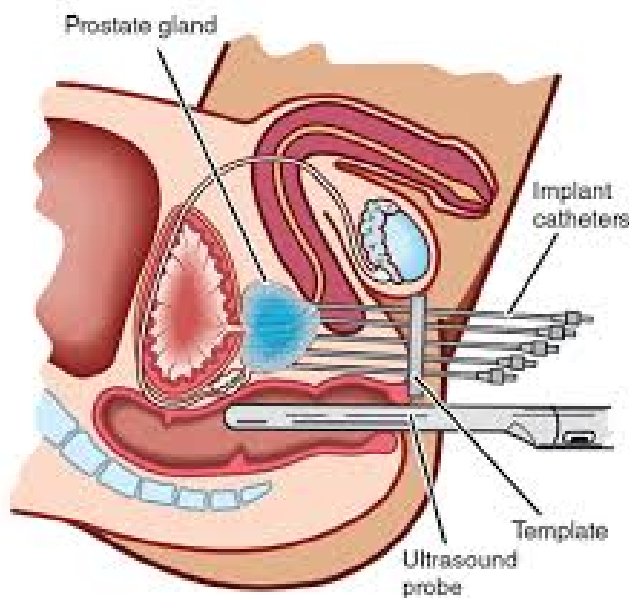
1.2.2 Βραχυθεραπεία

Στην βραχυθεραπεία, οι πηγές της ακτινοβολίας μπορούν να εμφυτευτούν απευθείας στον όγκο στόχο (προστάτης [25], [23], στήθος, εγκέφαλος [42]) προσωρινά ή και μόνιμα (Ενδοϊστική Βραχυθεραπεία - Interstitial Brachytherapy) ή μπορούν να τοποθετηθούν εντός κοιλοτήτων του σώματος (ρυνοφάρυγγας, τράχηλος της μήτρας [1], οισοφάγος, δέρμα) κοντά στον όγκο στόχο, για προσωρινή ακτινοβόληση (Ενδοκοιλιακή ή Βραχυθεραπεία Επαφής - Intracavitary Brachytherapy) [41]. Η βραχυθεραπεία παρουσιάζει τρία κύρια πλεονεκτήματα :

- *Επιτυγχάνει υψηλή δόση στον όγκο και προστατεύει τους υγιείς ιστούς :* Στη βραχυθεραπεία η δόση κατανέμεται αντιστρόφως ανάλογα του τετραγώνου της απόστασης, είναι δηλαδή μεγαλύτερη πλησιέστερα στις ραδιενεργές πηγές. Έτσι πετυχαίνουμε μέγιστη δόση στον όγκο και ταυτόχρονη προστασία των υγιών γειτονικών ιστών, κάτι που δεν μπορούμε να πετύχουμε με την τηλεθεραπεία, όπου η χορηγούμενη δόση ακτινοβολίας περιορίζεται όχι από την ανοχή του όγκου αλλά από την ανοχή των πέριξ αυτού φυσιολογικών ιστών.
- *Έχουμε συνεχόμενη ακτινοβόληση του στόχου :* Στην εξωτερική ακτινοθεραπεία, για να αποφύγουμε τις αντιδράσεις από τους υγιείς ιστούς, έχουμε κλασματοποίηση της δόσης και η θεραπεία κατανέμεται σε πολλές ημερήσιες συνεδρίες, με αποτέλεσμα την επαναποίκιση του όγκου ή την ανάκαμψη των κυττάρων που υπέστησαν υποθανατηφόρο βλάβη. Στην

Βραχυθεραπεία, η δόση δίνεται σε πολύ μεγάλα κλάσματα, χωρίς διακοπές, με αποτέλεσμα την αποφυγή των φαινομένων της επαναποίκισης και της επιδιόρθωσης [40].

- *Η δράση επιτυγχάνεται στο κέντρο υποξίας* : Ενώ η εξωτερικής δέσμης ακτινοθεραπεία είναι συνήθως αποτελεσματικότερη στην επιφάνει του όγκου στόχου, καταστρέφοντας αρχικά τα καλά οξυγονωμένα κύτταρα, αφήνοντας το υποξικό κέντρο ανεπηρέαστο, η βραχυθεραπεία δρα αποτελεσματικότερα και στην υποξική κεντρική περιοχή του όγκου [53].



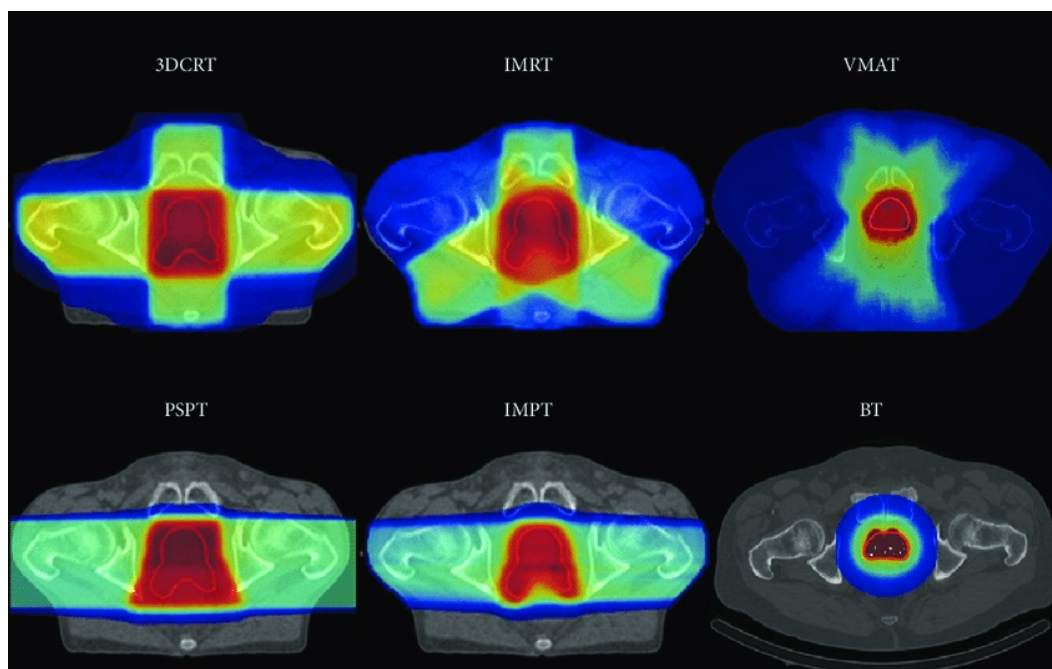
Σχήμα 9: Απεικονιστικά καθοδηγούμενη (με υπέρηχο) βραχυθεραπεία υψηλού ρυθμού δόσης (HDR) σε καρκίνο του Προστάτη.

1.2.3 Είδη Ακτινοθεραπείας Εξωτερικής Δέσμης

Στην ακτινοθεραπεία εξωτερικής δέσμης και στις περιπτώσεις που χρησιμοποιείται ο γραμμικός επιταχυντής για την θεραπεία του ασθενούς, με κυριότερη χρήση αυτή της δέσμης φωτονίων, έχουν αναπτυχθεί διάφορα συστήματα θεραπείας ώστε να αντιμετωπίζεται με τον καλύτερο δυνατό τρόπο κάθε περίπτωση :

1. *Συμβατική Ακτινοθεραπεία (Confromal (2D) Radiotherapy)* : Χρησιμοποιείται κυρίως ως παρηγορητική θεραπεία. Η δέσμη της ακτινοβολίας έχει συνήθως σχήμα τετραγώνου ή παραλληλογράμιου, και αναπόφευκτα επηρεάζεται εκτός από τον όγκο και σημαντικό τμήμα υγιών ιστών. Έτσι, η ακτινοβολία πρέπει να είναι χαμηλής δόσης, η οποία να μην δεν επαρκεί για να ιαθεί ο καρκίνος, αλλά είναι κατάλληλη για να αμβλυνθούν τα συμπτώματά του. Γίνεται με μηχανήματα κοβαλτίου ή γραμμικούς επιταχυντές χαμηλής ενέργειας.
2. *Σύμμορφη Τρισδιάστατη Ακτινοθεραπεία (3D-CRT)* : Επιτρέπει πολύ πιο ακριβή ακτινοβολήση του όγκου απ'ότι η 2D, με αποτέλεσμα να περιορίζεται σε σημαντικό βαθμό η ακτινοβολήση των φυσιολογικών ιστών και είναι κατάλληλη για όλα τα είδη όγκων. Η 3D-CRT είναι η πιο διαδεδομένη μέθοδος ακτινοθεραπείας σήμερα στην Ελλάδα.

3. *Διαμορφούμενης έντασης (IMRT - Intensity Modulated Radiation Therapy)* : Είναι μία προηγμένη τεχνική, που χρησιμοποιεί γραμμικούς επιταχυντές ελεγχόμενους από ηλεκτρονικούς υπολογιστές, για να διαμορφώσει την ακτινοβολία στο σχήμα του όγκου και έτσι να περιοριστεί ακόμα περισσότερο η ακτινοβολήση των υγιών ιστών, κάτι που φαίνεται στο Σχήμα 10, όπου παρατηρούμε ότι προστατεύεται καλύτερα ο υγιής ιστός. Ο γραμμικός επιταχυντής δίνει την απαιτούμενη δόση ακτινοβολώντας τον όγκο στόχο από πολλές γωνίες, όπου σε κάθε γωνία η μορφή του πεδίου αλλάζει ώστε να συμπίπτει με το σχήμα του όγκου στόχου. Υπάρχει η δυνατότητα συνεχούς ακτινοβολήσης μεταξύ των υποπεδίων όπου ο linac παραμένει μεγαλύτερα χρονικά διαστήματα (Dynamic IMRT) αλλά και παύση ακτινοβολήσης μεταξύ των υποπεδίων (Step-and-Shoot IMRT) Υπολογίζεται ότι ο ένας στους τρεις ασθενείς, ωφελούνται από αυτή τη μορφή Ακτινοθεραπείας [5].



Σχήμα 10: Διάφορα πλάνα θεραπείας με διαφορετικά συστήματα ακτινοθεραπείας στην περίπτωση θεραπείας καρκίνου του προστάτη με σκοπό την χορήγηση συγκεκριμένου ποσού δόσης στον όγκο:

- 1) 3D-CRT : 3-dimensional Conformal Radiotherapy
- 2) IMRT : Intensity Modulated Radiation Therapy
- 3) VMAT : Volumetric Modulated Arc Therapy
- 4) PSPT : Passively Scattered Proton Therapy
- 5) IMPT : Intensity Modulated Proton Therapy
- 6) BT : Brachytherapy

4. *Ογκομετρικά Διαμορφούμενη Τοξοειδής Θεραπεία (VMAT - Volumetric Modulated Arc Therapy)* [47] : Αποτελεί εξέλιξη της IMRT, όπου ο γραμμικός επιταχυντής περιστρέφεται γύρω από τον ασθενή καθώς δίνει την θεραπευτική δόση της ακτινοβολίας και η μορφή του πεδίου ακτινοβολίας διαρκώς αλλάζει κατά την διάρκεια περιστροφής, με τα κινούμενα φύλλα κατευθυντήρα (MLCs). Ένα πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι ότι επιτυγχάνεται καλύτερη κάλυψη του όγκου στόχου με την απαιτούμενη δόση, με ταυτόχρονη αυξημένη προστασία των παρακείμενων υγιών ιστών, αλλά παράλληλα υπάρχει χορήγηση χαμηλής

δόσης σε μεγάλο μέρος του παρακείμενου υγιούς ιστού (low dose bath), όπως φαίνεται και στο Σχήμα 10.

5. *Απεικονιστικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (IGRT)* : Γενικά όλα τα συστήματα που έχουμε αναφέρει μέχρι τώρα, είναι ακτινοσκοπικά καθοδηγούμενα, καθώς για την δημιουργία του πλάνου θεραπείας, απαιτείται προηγουμένως χρήση απεικονιστικών τεχνικών όπως CT ή MRI ώστε να απεικονιστεί ο όγκος στόχος και να σχεδιαστούν οι περιοχές ενδιαφέροντος (GTV,PTV,CTV,OARs).

Σε ορισμένες περιπτώσεις απαιτείται εξαιρετικά μεγάλη ακρίβεια στην χορήγηση της δόσης και ευαισθησία σε πιθανές κινήσεις του ασθενούς, για παράδειγμα λόγω της αναπνοής. Σε αυτές τις περιπτώσεις χρησιμοποιούνται συστήματα απεικόνισης όπως λυχνίες ακτίνων-X ή ο αξονικός τομογράφος ταυτόχρονα με την χορήγηση της θεραπείας από τον linac, τα οποία ονομάζονται δυναμικά συστήματα ακτινοσκοπικά καθοδηγούμενης Ακτινοθεραπείας - Dynamic IGRT. Η απεικόνιση επιτρέπει την παρακολούθηση της θέσης του όγκου και του ασθενούς, ούτως ώστε να γίνεται με ακόμη μεγαλύτερη ακρίβεια η ακτινοβολήση [8], [51].

6. *Στερεοταξία* : Είναι μία τεχνική που επιτρέπει ακτινοβολήση των όγκων με μεγάλη ακρίβεια και με μεγάλα ποσά δόσης. Χωρίζεται σε :
- Ακτινοχειρουργική (SRS - Stereotactic Radiosurgery) : Η δόση δίνεται εφάπαξ σε μια συνεδρία και παρομοιάζεται με χειρουργείο.
 - Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία (SBRT - Stereotactic Body Radiation Therapy) : Η δόση κατανέμεται σε έναν μικρό αριθμό συνεδριών (4-8 συνεδρίες) [32].

Συνήθως χρησιμοποιείται σε μικρούς, καλά περιγεγραμμένους όγκους (ιδίως του εγκεφάλου, του νωτιαίου μυελού, του πνεύμονος, του προστάτη κ.ά.), οι οποίοι συχνά δεν μπορούν να αφαιρεθούν χειρουργικά. Μπορεί να γίνει με εξειδικευμένα συστήματα όπως το σύστημα Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA) , το σύστημα γ-knife όπου χρησιμοποιείται ένας μεγάλος αριθμός πηγών κοβαλτίου, το σύστημα BrainLab Novalis (BrainLab, Feldkirchen, Germany) αλλά και με έναν απλό γραμμικό επιταχυντή.

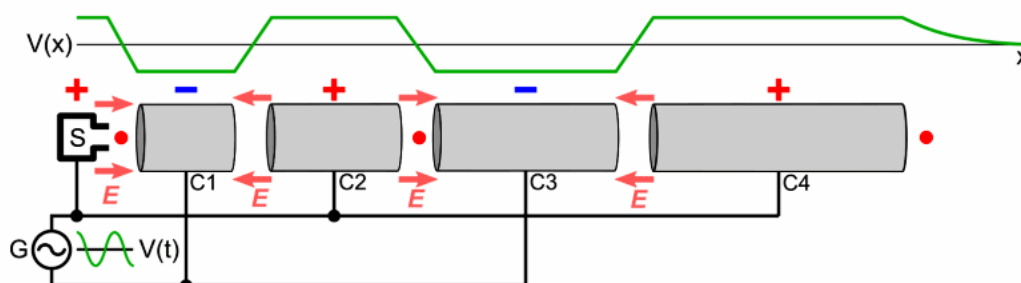
1.3 Γραμμικός Επιταχυντής



Σχήμα 11: Medical Linear Accelerator - Γραμμικός Επιταχυντής

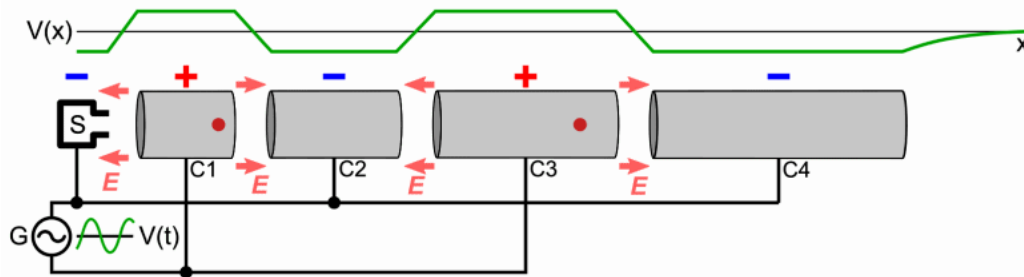
Στους σύγχρονους Γραμμικούς Επιταχυντές ηλεκτρονίων, ένα θερμαινόμενο νήμα εκπέμπει ηλεκτρόνια μέσω θερμοϊονικής εκπομπής. Τα ηλεκτρόνια επιταχύνονται σε ευθεία γραμμή μέσα σε έναν κυματοδηγό όπως φαίνεται στο Σχήμα 12 και 13, όπου αλληλεπιδρούν με ένα κατάλληλα συγχρονισμένο ηλεκτρομαγνητικό πεδίο, απ' όπου και παίρνουν την ενέργειά τους. Το πεδίο αυτό δημιουργείται από μια διάταξη magnetron ή μια klystron.

Στη συνέχεια, η δέσμη ηλεκτρονίων κατευθύνεται μέσω μαγνητών, πάνω σε ένα στόχο βαρέος μετάλλου (π.χ. Βολφράμιο, W_0). Εκεί τα ηλεκτρόνια επιβραδύνονται απότομα, εκπέμποντας κυρίως ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία πέδησης (Bremsstrahlung).



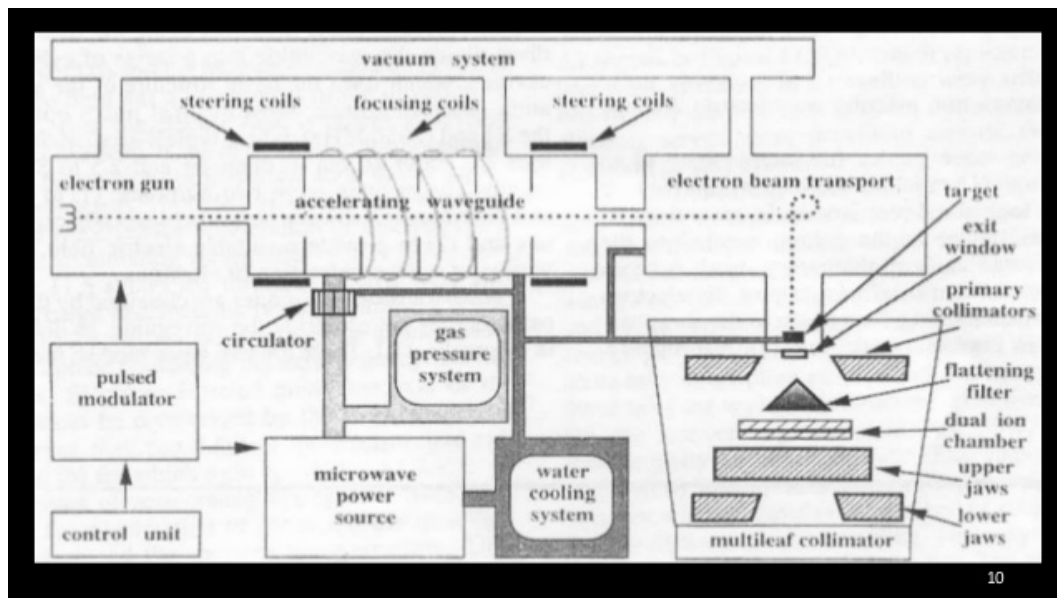
Σχήμα 12: Το θερμαινόμενο νήμα συμβολίζεται με το S. Από εκεί τα ηλεκτρόνια εκπέμπονται με μια αρχική ταχύτητα και αρχικά επιβραδύνονται πριν μπουν στον κυματοδηγό για να σχηματίσουν ομάδες. Στην συνέχεια εισέρχονται στο πρώτο ηλεκτρόδιο C1, όπου με σταθερή ταχύτητα κινούνται εντός και επιταχύνονται μόνο στα κενά μεταξύ των ηλεκτροδίων, όπου το ηλεκτρικό πεδίο αντιστρέφει την πολικότητά του κατάλληλα.

Επειδή η δέσμη έχει μεγαλύτερη ένταση στο κέντρο της, παρεμβάλλεται ένα ειδικό φίλτρο (flattening filter), που την εξασθενεί περισσότερο στο κέντρο, απ' ό,τι στην περιφέρειά της, ώστε η δέσμη να ομογενοποιηθεί. Υπάρχουν όμως και γραμμικοί επιταχυντές που αξιοποιούν αυτή την



Σχήμα 13: Εντός των ηλεκτροδίων το ηλεκτρικό πεδίο δεν επηρεάζει την ομάδα ηλεκτρονίων διότι υπάρχει θωράκιση. Επειδή αυξάνεται η ταχύτητά τους μεταξύ των ηλεκτροδίων, αυξάνεται αντίστοιχα το μήκος τους $C1 < C2 < C3$, κ.ο.κ. ώστε να υπάρχει συγχρονισμός. Έτσι κάθε φορά που η ομάδα ηλεκτρονίων εισέρχεται σε ένα ηλεκτρόδιο έχει επιταχυνθεί και φτάνοντας στο τέλος του κυματοδηγού έχει αποκτήσει την επιθυμητή ενέργεια.

ανομοιογένεια και λειτουργούν χωρίς τέτοια φίλτρα (flattening filter free). Τέλος, γίνεται συμμόρφωση του σχήματος της δέσμης φωτονίων, με κατάλληλες διατάξεις, τα «σαγόνια» (jaws) και πολλαπλά φύλλα μολύβδου (multileaf) του κατευθυντήρα (collimator). Η δόση της δέσμης ελέγχεται σε πραγματικό χρόνο με τη βοήθεια ανιχνευτών ακτινοβολίας (θαλάμων ιονισμού). Είθισται ένας γραμμικός επιταχυντής να έχει τουλάχιστον δύο θαλάμους ιονισμού στην πορεία της δέσμης, οι οποίοι πρέπει να «συμφωνούν» μεταξύ τους, στη μέτρηση της δόσης, διαφορετικά διακόπτεται η ακτινοβολία. Η διαδικασία εξελίσσεται και ελέγχεται με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή και ειδικού λογισμικού, το οποίο εφαρμόζει το πλάνο θεραπείας, που έχει σχεδιάσει ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος σε συνεργασία με τον ακτινοφυσικό.



Σχήμα 14: Τα βασικά μέρη του Linac.

1.4 Ακτινοσκοπικά Καθοδηγούμενη Ακτινοθεραπεία (IGRT)

Όπως αναφέρθηκε ήδη, όλα τα συστήματα ακτινοθεραπείας, θεωρούνται Ακτινοσκοπικά καθοδηγούμενα, υπάρχουν όμως και τα συστήματα, τα οποία λαμβάνουν ακτινογραφικές εικόνες σε πραγματικό χρόνο την ώρα της θεραπείας και χρησιμοποιούνται μέσω ενός ηλεκτρονικού υπολογιστή για την συσχετισμένη χορήγηση της ακτινοθεραπευτικής δόσης στον ασθενή από τον γραμμικό επιταχυντή. Αυτά τα ονομάζουμε δυναμικά συστήματα ακτινοσκοπικά καθοδηγούμενης ακτινοθεραπείας ή Dynamic-GART (image-guided radiation therapy) [19]. Στόχος είναι η όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια στην χορήγηση της δόσης στον όγκο στόχο και ταυτόχρονα μείωση της απορροφούμενης δόσης στους παρακείμενους υγιείς ιστούς του ασθενούς [51]. Η αναγκαιότητα της καθοδήγησης ακτινοσκοπικά προέκυψε από διάφορες αιτίες:

- Στα σύγχρονα συστήματα ακτινοθεραπείας όπως IMRT, VMAT και SBRT υπάρχουν απότομες χωρικές διαφορές στην χορηγούμενη δόση στα πλάνα θεραπείας (sharp dose gradients) και γι' αυτό απαιτείται μεγάλη ακρίβεια στον καθορισμό των περιοχών ακτινοβολίας (GTV, CTV, PTV).
- Κατά την διάρκεια της θεραπείας ο ασθενής ενδέχεται να κινηθεί, να βήξει και βεβαίως να αναπνεύσει, κινήσεις που λαμβάνονται υπόψη μέσω του απεικονιστικού συστήματος και συσχετίζονται με την χορήγηση της δόσης από τον γραμμικό επιταχυντή.
- Καθώς η ακτινοθεραπεία μπορεί να κρατήσει αρκετές εβδομάδες, ενδέχεται ο όγκος στόχος να έχει αλλάξει μορφή, μέγεθος και γενικά να έχει "αντιδράσει" στην ακτινοθεραπεία, κάτι που λαμβάνεται υπόψη με την συνεχή ακτινοσκόπηση και βελτιστοποίηση του πλάνου θεραπείας.
- Τέλος η χορήγηση της δόσης με τον λεγόμενο "*dose-painting-by-numbers*" τρόπο, απαιτεί την πλήρη γνώση της ανατομικής περιοχής σε πραγματικό χρόνο.

1.4.1 Είδη IGRT

Υπάρχουν πολλές απεικονιστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την δημιουργία των πλάνων θεραπείας ασθενών όπως συστήματα που χρησιμοποιούν ιοντίζουσα ακτινοβολία, ακτίνες-X ή γ-ακτινοβολία :

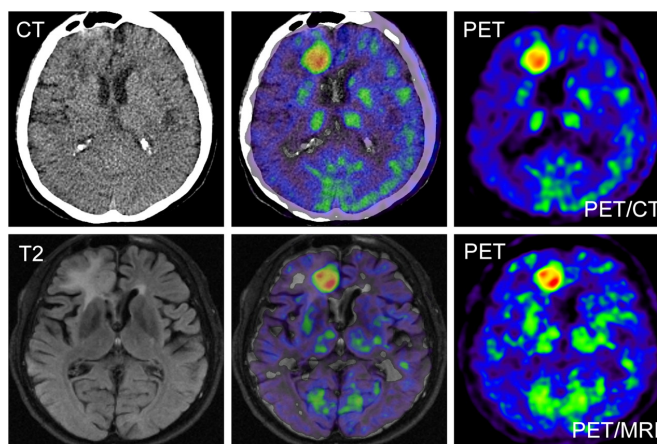
- Portal Imaging
- Kilovoltage Imaging
- Computed Tomography (CT)
- Positron Emission Tomography (PET)
- Single Photon Emission Tomography (SPECT)

αλλά και συστήματα που εκμεταλλεύονται το ηλεκτρομαγνητικό φάσμα της μη ιοντίζουσας ακτινοβολίας όπως :

- Magnetic Resonance Imaging (MRI)
- Ultrasound

- Lasers
- Optical Cameras

Λόγω της σπουδαιότητας του CT Hounsfield number, αφού δίνει άμεση πληροφορία για το πως αλληλεπιδρά η ακτινοβολία με τον ανθρώπινο ιστό, η αξονική τομογραφία αποτελεί τον επικρατέστερο τρόπο απεικόνισης προς το παρόν. Επίσης είναι η καλύτερη μέθοδος για την απεικόνιση ανατομικών υψηλής αντίθεσης (high-contrast structures) όπως είναι τα οστά ή τα fiducials (ακτινοσκοπικά εμφυτεύματα που εισάγονται σε περιοχές ενδιαφέροντος εντός του σώματος). Άλλες απεικονιστικές τεχνικές όπως MRI και PET παρέχουν σημαντικές ανατομικές αλλά και βιολογικές-λειτουργικές πληροφορίες. Μάλιστα συχνά γίνεται συνδυασμός απεικονιστικών τεχνικών όπως για παράδειγμα PET-CT ή PET-MRI οι οποίες στην συνέχεια μέσω μιας διαδικασίας που λέγεται *σύστηξη των εικόνων (fusion)* δημιουργείται στον ηλεκτρονικό υπολογιστή μια ενιαία εικόνα που περιέχει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για την θεραπεία του ασθενούς.



Σχήμα 15: Πάνω αριστερά φαίνεται μια αξονική τομογραφία εγκεφάλου, σε ασθενή 56 ετών με πολυμορφικό γλοιοβλάστωμα στο δεξιό μπροστινό μέρος του εγκεφάλου, κάτι που φαίνεται καλύτερα στην πάνω δεξιά εικόνα όπου έχουμε μια εικόνα PET με χρήση του ραδιενεργού ^{11}C . Στην μέση φαίνεται η "fused" εικόνα PET-CT όπου έχουμε καλή ανατομική αλλά και λειτουργική πληροφορία.

Κάτω αριστερά έχουμε μια εικόνα MRI, T2 ακολουθίας και στην μέση μια "fused" εικόνα PET-MRI όπου και πάλι έχουμε καλή ανατομική πληροφορία με έμφαση στον μαλακό ιστό, σε σχέση με την CT αλλά και λειτουργική πληροφορία λόγω PET.

1.4.2 Δυναμικά Συστήματα IGRT

Στην περίπτωση των δυναμικών συστημάτων ακτινοσκοπικά καθοδηγούμενης ακτινοθεραπείας σε πραγματικό χρόνο, μπορούμε να κάνουμε μια τυπική κατηγοριοποίηση όσων αφορά την διάσταση των εικόνων που παράγονται, δηλαδή αν είναι δύο ή τριών χωρικών διαστάσεων.

1. 2D Συστήματα :

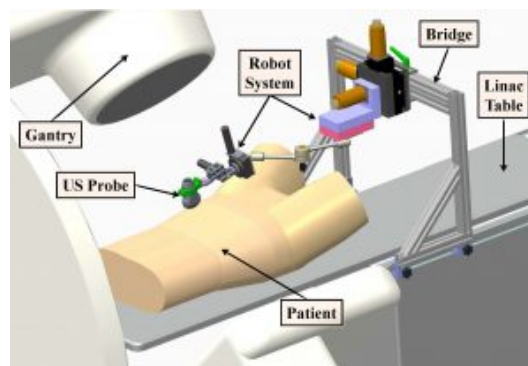
- (a) Kilovoltage Radiographic : Είναι μια αρκετά διαδεδομένη μέθοδος IGRT με διάφορα υποσυστήματα. Το βασικό στοιχείο τους είναι ότι χρησιμοποιούνται ακτινοσκοπικές λυχνίες παραγωγής υψηλών τάσεων (της τάξης των 60-140kV) και αντίστοιχα ανιχνευτές για την ανίχνευση της ακτινοβολίας που διαπερνά το σώμα του

ασθενούς. Παράδειγμα τέτοιων συστημάτων είναι το σύστημα CyberKnife, όπου χρησιμοποιούνται δύο λυχνίες και αντιδιαμετρικά από αυτές δύο επίπεδοι ανιχνευτές άμορφης σιλικόνης [22].

- (b) Megavoltage Radiographic : Οι γνωστές Electronic Portal Imaging Devices λαμβάνουν εικόνες που προέρχονται από την θεραπευτική δέσμη ακτινοβολίας πχ. δέσμη 6MV και βρίσκονται αντιδιαμετρικά της κεφαλής του linac [48], [50].

2. 3D Συστήματα

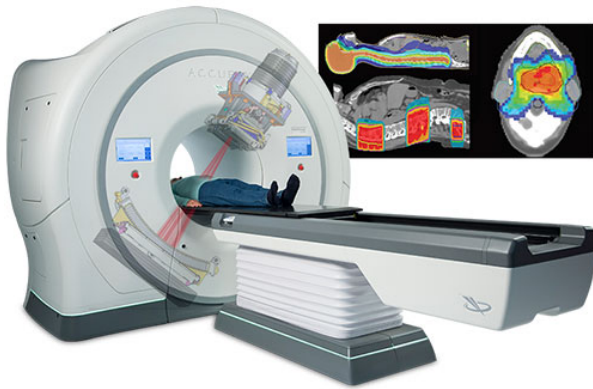
- (a) Ultrasound-based image guided system : Τα συστήματα που χρησιμοποιούν υπερήχους για απεικόνιση, προσφέρουν τρισδιάστατη απεικόνιση με πολύ καλή αντίθεση μαλακού ιστού και χρησιμοποιούνται στην απεικόνιση ανατομικών περιοχών της κοιλιακής χώρας και της λεκάνης, όπως το ήπαρ και ο προστάτης [55].



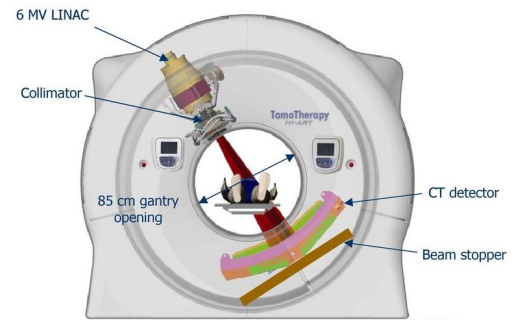
Σχήμα 16: Σε συστήματα "υπερηχητικής" καθοδήγησης, μια πρόταση είναι η σύντηξη εικόνας από τον αξονικό τομογράφο, με την εικόνα που δημιουργείται σε πραγματικό χρόνο από μια κεφαλή υπερήχου που βρίσκεται σε πλήρη επαφή με το σώμα του ασθενούς κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Το ρομποτικό σύστημα στο οποίο είναι συνδεδεμένη η κεφαλή του υπερηχητικού συστήματος είναι προσαρμοσμένο στο κρεβάτι του linac μέσω μιας "γέφυρας" η οποία έχει την δυνατότητα να κινείται κατά μήκος του κρεβατιού.

- (b) Megavoltage Fan-Beam CT : Αυτή η τεχνική χρησιμοποιείται στα συστήματα Ελλειπτικής Τομοθεραπείας και φαίνεται στο Σχήμα 17, όπου έχουμε περιστροφική θεραπεία με ταυτόχρονη κίνηση του κρεβατιού που βρίσκεται ο ασθενής. Στα συστήματα αυτά έχουμε χρήση της θεραπευτικής δέσμης για την παραγωγή της ακτινοσκοπικής εικόνας. Η εικόνα παρουσιάζει μειωμένο ποσοστό σκέδασης αλλά και χειρότερη αντίθεση σε σχέση με την εικόνα από ένα σύστημα kV-CBCT [4].

3. Magnetic Resonance guided radiation therapy (MR-guided RT) : Γίνεται προσπάθεια τα τελευταία χρόνια για δημιουργία συστημάτων όπου θα υπάρχει καθοδήγηση της θεραπευτικής διαδικασίας από σύστημα μαγνητικού τομογράφου [24]. Ήδη έχουν αρχίσει και γίνονται κλινικά διαθέσιμα συστήματα που εκμεταλλεύονται τον μαγνητικό συντονισμό για την απεικόνιση του μαλακού ιστού κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας [37]. Ένα τέτοιο σύστημα απεικονίζεται στο Σχήμα 18.

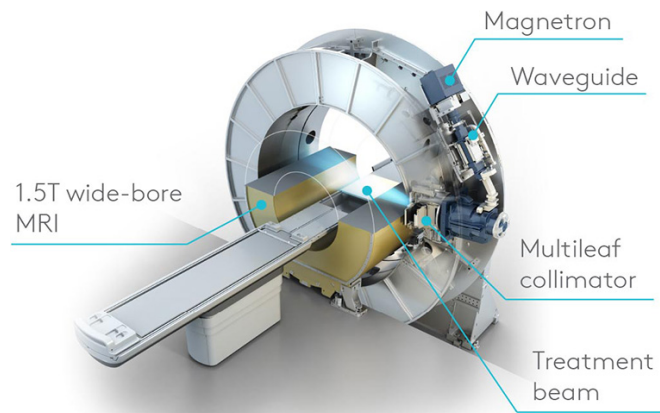


(a) Σύστημα Τομοθεραπείας.



(b) Σύστημα Τομοθεραπείας - Τομή.

Σχήμα 17: Δεξιά (b) φαίνονται τα επιμέρους στοιχεία όπως η κεφαλή ενός γραμμικού επιταχυντή χαμηλής ενέργειας (6MV), το σύστημα κατευθυντήρων, η ανιχνευτική διάταξη (CT detector) και για λόγους ακτινοπροστασίας, μια επιφάνεια μολύβδου (beam stopper) που απορροφά την ακτινοβολία της πρωταρχικής δέσμης που διαπερνά τον ασθενή και τους ανιχνευτές.



Σχήμα 18: Γραμμικός επιταχυντής με ενσωματωμένο σύστημα μαγνητικής τομογραφικής απεικόνισης.

1.4.3 CyberKnife

Ένα από τα συστήματα της "in-room" ακτινοσκοπικά καθοδηγούμενης ακτινοθεραπείας είναι το Cyberknife [22] και είναι αυτό στο οποίο θα επικεντρωθούμε σε αυτήν την εργασία. Χρησιμοποιείται σε στερεοτακτικές θεραπείες (SRS), όπου έχουμε χορήγηση μεγάλων ποσών δόσης σε μόλις μία ή σε λίγες (3-4) συνεδρίες.

Αρχικά το Cyberknife σύστημα σχεδιάστηκε για την θεραπεία μικρών όγκων στον εγκέφαλο όπου απαιτείται ακρίβεια χιλιοστών του μέτρου (mm), χωρίς την χρήση πλαισίου ακινητοποίησης. Στην συνέχεια όμως επεκτάθηκε και στην θεραπεία άλλων όγκων όπως για παράδειγμα σε περιπτώσεις όγκων σε περιοχές κοντά στον νωτιαίο μυελό όπου απαιτείται μεγάλη ακρίβεια στον σχηματισμό των ισοδοσιακών καμπυλών, λόγω της ακτινοευαισθησίας του νωτιαίου μυελού [13].

Κατά την θεραπευτική συνεδρία στο Cyberknife, λαμβάνονται αντινογραφίες με χρήση 2 λυχνίων ακτίνων-X τοποθετημένων στο ταβάνι του δωματίου θεραπείας, οι οποίες ανιχνεύον-



(a)

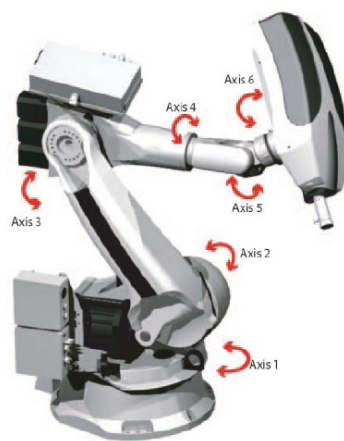


Figure 7 Six axes of robotic arm motion provide unparalleled radiation beam directionality for maximum dose weighting and optimal dose conformity, especially for complex lesion shapes.

(b)

Σχήμα 19: (a) Cyberknife (Accuray, Sunnyvale, CA) (b) Οι 6 βαθμοί ελευθερίας του linac στο Cyberknife.

ται από δύο αντιδιαμετρικά στις λυχνίες τοποθετημένους επίπεδους ανιχνευτές σπινθηρισμού, άμορφης σιλικόνης [14]. Ο γραμμικός επιταχυντής (ενέργειας 6MV) είναι τοποθετημένος σε έναν ρομποτικό βραχίονα και έχει την δυνατότητα να συγχρονίζει τις κινήσεις του με την αντίστοιχη εικόνα που σχηματίζεται από τις δύο ακτινογραφικές λυχνίες, ώστε να προσαρμόζει την χορήγηση της θεραπευτικής δόσης στις πιθανές κινήσεις του ασθενούς. Το παραπάνω σύστημα φαίνεται στο Σχήμα 19a.

Η χρήση ρομποτικού βραχίονα παρέχει παραπάνω βαθμούς ελευθερίας στο σύστημα όπως φαίνεται στο Σχήμα 19b σε σχέση με τον κλασικό γραμμικό επιταχυντή καθιστώντας το σύστημα ικανό να δώσει μη-ομοεπίπεδες (noncoplanar) και μη-ισοκεντρικές (nonisocentric) θεραπείες. Έτσι το Cyberknife μπορεί να πετύχει εξαιρετικά καλή κατανομή της θεραπευτικής δόσης (highly conformal radiation dose distribution) σε όγκους ιδιαίτερου σχήματος, μειώνοντας την δόση που λαμβάνουν οι παρακείμενοι υγιείς ιστοί.

1.4.4 Απεικονιστική Δόση στην IGRT

Η απεικόνιση κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας έχει βοηθήσει στην καλύτερη εφαρμογή των πλάνων θεραπείας, έχει δώσει δυνατότητα θεραπείας "δύσκολων" ανατομικά περιοχών και επιτρέπει την χορήγηση μεγάλων ποσών δόσης με μεγάλη ακρίβεια. Ταυτόχρονα όμως στις περιπτώσεις όπου χρησιμοποιείται ιοντίζουσα ακτινοβολία για την απεικόνιση, που είναι η επικρατούσα περίπτωση, ο ασθενής λαμβάνει μια δόση ακτινοβολίας που οφείλεται στο απεικονιστικό κομμάτι [36]. Σε γενικές γραμμές, οι δόσεις αυτές είναι μικρές και σε συνδυασμό με την αρχή της Αιτιολόγησης (βλέπε Παράρτημα 6), δεν δημιουργούν κάποιο προβληματισμό. Παρ'όλα αυτά η αρχή της Βελτιστοποίησης ορίζει ότι οι δόσεις αυτές πρέπει να είναι γνωστές και να εξετάζονται τρόποι μείωσής τους. Αυτός είναι ένας από τους σκοπούς αυτής της εργασίας και συγκεκριμένα θα υπολογιστεί η απεικονιστική δόση σε θεραπεία εγκεφάλου, θώρακα, κοιλίας και προστάτη με το σύστημα Cyberknife.

Από την έκθεση του AAPM Task Group 75 [36], είναι γνωστές ενδεικτικές τιμές δόσης για διάφορα συστήματα IGRT. Οι δόσεις για το σύστημα Cyberknife φαίνονται στο Σχήμα 20.

TABLE I. Measured planar radiographic entrance dose levels per image for the CyberKnife image-guided radiosurgery system.

Site	kV	mA	ms	mAs	mGy
Cranium and C-spine	105–125	100	100	10	0.25
T-spine	120–125	100–150	100–125	10–20	0.25–0.50
L-spine	120–125	100–200	100–150	10–30	0.25–0.75
Sacrum	120–125	100–300	100–300	10–90	0.25–2.00
Synchrony	120–125	100–300	50–75	5–22.5	0.10–0.50

Σχήμα 20: Απεικονιστική δόση επιφάνειας ανά εικόνα με τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά λυχνίας για διάφορες ανατομικές περιοχές.

Για να μπορούμε να συγκρίνουμε τις δόσεις από διαφορετικές απεικονιστικές τεχνικές, πρέπει να μετατρέψουμε τις παραπάνω τιμές απορροφούμενης δόσης σε ενεργό δόση (mGy → mSv). Για να το κάνουμε αυτό χρησιμοποιούμε την τεχνική TG-75 που χρησιμοποίησε το Task Group 75 της AAPM (American Association of Physicists in Medicine) [36]:

$$E = D \cdot A \cdot F$$

όπου, D : απορροφούμενη δόση στο κέντρο του πεδίου (ισόκεντρο) σε mGy

A : η επιφάνεια του πεδίου στο ισόκεντρο σε cm^2

F : είναι ένας παράγοντας μετατροπής του γινομένου δόση επί επιφάνεια, σε ενεργό δόση και εξαρτάται από παράγοντες όπως το φίλτρο που χρησιμοποιείται στην λυχνία, η ανατομική περιοχή απεικόνισης, οι τεχνικές απεικόνισης (που επηρεάζονται από την ανατομία της περιοχής, το πάχος του ασθενούς, κ.ά) όπως τα kVp ή τα mAs.

TABLE IV. Conversion coefficients to give effective dose (mSv) from dose-area product of entrance skin dose (mGy cm²) for AP projections. The total filtration is in millimeters of aluminum. All conversion coefficients are mSv/mGy cm² × 10⁻⁵.

kVp	Filter (mm Al)	Head (10 ⁻⁵)	Chest (10 ⁻⁵)	Lumbar Spine (10 ⁻⁵)	Abdomen (10 ⁻⁵)	Pelvis (10 ⁻⁵)
80	2	3.0	21.5	18.9	16.8	20.0
	4	4.1	26.9	24.9	22.2	25.2
100	2	4.1	25.5	24.0	21.5	24.3
	4	5.3	31.0	30.2	27.2	29.6
120	2	4.9	28.9	28.0	25.2	27.7
	4	6.1	33.9	33.8	30.5	32.6

Σχήμα 21: Δοσιμετρικός παράγοντας μετατροπής απορροφούμενης δόσης σε ενεργό δόση , F

Έτσι για παράδειγμα σε περίπτωση θεραπείας όγκου στον Εγκέφαλο, με φίλτρο αλουμινίου πάχους 2mm , 100 kVp τάση λυχνίας, 100mA ρεύμα λυχνίας και 100 ms χρόνος έκθεσης άρα 10mAs, ο παράγοντας μετατροπής της απορροφούμενης δόσης από τον Πίνακα 21 είναι :

$$F = 4.1 * 10^{-5} \frac{mSv}{mGy \cdot cm^2}$$

και η ενεργός δόση ανά εικόνα υπολογίζεται :

$$E = 0.25mGy \cdot 225cm^2 \cdot 4.1 \cdot 10^{-5} \frac{mSv}{mGy \cdot cm^2} =$$

$$= 0.002306mSv$$

Δηλαδή περίπου **0.0046 mSv** ανά ζεύγος εικόνων (διότι έχουμε 2 λυχνίες). Συνήθως ο αριθμός λήψεων σε μια συνεδρία Cyberknife είναι 100, άρα η ενεργός δόση συνολικά είναι **0.46 mSv**.

Modality	Anatomy	Effective Dose (mSv)
Orthogonal MV Portal Image Pair (assuming 2MU per image)	Chest	8.6
Orthogonal MV Portal Image Pair (assuming 2MU per image)	Male Pelvis	1.3
Standard CT	Head	1.9 – 3.0
Standard CT	Chest	5.0 – 12.0
Standard CT	Pelvis	8.2 – 20.0
kV CBCT	Head	3.0
kV CBCT	Chest	8.1
kV CBCT	Pelvis	3.0 (low dose mode) 23.0 (standard mode)

Σχήμα 22: Ενεργός δόση από άλλες απεικονιστικές τεχνικές στην IGRT.

Βρήκαμε λοιπόν ότι από μια συνεδρία Cyberknife η ενεργός δόση ανά λήψη (2 εικόνες) είναι **0.0046 mSv** και **0.46 mSv** συνολικά. Στο Σχήμα 22 φαίνονται οι αντίστοιχες ενεργές δόσεις από άλλες απεικονιστικές μεθόδους της ακτινοσκοπικά καθοδηγούμενης ακτινοθεραπείας (δουλεία του task group TG-75).

2 Σκοπός

Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι η μελέτη της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας στο απεικονιστικό κομμάτι του συστήματος Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής, CyberKnife, η συνεισφορά της στην εικόνα που λαμβάνουμε με χρήση του γενικού σκοπού κώδικα Monte Carlo, MCNP6.

Επίσης θα εξεταστεί η δόση ακτινοβολίας που οφείλεται στο απεικονιστικό κομμάτι σε μια συνεδρία ακτινοθεραπείας. Συγκεκριμένα θα βρεθεί η δόση ακτινοβολίας σε σφαιρικά ομοιώματα νερού διαφόρων ακτίνων και για διάφορες απεικονιστικές ρυθμίσεις. Ακόμη θα προσομοιωθούν γεωμετρικές εγκεφάλου, θώρακα, άνω κοιλίας και προστάτη, με εισαγωγή των δεδομένων από αξονική τομογραφία και θα βρεθεί η κατανομή της απεικονιστικής δόσης που λαμβάνουν σε μια συνεδρία.

Τέλος χρησιμοποιώντας την σχέση αναλογίας που υπάρχει μεταξύ δόσης και σήματος για τους ανιχνευτές σπινθηρισμού CsI(Tl) άμορφης σιλικόνης [15], θα βρεθεί το σήμα που οφείλεται στην σκεδαζόμενη ακτινοβολία και παράγεται στους ανιχνευτές για κάθε περίπτωση ομοιώματος.

2.1 Εκτίμηση της Σκεδαζόμενης Ακτινοβολίας

Για να εκτιμηθεί η σκεδαζόμενη ακτινοβολία που συνεισφέρει στην εικόνα που λαμβάνεται από τους ανιχνευτές, χρησιμοποιήθηκε ο γενικού σκοπού κώδικας Monte Carlo, MCNP6. Έγινε προσομοίωση μεταφοράς φωτονίων από τις δύο λυχνίες που παράγουν φάσματα:

- 80 kVp
- 100 kVp
- 120 kVp
- 140 kVp

Η πρώτη προσομοίωση έγινε για την απλή γεωμετρία όπου δεν υπάρχει τίποτα στο ισόκεντρο ώστε να ληφθούν δεδομένα για την βαθμονόμηση των προσομοιώσεών μας. Στην συνέχεια, χρησιμοποιήθηκαν σφαιρικά ομοιώματα νερού τοποθετημένα στο ισόκεντρο με ακτίνες:

- 4 cm
- 6 cm
- 8 cm
- 10 cm

Ζητήθηκε από τον κώδικα ο υπολογισμός της ενεργειακής ροής της πρωτογενούς ακτινοβολίας που φθάνει στον ανιχνευτή (primary), δηλαδή των φωτονίων που δεν απορροφήθηκαν ή σκεδάστηκαν στο ομοίωμα ή τον αέρα καθώς και η συνολική ενεργειακή ροή φωτονίων που φθάνει στον ανιχνευτή. Αφαιρώντας από την συνολική ροή την πρωτογενή ροή, εκτιμήθηκε η ενεργειακή ροή της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας.

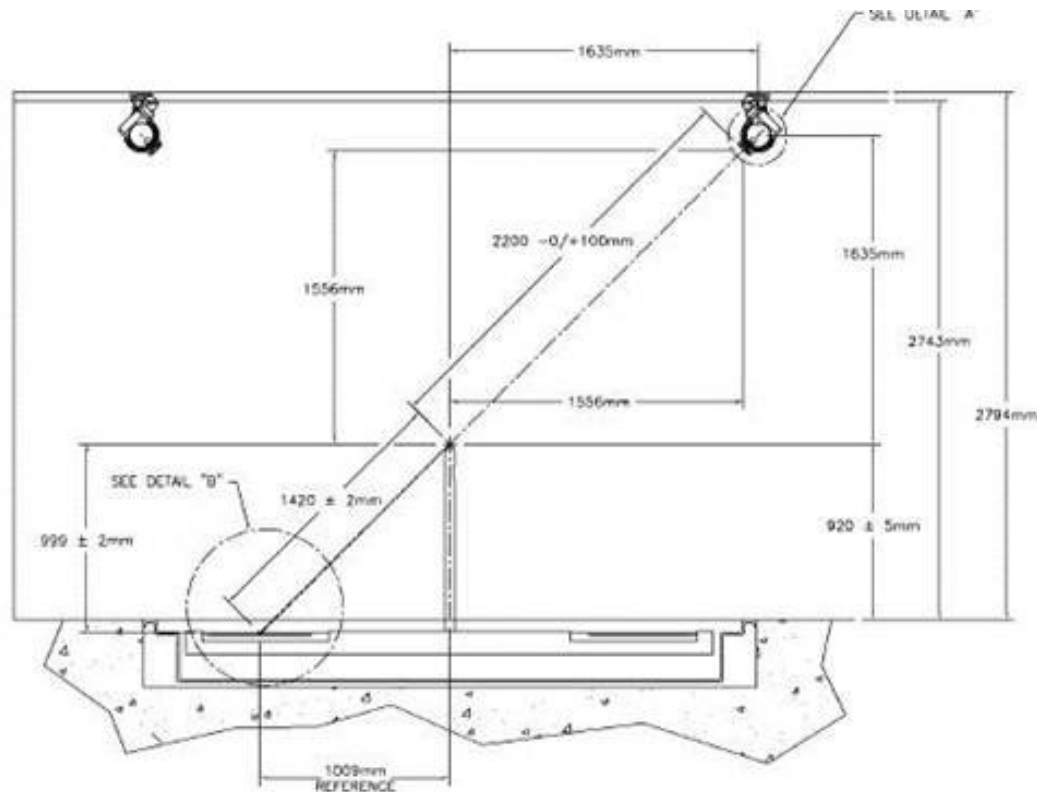
2.2 Απεικονιστική Δόση στο Cyberknife

Στο δεύτερο μέρος της εργασίας έγινε μια εκτίμηση της δόσης λόγω απεικόνισης κατά την ακτινοθεραπεία με το σύστημα Cyberknife σε διάφορα ομοιώματα νερού και σε μοντελοποίηση ανθρώπινου κεφαλιού, θώρακος, άνω κοιλίας και προστάτη. Επιλέγοντας τα επιθυμητά voxels στην lattice γεωμετρία των προσομοιωμένων ανατομικών περιοχών, θα βρούμε την απορροφούμενη δόση σε ακτινοευαίσθητες δομές όπως οι φακοί στους οφθαλμούς στο κεφάλι και η καρδιά στον θώρακα. Η απεικονιστική αυτή δόση θα συγκριθεί με αντίστοιχες απεικονιστικές δόσεις από άλλα συστήματα απεικόνισης, όπως συστήματα απεικονιστικής καθοδήγησης με αξονικό τομογράφο (kV-CBCT), orthogonal MV Portal Imaging systems, κά.

3 Υλικά και Μέθοδος

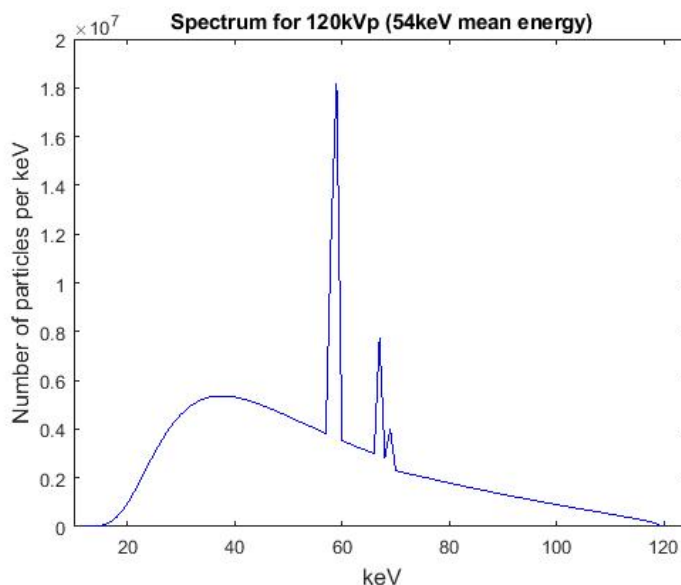
3.1 Cyberknife

Το σύστημα Στερεοτακτικής Ακτινοχειρουργικής που μελετήθηκε ήταν το CyberKnife (Accuray, Sunnyvale, CA). Η γεωμετρία του δωματίου θεραπείας, των λυχνιών παραγωγής της ακτινοβολίας και των ανιχνευτών είναι αυτή που περιγράφεται στο φύλλο τεχνικών χαρακτηριστικών της Accuray (Technical Specifications - 2013) [18]. Η γεωμετρία που αφορά το απεικονιστικό κομμάτι φαίνεται στο Σχήμα 23 και αποτελείται από:



Σχήμα 23: Τομή γεωμετρίας ενός συστήματος Cyberknife.

- **Λυχνίες:** Το απεικονιστικό σύστημα διαθέτει δύο λυχνίες παραγωγής ακτίνων-X που απέχουν από το ισόκεντρο απόσταση 225 cm. Μεταξύ τους απέχουν απόσταση 327 cm και από το πάτωμα 256 cm περίπου. Μια τριφασική λυχνία έχει την ικανότητα να επιταχύνει ηλεκτρόνια σε διαφορές δυναμικού 40 - 150 kVp, τα οποία χτυπούν σε άνοδο που σχηματίζει γωνία 11 μοιρών. Επίσης έχουν φίλτρο αλουμινίου, με πάχος τουλάχιστον 2.5 mm. Χαρακτηριστικό φάσμα της λυχνίας με δυναμικό επιτάχυνσης 120kVp φαίνεται στο Σχήμα 45.
- **Ανιχνευτές:** Αντιδιαμετρικά από τις λυχνίες και σε απόσταση 367 cm βρίσκονται τοποθετημένοι στο πάτωμα δύο επίπεδοι ανιχνευτές άμορφης σιλικόνης με σπινθηριστή Ιωδιούχο Κεσίου με προσμίξεις Θαλλίου. Το κέντρο του κάθε ανιχνευτή απέχει από το ισόκεντρο απόσταση 142cm και 100.9 cm από την προβολή του ισόκεντρου στο επίπεδο που ορίζουν οι ανιχνευτές. Ο ανιχνευτής προστατεύεται από μια επιφάνεια ξύλου, πάχους περίπου 3.5 cm και στην συνέχεια υπάρχουν μια επιφάνεια γραφίτη πάχους 0.5 mm και μια επιφάνεια

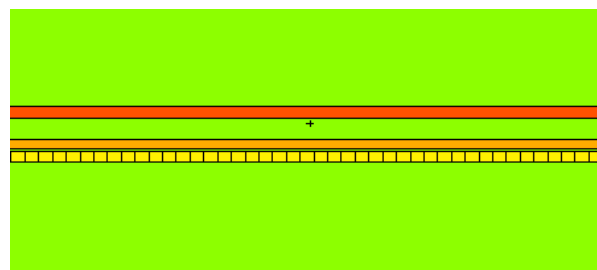


Σχήμα 24: Φάσμα Λυχνίας για δυναμικό επιτάχυνσης 120 kVp με χρήση φίλτρου αλουμινίου πάχους 2.5 mm. Η μέση ενέργεια του φάσματος είναι 54 keV, ενώ ο κατακόρυφος άξονας δίνει τον αριθμό σωματιδίων που παράγονται από την λυχνία για κάθε τιμή keV ανά mAs και μονάδα επιφάνειας (cm^2).

αλουμινίου πάχους 0,75 mm. Τα παραπάνω φαίνονται στο Σχήμα 25 με την χρήση του visual editor του κώδικα MCNP6.



(a) Ανιχνευτής



(b) Ανιχνευτής σε Μεγέθυνση

Σχήμα 25: Η γεωμετρία των ανιχνευτών. (a) Αριστερά φαίνεται η μεγάλη κόκκινη επιφάνεια που αποτελεί το προστατευτικό περίβλημα ξύλου πάχους 3.5 cm ενώ η μαύρη γραμμή περιέχει όλες τις υπόλοιπες επιφάνειες που φαίνονται δεξιά. (b) Εδώ παρατηρείται το φύλλο Αλουμινίου (κόκκινη επιφάνεια) πάχους 0,75mm και στην συνέχεια μετά το κενό αέρα υπάρχει το φύλλο Γραφίτη πάχους 0,5mm. Τέλος φαίνεται και ο σπινθηριστής CsI(Tl) όπου παρατηρούνται τα στοιχειώδη voxels (κίτρινα κελιά).

3.2 Monte Carlo

Η μέθοδος Monte Carlo (MC) είναι μια αριθμητική μέθοδος που χρησιμοποιείται σε πολλά πεδία επιστημών όπου η βασική ιδέα είναι η εύρεση μακροσκοπικών ιδιοτήτων σε ένα σύστημα με την προσομοίωση μεγάλου αριθμού γεγονότων και μελέτη των μικροσκοπικών ιδιοτήτων του συστήματος. Η μέθοδος MC χρησιμοποιείται ευρέως στην μελέτη τυχαίων φαινομένων όπως είναι η διάδοση σωματιδίων (particle transport) σε διάφορα μέσα. Στην μέθοδο MC τα δείγματα συλλέγονται από υπολογιστικούς αλγόριθμους αντί για φυσικές παρατηρήσεις. Η λύση προσεγγίζεται συνήθως ως η μέση τιμή μιας κατανομής, με την αντίστοιχη στατιστική αβεβαιότητά της. Η στατιστική αβεβαιότητα μειώνεται αυξανόμενου του μεγέθους του δείγματος.

Για παράδειγμα η MC μέθοδος παρέχει μια αριθμητική λύση στην εξίσωση Boltzmann που διέπει την μεταφορά ακτινοβολίας σε ένα μέσο, αναπαράγοντας μεγάλο αριθμό ιστοριών που αφορούν την τροχιά σωματιδίων στο μέσο και τις πιθανές αλληλεπιδράσεις τους, σκέδαση ή απορρόφησή τους. Έτσι μια μακροσκοπική ιδιότητα όπως η μέση ελεύθερη διαδρομή ανά φωτόνιο σε ένα μέσο, μπορεί να προσεγγιστεί με την προσομοίωση πολλών τροχιών φωτονίων στο μέσο όπου διέπονται από τις κατάλληλες φυσικές αρχές, δηλαδή τις ενεργές διατομές σκέδασης ή απορρόφησης, παίρνοντας τον στατιστικό μέσο όρο τους. [3] Η μέθοδος MC μπορεί να συμπυκνωθεί σε επτά βασικά σημεία:

1. Μαθηματικός φορμαλισμός του προβλήματος. Σε αυτό το στάδιο αναπτύσσεται το μοντέλο που περιγράφει τα φαινόμενα που οδηγούν στην διατύπωση των εξισώσεων που διέπουν τις φυσικές ποσότητες ενδιαφέροντος. Στην μεταφορά ακτινοβολίας είναι οι εξισώσεις του Boltzmann.
2. Καθορίζεται μια στατιστική ερμηνεία-σχέση που συνδέει μια ποσότητα (πχ Ροή σωματιδίων) με μια ποσότητα μιας κατανομής, συνήθως την μέση τιμή της.
3. Σχεδιάζεται ο αλγόριθμος για την δειγματοληψία (sampling) της κατανομής.
4. Παράγονται εκτιμητές (estimators) της παραμέτρου ενδιαφέροντος και της στατιστικής της αβεβαιότητας. Στα προβλήματα μεταφοράς σωματιδίων οι εκτιμητές αυτοί συνήθως ονομάζονται Scoring Tallies.
5. Ο αλγόριθμος και οι εκτιμητές βελτιστοποιούνται ώστε να μειώνεται ο υπολογιστικός χρόνος προσομοίωσης που απαιτείται για ένα επιθυμητό επίπεδο στατιστικής αβεβαιότητας (variance reduction methods).
6. Δημιουργείται ένα επαρκώς μεγάλο δείγμα για να επιτευχθεί το επιθυμητό επίπεδο στατιστικής αβεβαιότητας.
7. Χρησιμοποιώντας το μεγάλο δείγμα εκτιμάται η τιμή της υπό διερεύνησης ποσότητας και η στατιστική αβεβαιότητά της.

Έχουν αναπτυχθεί διάφοροι κώδικες προσομοίωσης τέτοιων προβλημάτων ανάλογα με το πεδίο στο οποίο θα χρησιμοποιηθούν. Για παράδειγμα ο γενικού σκοπού κώδικος MCNP είναι πολύ δημοφιλής σε εφαρμογές πυρηνικών θωρακίσεων καθώς αρχικά κατασκευάστηκε για την προσομοίωση της μεταφοράς νετρονίων. Άλλοι κώδικες που έχουν αναπτυχθεί είναι οι EGS (Electron Gamma Shower - EGS4 και EGSnrc) , GEANT (Generation of Events ANd Tracks), PENELOPE (PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons), BEAM (Γραφικό περιβάλλον διεπαφής χρήστη του EGS σχεδιασμένο ειδικά για προσομοίωση ιατρικών γραμμικών επιταχυντών),κά.

3.2.1 Διάδοση Σωματιδίων

Το πρόβλημα της μεταφοράς ακτινοβολίας στην ύλη, Particle Transport, περιγράφεται με την βοήθεια της εξίσωσης του Boltzmann [49]. Οι τεχνικές MC παρέχουν μια αριθμητική λύση των συζευγμένων εξισώσεων μεταφοράς φωτονίων και ηλεκτρονίων στην ύλη. Με χρήση ψευδο-τυχαίων αριθμών, προσομοιώνεται η μεταφορά των σωματιδίων στην ύλη, οι τροχιές τους και οι αλληλεπιδράσεις που συμμετέχουν. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι η γνώση των κατανομών πιθανότητας κάθε αλληλεπίδρασης για κάθε είδος σωματιδίου και μέσου στο οποίο αυτό διαδίδεται. Κατά την προσομοίωση παρακολουθούνται τα φυσικά μεγέθη που μας ενδιαφέρουν τα οποία προσεγγίζονται ως στατιστικοί μέσοι όροι κατανομών. Το κεντρικό οριακό θεώρημα διασφαλίζει ότι η μέση τιμή ενός μεγέθους σε μια προσομοίωση μπορεί να προσεγγίσει όσο καλά χρειάζεται την πραγματική τιμή του μεγέθους [3].

Για την διάδοση ενός σωματιδίου στην ύλη απαιτείται κάθε χρονική στιγμή η γνώση 6 παραμέτρων από τις οποίες οι τρεις αφορούν το διάνυσμα θέσης του σωματιδίου (x,y,z) και τρεις αφορούν την κινητική του κατάσταση (Ενέργεια και δύο συνιστώσες της ορμής του). Άρα το διάνυσμα του φασικού χώρου είναι :

$$(x, y, z, p_x, p_y, E)$$

Η προσομοίωση ενός σωματιδίου σταματάει όταν αυτό εισέλθει σε μια γεωμετρία με μηδενική βαρύτητα ενδιαφέροντος, όταν η ενέργειά του πέσει κάτω από μια προκαθορισμένη τιμή ή όταν αυτό ζητηθεί από τον χρήστη. Στην συνέχεια ξεκινάει η προσομοίωση του επόμενου σωματιδίου κ.ο.κ..

Έστω τώρα ότι έχουμε διάδοση φωτονίων με ενέργεια E σε ένα ομογενές υλικό με γραμμικό συντελεστή εξασθένησης $\mu(E)$. Τότε η μέση ελεύθερη διαδρομή του σωματιδίου στο υλικό μπορεί να αποδειχθεί [49] ότι είναι :

$$\langle l \rangle = \frac{1}{\mu(E)} \quad (1)$$

και η συνάρτηση πυκνότητας πιθανότητας αλληλεπίδρασης του φωτονίου σε μήκος l είναι :

$$p(l) = \mu(E) \times e^{-\mu(E) \cdot l} \quad (2)$$

Έτσι η αθροιστική συνάρτηση της κατανομής θα είναι το ολοκλήρωμα από x=0 έως l :

$$P(l) = \int_0^l dx p(x) = \int_0^l dx \mu(E) \times e^{-\mu(E) \cdot x} = 1 - e^{-\mu(E) \cdot l} \quad (3)$$

Ορίζοντας τώρα όπου $\mu(E) \cdot l = \lambda$ καταλήγουμε ότι:

$$P(l) = 1 - e^{-\lambda} \quad (4)$$

Οι κώδικες MC λοιπόν κάνουν δειγματοληψία σύμφωνα με την κατανομή $p(\lambda)$ αντιστρέφοντας την αθροιστική συνάρτηση της κατανομής και το βήμα σε μονάδες μέσης ελεύθερης διαδρομής για κάθε σωματίδιο, επιλέγεται ως :

$$\lambda_i = -\ln(1 - \xi_i) \quad (5)$$

όπου ο ξ είναι ένας τυχαίος ομοιόμορφα κατανομημένος αριθμός στο διάστημα 0 έως 1. Σε κάθε βήμα τώρα καθορίζεται αν και με ποιον τρόπο θα αλληλεπιδράσει το φωτόνιο. Χωρίζεται το διάστημα [0,1] σε τέσσερα μέρη, όσες και οι πιθανές αλληλεπιδράσεις που μπορεί να

λάβουν χώρα και ανάλογα με τον τυχαίο αριθμό που θα δημιουργηθεί σε αυτό το διάστημα, θα αντιστοιχιστεί μια αλληλεπίδραση με βάση τον λόγο των συντελεστών αλληλεπίδρασης προς τον συνολικό, δηλαδή:

Φωτοηλεκτρικό Φαινόμενο αν ο τυχαίος αριθμός είναι μεταξύ:

$$[0, \frac{\mu_{ph}}{\mu_{tot}}],$$

Σύμφωνη Σκέδαση - Σκέδαση Raylight αν βρίσκεται μεταξύ:

$$[\frac{\mu_{ph}}{\mu_{tot}}, \frac{\mu_{ph} + \mu_{coh}}{\mu_{tot}}],$$

Ασύμφωνη Σκέδαση - Σκέδαση Compton αν βρίσκεται μεταξύ:

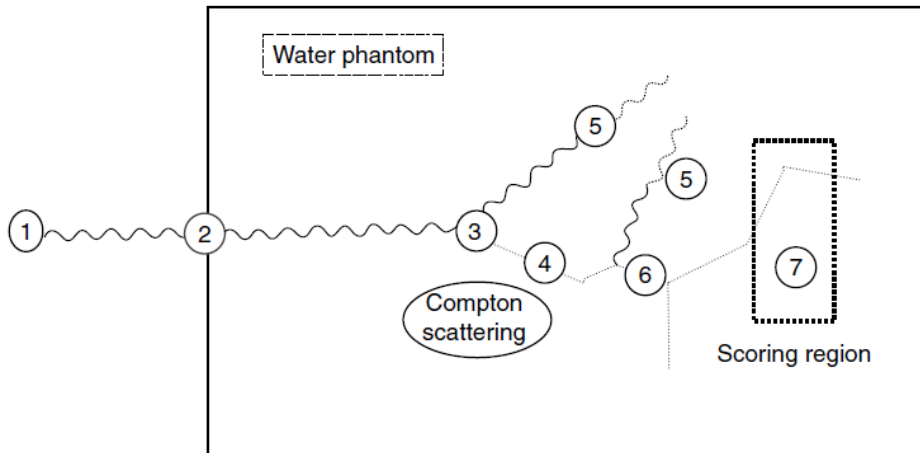
$$[\frac{\mu_{ph} + \mu_{coh}}{\mu_{tot}}, \frac{\mu_{ph} + \mu_{coh} + \mu_{incoh}}{\mu_{tot}}]$$

και Δίδυμη Γένεση αν βρίσκεται μεταξύ:

$$[\frac{\mu_{ph} + \mu_{coh} + \mu_{incoh} + \mu_{pp}}{\mu_{tot}}, 1]$$

Τέλος για κάθε αλληλεπίδραση καθορίζονται οι υπόλοιπες παράμετροι, όπως η εναπομείνουσα ενέργειά του ή η γωνία σκέδασης, από τις κατάλληλες κατανομές πιθανότητας που προκύπτουν από τις διαφορικές ενεργές διατομές και τους νόμους διατήρησης (πχ κατανομή Klein-Nishina για την ασύμφωνη σκέδαση, κτλ).

Ένα παράδειγμα προσομοίωσης ενός φωτονίου φαίνεται στο σχήμα 26 και αποτελείται από τα εξής βήματα :



Σχήμα 26: Σχηματική απεικόνιση μιας ιστορίας ενός φωτονίου που διέρχεται σε ένα ομοίωμα νερού. Το ίδιο μετά από κάποιες αλληλεπιδράσεις χάνεται (5) καθώς η ενέργειά του έχει πέσει κάτω από ένα κατώφλι ενώ τα δευτερογενή ηλεκτρόνια που παράγει παρακολουθούνται και εν τέλει ένα από αυτά φτάνει στην περιοχή σκοραρίσματος (scoring tally) και καταγράφεται η συνεισφορά του στην ποσότητα ενδιαφέροντος (7).

1. Επιλογή ενέργειας, κατεύθυνσης και θέσης του φωτονίου με βάση δειγματοληψία από την κατανομή των εισερχόμενων φωτονίων. Μεταφορά του φωτονίου στο πρώτο σύνορο.
2. Επιλογή απόστασης μέχρι την πρώτη αλληλεπίδραση και μεταφορά του φωτονίου στο σημείο αλληλεπίδρασης.
3. Επιλογή του τύπου της αλληλεπίδρασης (Compton, Φωτοηλεκτρικό, κτλ)
4. Επιλογή κατεύθυνσης, ενέργειας, κτλ των δευτερογενών σωματιδίων που προκύπτουν και εισαγωγή τους στην στοίβα (stack) για να προσομοιωθούν στην συνέχεια.
5. Μεταφορά του σκεδαζόμενου φωτονίου μέχρι να "αφήσει" την γεωμετρία ενδιαφέροντος, ή η ενέργειά του να πέσει κάτω από το καθορισμένο από τον χρήστη κατώφλι.
6. Μεταφορά των δευτερογενών ηλεκτρονίων και των επαγόμενων δ-rays (ηλεκτρόνια που προκύπτουν από σκέδαση των δευτερογενών ηλεκτρονίων) και των φωτονίων που οφείλονται στην ακτινοβολία πέδησης.
7. "Σκοράρισμα" της εναποτιθέμενης ενέργειας, της ενεργειακής ροής ή όποιας ποσότητας έχει ζητηθεί από τον χρήστη στην περιοχή ενδιαφέροντος.
8. Επανάληψη των βημάτων 1-7 για μεγάλο αριθμό φωτονίων μέχρις ότου να υπάρχει ικανοποιητικά μικρή στατιστική αβεβαιότητα.

3.2.2 Κώδικας MCNP

Ο κώδικας προσομοίωσης MCNP (Monte Carlo N-Particle) είναι ένας γενικής χρήσης κώδικας MC για την εξομοίωση προβλημάτων διάδοσης σωματιδίων (Particle Transport), κυρίως φωτονίων και νετρονίων. Αναπτύχθηκε στο "Radiation Safety Information Computational Center (RSICC)" του Εθνικού Εργαστηρίου Los Alamos των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής και χρησιμοποιείται σε διάφορους τομείς όπως στον σχεδιασμό Θωρακίσεων, την Ακτινοπροστασία, την μελέτη κρισιμότητας υλικών που χρησιμοποιούνται στην Πυρηνική τεχνολογία, στον σχεδιασμό Ανιχνευτών, Επιταχυντών και Πυρηνικών Αντιδραστήρων καθώς και στην Ακτινολογία για Δοσιμετρικούς σκοπούς. Ο κώδικας MCNP περιέχει πακέτα γεωμετρίας με επίπεδα, κυλίνδρους, κώνους, σφαίρες και άλλα γεωμετρικά σχήματα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τον ορισμό των γεωμετρικών χαρακτηριστικών του προβλήματος της προσομοίωσής μας. Επίσης χρησιμοποιούνται βιβλιοθήκες για τον ορισμό υλικών και ενεργών διατομών που αφορούν τις αλληλεπιδράσεις των σωματιδίων στα υλικά. Για τα φωτόνια, ο κώδικας έχει βιβλιοθήκες ενεργών διατομών που αφορούν την σύμφωνη και ασύμφωνη σκέδαση (αλληλεπίδραση Compton), το Φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, την δίδυμα γένεση και την επαγόμενη ακτινοβολία πέδησης. Το μοντέλο continuous-slowing-down χρησιμοποιείται για την διάδοση φορτισμένων σωματιδίων.

3.2.3 Αρχείο Εισόδου

Βασικό συστατικό στην προσομοίωση MC με τον κώδικα MCNP είναι το λεγόμενο αρχείο εισόδου - input file. Το αρχείο αυτό περιέχει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες για την εκτέλεση της προσομοίωσης. Έτσι ένα αρχείο εισόδου στον MCNP χωρίζεται σε διάφορες κατηγορίες που τις ονομάζουμε κάρτες ανάλογα με το είδος της πληροφορίας που παρέχουν :

- Cell Card - Κάρτα Κελιών

- Surface Card - Κάρτα Επιφανειών
- Data Card - Κάρτα Φυσικής

Το αρχείο εισόδου περιέχει γραμμές όπου κάθε γραμμή πρέπει να περιέχει μέχρι 80 χαρακτήρες (μαζί με τα κενά), ενώ οι πρώτοι 5 χαρακτήρες κάθε γραμμής αποτελούν τις εντολές μνημονικού (command mnemonics). Κάθε γραμμή που έχει στην αρχή της το γράμμα c ή C αγνοείται από τον MCNP και χρησιμεύει ως γραμμή σχολίων που βοηθάνε στην κατανόηση του αρχείου εισόδου (commend line). Το ίδιο συμβαίνει με την χρήση του συμβόλου \$ εντός μιας γραμμής, όπου ο MCNP αγνοεί οτιδήποτε βρίσκεται μετά το σύμβολο και χρησιμεύει ως σχόλιο για τον χρήστη. Επιπλέον η χρήση του συμβόλου & δηλώνει ότι η γραμμή συνεχίζεται στην από κάτω σειρά. Οι μονάδες μέτρησης για βασικά μεγέθη στον MCNP είναι :

- Απόσταση σε cm
- Χρόνος σε διαστήματα 10^{-8} sec ή 10 nsec
- Ενέργεια σε MeV
- Πυκνότητα σε gr/cm^3
- Ενεργός Διατομή σε barn (10^{-24} cm^2)
- Θερμοκρασία σε MeV ($k_B T$)
- Ατομική πυκνότητα σε 10^{24} άτομα/ cm^3

3.2.4 Κάρτα Κελιών

Η πρώτη κάρτα είναι η λεγόμενη κάρτα κελιών όπου ορίζονται όλα τα μέρη της γεωμετρίας του προβλήματος και αποδίδονται σε αυτά οι αντίστοιχες πυκνότητες, υλικά, γεωμετρικά όρια και γενικά οτιδήποτε ορίζεται στην συνέχεια του αρχείου εισόδου. Για παράδειγμα ας δούμε την αρχή από την κάρτα κελιών στην προσομοίωση του Cyberknife που τρέξαμε :

```
c ----- START CELL DEFINITIONS -----
c DEFINITION OF TREATMENT ROOM, FLAT PANELS AND X-RAY SOURCE COLLIMATORS
100 20 -1 -1 imp:p = 1 $ the water phantom @ isocenter
```

Η πρώτη καταχώρηση αφορά την ονοματοδοσία του κελίου που θα ορίσουμε και αυτή γίνεται με χρήση αριθμών. Σε αυτήν την περίπτωση το κελί μας θα είναι το κελί 100. Η δεύτερη καταχώρηση αφορά το υλικό το οποίο θα γεμίσει το κελί που ορίζουμε, που στην περίπτωση αυτή είναι το υλικό 20 που θα δούμε στην συνέχεια ότι ορίζεται στην κάρτα υλικών - materials card και είναι το νερό. Η επόμενη τιμή αφορά στην πυκνότητα του υλικού όπου αν υπάρχει το πρόσημο "-" προηγουμένως αφορά μαζική πυκνότητα σε gr/cm^3 ενώ χωρίς πρόσημο "-" θα αφορά ατομική πυκνότητα σε 10^{24} άτομα/ cm^3 . Με τις επόμενες καταχωρήσεις, καθορίζουμε τα γεωμετρικά όρια του κελιού όπου στην περίπτωσή μας το κελί ορίζεται εντός της επιφάνειας 1 (το πρόσημο "-" δηλώνει ότι μας αφορά το εσωτερικό της επιφάνειας). Η επιφάνειες ορίζονται στην επόμενη κάρτα - Surface Card και στην περίπτωση αυτή είναι μια σφαίρα ακτίνας 6cm τοποθετημένη στο ισόκεντρο του χώρου. Η επόμενη εκχώρηση "imp:p = 1" ζητάει από τον MCNP να παρακολουθεί τι γίνεται στο κελί αυτό όσον αφορά τα φωτόνια. Αν δινόταν η τιμή 0, ο κώδικας θα σταματούσε να παρακολουθεί την εξέλιξη των φωτονίων που εισέρχονται στο κελί 100. Τέλος έχουμε το σχόλιο που εντός γραμμής ξεκινάει με το σύμβολο \$ και δίνει την πληροφορία ότι το κελί 100 είναι το ομοίωμα νερού που θα τοποθετηθεί στο ισόκεντρο.

3.2.5 Κάρτα Γεωμετρίας

Η κάρτα Επιφανειών ορίζει όλα τα γεωμετρικά όρια του προβλήματος ώστε να οριοθετηθούν τα κελιά και να αποκτήσει γεωμετρική υπόσταση η προσομοίωση.

```

c ----- START SURFACE DEFINITIONS -----
1  so   6                                $ A sphere at isocenter with R = 6cm
3  ell  0 0 0 0 0 7 -4.6                $ The outer surface of the elliptic tube shielding
4  ell  0 0 0 0 0 6 -4.02               $ The inner surface of the elliptic tube shielding
5  pz   -6.0                            $ the lower outer face of the tube shielding
6  pz   -5.0                            $ The lower inner face of the tube shielding
7  pz    5.0                            $ The upper inner face of the tube shielding
8  pz    6.0                            $ The upper outer face of the tube shielding

```

Βλέπουμε στο παραπάνω παράδειγμα πως ορίζουμε την σφαίρα ακτίνας 6cm στο ισόκεντρο την οποία αναφέραμε στην κάρτα κελιών. Η πρώτη εκχώρηση (τιμή 1) αναφέρεται στο όνομα της επιφάνειας. Η δεύτερη είναι η μνημονική ονομασία κάθε επιφάνειας. Στον MCNP6 για παράδειγμα η σφαίρα με κέντρο στο σημείο (0,0,0) ορίζεται ως "so" μια έλλειψη ως "ell" ενώ ένα xy επίπεδο ως "pz" (p από plane που σημαίνει επίπεδο). Η επόμενη καταχώρηση στην επιφάνεια 1 αφορά την ακτίνα της σφαίρας σε εκατοστά (cm). Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας με τα βασικά μνημονικά για τον ορισμό διάφορων επιφανειών.

Table 3-4. MCNP6 Surface Cards

Mnemonic	Type	Description	Equation	Card Entries
P	Plane	General	$Ax + By + Cz - D = 0$	A B C D
PX		Normal to x-axis	$x - D = 0$	D
PY		Normal to y-axis	$y - D = 0$	D
PZ		Normal to z-axis	$z - D = 0$	D
SO	Sphere	Centered at Origin	$x^2 + y^2 + z^2 - R^2 = 0$	R
S		General	$(x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} \ \bar{y} \ \bar{z} \ R$
SX		Centered on x-axis	$(x - \bar{x})^2 + y^2 + z^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} \ R$
SY		Centered on y-axis	$x^2 + (y - \bar{y})^2 + z^2 - R^2 = 0$	$\bar{y} \ R$
SZ		Centered on z-axis	$x^2 + y^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{z} \ R$
C/X	Cylinder	Parallel to x-axis	$(y - \bar{y})^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{y} \ \bar{z} \ R$
C/Y		Parallel to y-axis	$(x - \bar{x})^2 + (z - \bar{z})^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} \ \bar{z} \ R$
C/Z		Parallel to z-axis	$(x - \bar{x})^2 + (y - \bar{y})^2 - R^2 = 0$	$\bar{x} \ \bar{y} \ R$
CX		On x-axis	$y^2 + z^2 - R^2 = 0$	R
CY		On y-axis	$x^2 + z^2 - R^2 = 0$	R
CZ		On z-axis	$x^2 + y^2 - R^2 = 0$	R

Σχήμα 27: Μέρος από τα μνημονικά κάρτας επιφανειών στον κώδικα MCNP6

3.2.6 Μετασχηματισμοί

Σε περίπλοκες γεωμετρίες πολλές φορές βολεύει πρώτα να οριστεί μια επιφάνεια στο ισόκεντρο $O(0,0,0)$ και στην συνέχεια μέσω ενός μετασχηματισμού να μεταφερθεί στο επιθυμητό σημείο

ή/και να στραφεί γύρω από κάποιον άξονα. Για παράδειγμα στην δική μας περίπτωση, ορίσαμε τους ανιχνευτές στο ισόκεντρο μαζί με όλα τα περιβλήματα που περιέχουν (περίβλημα από ξύλο, αλουμίνιο και άνθρακα) και στην συνέχεια εφαρμόσαμε έναν μετασχηματισμό για να τους μεταφέρουμε στην πραγματική τους θέση στο δωμάτιο της θεραπείας.

```
c ----- START TRANSFORMATION MATRICES DEFINITION -----
TR1  -100.9 0 0  $ Move Detector A to its position inside the treatment room
TR2   100.9 0 0  $ Move Detector B to its position inside the treatment room
c ----- FINISH TRANSFORMATION MATRICE DEFINITION -----
```

Στην συγκεκριμένη περίπτωση μεταφέραμε τον ανιχνευτή A με την χρήση του μετασχηματισμού TR1 στο σημείο (-100.9 , 0 , 0) και τον ανιχνευτή B στο σημείο (100.9 , 0 , 0). Όπως αναφέραμε μπορούμε να κάνουμε και μετασχηματισμούς στροφών. Σε αυτήν την περίπτωση ορίζουμε τον μετασχηματισμό πχ *TR3 με τον οποίο μεταφέρουμε την πηγή A στο σημείο (160 , -160 , 0) και οι επόμενες καταχωρήσεις αφορούν την στροφή που θα εφαρμόσουμε, σε μοίρες διότι τοποθετήσαμε το σύμβολο * πριν τον ορισμό του μετασχηματισμού (διαφορετικά θα ήταν σε συνημίτονα γωνίας).

```
c ----- START TRANSFORMATION MATRICES DEFINITION -----
*TR3  160 -160 0 45  45 90 135 45 90 90 90 0  $ transformation for source A
*TR4 -160 -160 0 135 45 90  45 45 90 90 90 180 $ transformation for source B
c ----- FINISH TRANSFORMATION MATRICE DEFINITION -----
```

Οι τιμές που βάζουμε αφορούν τις τιμές που έχει ο πίνακας στροφής που εφαρμόζουμε:

$$\begin{pmatrix} xx' & yx' & zx' \\ xy' & yy' & zy' \\ xz' & yz' & zz' \end{pmatrix}$$

Οι τιμές xx' , xy' και xz' αφορούν τις γωνίες που σχηματίζει ο άξονας x του παλιού συστήματος συντεταγμένων με τους άξονες του καινούργιου συστήματος συντεταγμένων κ.ο.κ Άρα στην περίπτωση μας ο πίνακας στροφής του μετασχηματισμού *TR3 θα είναι:

$$\begin{pmatrix} 45 & 45 & 90 \\ 135 & 45 & 90 \\ 90 & 90 & 180 \end{pmatrix}$$

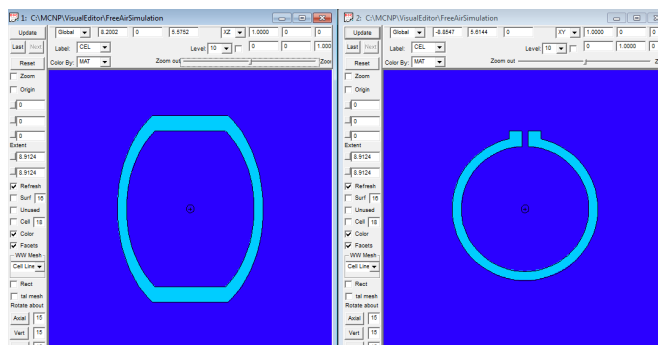
ή σε συνημίτονα:

$$\begin{pmatrix} 1/\sqrt{2} & 1/\sqrt{2} & 0 \\ -1/\sqrt{2} & 1/\sqrt{2} & 0 \\ 0 & 0 & -1 \end{pmatrix}$$

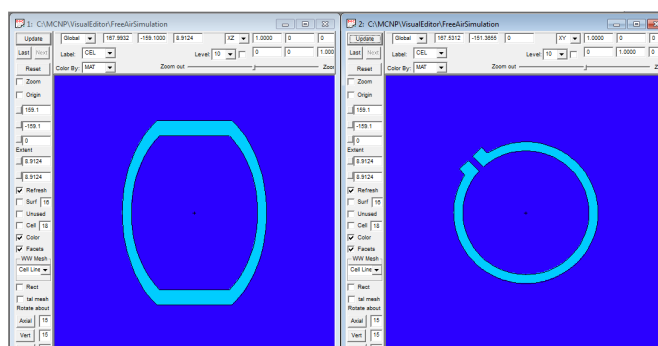
Έτσι λοιπόν ο μετασχηματισμός *TR3 μεταφέρει την πηγή A στο σημείο (160 , -160 , 0) και την στρέφει γύρω από τον άξονα y κατά 45 μοίρες αριστερόστροφα . Παρακάτω φαίνεται η πηγή A με τον κατευθυντήρα της σε δύο επίπεδα (xz και xy) πριν και μετά τον μετασχηματισμό *TR3.

3.2.7 Κάρτα Υλικών

Η κάρτα υλικών (Material Card) είναι υποσύνολο της κάρτας δεδομένων (Data Card) και σε αυτήν ορίζονται όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται στην προσομοίωσή μας. Η πρώτη εκχώρηση στην



Σχήμα 28: Η πηγή Α πριν τον μετασχηματισμό στα επίπεδα xz (αριστερά) και xy (δεξιά)



Σχήμα 29: Η πηγή Α μετά τον μετασχηματισμό στα επίπεδα xz (αριστερά) και xy (δεξιά)

κάρτα υλικών είναι η ονομασία του υλικού μας που ξεκινάει με το λατινικό γράμμα m ή M και ακολουθείται από αριθμούς. Στην συνέχεια έχουμε την εισαγωγή των στοιχείων από τα οποία αποτελείται το υλικό τα οποία αντλώνται από τις βιβλιοθήκες υλικών του MCNP6, με την αντίστοιχη βαρύτητά του στο υλικό. Δηλαδή για το υλικό M20 που αντιστοιχεί στο νερό δίνουμε πρώτη εκχώρηση το στοιχείο 1000.04p που αφορά δηλαδή το υδρογόνο που το παίρνουμε από την βιβλιοθήκη 04p (για φωτόνια) με βαρύτητα 2 στο μόριο του νερού, H_2O . Οι καταχωρήσεις με το πρόσημο "-" αφορούν ποσοστιαία συνεισφορά στο υλικό όπως για παράδειγμα στο υλικό M24 που είναι ο αέρας και γεμίζει το δωμάτιο θεραπείας και αποτελείται από υδρογόνο σε ποσοστό 0.0732% , άνθρακα σε 0.0123% , άζωτο σε 75.0325% , κ.ο.κ..

START MATERIAL DEFINITIONS					
M20	1000.04p	2	8000.04p	1	\$ Water for Phantom
M24	1000.04p	-0.07320	6000.04p	-0.0123&	
	7000.04p	-75.0325	8000.04p	-23.6077&	
	18000.04p	-1.2743			\$ Air inside treatment room
M25	82000.04p	1			\$ Lead
M26	25000.04p	1	53000.04p	1	\$ Graphite cover
M28	13000.04p	1			\$ Aluminum cover
M29	6000.04p	-49.5	8000.04p	-44.2&	
	1000.04p	-5.3	7000.04p	-1.0	\$ Wooden cover

```

c ----- FINISH MATERIAL DEFINITIONS -----
c -----

```

3.2.8 Κάρτα Πηγών

Σε αυτό το μέρος ορίζουμε την πηγή της ακτινοβολίας και όλα τα χαρακτηριστικά της. Για παράδειγμα θα ορίσουμε τις διαστάσεις της, δηλαδή αν είναι σημειακή, γραμμική, επιφανειακή ή αν καταλαμβάνει κάποιον όγκο. Τι είδους σωματίδια παράγει (φωτόνια, ηλεκτρόνια, νετρόνια ή και συνδυασμό τους) και αν είναι συνεχές ή γραμμικό το φάσμα των ενεργειών των σωματιδίων ή αν υπάρχει κάποια προτιμυτέα κατεύθυνση εκπομπής κ.ά.. Στο αρχείο εισόδου που αφορά την περίπτωση αυτής της εργασίας, η πηγή είναι σημειακή που παράγει φάσμα φωτονίων με μέγιστη ενέργεια τα 120kVp.

```

c -----
c ----- START SOURCE DEFINITIONS -----
c -----
mode p
sdef pos = 0 0 0 erg = D2 par = 2
      vec = 0 1 0 dir = d1 tr = d3
c Distribution for generating photon directions
c Cosinus of half anlge (8,1 degrees)
      si1 -1 0.997488 1
c Propability for photon direction sampling
      sp1 0 0.998744 0.001256
c Bias photon emission direction to increase efficiency
      sb1 0 0 1
c The histogramm to obtain photon spectrum of the source
      si2 H 0.0115 108i 0.1205
      sp2 0 9.648365e+01 9.435452e+02 5.668634e+03&
          2.211264e+04 6.462501e+04 1.488386e+05 2.869131e+05&
c -----
c -----

```

Η πρώτη εισαγωγή *pos 0 0 0* ορίζει την θέση της πηγής στον χώρο. Η εισαγωγή *erg D2* δίνει την εντολή στον MCNP κώδικα να λάβει το φάσμα ενεργειών που καθορίζεται στην κάρτα D2(source information - si2) που βρίσκεται παρακάτω. Η κάρτα αυτή ξεκινάει με την εισαγωγή *si2 H 0.0115 108i 0.1205* που σημαίνει ότι ακολουθεί ένα ιστόγραμμα με 108 τιμές για την ενεργεια από 12 έως 120 keV με τις αντίστοιχες "πιθανότητες" που παρουσιάζονται στην κάρτα *sp2* (για λόγους οικονομίας δεν παρουσιάζονται όλες οι τιμές εδώ, αλλά υπάρχει στο Παράρτημα 6 ολόκληρο το αρχείο εισόδου).

Στην συνέχεια έχουμε την εισαγωγή *par 2* που δηλώνει ότι η πηγή παράγει φωτόνια και τις εισαγωγές *vec 0 1 0* και *dir d1* που αφορούν το στοιχειώδες άνυσμα κατεύθυνσης της πηγής και την κατανομή των πολικών γωνιών, διότι στην περίπτωση αυτή δεν θέλουμε ισότροπη εκπομπή ώστε να κερδίσουμε υπολογιστικό χρόνο. Οι πολικές γωνίες συλλέγονται από την κάρτα *si1* όπου έχουμε την αντιστοιχία γωνιών με αντιστοιχες πιθανότητες. Πρακτικά εδώ ζητάμε από τον κώδικα να παράγει φωτόνια με πολική γωνία από 180 έως περίπου 4 μοίρες με πιθανότητα μηδέν και από 4 έως 0 μοίρες με πιθανότητα 1. Η εισαγωγή *sb1 0 0 1* κάνει biasing στις γωνίες

Mnemonic	Tally Description	Fn units	*Fn units
F1:<p1>	Current integrated over a surface	particles	MeV
F2:<p1>	Flux averaged over a surface	particles/cm ²	MeV/cm ²
F4:<p1>	Flux averaged over a cell	particles/cm ²	MeV/cm ²
F5a:<p1>	Flux at a point or ring detector	particles/cm ²	MeV/cm ²
FIP5:<p1>	Array of point detectors for pinhole flux image	particles/cm ²	MeV/cm ²
FIR5:<p1>	Array of point detectors for planar radiograph flux image	particles/cm ²	MeV/cm ²
FIC5:<p1>	Array of point detectors for cylindrical radiograph flux image	particles/cm ²	MeV/cm ²
F6:<p1>	Energy deposition averaged over a cell	MeV/g	jerks/g
+F6	Collision heating	MeV/g	N/A
F7:<p1>	Fission energy deposition averaged over a cell	MeV/g	jerks/g
F8:<p1>	Energy distribution of pulses created in a detector by radiation	pulses	MeV
+F8:<p1>	Charge deposition	charge	N/A

Σχήμα 30: Τα Scoring Tallies του MCNP6.

εκπομπής και τέλος έχουμε την εισαγωγή $tr\ d3$ που αφορά τον μετασχηματισμό που θα δράσει πάνω στην πηγή μας για να μεταφερθεί στο σωστό μέρος στην γεωμετρία μας.

3.2.9 Ορισμός Περιοχών "Σκοραρίσματος"

Σε αυτήν την ενότητα εισάγουμε τις πληροφορίες που αφορούν τα μεγέθη που θέλουμε να μελετήσουμε και να "σκοράρουμε". Στον πίνακα 30 φαίνονται τα βασικά είδη μεγεθών - scoring tallies που μπορούμε να αντλήσουμε από την προσομοίωση.

Έτσι για παράδειγμα, μπορεί κανείς να επιλέξει να σκοράρει σε κάποιο κελί της γεωμετρίας, ροή σωματιδίων με το F4 tally ή την ενεργειακή ροή σωματιδίων με το *F4 tally. Στην επόμενη καταχώρηση θα πρέπει να δώσουμε το κελί στο οποίο μας ενδιαφέρει η ποσότητα που θέλουμε να μάθουμε. Όταν έχουμε επαναλαμβανόμενες γεωμετρίες και χρησιμοποιούμε universes και θέλουμε να σκοράρουμε την ποσότητα σε όλα τα κελιά ενός universe τότε δίνουμε μέσα σε παρένθεση το στοιχειώδες universe (157) ακολουθούμενο από τον αριθμό σε κάθε διάσταση (157< [0:511 0:0 0:511]) των κελιών και τέλος το κελί που περιέχει όλα τα universes (158). Αυτό είναι κλασική περίπτωση όταν θέλουμε να σκοράρουμε μια ποσότητα σε έναν ανιχνευτή ο οποίος αποτελείται από πάρα πολλά μικρότερα voxels ίδιας σύστασης.

Στην δική μας περίπτωση έχει χρησιμοποιηθεί το *F4 και *F6 tally και ζητείται από τον MCNP να σκοράρει στην επαναλαμβανόμενη γεωμετρία του κελιού 158 που περιέχει 512x512 στοιχειώδη κελιά, την πρωτογενή και την συνολική ενεργειακή ροή.

```

c -----
c ----- START SCORING DEFINITIONS -----
c -----
c Score kerma from primary photons in each voxel

```

```

c of the sensitive volume (CsI) of Detector A
*F4:p (157<157[0:511 0:0 0:511]<158)
FT4 INC $ Detect collisions
c Zero collisions gives the primary, by default a total bin will be scored
FU4 0
FQ4 F U $ Remove empty lines from MCNP output file
SD4 4.480000e-04 $ Scoring voxel volume in cc

```

```

c -----
c -----

```

Τέλος δίνεται στο αρχείο εισόδου οι τιμές των μαζικών συντελεστών απορρόφησης για το υλικό του κελιού 158, δηλαδή του ανιχνευτή μας, ο οποίος είναι σπινθηριστής Ιωδιούχου Κεσίου. Ο λόγος είναι ότι θέλουμε ο MCNP να χρησιμοποιήσει αυτές τις τιμές για κάθε ενέργεια φωτονίου που φθάνει στον ανιχνευτή ώστε να πολλαπλασιάσει την τιμή του scoring tally που για το *F4 είναι MeV/cm^2 ανά starting particle με τον μαζικό συντελεστή απορρόφησης (cm^2/gr) ώστε να προκύψει δόση (MeV/gr ανα starting particle). Αν τώρα μετατρέψουμε τα MeV σε Joule και τα gr σε kg πολλαπλασιάζοντας με $1,602 \times 10^{-10}$ παίρνουμε δόση σε Gy (Gray) ανά starting particle. Επειδή εν τέλει δεν μας ενδιαφέρει η δόση όσον αφορά τον ανιχνευτή αλλά το σήμα του, θα μετατρέψουμε τα αποτελέσματα σε οπτική πυκνότητα διαιρώντας τις τιμές με τις αντίστοιχες τιμές από μια προσομοίωση όπου δεν υπάρχει ασθενής ή ομοίωμα στο ισόκεντρο. Έτσι φεύγει η συνεισφορά ανά starting particle και παίρνουμε ποσότητες οπτικής πυκνότητας.

```

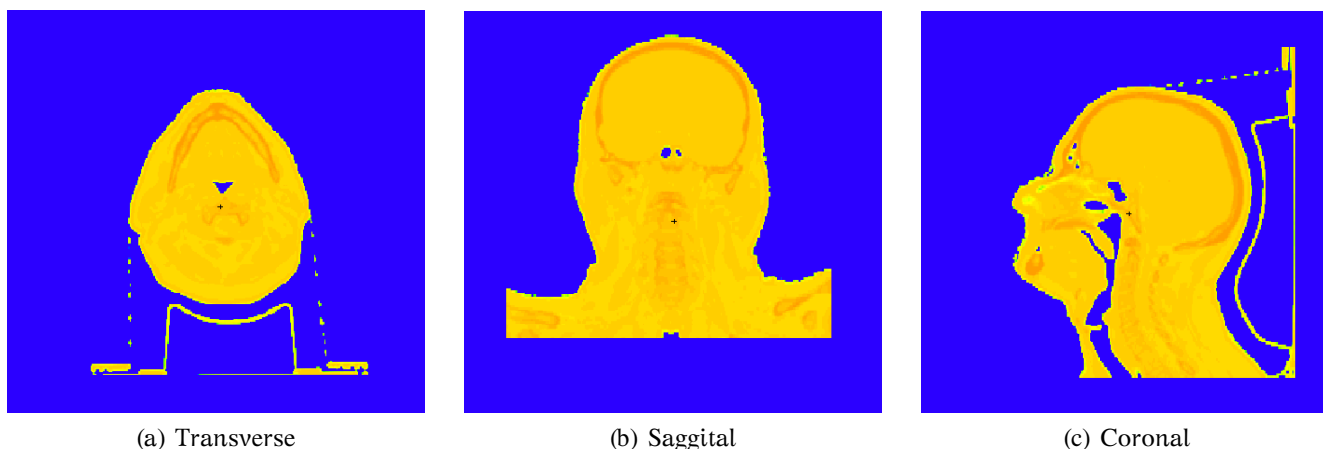
c -----
c ----- Multiply energy fluence with CsI mass -----
c ----- energy absorption coefficients -----
c -----
DE4  1.0000000e-03 1.0319900e-03 1.0650000e-03&
      1.0650100e-03 1.0685400e-03 1.0721000e-03&
      1.0721010e-03 1.1423000e-03 1.2171000e-03&
      1.2171010e-03 1.5000000e-03 2.0000000e-03&
      3.0000000e-03 4.0000000e-03 4.5571000e-03&
      ...
DF4  9.213000e+03 8.633000e+03 8.080000e+03&
      8.320000e+03 8.262000e+03 8.205000e+03&
      8.368000e+03 7.327000e+03 6.398000e+03&
      6.553000e+03 4.120000e+03 2.104000e+03&
      7.809000e+02 3.776000e+02 2.696000e+02&
      ...
c -----

```

3.3 Απεικονιστική Δόση

Στόχος αυτής της εργασίας είναι και η εύρεση της απορροφούμενης δόσης που λαμβάνουν ευαίσθητα όργανα λόγω της απεικονιστικής διαδικασίας σε μια θεραπευτική συνεδρία με το υποσύστημα ακτινοσκοπικά καθοδηγούμενης ακτινοθεραπείας Cyberknife. Θα γίνει προσομοίωση κλινικών περιπτώσεων κεφαλής, θώρακος, προστάτη και κάτω κοιλιακής χώρας.

Έτσι στην περίπτωση της κεφαλής, στο αρχείο εισόδου θα εισαχθούν όλα τα απαραίτητα κελιά που αφορούν την γεωμετρία του, την πυκνότητα και την σύστασή του, πληροφορίες που θα ληφθούν από αντίστοιχες αξονικές τομογραφίες. Έτσι θα δημιουργήσουμε μια προσομοίωση όπου θα έχει τοποθετηθεί στο ισόκεντρο ένα ομοίωμα ανθρώπινης κεφαλής, όπως φαίνεται στην εγκάρσια τομή στο Σχήμα 31a.



Σχήμα 31: (a) Εγκάρσιο, (b) Οβελιαίο και (c) Μετωπιαίο επίπεδο σε κλινική περίπτωση προσομοίωσης εγκεφάλου χρησιμοποιώντας το εργαλείο Visual Editor του MCNP

Στόχος είναι η εύρεση της απεικονιστικής δόσης και γι' αυτό τον λόγο θα δώσουμε εντολή στον κώδικα MCNP να χρησιμοποιηθεί το F6 tally το οποίο δίνει αποτελέσματα σε MeV ανά cm^3 και στην συνέχεια διαιρώντας με την πυκνότητα κάθε κελιού παίρνουμε MeV ανά gr.

```

c -----
c                                     START SCORING DEFINITIONS
F6:p (396<396[0:255 0:255 0:161]<395)
c Patient model (F6 heating tally – kerma at each patient model voxel)
SD6 0.00274658                                $ Lattice voxel volume in cubic cm
c -----

```

Γράφουμε λοιπόν στον αρχείο εισόδου το F6:p ώστε να δηλώσουμε ότι αφορά φωτόνια και το F6 tally που είναι heating tally και δίνει την θέρμανση που προκαλεί κάθε φωτόνιο που περνά από το κελί λόγω ιονισμών και διεγέρσεων. Στην συνέχεια δίνουμε τα κελιά θέλουμε να σκοράρει, δηλαδή κάθε στοιχειώδες κελί 396 που βρίσκεται εντός του κελιού 395 και είναι 256x256x162 σε αριθμό. Άρα θα πάρουμε 10.616.832 τιμές οι οποίες θα αφορούν την γεωμετρία του κεφαλιού.

Για να καταλήξουμε σε δόση κάνουμε τα βήματα που φαίνονται παρακάτω:

$$\frac{MeV}{st.part} \times \frac{1}{V_{cell}} \mapsto \frac{MeV}{cm^3 \times st.part} \times \frac{1}{\rho_{cel}} \mapsto$$

$$\begin{aligned} \mapsto \frac{Mev}{gr \times st.part} \times 1.602 \cdot 10^{-10} \frac{Joule \times gr}{MeV \times kg} &\mapsto \frac{Joule}{kg \times st.part} = \frac{Gy}{st.par} \mapsto \\ &\mapsto \frac{Gy}{st.par} \times C \frac{st.part}{mAs} \mapsto \frac{Gy}{mAs} \end{aligned}$$

1. Διαιρούμε με την πυκνότητα κάθε κελιού
2. Πολλαπλασιάζουμε με $1.602 \cdot 10^{-4}$ για να μετατρέψουμε τα MeV ανά gr σε μJoule ανά kg, δηλαδή σε μGy.
3. Πολλαπλασιάζουμε με την σταθερά βαθμονόμησης που υπολογίσαμε στο Παράρτημα 6 για να μετατρέψουμε τα Gy ανά starting particle σε Gy ανά mAs. ($6,37 \cdot 10^{13} \frac{st.part}{mAs}$)
4. Τέλος γνωρίζοντας πόσα mAs χρησιμοποιούνται σε μια συνεδρία (10mAs) μπορούμε να καταλήξουμε στην απορροφούμενη δόση ανά συνεδρία σε κάποιο ευαίσθητο όργανο, όπως οι οφθαλμοί.

4 Αποτελέσματα

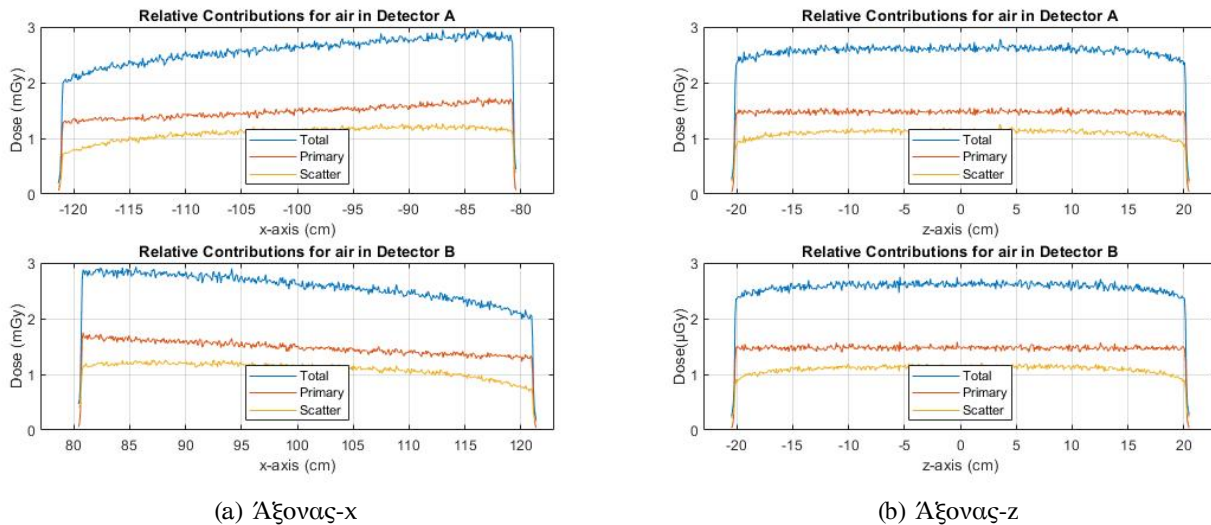
4.1 Προσομοιώσεις

Ένας από τους στόχους αυτής της εργασίας είναι η εκτίμηση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας που συνεισφέρει στην ακτινοσκοπική εικόνα που σχηματίζεται και περιέχει λανθασμένη πληροφορία. Σημαντικό κίνητρο ήταν ότι στο απεικονιστικό μέρος του συστήματος Cyberknife, δεν χρησιμοποιείται αντιδιαχυτικό διάφραγμα (bucky) το οποίο απορροφά τα περισσότερα φωτόνια που φτάνουν στον ανιχνευτή υπό γωνία, δηλαδή όσα έχουν υποστεί σκέδαση.

Μια παρατήρηση που πρέπει να γίνει είναι ότι λόγω της μεγάλης απόστασης που υπάρχει μεταξύ του ασθενούς με τον ανιχνευτή (περίπου 140cm), η συνεισφορά της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας μειώνεται σημαντικά. Επίσης πρέπει να λάβουμε υπόψη μας την σκεδαζόμενη ακτινοβολία που προκύπτει από την αλληλεπίδραση της δέσμης με τον αέρα του δωματίου, το προστατευτικό από ανθρακόνημα που βρίσκεται πάνω από τον ανιχνευτή και τα υλικά του ανιχνευτή (φύλλα αλουμινίου και γραφίτη).

4.1.1 Προσομοίωση χωρίς ομοίωμα

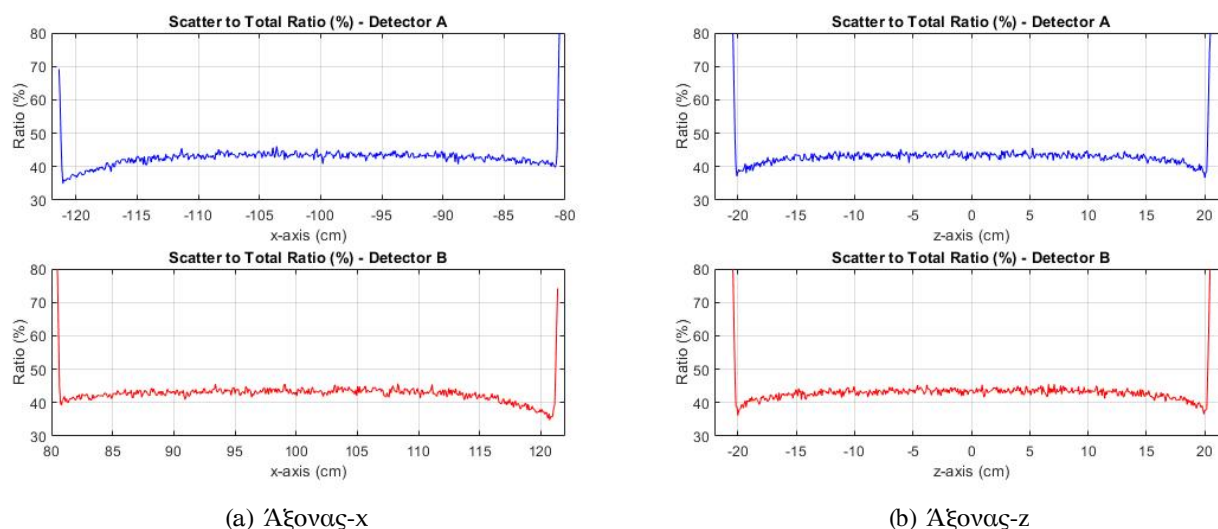
Η προσομοίωση αυτή έγινε κυρίως για λόγους βαθμονόμησης και για την εύρεση των συνεισφορών στην σκεδαζόμενη ακτινοβολία. Το φάσμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν για λυχνία με μέγιστη τιμή ενέργειας των παραγόμενων ακτίνων-X τα 120keV και μέση ενέργεια φωτονίων 54keV . Δεν έχει νόημα να συζητήσουμε για το πόση δόση απορροφά ο ανιχνευτής, οπότε δεν θα ασχοληθούμε ιδιαίτερα με την ακριβή τιμή της δόσης. Θα σχολιάσουμε την κατανομή της δόσης στους ανιχνευτές καθώς επίσης την σχετική συνεισφορά της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας σε αυτούς.



Σχήμα 32: Κατανομές - "Profile" της συνολικής δόσης στους ανιχνευτές κατά μήκος του κεντρικού άξονα (a) x και (b) z για τάση λυχνίας 120kVp και 10 mAs .

- Η συνολική δόση στους ανιχνευτές A και B είναι μεγαλύτερη στα άκρα που βρίσκονται πιο κοντά στις πηγές. Ο λόγος είναι ότι η ακτινοβολία και συνεπώς τα φωτόνια υπακούουν στον νόμο των αντιστρόφων τετραγώνων (Inverse-square law) κατά την διάδοσή τους.

- Στο Σχήμα 32b η απορροφούμενη δόση κατανέμεται συμμετρικά γύρω από το κέντρο των ανιχνευτών και μειώνεται λίγο όσο πλησιάζουμε τα άκρα τους, που οφείλεται στην αντίστοιχη μείωση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας κοντά στα άκρα. Ο λόγος είναι ότι η σκεδαζόμενη συνεισφορά τροφοδοτείται από φωτόνια που σκεδάστηκαν σε μικρές γωνίες δεξιά και αριστερά από το σημείο που εν τέλει απεικονίζεται στον ανιχνευτή. Στα άκρα του ανιχνευτή, δεν υπάρχει πεδίο ακτινοβολίας εκτός του ανιχνευτή για να τροφοδετήσει την σκεδαζόμενη συνεισφορά άρα υπάρχει πιο απότομη μείωσή της.
- Αυτή η παρατήρηση σε συνδυασμό με το Σχήμα 33 επαληθεύουν ότι έχουμε εισάγει σωστά το πεδίο της ακτινοβολίας στην προσομοίωση MC που τρέξαμε στον MCNP. Ο στόχος ήταν οι ανιχνευτές να καλύπτονται ακριβώς από ένα πεδίο $40.96 \times 40.96 \text{ cm}^2$.



Σχήμα 33: Λόγος σκεδαζόμενης προς την συνολική ενεργειακή ροή φωτονίων που φθάνει στους ανιχνευτές για τάση λυχνίας 120kVp.

Στην συνέχεια μελετήθηκε ο λόγος της δόσης από την σκεδαζόμενη προς την δόση της συνολικής ροή που φθάνει στους ανιχνευτές και απεικονίζεται στο Σχήμα 33. Βλέπει κανείς ότι η μέγιστη τιμή του λόγου και στις δύο διαστάσεις x και z, είναι λίγο περισσότερο από 40%. Παρατηρούμε λοιπόν μεγάλη συνεισφορά από φωτόνια που σκεδάστηκαν και γι'αυτό θα προσπαθήσουμε να καθορίσουμε την προέλευσή τους.

Θεωρητικά μπορούμε να υπολογίσουμε χρησιμοποιώντας τον νόμο εκθετικής εξασθένησης, τι ποσοστό της δέσμης φτάνει στον ανιχνευτή χωρίς να αλληλεπιδράσει, δηλαδή ως ωφέλιμη πρωτογενής ακτινοβολία. Αυτό δίνεται από τον τύπο:

$$I(d) = I_0 \cdot B \cdot \exp^{-\frac{\mu}{\rho} \cdot \rho d} \quad (6)$$

όπου

$I(d)$ είναι η ροή που εξέρχεται έχοντας διανύσει απόσταση d στον απορροφητή,

I_0 είναι η αρχική ροή που εισέρχεται στον απορροφητή,

B είναι ο συντελεστής επαύξησης και δίνει το ποσοστό της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας που παραμένει στην δέσμη, εδώ θα τον θεωρήσουμε μηδέν,

μ/ρ είναι ο μαζικός συντελεστής εξασθένησης για τον συγκεκριμένο απορροφητή και την ενέργεια της δέσμης μας (ας θεωρήσουμε 54keV για φάσμα πηγής 120kVp),

ρ είναι η πυκνότητα του απορροφητή,

d είναι η απόσταση που θα διανύσει η δέσμη στον απορροφητή.

Υλικό	Πάχος, $d(\text{cm})$	Πυκνότητα, $\rho(\frac{\text{gr}}{\text{cm}^3})$	$\mu/\rho (\frac{\text{cm}^2}{\text{gr}})$	$I_i/I_{i-1}(\%)$	$I_i/I_0(\%)$	$\frac{I_{i-1}-I_i}{I_0}(\%)$
Αέρας	360	0.001225	0.19980	91.57	91.57	8.43
Ξύλο	4.950	0.38	0.20002	68.64	62.86	28.71
Αλουμίνιο	0.106	2.7	0.33198	90.94	57.16	5.70
Γραφίτης	0.071	2.2	0.18238	97.19	55.55	1.61

Πίνακας 1: Τα υλικά που διασχίζει η δέσμη μέχρι να φτάσει στον ανιχνευτή και το ποσοστό της δέσμης που περνάει χωρίς να αλληλεπιδράσει καθώς και το ποσοστό της αρχικής δέσμης που αλληλεπιδρά σε κάθε υλικό.

Έτσι η πρωτογενής ροή που αναμένουμε να φτάσει στο κέντρο του ανιχνευτή θα είναι:

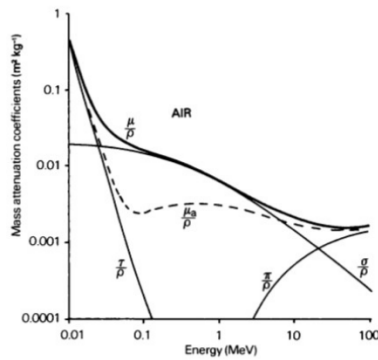
$$I(d) = I_0 \cdot \exp^{-(\frac{\mu}{\rho})_{air} \cdot \rho_{air} \cdot d_1} \cdot \exp^{-(\frac{\mu}{\rho})_{wo} \cdot \rho_{wo} \cdot d_2} \cdot \exp^{-(\frac{\mu}{\rho})_{al} \cdot \rho_{al} \cdot d_3} \cdot \exp^{-(\frac{\mu}{\rho})_{gr} \cdot \rho_{gr} \cdot d_4} \Rightarrow \quad (7)$$

$$\Rightarrow \frac{I_{Detected}}{I_0} = 0.9157 \cdot 0.6864 \cdot 0.9094 \cdot 0.9719 \Rightarrow \frac{I_{Detected}}{I_0} \approx 0.5555 \approx 55.55\%. \quad (8)$$

Αυτό που παρατηρούμε από τον Πίνακα 1 είναι:

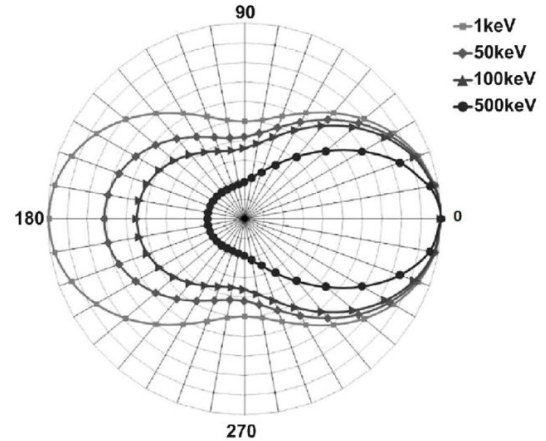
- Το 8% περίπου της δέσμης αλληλεπιδρά στον αέρα. Θα υποστεί κυρίως σκέδαση Compton (βλέπε Σχήμα 34a) και δεν θα φτάσει στον ανιχνευτή για να συνεισφέρει, αφού μικρό ποσοστό θα σκεδαστεί σε γωνίες μικρότερες από 10° (βλέπε Σχήμα 34b)
- Το 29% της δέσμης θα αλληλεπιδράσει στο προστατευτικό του ανιχνευτή. Αναμένουμε να δώσει μια σημαντική συνεισφορά στην σκεδαζόμενη ακτινοβολία.
- Συνολικά το 45% της δέσμης θα εξασθενήσει κατά την διάδοσή της στο δωμάτιο και στα υλικά του ανιχνευτή.

Για να εκτιμήσουμε την συνεισφορά στην εξασθένηση της δέσμης και στην παραγωγή σήματος που οφείλεται σε σκεδαζόμενη ακτινοβολία εκτελέσαμε MC προσομοιώσεις όπου κάθε φορά αφαιρούσαμε την πηγή εξασθένησης (αέρας δωματίου, ξύλο ανιχνευτή, αλουμίνιο και γραφίτης).



Graham & Cloke (2003) p 299

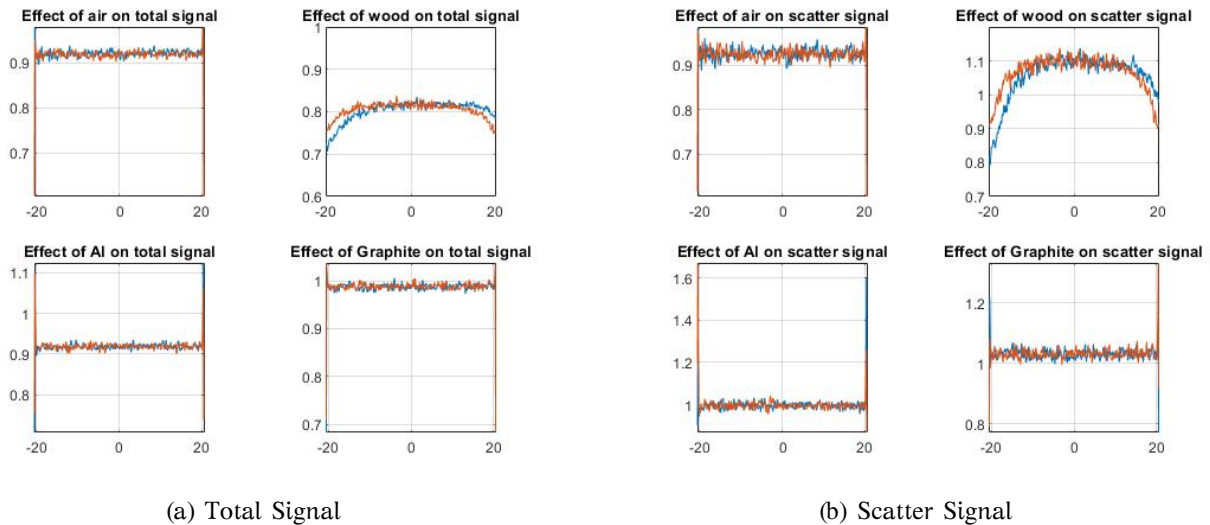
(a) Μαζικός Συντελεστής Εξασθένισης στον Αέρα



(b) Κατανομή Klein-Nishina

Σχήμα 34: (a) Σχετικές συνεισφορές στον μαζικό συντελεστή εξασθένισης στον αέρα. (b) Η κατανομή Klein-Nishina για διάφορες ενέργειες φωτονίων.

Τα αποτελέσματα φαίνονται στον Πίνακα 2 και στο Σχήμα 35. Παρατηρούμε ότι την μεγαλύτερη επίδραση στην εξασθένιση της δέσμης την έχει το ξύλο που προστατεύει τους ανιχνευτές. Επιπλέον επειδή βρίσκεται σε μικρή απόσταση από τον ανιχνευτή CsI, έχει μεγάλη συνεισφορά στα σκεδαζόμενα φωτόνια που ανιχνεύονται και θολώνουν την εικόνα.



(a) Total Signal

(b) Scatter Signal

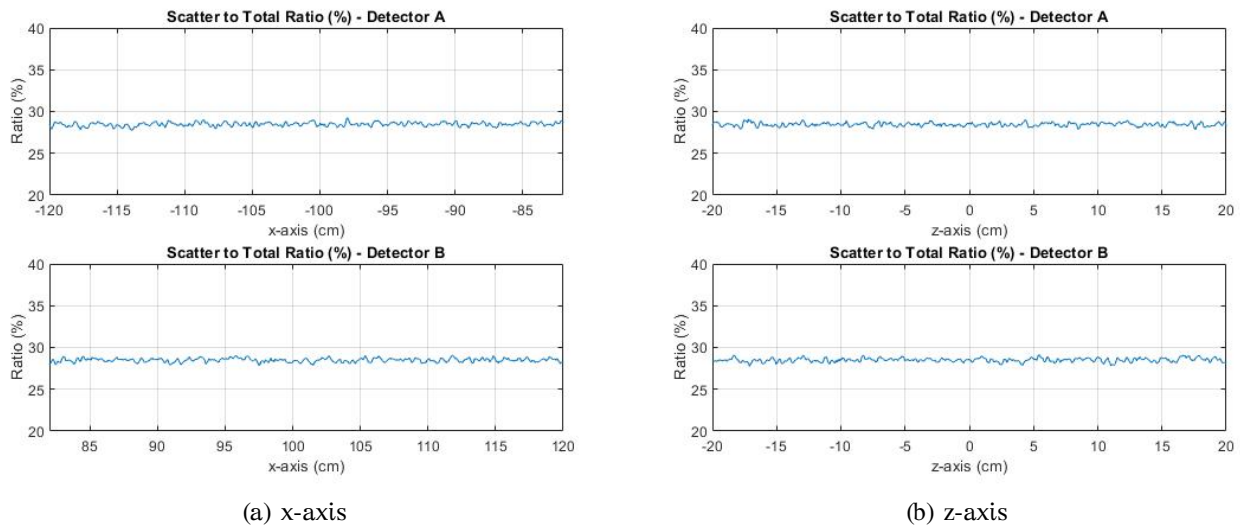
Σχήμα 35: Η επίδραση κάθε υλικού στο (a) Συνολικό Σήμα και (b) Σήμα Σκεδαζόμενης

Τέλος πρέπει να επισημάνουμε ότι ο MCNP6 μας έδωσε μια μέγιστη συνεισφορά από την σκεδαζόμενη ακτινοβολία, περίπου 43%, και βλέπουμε ότι από τον αέρα και τα υλικά του ανιχνευτή μπορεί να δικαιολογηθεί ένα ποσοστό περίπου 15%. Το υπόλοιπο ποσοστό (περίπου 30%) το αποδίδουμε σε χαρακτηριστική ακτινοβολία (fluorescence) που παράγεται εντός του ανιχνευτή και σκοράρεται από τον MCNP6 ως σκεδαζόμενη με βάση την προσομοίωση που έχουμε κάνει. Για να επιβεβαιώσουμε το ποσοστό που αναφέραμε, εκτελέσαμε μια προσομοίωση

Πηγή Εξασθένισης	Επίδραση στο Συνολικό Σήμα	Επίδραση στο Σήμα Σκεδαζόμενων Φωτονίων
Αέρας	-8	-7
Ξύλο	-18	+10
Αλουμίνιο	-7	0
Γραφίτης	-1	+3

Πίνακας 2: Η επί τις εκατό επίδραση κάθε υλικού στο σήμα (συνολικό και σκεδαζόμενο).

όπου αφαιρέσαμε τα υλικά (αέρας, ξύλο, αλουμίνιο και γραφίτης) και υπολογίσαμε το ποσοστό της σκεδαζόμενης. Τα αποτελέσματα φαίνονται στο Σχήμα 36.



Σχήμα 36: Το ποσοστό της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας προς την συνολική σε προσομοίωση MC όπου έχουν αφαιρεθεί όλα τα υλικά που εξασθενούν την δέσμη. Βλέπουμε ότι ο ίδιος ο ανιχνευτής παράγει συνεισφορά που σκοράρεται ως σκεδαζόμενη.

4.2 Προσομοιώσεις με ομοιώματα νερού

Για την εκτίμηση της συνεισφοράς της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας που προέρχεται από την γεωμετρία ενδιαφέροντος (υπό απεικόνιση γεωμετρία), προσομοιώθηκαν διάφορα ομοιώματα νερού. Τα ομοιώματα ήταν σφαιρικού σχήματος, με ακτίνες από 4cm έως και 10cm, ώστε να εκτιμηθεί και η επίδραση του πάχους της γεωμετρίας απεικόνισης στην συνεισφορά της σκεδαζόμενης.

Σε αυτές τις προσομοιώσεις χρησιμοποιήθηκε 120kVp τάση λυχνίας με μέση ενέργεια 54keV. Για να υπολογίσουμε αναλυτικά την εξασθένιση της δέσμης μας κατά μήκος του κεντρικού άξονα διάδοσής της στα ομοιώματα νερού θα χρησιμοποιήσουμε τον νόμο εκθετικής εξασθένισης:

$$I(d) = I_0 \cdot B \cdot \exp^{-\frac{\mu}{\rho} \cdot \rho d} \quad (9)$$

Για μέση ενέργεια δέσμης 54keV, ο μαζικός συντελεστής εξασθένισης στο νερό είναι :

$$\frac{\mu}{\rho} = 0.2185 \frac{cm^2}{gr}$$

Άρα λοιπόν το ποσοστό που εξέρχεται από το ομοίωμα νερού χωρίς να αλληλεπιδράσει, θα είναι :

$$\frac{I_d}{I_0} \cdot 100\% = \exp^{-\frac{\mu}{\rho} \cdot \rho d} \cdot 100\% \quad (10)$$

Διάμετρος (cm)	$\frac{I_d}{I_0}(100\%)$	$1 - \frac{I_d}{I_0}(100\%)$
8	17.4	82.6
12	7.6	92.4
16	3.0	97.0
20	1.3	98.7
24	0.5	99.5

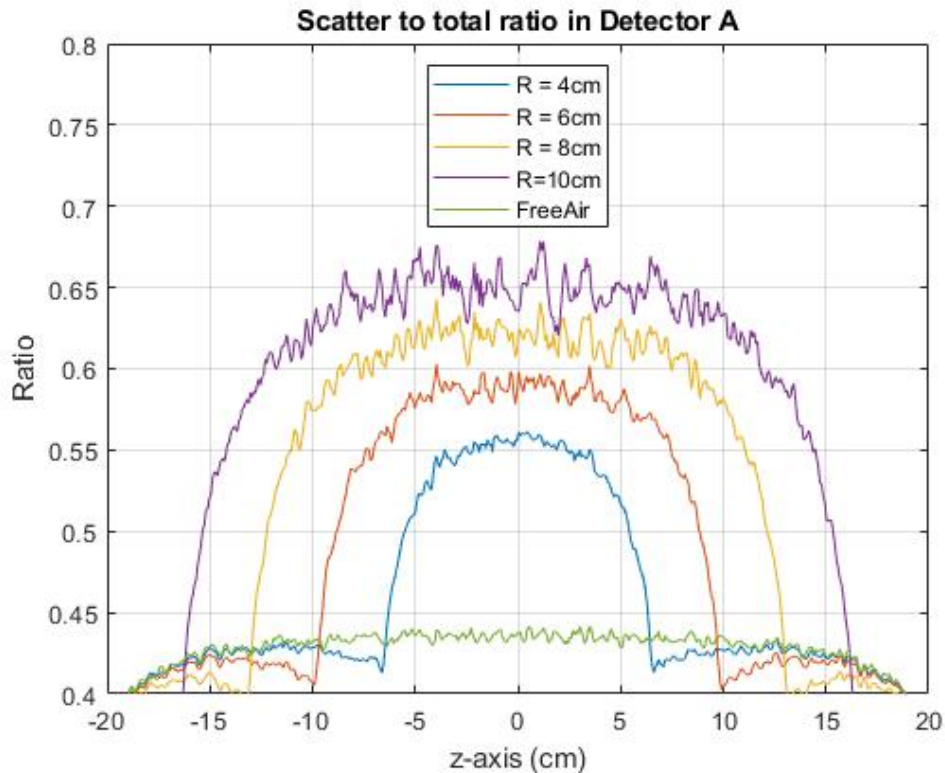
Πίνακας 3: Το ποσοστό της δέσμης που εξέρχεται από το ομοίωμα χωρίς να αλληλεπιδράσει και το αντίστοιχο ποσοστό που αλληλεπιδρά κατά την διαδρομή του στο ομοίωμα.

Βλέπουμε λοιπόν ότι μεγάλο ποσοστό της δέσμης αλληλεπιδρά εντός του ομοιώματος. Εμάς μας ενδιαφέρει τι ποσοστό από αυτό που αλληλεπιδρά, θα σκεδαστεί και μάλιστα σε μικρές γωνίες ώστε να φτάσει στον ανιχνευτή.

1. Για φωτόνια μέσης ενέργειας 54keV στο νερό, αναμένουμε περίπου το 15% να αλληλεπιδράσουν με φωτοηλεκτρικό φαινόμενο και να αφαιρεθούν από την δέσμης και το 85% να αλληλεπιδράσουν με φαινόμενο Compton.
2. Τελικά όμως στον ανιχνευτή θα φτάσουν μόνο τα φωτόνια που σκεδάστηκαν σε μικρές γωνίες (μικρότερες από 10°).
3. Έτσι παρ'όλο που μεγάλο ποσοστό αλληλεπιδρά, δεν περιμένουμε ότι θα φτάσει στον ανιχνευτή μεγάλο ποσοστό σκεδαζόμενων φωτονίων.

4.2.1 Αποτελέσματα

Για να βρούμε πόση είναι η σκεδαζόμενη ακτινοβολία που φτάνει στον ανιχνευτή και οφείλεται σε σκεδάσεις που συνέβησαν εντός του ομοιώματος, κάναμε MC προσομοιώσεις, τοποθετώντας στο ισόκεντρο σφαιρικά ομοιώματα νερού με ακτίνες 4cm, 6cm, 8cm και 10cm. Στο Σχήμα 37 απεικονίζεται η συνολική σκεδαζόμενη δόση στους ανιχνευτές.



Σχήμα 37: Η απορροφούμενη δόση στον ανιχνευτή A που οφείλεται σε φωτόνια που έχουν υποστεί σκέδαση, σε κάποιο σημείο της τροχιάς τους από την πηγή έως και τον ανιχνευτή.

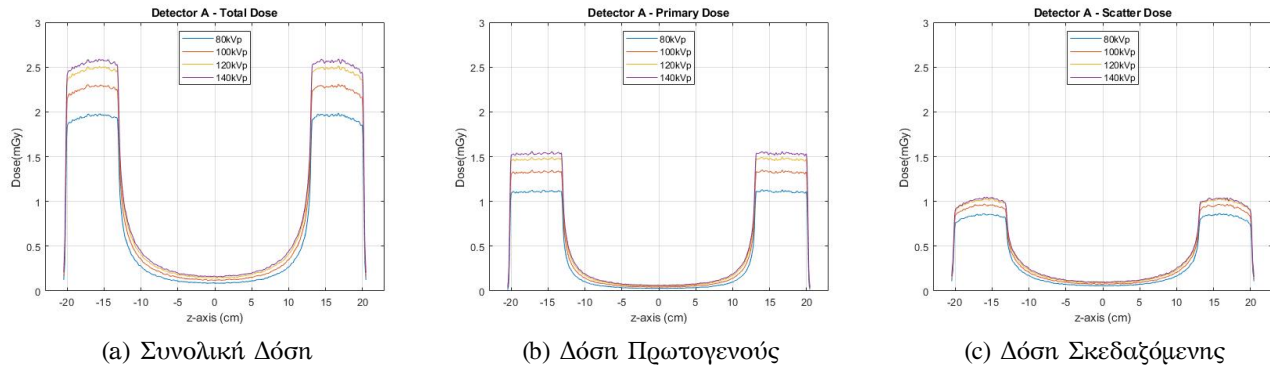
Κατά προσέγγιση, θα θεωρήσουμε ότι το ποσοστό της απορροφούμενης δόσης που οφείλεται σε σκεδάσεις στο ομοίωμα είναι η διαφορά της δόσης που οφείλεται σε σκεδάσεις στην προσομοίωση της βαθμονόμησης από την συνολική δόση που οφείλεται σε σκεδάσεις από την προσομοίωση του ομοιώματος.

Διάμετρος (cm)	Δόση από Σκεδαζόμενα Φωτόνια (%)
8	12
12	16
16	20
20	23

Πίνακας 4: Το ποσοστό της απορροφούμενης δόσης που οφείλεται σε φωτόνια που σκεδάστηκαν εντός του ομοιώματος και έφτασαν στον ανιχνευτή A.

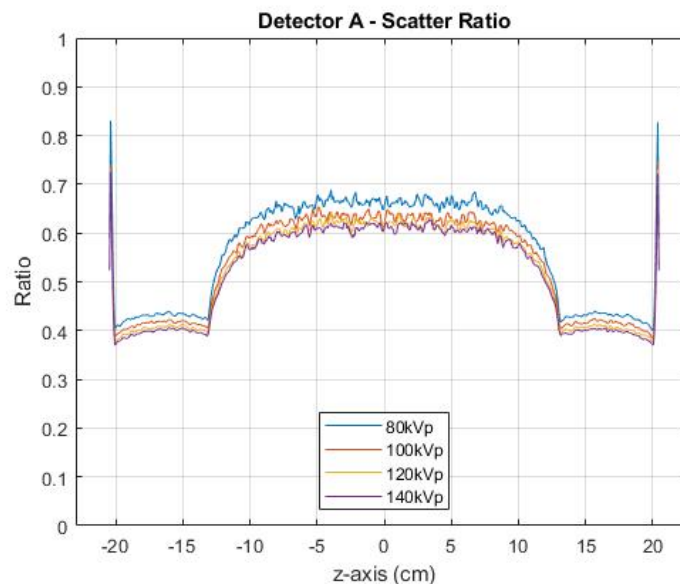
4.3 Προσομοιώσεις με διαφορετικά kVp

Εκτελέσαμε προσομοιώσεις με 80-100-120-140 kVp και ομοίωμα ακτίνας 8cm για να δούμε πως επιδρά η αλλαγή της ενέργειας της δέσμης στην δόση και κατ'επέκταση στο σήμα του ανιχνευτή.



Σχήμα 38: Οι δόσεις για διάφορες τιμές τάσεις λυχνίας.

- Η συνολική δόση στον ανιχνευτή αυξάνεται όσο αυξάνεται η τάση της λυχνίας.
- Αυξάνεται η απόλυτη τιμή της πρωτογενούς αλλά και της σκεδαζόμενης.
- Ο λόγος όμως της σκεδαζόμενης προς την συνολική δόση μειώνεται όσο αυξάνεται η τάση της λυχνίας, διότι σκληραίνει η δέσμη και περισσότερα φωτόνια διαπερνούν το ομοίωμα χωρίς να αλληλεπιδράσουν. Δηλαδή η πρωτογενής δόση στον ανιχνευτή αυξάνεται περισσότερο σε σχέση με την αύξηση της σκεδαζόμενης.



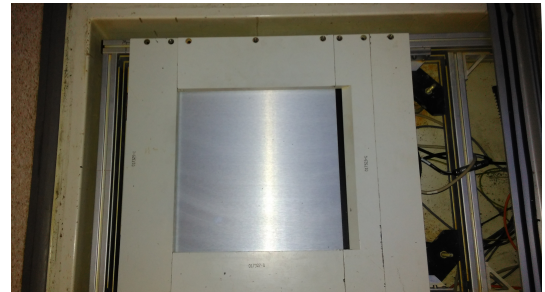
Σχήμα 39: Ο λόγος της απορροφούμενης σκεδαζόμενης προς την συνολική δόση στον ανιχνευτή Α.

4.4 Πειραματικές Μετρήσεις στον αέρα

Στην συνέχεια εκτελέσαμε μετρήσεις του σήματος με, αλλά και χωρίς την προστατευτική επιφάνεια ξύλου του ανιχνευτή σε τέταρτης γενιάς σύστημα Cyberknife όπου οι ανιχνευτές είναι τοποθετημένοι στο πάτωμα.

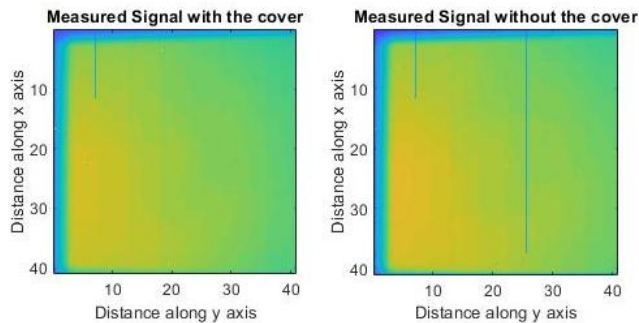


(a) Detector with Cover

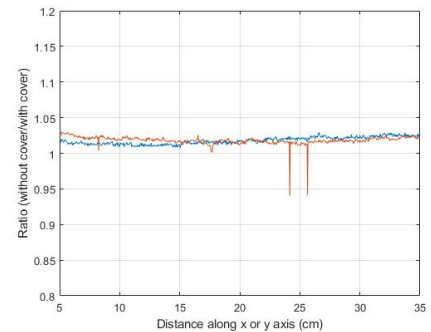


(b) Detector without Cover

Σχήμα 40: Ο ανιχνευτής του απεικονιστικού συστήματος CyberKnife.



(a) Measured signal

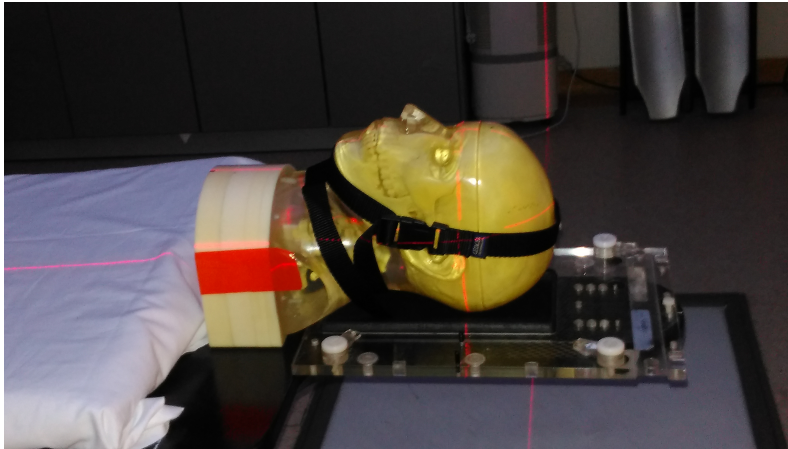


(b) Signal profile ratios

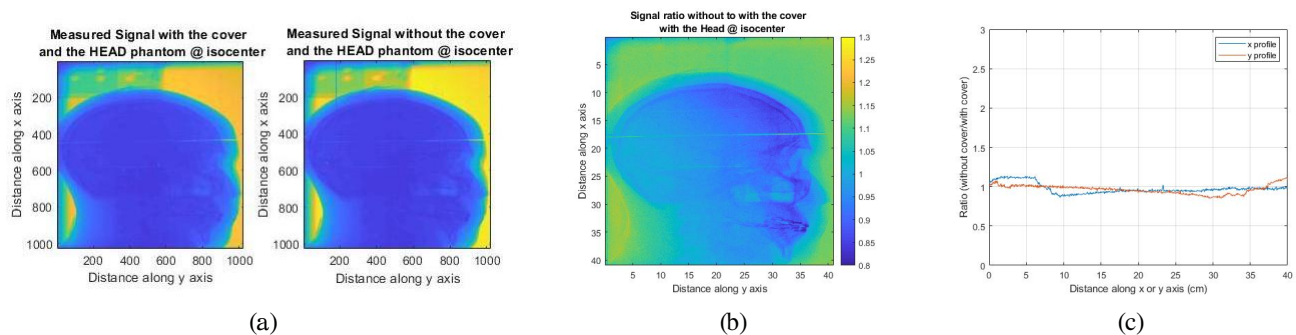
Σχήμα 41: (a) Μετρούμενο σήμα με και χωρίς το προστατευτικό του ανιχνευτή (b) Ο λόγος του σήματος με και χωρίς προστατευτικό κατά μήκος των κεντρικών αξόνων x και z.

- Παρατηρείται ότι το σήμα στις δύο περιπτώσεις είναι σχεδόν ταυτόσημο, δηλαδή η ύπαρξη του προστατευτικού δεν εξασθενεί σχεδόν καθόλου την ακτινοβολία.
- Αναμέναμε λόγω του προστατευτικού να υπάρχει κάποια εξασθένιση στο σήμα, αλλά από το Σχήμα 41b φαίνεται ότι η παρουσία του προστατευτικού μειώνει μόλις 2 – 3% το σήμα.
- Αυτό μας οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το υλικό που καλύπτει τον ανιχνευτή δεν είναι απλό ξύλο, αλλά κάποιου είδους υλικό που αλληλεπιδρά ελάχιστα με την ακτινοβολία-X τέτοιων ενεργειών.

4.5 Πειραματικές Μετρήσεις με ομοίωμα



Σχήμα 42: Ομοίωμα ανθρώπινου κεφαλιού τοποθετημένο στο ισόκεντρο του συστήματος Cy-beKnife.



Σχήμα 43: (a) Μετρούμενο σήμα με και χωρίς το προστατευτικό του ανιχνευτή. (b) Ο λόγος σήματος χωρίς/με προστατευτικό. (c) Ο λόγος του σήματος χωρίς/με κατά μήκος των κεντρικών αξόνων x και y.

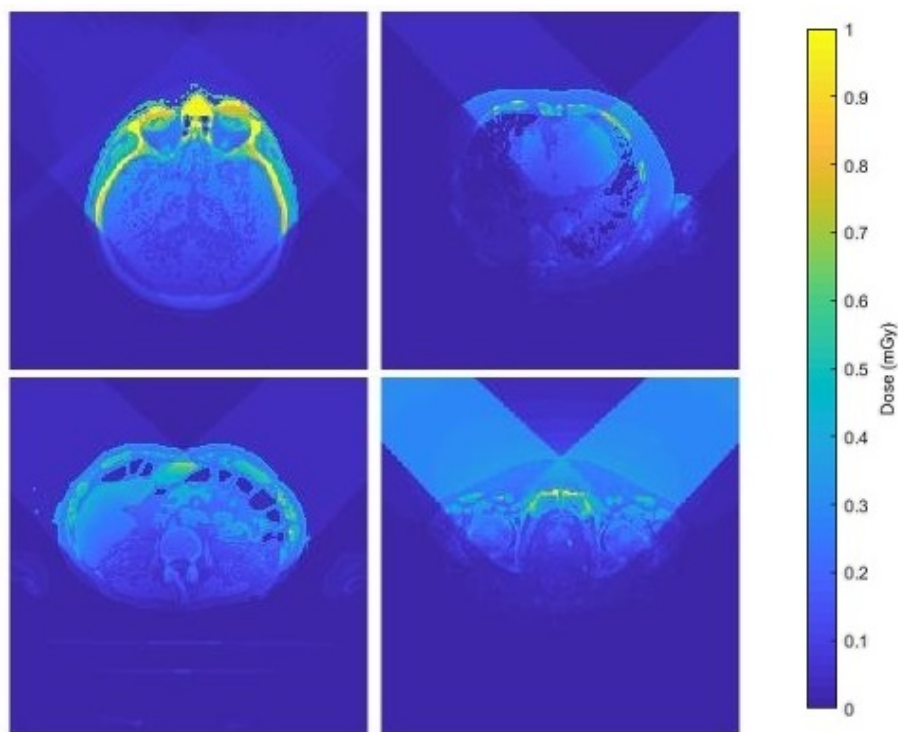
- Παρατηρούμε ότι ο λόγος του σήματος με και χωρίς το προστατευτικό κάλυμμα του ανιχνευτή, είναι περίπου ισός με την μονάδα, δηλαδή υπάρχει μικρή επίδραση στην εικόνα λόγω του προστατευτικού.
- Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι στο Σχήμα 43b όπου απεικονίζεται ο λόγος σήματος με και χωρίς προστατευτικό ότι έχουμε δημιουργία εικόνας του κεφαλιού. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει μικρή διαφοροποίηση στο σήμα.
- Το παραπάνω επιβεβαιώνεται και στο Σχήμα 43c όπου βλέπουμε ότι το σήμα που προκύπτει με την χρήση του προστατευτικού, είναι μεγαλύτερο από το αντίστοιχο χωρίς προστατευτικό στην περιοχή όπου απεικονίζεται το κεφάλι.

4.6 Απεικονιστική Δόση

Στο τελευταίο μέρος αυτής της εργασίας έγιναν προσομοιώσεις από γεωμετρικές ανθρώπινης ανατομίας και συγκεκριμένα προσομοίωση κεφαλιού, θώρακος, άνω κοιλίας και προστάτη. Στόχος ήταν η απεικόνιση της κατανομής της δόσης που λαμβάνουν αυτές οι ανατομικές περιοχές λόγω του απεικονιστικού μέρους στο Cyberknife και η εκτίμηση της απορροφούμενης δόσης σε ακτινοευαίσθητες δομές όπως οφθαλμοί στο κεφάλι, η καρδιά στο θώρακα κ.ά. Οι προσομοιώσεις έγιναν με τάση λυχνίας 120kVp και 10 mAs, που είναι τα επικρατέστερα χαρακτηριστικά απεικόνισης που χρησιμοποιούνται στο Cyberknife.

Όργανο	Απορροφούμενη Δόση (cGy)
Φακοί Οφθαλμών	10.1
Καρδιά	4.1
Γονάδες	0.4
Νωτιαίος Μυελός ¹	0.8
Νωτιαίος Μυελός ²	1.2

Πίνακας 5: Η απορροφούμενη δόση που οφείλεται στην απεικόνιση σε διάφορες ανατομικές δομές σε μια συνεδρία στο σύστημα Cyberknife.



Σχήμα 44: Η απεικόνιση σε μια τομή της απορροφούμενης δόσης σε ανατομία κεφαλής, θώρακος, άνω κοιλίας και προστάτη.

¹Σε συνεδρία άνω κοιλίας

²Σε συνεδρία θώρακος

5 Συμπεράσματα

Οι προσομοιώσεις Monte Carlo αλλά και οι πειραματικές μετρήσεις που έγιναν, οδήγησαν στα παρακάτω συμπεράσματα:

- Ο ανιχνευτής καλύπτεται από ένα προστατευτικό φύλλο, πάχους 3.5cm που αρχικά θεωρούσαμε ότι είναι ξύλο χαμηλής πυκνότητας, $0.38\text{gr}/\text{cm}^3$. Οι προσομοιώσεις MC έδειξαν ότι ένα τέτοιο υλικό θα εξασθενούσε την ακτινοβολία και κατ'επάκταση το σήμα κατά περίπου 20% (ταυτόχρονα θα αύξανε κατά 10% την συνεισφορά της σκεδαζόμενης στο σήμα), με συνέπεια την αύξηση της έκθεσης του ασθενούς για την δημιουργία χρήσιμης εικόνας.
- Οι πραγματικές μετρήσεις στο σύστημα έδειξαν ότι το προστατευτικό εξασθενεί λιγότερο από 5% την ακτινοβολία. Συνεπώς οι κατασκευαστές έλαβαν υπόψη τους την αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με το κάλυμμα του ανιχνευτή και χρησιμοποίησαν υλικό που αλληλεπιδρά ελάχιστα.
- Στην συνέχεια βρέθηκε ότι η συνεισφορά της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας στο σήμα που οφείλεται σε σκεδάσεις εντός του ομοιώματος, αυξάνεται όταν αυξάνεται το πάχος του ομοιώματος, σχεδόν με γραμμικό τρόπο.
- Βρήκαμε ότι η συνεισφορά αυτή είναι 12% για μικρό ομοίωμα διαμέτρου 8cm και φτάνει το 23% για ομοίωμα διαμέτρου 20cm.
- Καταλήξαμε λοιπόν στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη απόσταση μεταξύ ασθενή και ανιχνευτή, εξισοροπεί την μη χρησιμοποίηση αντιδιαχυτικού διαφράγματος, κρατώντας την σκεδαζόμενη ακτινοβολία σε χαμηλά επίπεδα.
- Με τάση λυχνίας 120kVp, 100 mAs και 100 λήψεις ανά συνεδρία η απορροφούμενη δόση στους φακούς των οφθαλμών βρέθηκε 10.1 cGy, στην καρδιά 4.1 cGy, στις γονάδες 0.4 cGy και στον νωτιαίο μυελό 0.8 και 1.2 cGy από απεικόνιση άνω κοιλίας και προστάτη αντίστοιχα.

6 Περιορισμοί και Περαιτέρω Έρευνα

- Στην παρούσα εργασία προσομοιώσαμε την γεωμετρία του απεικονιστικού μέρους του συστήματος CyberKnife και χρησιμοποιήσαμε ως προστατευτικό του ανιχνευτή, ξύλο πάχους 3.5cm. Τα πειραματικά αποτελέσματα έδειξαν ότι το υλικό είναι διαφορετικό και μετά από επικοινωνία με τους τεχνικούς της Accuray μας ενημέρωσαν ότι το υλικό είναι τύπου ανθρακόνημα (carbon fiber).
- Σε μεταγενέστερη εργασία μπορεί να αντικατασταθεί το κάλυμμα ξύλου με την ρεαλιστική περίπτωση ώστε να εκτιμηθεί καλύτερη η επίδραση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας στην εικόνα.
- Η εστία της λυχνίας παραγωγής των ακτίνων-X στην πραγματικότητα έχει μια διάσταση, ενώ στις προσομοιώσεις χρησιμοποιήθηκε σημειακή πηγή.
- Ο τρόπος εκτίμησης της σκέδασης μέσω των προσομοιώσεων, μας έδωσε μια μεγάλη συνεισφορά που οφείλεται στην παραγωγή από τον ανιχνευτή (CsI) χαρακτηριστικής ακτινοβολίας (fluorescence) την οποία ο MCNP αναγνώριζε ως σκεδαζόμενη. Για να βρούμε την σκέδαση που οφείλεται στο ομοίωμα απλώς αφαιρούσαμε αυτήν την συνεισφορά, την οποία θεωρήσαμε σταθερή και ίση με 30%.
- Τέλος δεν συμπεριλάβαμε στη μελέτη μας, την απόκριση της άμορφης σιλικόνης, η οποία μετατρέπει τα οπτικό φωτόνια του σπινθηριστή σε ηλεκτρικό σήμα με ένα συντελεστή, ο οποίος εν γένει είναι γραμμικός συναρτήσει της έκθεσης του ανιχνευτή.
- Έχοντας μοντελοποιήσει το σύστημα απεικόνισης του Cyberknife μπορεί πλέον κανείς να εκτελέσει προσομοιώσεις για την εύρεση της δόσης σε οποιαδήποτε κλινική περίπτωση.
- Επίσης μπορεί να γίνει χρήση πηγών διπλής ενέργειας (dual energy) για να εκτιμηθεί αν βελτιώνεται η αντίθεση της εικόνας του συστήματος.

Παράρτημα

Αρχές Ακτινοπροστασίας

Σκοπός της Ακτινοπροστασίας είναι η προστασία ανθρώπων, αγαθών και περιβάλλοντος από τις επιβλαβείς επιδράσεις των ιοντίζουσών ακτινοβολιών που προέρχονται από τις ειρηνικές ή μη χρήσεις τους. Το πεδίο εφαρμογής τους είναι όλες οι πρακτικές που συνεπάγονται κινδύνους από ιοντίζουσες ακτινοβολίες που εκπέμπονται από φυσικές ή τεχνητές πηγές. Έχουν θεσπιστεί τρεις βασικές αρχές ακτινοπροστασίας από τον παγκόσμιο οργανισμό ατομικής ενέργειας ΙΑΕΑ (International Atomic Energy Agency).

Αρχή Αιτιολόγησης

Τα διάφορα είδη πρακτικών με ιοντίζουσες ακτινοβολίες πρέπει να είναι αιτιολογημένα βάσει των κοινωνικοοικονομικών ή άλλων πλεονεκτημάτων που παρέχουν σε σχέση με την βλάβη στην υγεία την οποία μπορεί να προκαλέσουν. Οι μη αιτιολογημένες εκθέσεις απαγορεύονται.

Αρχή της Βελτιστοποίησης - As Low As Reasonable Achievable (ALARA)

Κάθε έκθεση πρέπει να προγραμματίζεται ώστε το μέγεθος των συνεπαγομένων δόσεων, ο αριθμός των εκτιθεμένων ατόμων και πιθανότητα ατυχήματος να διατηρηθούν τόσο χαμηλά όσο είναι λογικά εφικτό λαμβάνοντας υπ' όψη κάθε σχετικό κοινωνικό και οικονομικό παράγοντα.

Αρχή των Ορίων Δόσεων

Δεν επιτρέπεται υπέρβαση των ορίων δόσεων που καθορίζονται στους Κανονισμούς Ακτινοπροστασίας, παρά μόνο σε ειδικές περιπτώσεις (π.χ. καταστάσεις έκτακτης ανάγκης) και αφού ληφθεί υπόψη η Αρχή της Αιτιολόγησης. Η αρχή αυτή δεν ισχύει για τις ιατρικές εκθέσεις.

Συγκεκριμένα τα όρια ακτινοβολίας έχουν θεσπιστεί ως εξής:

* Όριο Δόσης Επαγγελματικά Εκτιθέμενου : 20 mSv / year

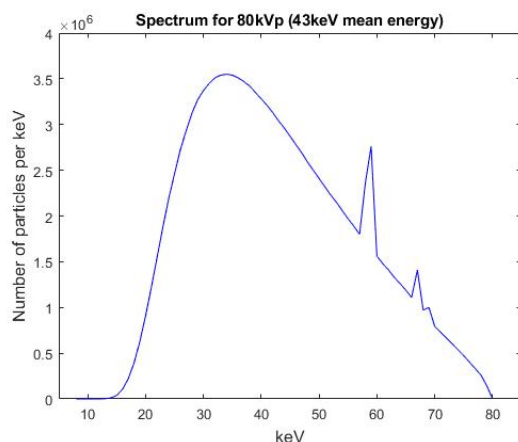
* Όριο Δόσης Κοινού Πληθυσμού : 1 mSv / year

Τα όρια αυτά αφορούν ενεργό δόση, που είναι ένα δοσιμετρικό μέγεθος που σχετίζεται με τον ενεχόμενο συνολικό κίνδυνο για την υγεία ενός ανθρώπου που θα εκτεθεί σε ιοντίζουσα ακτινοβολία. Έρευνες που έχουν γίνει στην Ραδιοβιολογία υποδεικνύουν τον ενδεικτικό κανόνα του 5% ανά Sv, δηλαδή αν κάποιος εκτεθεί σε 1 Sv ενεργό δόση τότε προστίθεται ένα 5% ποσοστό στην πιθανότητα να εκδηλώσει θανατηφόρο ακτινοπροκλητό καρκίνο.

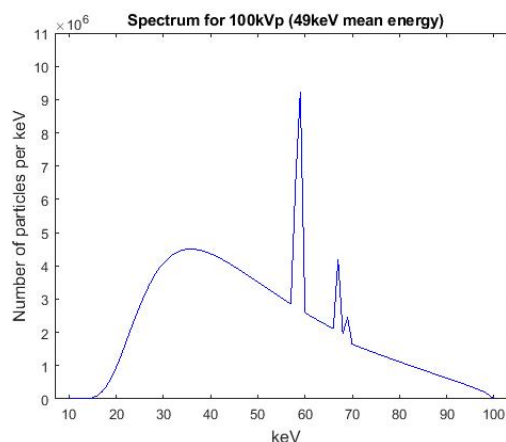
Έτσι στην περίπτωση που ένας επαγγελματικά εκτιθέμενος στις ιοντίζουσες ακτινοβολίες δεχθεί το ετήσιο όριο δόσης 20mSv τότε η πιθανότητα για ακτινοπροκλητό θανατηφόρο καρκίνο αυξάνεται κατά 0,1% . Όλοι οι άνθρωποι εκτιμάται ότι έχουμε πιθανότητα εκδήλωσης θανατηφόρου καρκίνου, περίπου 25% , άρα συνολικά ένας επαγγελματικά εκτιθέμενος θα έχει τελικά 25,1% .

Φάσματα Λυχνίας

Τα φάσματα που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν την εργασία είναι για υψηλές τάσεις λυχνίας 80 , 100, 120 και 140 kVp. Παρακάτω φαίνονται τα ιστογράμματα για κάθε τάση:

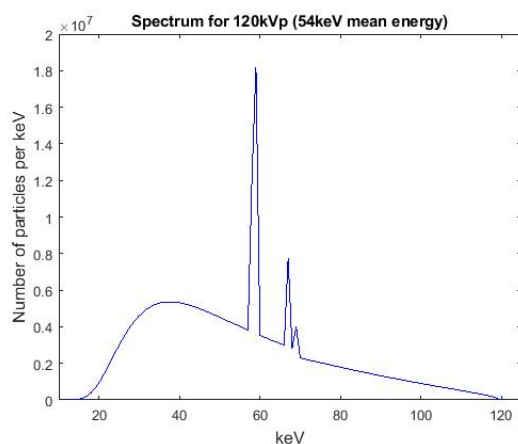


(a) 80kVp

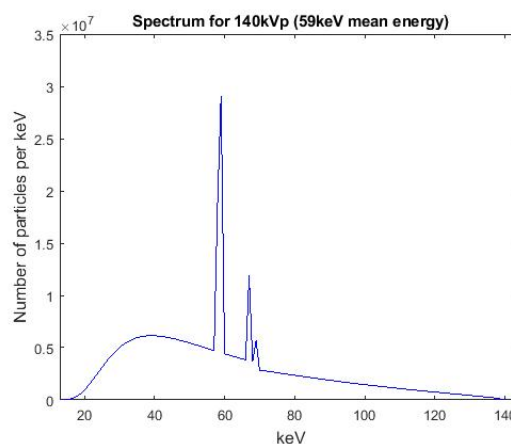


(b) 100kVp

Σχήμα 45: Φάσμα Λυχνίας για δυναμικό επιτάχυνσης (a) 80 kVp και (b) 100 kVp με χρήση φίλτρου αλουμινίου πάχους 2.5 mm. Η μέση ενέργεια του φάσματος είναι 43 και 49 keV αντίστοιχα, ενώ ο κατακόρυφος άξονας δίνει τον αριθμό σωματιδίων που παράγονται από την λυχνία για κάθε τιμή keV ανά mAs στην μονάδα επιφάνειας (cm^2).



(a) 120kVp



(b) 140kVp

Σχήμα 46: Φάσμα Λυχνίας για δυναμικό επιτάχυνσης (a) 120 kVp και (b) 140 kVp .

Βαθμονόμηση

Για να υπολογίσουμε την απορροφούμενη δόση σε κάποιο ακτινοευαίσθητο όργανο στην διάρκεια μιας συνεδρίας Cyberknife, πρέπει να αντιστοιχίσουμε τις τιμές που μας δίνει ο MCNP που είναι δόση ανά starting particle σε δόση ανά mAs. Για αυτόν τον σκοπό ακολουθούμε τα εξής βήματα.

1. Μετράμε το Kerma στον αέρα (air kerma) σε έναν βαθμονομημένο ανιχνευτή ο οποίος τοποθετείται στο ισόκεντρο και ακτινοβολείται από τις ακτινοσκοπικές λυχνίες με τάση 120 kVp. Το αποτέλεσμα της μέτρησης θα είναι δόση σε μGy .
2. Διαιρούμε την μέτρηση με τα mAs της ακτινοβολήσης και παίρνουμε την τιμή

$$41,2 \mu\text{Gy}/\text{mAs}$$

3. Εκτελούμε μια προσομοίωση Monte Carlo τοποθετώντας ένα voxel αέρα στο ισόκεντρο και σκοράρουμε χρησιμοποιώντας το heating tally F6 την δόση σε αυτό το voxel ανά starting particle. Η τιμή της είναι:

$$4.0371 \cdot 10^{-9} \frac{\text{MeV}}{\text{gr} \times \text{st.part}}$$

4. Μετατρέπουμε την παραπάνω τιμή σε μGy πολλαπλασιάζοντας με :

$$1.6021773 \cdot 10^{-4}$$

5. Βρήκαμε δηλαδή ότι η απορροφούμενη δόση σε μGy στον αέρα στο ισόκεντρο με δύο λυχνίες 120 kVp ανά starting particle θα είναι

$$6.4681 \cdot 10^{-13} \frac{\mu\text{Gy}}{\text{st.part}}$$

6. Έτσι ο παράγοντας βαθμονόμησης θα είναι το πηλίκο των παραπάνω τιμών :

$$6,3696729577 \cdot 10^{13} \frac{\text{st.part}}{\text{mAs}} \approx$$

$$\approx 6,37 \cdot 10^{13} \frac{\text{st.part}}{\text{mAs}}$$

Αρχείο Εισόδου

MCNP input file

```

c -----
c      THIS IS AN INPUT FILE FOR THE MCNP CODE DESCRIBING
c      THE TLS SYSTEM OF THE CYBERKNIFE SIMULATING A FREE AIR SIMULATION
c      USED FOR CALIBRATION AND SIMULATION PARAMETER VALIDATION
c -----
c -----          INPUT FILE CREATION DETAILS          -----
c Input file created by      : vpantelis
c Input file creation date   : 09-Apr-2019
c -----
c -----
c -----
c -----          START CELL DEFINITIONS          -----
c -----
c DEFINITION OF TREATMENT ROOM, FLAT PANELS AND X-RAY SOURCE COLLIMATORS
c the water phantom
100  20      -1      -1                      imp:p = 1
c the collimator of x-ray source A
153  25 -11.35 ((-3 5 -6):(-3 4 6 -7 10):(-3 7 -8)):(10 -9)&
trcl = 3 imp:p = 1
c the collimator of x-ray source B
154  25 -11.35 ((-3 5 -6):(-3 4 6 -7 10):(-3 7 -8)):(10 -9)&
trcl = 4 imp:p = 1
c -----
c the single element of the lattice describing the CsI scintillator
155  26  -3.85  -12      u = 76                      imp:p = 1
156  0          12      u = 76                      imp:p = 0
c The lattice describing the CsI scintillator
157  0          -12      u = 77  lat = 1
fill = 0:511 0:0 0:511 76 262143r                      imp:p = 1
c Detector A – The CsI scintillator:
158  0          -13      fill = 77 trcl = 1  imp:p = 1
c The graphite cover of the CsI scintillator
159  27 -2.20  -14      trcl = 1                      imp:p = 1
c The Aluminum cover of the CsI scintillator
160  28 -2.70  -15      trcl = 1                      imp:p = 1
c The Wooden cover of the flat panel
161  29 -0.38  -16      trcl = 1                      imp:p = 1
c Detector B – The CsI scintillator :
162  0          -13      fill = 77 trcl = 2  imp:p = 1
c The graphite cover of the CsI scintillator
163  27 -2.20  -14      trcl = 2                      imp:p = 1
c The Aluminum cover of the CsI scintillator
164  28 -2.70  -15      trcl = 2                      imp:p = 1
c The Wooden cover of the flat panel

```

```

165  29 -0.38   -16      trcl = 2                imp:p = 1
c -----
c The voxel for measuring air kerma @ isocenter per starting particle
c 166  24 -0.0012  -17                imp:p = 1
c Treatment room :
167  24 -0.0012  -11
#100 #153 #154
#158 #159 #160 #161
#162 #163 #164 #165                imp:p = 1
c Outside void
168  0              11                imp:p = 0
c -----
c ----- FINISH CELL DEFINITIONS -----
c -----
c -----
c ----- START SURFACE DEFINITIONS -----
c -----
c A sphere at Isocenter with R = 10cm
1  so  10
$ The outer surface of the elliptic tube shielding
3  ell 0 0 0 0 0 7 -4.6
$ The inner surface of the elliptic tube shielding (thickness = 1 cm)
4  ell 0 0 0 0 0 6 -4.02
5  pz  -6.0                $ the lower outer face of the tube shielding
6  pz  -5.0                $ The lower inner face of the tube shielding
7  pz   5.0                $ The upper inner face of the tube shielding
8  pz   6.0                $ The upper outer face of the tube shielding
9  rpp -1.0 1.0 4.0 5.0 -1.0 1.0  $ The x-ray collimator
c The trapezoidal collimator defined as arbitrary
c polyedron with one edge at the source
10 arb -0.196 4  0.264
      -0.196 4 -0.264
      0.192 4  0.285
      0.192 4 -0.285
      -0.196 5  0.264
      -0.196 5 -0.264
      0.192 5  0.285
      0.192 5 -0.285 1234 1256 1375 3478 2486 5678
c The treatment room (the patient coordinate system is used
c to define the treatment room)
11 rpp -180.0 180.0 -187.4 110.0      -100.0 100.0
c The scoring voxel of the lattice for the scintillator
c of the flat panel definition
12 rpp -20.48 -20.40 99.865 99.935 -20.48 -20.40
c The outer dimensions of the flat panel
13 rpp -20.48 20.48 99.865 99.935 -20.48 20.48

```

c The surface for the graphite cover
 14 rpp -20.68 20.68 99.800 99.850 -20.68 20.68
 c The surface for the Aluminum cover
 15 rpp -20.68 20.68 99.600 99.675 -20.68 20.68
 c The surface for the Wooden plate
 16 rpp -25.48 25.48 94.40 97.90 -25.48 25.48
 c A spherical surface for calibration reasons
 17 so 0.25

c -----
 c ----- FINISH SURFACE DEFINITIONS -----
 c -----

c -----
 c ----- START TRANSFORMATION MATRICES DEFINITION -----
 c -----

c Move Detector A (with covers) to its position inside the treatment room
 TR1 -100.9 0 0
 c Move Detector B (with covers) to its position inside the treatment room
 TR2 100.9 0 0
 c Transformation for the x-ray tube A
 *TR3 159.099 -159.099 0 45 45 90 135 45 90 90 90 0
 c Transformation for the x-ray tube B
 *TR4 -159.099 -159.099 0 135 45 90 45 45 90 90 90 180

c -----
 c ----- FINISH TRANSFORMATION MATRICE DEFINITION -----
 c -----
 c -----

c -----
 c ----- START MATERIAL DEFINITIONS -----
 c -----

M20 1000.04p 2 8000.04p 1 \$ Water for Phantom
 M24 1000.04p -0.07320 6000.04p -0.0123&
 7000.04p -75.0325 8000.04p -23.6077&
 18000.04p -1.2743
 \$ Air inside treatment room
 M25 82000.04p 1 \$ Lead
 M26 25000.04p 1 53000.04p 1 \$ CsI scintillator
 M27 6000.04p 1 \$ Graphite cover
 M28 13000.04p 1 \$ Aluminum cover
 M29 6000.04p -49.5 8000.04p -44.2&
 1000.04p -5.3 7000.04p -1.0 \$ Wooden cover nominal composition

c -----
 c ----- FINISH MATERIAL DEFINITIONS -----
 c -----
 c -----
 c -----

```

c ----- START SOURCE DEFINITIONS -----
c -----
mode p
sdef pos = 0 0 0
erg = D2
par = 2
vec = 0 1 0
dir = d1
tr = d3
c Distribution for generating photon directions
c Cosinus of half anlge (4.6 degrees)
si1 -1 0.997488 1
c Propability for photon direction sampling
sp1 0 0.998744 0.001256
c Bias photon emission direction to increase efficiency
sb1 0 0 1
si2 H 0.0115 108i 0.1205
sp2 0 9.648365e+01 9.435452e+02 5.668634e+03&
2.211264e+04 6.462501e+04 1.488386e+05 2.869131e+05&
4.892694e+05 7.539115e+05 1.072712e+06 1.431997e+06&
1.815664e+06 2.208713e+06 2.577258e+06 2.952949e+06&
3.296777e+06 3.613170e+06 3.895021e+06 4.123657e+06&
4.328380e+06 4.501215e+06 4.641185e+06 4.753859e+06&
4.830424e+06 4.878569e+06 4.910874e+06 4.923767e+06&
4.914653e+06 4.891350e+06 4.859673e+06 4.810949e+06&
4.754311e+06 4.691073e+06 4.619137e+06 4.545988e+06&
4.464331e+06 4.379375e+06 4.293756e+06 4.203816e+06&
4.113451e+06 4.020886e+06 3.931667e+06 3.839481e+06&
3.747908e+06 3.655574e+06 3.564474e+06 1.130173e+07&
1.703584e+07 3.299868e+06 3.213183e+06 3.129196e+06&
3.044849e+06 2.964540e+06 2.882987e+06 2.804552e+06&
7.240881e+06 2.650569e+06 3.753629e+06 2.156549e+06&
2.106827e+06 2.056775e+06 2.009804e+06 1.961535e+06&
1.914049e+06 1.865023e+06 1.818454e+06 1.771822e+06&
1.724510e+06 1.678007e+06 1.631980e+06 1.587884e+06&
1.542532e+06 1.497869e+06 1.453328e+06 1.409916e+06&
1.367337e+06 1.324887e+06 1.282647e+06 1.241052e+06&
1.199631e+06 1.159301e+06 1.118690e+06 1.078880e+06&
1.039767e+06 1.000919e+06 9.619539e+05 9.236912e+05&
8.858061e+05 8.485070e+05 8.116403e+05 7.740359e+05&
7.374538e+05 7.005841e+05 6.640631e+05 6.279301e+05&
5.911463e+05 5.550401e+05 5.180800e+05 4.818394e+05&
4.451695e+05 4.080506e+05 3.711604e+05 3.300022e+05&
2.903313e+05 2.508128e+05 2.117850e+05 1.569494e+05&
7.725311e+04 0.000000e+00
c The TR matrices used for moving photon origin at x-ray A and B
si3 L 3 4

```

```

sp3    0.5  0.5      $ Equal propability for x-ray source A and B
c -----
c ----- FINISH SOURCE DEFINITIONS -----
c -----
c -----
c -----
c ----- START SCORING DEFINITIONS -----
c -----
F16:p 166              $ Score air kerma @ isocenter
c
c Score kerma from primary photons in each voxel
c of the sensitive volume (CsI) of Detector A
*F4:p (157<157[0:511 0:0 0:511]<158)
FT4 INC                $ Detect collisions
c Zero collisions gives the primary, by default a total bin will be scored
FU4 0
FQ4 F U                $ Remove empty lines from MCNP output file
SD4 4.480000e-04        $ Scoring voxel volume in cc
c Multiply energy fluence with CsI mass energy absorpion coefficients
DE4 1.0000000e-03 1.0319900e-03 1.0650000e-03&
1.0650100e-03 1.0685400e-03 1.0721000e-03&
1.0721010e-03 1.1423000e-03 1.2171000e-03&
1.2171010e-03 1.5000000e-03 2.0000000e-03&
3.0000000e-03 4.0000000e-03 4.5571000e-03&
4.5571010e-03 4.7022900e-03 4.8521000e-03&
4.8521010e-03 5.0000000e-03 5.0119000e-03&
5.0119010e-03 5.0992400e-03 5.1881000e-03&
5.1881010e-03 5.2730500e-03 5.3594000e-03&
5.3594010e-03 5.5340100e-03 5.7143000e-03&
5.7143010e-03 6.0000000e-03 8.0000000e-03&
1.0000000e-02 1.5000000e-02 2.0000000e-02&
3.0000000e-02 3.3169400e-02 3.3169401e-02&
3.4548300e-02 3.5984600e-02 3.5984601e-02&
4.0000000e-02 5.0000000e-02 6.0000000e-02&
8.0000000e-02 1.0000000e-01 1.5000000e-01&
2.0000000e-01
DF4 9.213000e+03 8.633000e+03 8.080000e+03&
8.320000e+03 8.262000e+03 8.205000e+03&
8.368000e+03 7.327000e+03 6.398000e+03&
6.553000e+03 4.120000e+03 2.104000e+03&
7.809000e+02 3.776000e+02 2.696000e+02&
4.936000e+02 4.628000e+02 4.303000e+02&
5.332000e+02 5.012000e+02 4.985000e+02&
7.037000e+02 6.744000e+02 6.457000e+02&
6.987000e+02 6.716000e+02 6.454000e+02&
7.397000e+02 6.847000e+02 6.331000e+02&
6.795000e+02 6.043000e+02 2.906000e+02&

```

```

1.624000e+02 5.486000e+01 2.496000e+01&
8.071000e+00 6.088000e+00 9.086000e+00&
8.529000e+00 7.990000e+00 1.059000e+01&
9.395000e+00 6.596000e+00 4.586000e+00&
2.399000e+00 1.391000e+00 4.951000e-01&
2.401000e-01
c
c Score total kerma in each voxel of the sensitive
c volume (CsI) of Detector A
*F14:p (157<157[0:511 0:0 0:511]<158)
FQ14 F U $ Remove empty lines from MCNP output file
SD14 4.480000e-04 $ Scoring voxel volume in cc
c Multiply energy fluence with CsI mass energy absorption coefficients
DE14 1.0000000e-03 1.0319900e-03 1.0650000e-03&
1.0650100e-03 1.0685400e-03 1.0721000e-03&
1.0721010e-03 1.1423000e-03 1.2171000e-03&
1.2171010e-03 1.5000000e-03 2.0000000e-03&
3.0000000e-03 4.0000000e-03 4.5571000e-03&
4.5571010e-03 4.7022900e-03 4.8521000e-03&
4.8521010e-03 5.0000000e-03 5.0119000e-03&
5.0119010e-03 5.0992400e-03 5.1881000e-03&
5.1881010e-03 5.2730500e-03 5.3594000e-03&
5.3594010e-03 5.5340100e-03 5.7143000e-03&
5.7143010e-03 6.0000000e-03 8.0000000e-03&
1.0000000e-02 1.5000000e-02 2.0000000e-02&
3.0000000e-02 3.3169400e-02 3.3169401e-02&
3.4548300e-02 3.5984600e-02 3.5984601e-02&
4.0000000e-02 5.0000000e-02 6.0000000e-02&
8.0000000e-02 1.0000000e-01 1.5000000e-01&
2.0000000e-01
DF14 9.213000e+03 8.633000e+03 8.080000e+03&
8.320000e+03 8.262000e+03 8.205000e+03&
8.368000e+03 7.327000e+03 6.398000e+03&
6.553000e+03 4.120000e+03 2.104000e+03&
7.809000e+02 3.776000e+02 2.696000e+02&
4.936000e+02 4.628000e+02 4.303000e+02&
5.332000e+02 5.012000e+02 4.985000e+02&
7.037000e+02 6.744000e+02 6.457000e+02&
6.987000e+02 6.716000e+02 6.454000e+02&
7.397000e+02 6.847000e+02 6.331000e+02&
6.795000e+02 6.043000e+02 2.906000e+02&
1.624000e+02 5.486000e+01 2.496000e+01&
8.071000e+00 6.088000e+00 9.086000e+00&
8.529000e+00 7.990000e+00 1.059000e+01&
9.395000e+00 6.596000e+00 4.586000e+00&
2.399000e+00 1.391000e+00 4.951000e-01&
2.401000e-01

```

```

c
c Score kerma from primary photons in each voxel
c of the sensitive volume (CsI) of Detector B
*F24:p (157<157[0:511 0:0 0:511]<162)
FT24 INC $ Detect collisions
c Zero collisions gives the primary,
c by default a total bin will be scored
FU24 0
FQ24 F U $ Remove empty lines from MCNP output file
SD24 4.480000e-04 $ Scoring voxel volume in cc
c Multiply energy fluence with CsI mass energy absorption coefficients
DE24 1.0000000e-03 1.0319900e-03 1.0650000e-03&
1.0650100e-03 1.0685400e-03 1.0721000e-03&
1.0721010e-03 1.1423000e-03 1.2171000e-03&
1.2171010e-03 1.5000000e-03 2.0000000e-03&
3.0000000e-03 4.0000000e-03 4.5571000e-03&
4.5571010e-03 4.7022900e-03 4.8521000e-03&
4.8521010e-03 5.0000000e-03 5.0119000e-03&
5.0119010e-03 5.0992400e-03 5.1881000e-03&
5.1881010e-03 5.2730500e-03 5.3594000e-03&
5.3594010e-03 5.5340100e-03 5.7143000e-03&
5.7143010e-03 6.0000000e-03 8.0000000e-03&
1.0000000e-02 1.5000000e-02 2.0000000e-02&
3.0000000e-02 3.3169400e-02 3.3169401e-02&
3.4548300e-02 3.5984600e-02 3.5984601e-02&
4.0000000e-02 5.0000000e-02 6.0000000e-02&
8.0000000e-02 1.0000000e-01 1.5000000e-01&
2.0000000e-01
DF24 9.213000e+03 8.633000e+03 8.080000e+03&
8.320000e+03 8.262000e+03 8.205000e+03&
8.368000e+03 7.327000e+03 6.398000e+03&
6.553000e+03 4.120000e+03 2.104000e+03&
7.809000e+02 3.776000e+02 2.696000e+02&
4.936000e+02 4.628000e+02 4.303000e+02&
5.332000e+02 5.012000e+02 4.985000e+02&
7.037000e+02 6.744000e+02 6.457000e+02&
6.987000e+02 6.716000e+02 6.454000e+02&
7.397000e+02 6.847000e+02 6.331000e+02&
6.795000e+02 6.043000e+02 2.906000e+02&
1.624000e+02 5.486000e+01 2.496000e+01&
8.071000e+00 6.088000e+00 9.086000e+00&
8.529000e+00 7.990000e+00 1.059000e+01&
9.395000e+00 6.596000e+00 4.586000e+00&
2.399000e+00 1.391000e+00 4.951000e-01&
2.401000e-01
c Score total kerma in each voxel of the
c sensitive volume (CsI) of Detector B

```

```

*F34:p (157<157[0:511 0:0 0:511]<162)
FQ34 F U          $ Remove empty lines from MCNP output file
SD34 4.480000e-04  $ Scoring voxel volume in cc
c Multiply energy fluence with CsI mass energy absorption coefficients
DE34 1.0000000e-03 1.0319900e-03 1.0650000e-03&
1.0650100e-03 1.0685400e-03 1.0721000e-03&
1.0721010e-03 1.1423000e-03 1.2171000e-03&
1.2171010e-03 1.5000000e-03 2.0000000e-03&
3.0000000e-03 4.0000000e-03 4.5571000e-03&
4.5571010e-03 4.7022900e-03 4.8521000e-03&
4.8521010e-03 5.0000000e-03 5.0119000e-03&
5.0119010e-03 5.0992400e-03 5.1881000e-03&
5.1881010e-03 5.2730500e-03 5.3594000e-03&
5.3594010e-03 5.5340100e-03 5.7143000e-03&
5.7143010e-03 6.0000000e-03 8.0000000e-03&
1.0000000e-02 1.5000000e-02 2.0000000e-02&
3.0000000e-02 3.3169400e-02 3.3169401e-02&
3.4548300e-02 3.5984600e-02 3.5984601e-02&
4.0000000e-02 5.0000000e-02 6.0000000e-02&
8.0000000e-02 1.0000000e-01 1.5000000e-01&
2.0000000e-01
DF34 9.213000e+03 8.633000e+03 8.080000e+03&
8.320000e+03 8.262000e+03 8.205000e+03&
8.368000e+03 7.327000e+03 6.398000e+03&
6.553000e+03 4.120000e+03 2.104000e+03&
7.809000e+02 3.776000e+02 2.696000e+02&
4.936000e+02 4.628000e+02 4.303000e+02&
5.332000e+02 5.012000e+02 4.985000e+02&
7.037000e+02 6.744000e+02 6.457000e+02&
6.987000e+02 6.716000e+02 6.454000e+02&
7.397000e+02 6.847000e+02 6.331000e+02&
6.795000e+02 6.043000e+02 2.906000e+02&
1.624000e+02 5.486000e+01 2.496000e+01&
8.071000e+00 6.088000e+00 9.086000e+00&
8.529000e+00 7.990000e+00 1.059000e+01&
9.395000e+00 6.596000e+00 4.586000e+00&
2.399000e+00 1.391000e+00 4.951000e-01&
2.401000e-01
c -----
c ----- FINISH SCORING DEFINITIONS -----
c -----
PRDMP -180 -180 1 0 $ dump every 3 hours
TALNP $ Don't print output file. Print scoring values in an mctal file
NPS 1E9

```

Βιβλιογραφία

- [1] Robyn Banerjee and Mitchell Kamrava. Brachytherapy in the treatment of cervical cancer: a review. *International journal of women's health*, 6:555, 2014.
- [2] Rolf F Barth, Jeffrey A Coderre, M Graça H Vicente, and Thomas E Blue. Boron neutron capture therapy of cancer: current status and future prospects. *Clinical Cancer Research*, 11(11):3987–4002, 2005.
- [3] Alex Bielajew. The monte carlo simulation of radiation transport. *Handbook of Radiotherapy Physics: Theory and Practice*, pages 75–122, 2007.
- [4] Jean-Pierre Bissonnette, Peter A Balter, Lei Dong, Katja M Langen, D Michael Lovelock, Moyed Miften, Douglas J Moseley, Jean Pouliot, Jan-Jakob Sonke, and Sua Yoo. Quality assurance for image-guided radiation therapy utilizing ct-based technologies: a report of the aapm tg-179. *Medical physics*, 39(4):1946–1963, 2012.
- [5] Thomas Bortfeld. Imrt: a review and preview. *Physics in Medicine & Biology*, 51(13):R363, 2006.
- [6] Jean-François Bosset, Laurence Collette, Gilles Calais, Laurent Mineur, Philippe Maingon, Ljiljana Radosevic-Jelic, Alain Daban, Etienne Bardet, Alexander Beny, and Jean-Claude Ollier. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 355(11):1114–1123, 2006.
- [7] James Chadwick. The existence of a neutron. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 136(830):692–708, 1932.
- [8] George TY Chen, Gregory C Sharp, and Shinichiro Mori. A review of image-guided radiotherapy. *Radiological physics and technology*, 2(1):1–12, 2009.
- [9] Henri Coutard. The results and methods of treatment of cancer by radiation. *Annals of surgery*, 106(4):584, 1937.
- [10] K Debertin. The art of realizing the becquerel. *Applied radiation and isotopes*, 47(4):423–431, 1996.
- [11] Miral Dizdaroglu, Pawel Jaruga, Mustafa Birincioglu, and Henry Rodriguez. Free radical-induced damage to dna: mechanisms and measurement. *Free Radical Biology and Medicine*, 32(11):1102–1115, 2002.
- [12] Silvia C Formenti and Sandra Demaria. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 105(4):256–265, 2013.
- [13] Peter C Gerszten, Cihat Ozhasoglu, Steven A Burton, William J Vogel, Barbara A Atkins, Shalom Kalnicki, and William C Welch. Cyberknife frameless stereotactic radiosurgery for spinal lesions: clinical experience in 125 cases. *Neurosurgery*, 55(1):89–99, 2004.
- [14] Paul R Granfors. Performance characteristics of an amorphous silicon flat-panel x-ray imaging detector. In *Medical Imaging 1999: Physics of Medical Imaging*, volume 3659, pages 480–491. International Society for Optics and Photonics, 1999.

- [15] Paul R Granfors and Richard Aufrichtig. Performance of a 41× 41-cm amorphous silicon flat panel x-ray detector for radiographic imaging applications. *Medical physics*, 27(6):1324–1331, 2000.
- [16] Early Breast Cancer Trialists’ Collaborative Group et al. Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. *The Lancet*, 378(9804):1707–1716, 2011.
- [17] Richard B Gunderman and Angela S Gonda. Radium girls, 2015.
- [18] Accuray Inc. Cyberknife m6 series technical specifications, 2013.
- [19] David A Jaffray. Image-guided radiotherapy: from current concept to future perspectives. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 9(12):688, 2012.
- [20] L Jones, P Hoban, and P Metcalfe. The use of the linear quadratic model in radiotherapy: a review. *Australasian Physics & Engineering Sciences in Medicine*, 24(3):132–146, 2001.
- [21] Josephine Kang, Sandra Demaria, and Silvia Formenti. Current clinical trials testing the combination of immunotherapy with radiotherapy. *Journal for immunotherapy of cancer*, 4(1):51, 2016.
- [22] W Kilby, JR Dooley, G Kuduvalli, S Sayeh, and CR Maurer Jr. The cyberknife® robotic radiosurgery system in 2010. *Technology in cancer research & treatment*, 9(5):433–452, 2010.
- [23] Georgios Koukourakis, Nikolaos Kelekis, Vassilios Armonis, and Vassilios Kouloulas. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review. *Advances in urology*, 2009, 2009.
- [24] Jan JW Lagendijk, Bas W Raaymakers, Alexander JE Raaijmakers, Johan Overweg, Kevin J Brown, Ellen M Kerkhof, Richard W van der Put, Bjorn Hårdemark, Marco van Vulpen, and Uulke A van der Heide. Mri/linac integration. *Radiotherapy and Oncology*, 86(1):25–29, 2008.
- [25] SEM Langley and R Laing. Prostate brachytherapy has come of age: a review of the technique and results. *BJU international*, 89(3):241–249, 2002.
- [26] Jan Willem Leer, Paul Van Houtte, and Heinrich Seegenschmiedt. Radiotherapy of non-malignant disorders: where do we stand? *Radiotherapy and oncology*, 83(2):175–177, 2007.
- [27] WP Levin, H Kooy, JS Loeffler, and TF DeLaney. Proton beam therapy. *British journal of Cancer*, 93(8):849, 2005.
- [28] John B Little. Radiation carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 21(3):397–404, 2000.
- [29] Jay Locke, Shervin Karimpour, Gwen Young, Mary Ann Lockett, and Carlos A Perez. Radiotherapy for epithelial skin cancer. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 51(3):748–755, 2001.
- [30] ME Lomax, LK Folkes, and P O’neill. Biological consequences of radiation-induced dna damage: relevance to radiotherapy. *Clinical oncology*, 25(10):578–585, 2013.

- [31] SA Lorimore and EG Wright. Radiation-induced genomic instability and bystander effects: related inflammatory-type responses to radiation-induced stress and injury? a review. *International journal of radiation biology*, 79(1):15–25, 2003.
- [32] A Martin and A Gaya. Stereotactic body radiotherapy: a review. *Clinical Oncology*, 22(3):157–172, 2010.
- [33] Thomas E Merchant. Clinical controversies: proton therapy for pediatric tumors. In *Seminars in radiation oncology*, volume 23, pages 97–108. Elsevier, 2013.
- [34] RF Mould. Rontgen and the discovery of x-rays. *The British journal of radiology*, 68(815):1145–1176, 1995.
- [35] John E Munzenrider and Norbert J Liebsch. Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlentherapie und Onkologie*, 175(2):57–63, 1999.
- [36] Martin J Murphy, James Balter, Stephen Balter, Jose A BenComo, Indra J Das, Steve B Jiang, C-M Ma, Gustavo H Olivera, Raymond F Rodebaugh, Kenneth J Ruchala, et al. The management of imaging dose during image-guided radiotherapy: report of the aapm task group 75. *Medical physics*, 34(10):4041–4063, 2007.
- [37] Sasa Mutic and James F Dempsey. The viewray system: magnetic resonance-guided and controlled radiotherapy. In *Seminars in radiation oncology*, volume 24, pages 196–199. Elsevier, 2014.
- [38] Roberto Orecchia, M Ciocca, R Lazzari, C Garibaldi, MC Leonardi, A Luini, M Intra, G Gatti, P Veronesi, JI Petit, et al. Intraoperative radiation therapy with electrons (eliot) in early-stage breast cancer. *The Breast*, 12(6):483–490, 2003.
- [39] Harald Paganetti. *Proton therapy physics*. CRC press, 2018.
- [40] Bradley R Pieters, Djuna Z de Back, Caro CE Koning, and Aeilko H Zwinderman. Comparison of three radiotherapy modalities on biochemical control and overall survival for the treatment of prostate cancer: a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*, 93(2):168–173, 2009.
- [41] Ervin B Podgorsak. Review of radiation oncology physics: a handbook for teachers and students. *Vienna, Austria: IAE Agency*, 2003.
- [42] Silke B Schwarz, Niklas Thon, Katharina Nikolajek, Maximilian Niyazi, Joerg-Christian Tonn, Claus Belka, and Friedrich-Wilhelm Kreth. Iodine-125 brachytherapy for brain tumours-a review. *Radiation oncology*, 7(1):30, 2012.
- [43] MH Seegenschmiedt, O Micke, R Muecke, and German Cooperative Group on Radiotherapy for Non-malignant Diseases (GCG-BD). Radiotherapy for non-malignant disorders: state of the art and update of the evidence-based practice guidelines. *The British journal of radiology*, 88(1051):20150080, 2015.
- [44] Michael Heinrich Seegenschmiedt, Luther W Brady, Hans-Bruno Makoski, and Klaus-Rudiger Trott. *Radiotherapy for non-malignant disorders*. Springer, 2008.

- [45] Jerry D Slater, Carl J Rossi, Les T Yonemoto, David A Bush, B Rodney Jabola, Richard P Levy, Roger I Grove, William Preston, and James M Slater. Proton therapy for prostate cancer: the initial loma linda university experience. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 59(2):348–352, 2004.
- [46] NAGALINGAM Suntharalingam, ERVIN B Podgorsak, and JOLYON H Hendry. Basic radiobiology. *Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students*, pages 485–504, 2005.
- [47] M Teoh, CH Clark, K Wood, S Whitaker, and A Nisbet. Volumetric modulated arc therapy: a review of current literature and clinical use in practice. *The British journal of radiology*, 84(1007):967–996, 2011.
- [48] Wouter Van Elmpt, Leah McDermott, Sebastiaan Nijsten, Markus Wendling, Philippe Lambin, and Ben Mijnheer. A literature review of electronic portal imaging for radiotherapy dosimetry. *Radiotherapy and oncology*, 88(3):289–309, 2008.
- [49] Oleg N Vassiliev. Monte carlo methods for radiation transport. *Fundamentals and Advanced Topics (Cham: Springer)*, 2017.
- [50] Dirk Verellen, Mark De Ridder, Nadine Linthout, Koen Tournel, Guy Soete, and Guy Storme. Innovations in image-guided radiotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 7(12):949, 2007.
- [51] Dirk Verellen, Mark De Ridder, and Guy Storme. A (short) history of image-guided radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 86(1):4–13, 2008.
- [52] Umberto Veronesi, Roberto Orecchia, Alberto Luini, Viviana Galimberti, Stefano Zurrida, Mattia Intra, Paolo Veronesi, Paolo Arnone, Maria Cristina Leonardi, Mario Ciocca, et al. Intraoperative radiotherapy during breast conserving surgery: a study on 1,822 cases treated with electrons. *Breast cancer research and treatment*, 124(1):141–151, 2010.
- [53] JZ Wang, XA Li, and NA Mayr. Dose escalation to combat hypoxia in prostate cancer: a radiobiological study on clinical data. *The British journal of radiology*, 79(947):905–911, 2006.
- [54] Stafford L Warren. The physiological effects of roentgen radiation upon normal body tissues. *Physiological Reviews*, 8(1):92–129, 1928.
- [55] Craig Western, Dimitre Hristov, and Jeffrey Schlosser. Ultrasound imaging in radiation therapy: From interfractional to intrafractional guidance. *Cureus*, 7(6), 2015.