

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ



ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΩΝ ΠΟΙΟΤΙΚΟΥ
ΕΛΕΓΧΟΥ ΓΙΑ ΤΟ ΔΟΣΙΜΕΤΡΙΚΟ ΣΧΕΔΙΑΣΜΟ
ΕΦΑΡΜΟΓΩΝ ΒΡΑΧΥΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Βασιλική Πέππα
Διδακτορική Διατριβή

ΑΘΗΝΑ 2016



IKY



ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΙΔΡΥΜΑ ΚΡΑΤΙΚΩΝ ΥΠΟΤΡΟΦΙΩΝ
STATE SCHOLARSHIPS FOUNDATION

“The strength of the team is each individual member.
The strength of each member is the team.”

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διατριβή αποτελεί το αποτέλεσμα της συνεισφοράς και της συνεργασίας πολλών ανθρώπων, που με ενέπνευσαν να θέσω υψηλούς στόχους και να ξεπεράσω τα όριά μου, ακολουθώντας το παράδειγμά τους. Είμαι ευγνώμων που μου δόθηκε η ευκαιρία να εργαστώ σε ένα περιβάλλον που, εκτός από το υψηλό ερευνητικό επίπεδο των ανθρώπων που το συνιστούν, ενθαρρύνει τη συνεργατικότητα.

Ένα μεγάλο, ειλικρινές ευχαριστώ και βαθιά ευγνωμοσύνη θα ήθελα να εκφράσω στον Επίκουρο Καθηγητή κ. Παναγιώτη Παπαγιάννη, τον επιβλέποντα της εργασίας μου, για την ανάθεση του θέματος, την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, το ενδιαφέρον του και τη συνεχή, κάθε μέρα και κάθε ώρα, πολυεπίπεδη καθοδήγηση και συμπαράστασή του.

Βαθιά ευγνωμοσύνη θα ήθελα να εκφράσω και στον Επίκουρο Καθηγητή κ. Βαγγέλη Παντελή και να τον ευχαριστήσω εκ βαθέως για τη συνεχή καθοδήγησή του, την άψογη συνεργασία μας και την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθεια που μου προσέφερε κάθε φορά που συναντούσα “τεχνικά” εμπόδια.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον Επίκουρο Καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Λουκά για την ενθάρρυνση, τη βοήθεια και τη σημαντική συμβολή του στην ολοκλήρωση της εργασίας μου.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω και στον Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Παντελή Καραϊσκό για την πολύτιμη βοήθεια, τις συμβουλές του και τη συνολική του υποστήριξη σε όλη τη διάρκεια της εργασίας μου.

Ευχαριστώ επίσης θερμά τον Καθηγητή κ. Ευάγγελο Γεωργίου, Διευθυντή του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής, ο οποίος συνέβαλε αποφασιστικά στην όλη προσπάθειά μου για ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστίες και στον Καθηγητή κ. Εμμανουήλ Γιακουμάκη και την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια κ. Ιουλία Μαλαμίτση για την αποδοχή της συμμετοχής τους στην κρίση της εργασίας μου.

Όσο για τους υποψήφιους διδάκτορες/μεταδιδακτορικούς του εργαστηρίου, και κυρίως φίλους, ένα μεγάλο ευχαριστώ προς όλους για την αλληλοϋποστήριξη και την άψογη συνεργασία μας. Ειδικά, ευχαριστώ την Κ. Ζουράρη που με “μύησε” στον κόσμο της υπολογιστικής δοσιμετρίας, τον “διπλανό” μου Α. Παππά για την εποικοδομητική συνοδοιπορία μας, τον Β. Λαχανά για την πολύ σημαντική συμβολή του στην εργασία μου, τον Α. Μουτσάτσο για τη διαρκή συμπαράσταση και ενθάρρυνσή του, τον Α. Πετροκόκκινο για την πολυεπίπεδη βοήθειά του, και τον νεότερο Μ. Ζώρο για τη συνεχή συμπαράστασή του.

Τέλος, ένα βαθύτατα ειλικρινές ευχαριστώ οφείλω στην οικογένειά μου για την ηθική υποστήριξη και συνεχή ενθάρρυνση σε όλη τη διάρκεια της διατριβής μου.

Η παρούσα διατριβή έχει χρηματοδοτηθεί από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών μέσω του Προγράμματος “Υποτροφίες Αριστείας Ι.Κ.Υ. μεταπτυχιακών σπουδών στην Ελλάδα-Πρόγραμμα Siemens”.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ

- i. Pappas E, Zoros E, Moutsatsos A, **Peppas V**, Zourari K, Karaiskos P, Papagiannis P. Experimental dosimetry for the validation of mode-based dose calculation methods introduced in ^{192}Ir HDR brachytherapy treatment planning. *Phys Med Biol* (under review)
- ii. Pappas E, **Peppas V**, Karaiskos P, Papagiannis P. First implementation of a novel FXG radiochromic dosimeter in ^{192}Ir HDR brachytherapy. *Phys Med* (under review)
- iii. **Peppas V**, Pappas E, Karaiskos P, Major Tibor, Polgar Cs, Papagiannis P. Dosimetric and radiobiological comparison of TG-43 and Monte Carlo calculations in ^{192}Ir breast brachytherapy applications. *Phys Med* (accepted for publication)
- iv. **Peppas V**, Pappas E, Major T, Takacs-Nagy Z, Panetlis E, Papagiannis P. On the impact of improved dosimetric accuracy on head and neck high dose rate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2016;120(1):92-97
- v. **Peppas V**, **Pantelis E**, Pappas E, Lahanas V, Loukas C, Papagiannis P. A user-oriented procedure for the commissioning and quality assurance testing of treatment planning system dosimetry in high-dose-rate brachytherapy. *Brachytherapy* 2016;15(2):252-262
- vi. Zourari K, Major T, Herein A, **Peppas V**, Polgar C, Papagiannis P. A retrospective dosimetric comparison of TG43 and a commercially available MBDCA for an APBI brachytherapy patient cohort. *Phys Med* 2015; 31(7): 669-676
- vii. Pantelis E, **Peppas V**, Lahanas V, Pappas E, Papagiannis P. BrachyGuide: a brachytherapy- dedicated DICOM RT viewer and interface to Monte Carlo simulation software. *J Appl Clin Med Phys* 2015;16:208-218
- viii. Zourari K, **Peppas V**, Ballester F, Siebert FA, Papagiannis P. Brachytherapy structural shielding calculations using Monte Carlo generated, monoenergetic data. *Med Phys* 2014; 41(4):0439011-9

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΔΙΕΘΝΗ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- i. Testing MBDCAs Performance In ^{192}Ir HDR Brachytherapy For Lip Carcinoma
V. Peppas, E. Pantelis, T. Major, I. Skampardoni, P. Papagiannis
1st European Congress Of Medical Physics, ECMP 2016, 1-4 September, 2016,
Athens, Greece
- ii. On the use of Time Resolved Dose Rate Distributions in brachytherapy
V. Peppas, E. Pappas, P. Karaiskos, P. Papagiannis
1st European Congress Of Medical Physics, ECMP 2016, 1-4 September, 2016,
Athens, Greece
- iii. End-User Oriented Tools and Procedures for Testing Brachytherapy TPSs employing
MBDCAs
V. Peppas, E. Pappas, V. Lahanas, E. Pantelis, , P. Papagiannis
AAPM 2015, 57th Annual Meeting & Exhibition of American Association of Physicists
in Medicine, 12-16 July, 2015, Anaheim, CA, USA
- iv. On the significance of model based dosimetry for breast and head and neck ^{192}Ir HDR
brachytherapy
V. Peppas, E. Pappas, T. Major, Cs. Polgar, E. Pantelis, P. Papagiannis
AAPM 2015, 57th Annual Meeting & Exhibition of American Association of Physicists
in Medicine, 12-16 July, 2015, Anaheim, CA, USA
- v. An experimental commissioning test of brachytherapy MBDCAs dosimetry, based on a
commercial radiochromic gel/optical CT system
E. Pappas, P. Karaiskos, K. Zourari, **V. Peppas**, P. Papagiannis
AAPM 2015, 57th Annual Meeting & Exhibition of American Association of Physicists
in Medicine, 12-16 July, 2015, Anaheim, CA, USA
- vi. A physical phantom for experimental commissioning and performance testing of ^{192}Ir
MBDCAs
E. Pappas, A. Moutsatsos, E. Zoros, **V. Peppas**, K. Zourari, P. Karaiskos, P. Papagiannis
AAPM 2015, 57th Annual Meeting & Exhibition of American Association of Physicists
in Medicine, 12-16 July, 2015, Anaheim, CA, USA
- vii. A QA procedure for brachytherapy TPS employing model based dose calculations,
based on Monte Carlo simulations and end user oriented tools
V. Peppas, E. Pappas, E. Pantelis, P. Papagiannis
8th European Conference on Medical Physics, ECMP 2014, 11-13 September, 2014,
Athens, Greece

- viii.** A retrospective dosimetry comparison of TG43 and a commercially available MBDC algorithm for an APBI brachytherapy patient cohort
K. Zourari, **V. Peppas**, A. Herein, T. Major, P. Papagiannis
8th European Conference on Medical Physics, ECMP 2014, 11-13 September, 2014, Athens, Greece
- ix.** Validating BRACHYGUIDE: An end-user oriented tool for benchmarking brachytherapy TPS dosimetry beyond TG-43
P. Papagiannis, E. Pantelis, **V. Peppas**, V. Lahanas, E. Pappas, C. Loukas
ESTRO 33, 4-8 April, 2014, Vienna, Austria
- x.** A comparison of conventional and contemporary dosimetry for a brachytherapy cohort of 68 APBI patients
V. Peppas, K. Zourari, E. Pantelis, P. Papagiannis
The International Conference of Medical Physics, ICMP 2013, 1-4 September, 2013, Brighton, UK
- xi.** An Octree-based indexing method for Monte Carlo dosimetry in brachytherapy
V. Lahanas, **V. Peppas**, E. Pantelis, P. Papagiannis
2nd ESTRO forum, 19-23 April, 2013, Geneva, Switzerland
- xii.** Tissue segmentation significance for individualized ¹⁹²Ir brachytherapy dosimetry.
V. Peppas, K. Zourari, E. Pantelis, P. Papagiannis
2nd ESTRO forum, 19-23 April, 2013, Geneva, Switzerland

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	14
ABSTRACT	16
ΕΙΣΑΓΩΓΗ / ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ	18
A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	26
A.1 Δοσιμετρία στη βραχυθεραπεία	28
A.1.1 Δοσιμετρικός φορμαλισμός TG-43	28
A.1.2 Εξατομικευμένοι δοσιμετρικοί αλγόριθμοι εμπορικά διαθέσιμων Συστημάτων Σχεδιασμού Θεραπείας	35
A.1.2.1 Ντετερμινιστικοί αλγόριθμοι επίλυσης της γραμμικής εξίσωσης διάδοσης Boltzmann (LBTE, GBBS)	36
A.1.2.1.1 Θεωρία	37
A.1.2.1.2 Εφαρμογή του Acuros στην κλινική πρακτική	47
A.1.2.2 Collapsed Cone superposition (CCS)	53
A.1.2.2.1 Θεωρία	54
A.1.2.2.2 Εφαρμογή του collapsed cone στην κλινική πρακτική	60
A.1.3 Υπολογιστική δοσιμετρία προσομοίωσης Monte Carlo	65
A.1.3.1 Γεννήτρια τυχαίων αριθμών	67
A.1.3.2 Προσομοίωση πρωτογενούς ακτινοβολίας	69
A.1.3.3 Επιλογή του τύπου αλληλεπίδρασης	73
A.1.3.4 Κώδικας προσομοίωσης MCNP™	75
A.1.3.4.1 Εισαγωγή Δεδομένων (Input Data)	75
A.1.3.4.2 Συναρτήσεις καταγραφής της μελετώμενης παραμέτρου	77
A.1.3.4.3 Αβεβαιότητες στους MC υπολογισμούς	77
A.2 Εφαρμογή των MBDCAs στην κλινική πρακτική βάσει των συστάσεων της ομάδας εργασίας TG-186 της AAPM	80
A.2.1 Επιλογή του υλικού καταγραφής της δόσης	81
A.2.2 Απεικόνιση βάσει Υπολογιστικής Τομογραφίας και μοντελοποίηση του ασθενούς	82
A.2.2.1 Ορισμός των υλικών σε μία κοινή βάση	82
A.2.2.2 Μέθοδος καθορισμού των υλικών	83
A.2.3 Δοκιμασίες ελέγχου των MBDCAs	85
A.2.3.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση	86

A.2.3.2	Μετάβαση των διαδικασιών ελέγχου από τον TG-43 φορμαλισμό στους MBDCAs	86
A.2.3.2.1	Έλεγχος Επιπέδου 1	87
A.2.3.2.2	Έλεγχος Επιπέδου 2	88
A.2.3.3	Ροή εργασίας για τις δοκιμασίες ελέγχου των MBDCAs	89
A.2.3.3.1	Πλάνα δοκιμασιών και διαθεσιμότητα των δεδομένων.....	90
A.2.3.3.2	Εισαγωγή των δοκιμασιών στα ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM RT 90	
A.2.3.3.3	Δοσιμετρικές δοκιμασίες βάσει του TG-43 αλγόριθμου	91
A.2.3.3.4	Δοσιμετρικές δοκιμασίες βάσει του MBDCAs	91
A.2.3.3.5	Δεδομένα αναφοράς σχετικά με τη βαθμονόμηση του ΥΤ.....	92
A.2.3.3.6	Επιλογή του υλικού καταγραφής της δόσης.....	92
B.	ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	94
B.1	Μελέτη της κατάτμησης των βιολογικών ιστών ως προς την πυκνότητα και την ατομική σύσταση.....	96
B.1.1	Στόχος.....	96
B.1.2	Υλικά και Μέθοδοι.....	97
B.1.2.1	Κατάτμηση των ιστών βάσει της ατομικής τους σύστασης.....	97
B.1.2.1.1	Δοσιμετρικοί υπολογισμοί Kw,m	98
B.1.2.1.2	Δοσιμετρικοί υπολογισμοί Km,m	98
B.1.2.2	Κατάτμηση των ιστών βάσει της πυκνότητάς τους	99
B.1.3	Αποτελέσματα	101
B.1.3.1	Κατάτμηση των ιστών βάσει της ατομικής τους σύστασης.....	101
B.1.3.2	Κατάτμηση των ιστών βάσει της πυκνότητάς τους	104
B.1.4	Συζήτηση και συμπεράσματα.....	105
B.2	BrachyGuide: Εργαλείο λογισμικού για τη μετατροπή αρχείων DICOM RT σε αρχεία εισροής δεδομένων προσομοίωσης Monte Carlo για εφαρμογές βραχυθεραπείας	112
B.2.1	Στόχος.....	113
B.2.2	Υλικά και Μέθοδοι.....	113
B.2.2.1	BrachyGuide εργαλείο λογισμικού.....	113
B.2.2.2	Δοσιμετρικοί υπολογισμοί ΣΣΘ	118
B.2.2.3	Monte Carlo προσομοίωση	120
B.2.3	Αποτελέσματα	122
B.2.3.1	TG-43 πλάνα σφαίρας νερού	122

B.2.3.2	TG-43 και ανομοιογενή πλάνα ασθενούς	126
B.2.4	Συζήτηση	130
B.2.5	Συμπεράσματα.....	131
B.3	Ανάπτυξη υπολογιστικής διαδικασίας ελέγχου για τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας εφαρμογών HDR βραχυθεραπείας	134
B.3.1	Στόχος.....	135
B.3.2	Υλικά και Μέθοδοι.....	135
B.3.2.1	Ανάπτυξη των υπολογιστικών μοντέλων των δοκιμασιών.....	135
B.3.2.2	Σχεδιασμός θεραπείας για τη διαμόρφωση των δοκιμασιών	137
B.3.2.3	Monte Carlo προσομοίωση για την δημιουργία δοσιμετρικών δεδομένων αναφοράς	141
B.3.2.4	Σύγκριση αποτελεσμάτων αναφοράς με τα αποτελέσματα των ΣΣΘ 143	
B.3.3	Αποτελέσματα	143
B.3.3.1	Δοκιμασία 1	143
B.3.3.2	Δοκιμασία 2	146
B.3.3.3	Δοκιμασία 3	148
B.3.4	Συζήτηση	149
B.3.5	Συμπεράσματα.....	153
B.4	Ανάπτυξη πειραματικής δοκιμασίας ελέγχου για τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας εφαρμογών HDR βραχυθεραπείας με χρήση 3D ραδιοχρωμικών δοσιμέτρων και οπτικής τομογραφίας.....	154
B.4.1	Στόχος.....	155
B.4.2	Υλικά και Μέθοδοι.....	155
B.4.2.1	Ομοίωμα – Δοσίμετρο	155
B.4.2.2	Πλάνο θεραπείας.....	156
B.4.2.3	Χαρακτηρισμός δόσης-απόκρισης	157
B.4.2.4	Πρωτόκολλο δοσιμετρίας.....	159
B.4.2.5	Δοσιμετρικοί υπολογισμοί	160
B.4.2.6	Ανάλυση των δεδομένων	161
B.4.3	Αποτελέσματα	162
B.4.3.1	Ανάλυση αβεβαιοτήτων	162
B.4.3.2	Δοσιμετρικός χαρακτηρισμός	164
B.4.3.3	Επιβεβαίωση του δοσιμετρικού πρωτοκόλλου	164
B.4.3.4	Πειραματική δοκιμασία ελέγχου	167

B.4.4	Συζήτηση	168
B.4.5	Συμπεράσματα.....	171
B.5	Μελέτη της επίδρασης εξατομικευμένης δοσιμετρίας σε εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας με ¹⁹²Ir	172
B.5.1	Στόχος.....	173
B.5.2	Υλικά και Μέθοδοι.....	173
B.5.2.1	Δείγμα ασθενών	173
B.5.2.2	Δημιουργία σετ δομών ενδιαφέροντος	174
B.5.2.3	Δοσιμετρικοί υπολογισμοί ΣΣΘ	176
B.5.2.4	Δοσιμετρικοί υπολογισμοί Monte Carlo	177
B.5.2.5	Σύγκριση TG-43 και εξατομικευμένης δοσιμετρίας.....	179
B.5.3	Αποτελέσματα	186
B.5.3.1	Ομάδα ασθενών με καρκίνο στο μαστό.....	186
B.5.3.2	Ομάδα ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου	194
B.5.3.3	Ομάδα ασθενών με καρκίνο χείλους	201
B.5.4	Συζήτηση	207
B.5.4.1	Ομάδα ασθενών με καρκίνο στο μαστό.....	207
B.5.4.2	Ομάδα ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου	210
B.5.4.3	Ομάδα ασθενών με καρκίνο χείλους	211
B.5.5	Συμπεράσματα.....	213
	Βιβλιογραφία	216
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	232
	ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ/ΠΙΝΑΚΩΝ	232

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρόσφατα, αλγόριθμοι εξατομικευμένης δοσιμετρίας (Model Based Dose Calculation Algorithms – MBDCAs) πέραν του TG-43 έχουν ενσωματωθεί σε Συστήματα Σχεδιασμού Θεραπείας (ΣΣΘ) για εφαρμογές High-Dose-Rate (HDR) βραχυθεραπείας με ^{192}Ir , εξασφαλίζοντας βελτιωμένη δοσιμετρική ακρίβεια. Η πολυπλοκότητα της εφαρμογής των MBDCAs, ωστόσο, καθιστά επιτακτική την επαύξηση των δοκιμασιών επιδόσεων των σχετικών ΣΣΘ, ενώ απαιτείται μια προσπάθεια αποτίμησης των πλεονεκτημάτων της βελτιωμένης ακρίβειας που προσφέρουν για συγκεκριμένες εφαρμογές βραχυθεραπείας.

Στο πλαίσιο αυτό, αναπτύχθηκε στην παρούσα διατριβή ένα εργαλείο λογισμικού (BrachyGuide) για την επίσπευση της διαμόρφωσης των αρχείων εισροής δεδομένων της Monte Carlo (MC) προσομοίωσης, η οποία αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για εξατομικευμένη δοσιμετρία. Κατόπιν, σχεδιάστηκε και υλοποιήθηκε προσαρμοσμένη στο χρήστη διαδικασία ποιοτικού ελέγχου δύο εμπορικών MBDCAs, βασισμένη σε υπολογιστική δοσιμετρία. Οι δοσιμετρικές κατανομές αναφοράς υπολογίστηκαν με χρήση MC προσομοίωσης με αρχεία εισροής δεδομένων που ετοιμάστηκαν με χρήση του BrachyGuide. Η σύγκριση των MC και των MBDCAs αποτελεσμάτων επέδειξε συμφωνία με τη σχετική βιβλιογραφία, ενώ τα δεδομένα και εργαλεία που παρουσιάστηκαν διατίθενται ελεύθερα στο διαδίκτυο για τη διευκόλυνση δοκιμασιών επιδόσεων των MBDCAs. Επιπρόσθετα, σχεδιάστηκε και εφαρμόστηκε μια διαδικασία ποιοτικού ελέγχου βασισμένη σε πειραματική δοσιμετρία, χρησιμοποιώντας το καινοφανές δοσιμετρικό υλικό TruView™ σε συνδυασμό με απεικόνιση Οπτικής Τομογραφίας. Πραγματοποιήθηκε βαθμονόμηση της απόκρισης του δοσιμέτρου και εκτίμηση της καταλληλότητάς του για σχετικούς πειραματικούς ποιοτικούς ελέγχους, χρησιμοποιώντας MC προσομοίωση με χρήση του BrachyGuide. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι, καίτοι ελλιπώς χαρακτηρισμένο δοσιμετρικά στην παρούσα φάση, το TruView™, θα μπορούσε να θεωρηθεί κατάλληλο για την ανάπτυξη δοκιμασιών ελέγχου. Ο ποιοτικός έλεγχος που πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια επέδειξε τη βελτιωμένη δοσιμετρική ακρίβεια που εξασφαλίζει ο MBDCAs συγκριτικά με τον TG-43 αλγόριθμο, σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία.

Επιπλέον, συγκροτήθηκαν δείγματα εφαρμογών HDR βραχυθεραπείας καρκίνου του μαστού, της κεφαλής-τραχήλου, και του χείλους, για τα οποία συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της TG-43 και MC δοσιμετρίας με χρήση του BrachyGuide. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο αλγόριθμος TG-43 παρουσιάζει γενικά στατιστικά σημαντική, αν και μικρή, υπερεκτίμηση της δόσης, για τους ασθενείς με καρκίνο μαστού και κεφαλής-τραχήλου, η οποία δεν επηρεάζει τον έλεγχο της νόσου και τις πιθανότητες επιπλοκών και κατά συνέπεια δεν απαιτεί αλλαγή των σημερινών πρωτοκόλλων από απόψεως χορηγούμενης δόσης. Η βελτιωμένη δοσιμετρική ακρίβεια των MBDCAs θα μπορούσε να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις επανακτινοβολήσης ή/και σύγκρισης διαφορετικών τεχνικών για τον καθορισμό της μακροπρόθεσμης τοξικότητας και του ρίσκου επαγωγής δευτεροπαθούς καρκίνου. Σχετικά με τον καρκίνο στο χείλος, σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μεταξύ της TG-43 και MC δοσιμετρίας, υποδηλώνοντας ότι η υιοθέτηση της MBDCAs δοσιμετρίας στην HDR βραχυθεραπεία καρκίνου του χείλους μπορεί να είναι μείζονος σημασίας. Η τήρηση των κλινικών συστάσεων, ωστόσο, παραμένει ο καθοριστικός παράγοντας για την ποιότητα της θεραπείας.

ABSTRACT

Recently, Model Based Dose Calculation Algorithms (MBDCAs) beyond TG-43 have been incorporated in Treatment Planning Systems (TPSs) for ^{192}Ir High-Dose-Rate (HDR) brachytherapy. The complexity of these algorithms, however, introduces new quality assurance (QA) standards augmenting current societal recommendations, while an effort is needed towards evaluating the clinical impact of the improved dosimetric accuracy that they obtain in specific treatment sites.

To this end, a software tool (BrachyGuide) was developed for the automatic preparation of the Monte Carlo (MC) input files, which is considered the reference method for patient specific dosimetry. Subsequently, a user-oriented QA procedure was developed for two commercially available MBDCAs, based on computational dosimetry. The reference dose distributions were generated using MC simulation with input files prepared using BrachyGuide. The comparison of MC and MBDCA results was found in accordance with corresponding studies in the literature, while the data and tools presented are freely distributed via the web to facilitate the implementation of QA procedures for MBDCAs. In addition, an experimental-based QA procedure was developed using the novel TruView™ radiochromic gel with Optical Tomography. In the absence of relevant literature, the dose response of the TruView™ dosimeter was calibrated and evaluated to demonstrate its suitability for use in experimental commissioning tests in HDR brachytherapy, using MC simulation with BrachyGuide. The results demonstrated that TruView™ in conjunction with Optical Tomography, although not fully characterized yet, could be suitable for the implementation of QA procedures for MBDCAs in HDR brachytherapy. The dosimetric test performed for a TPS employing an MBDCA using TruView™ dosimeter and Optical Tomography showed that the MBDCA provides improved dosimetric accuracy relative to the TG-43 algorithm, in line with previously published data.

Furthermore, treatment plan cohorts of breast, head and neck and lip patients treated with HDR brachytherapy were pooled. TG-43 data and corresponding MC calculations using BrachyGuide were compared for each patient. Results showed that the TG-43 algorithm presents a generally significant, yet small, dose overestimation relative to MC simulation for breast and head and neck patient cohorts. Although these differences may not be considered of major clinical significance in terms of plan acceptance criteria, improved dosimetric accuracy offered by MBDCAs could be useful in cases such as re-irradiation and comparison between different techniques for long-term toxicity determination, as well as for secondary cancer induction risk assessment. In terms of lip patients, considerable differences were found between TG-43 and MC-based dosimetry, which imply that the implementation of MBDCA dosimetry in HDR brachytherapy of the lip carcinoma may be of major clinical importance. However, adherence to clinical recommendations for patient selection and good implant quality, followed by optimization and image based planning, remain the decisive elements of treatment quality.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ / ΣΤΟΧΟΙ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Μέχρι πρότινος ο υπολογισμός δόσης για το σχεδιασμό της βραχυθεραπείας βασίζονταν στην υπέρθεση δεδομένων δόσης για κάθε τύπο και θέση πηγής σε ένα πλάνο ακολουθώντας τον απλό και καθολικά χρησιμοποιούμενο φορμαλισμό του TG-43 της American Association of Physicists in Medicine (AAPM) [1], [2]. Τα δεδομένα αυτά είναι προ-εγκατεστημένα στο Σύστημα Σχεδιασμού Θεραπείας (ΣΣΘ) και έχουν υπολογιστεί εντός ομοιώματος ομοιογενούς νερού δεδομένης γεωμετρίας και διαστάσεων. Συνεπώς η απεικόνιση του ασθενούς χρησιμοποιείται για την περιγραφή ανατομικών δομών και τη συνταγογράφηση της χορηγούμενης δόσης, αλλά οι ακριβείς διαστάσεις του εκάστοτε ασθενούς, η εγγενώς ετερογενής φύση της ανατομίας του και οι ετερογένειες που εισάγουν οι εφαρμογείς που χρησιμοποιούνται στη βραχυθεραπεία, αποτελούν παράγοντες οι οποίοι αγνοούνται συστηματικά κατά τον υπολογισμό δόσης, αν και αποτελούν διαθέσιμη πληροφορία.

Σε απάντηση στις αυξανόμενες βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με το αποτέλεσμα των απλουστευτικών θεωρήσεων των ΣΣΘ της βραχυθεραπείας βάσει του TG-43 [3]–[8], αλγόριθμοι εξατομικευμένης δοσιμετρίας (Model Based Dose Calculation Algorithms – MBDCAs) πέραν του TG-43 έχουν ενσωματωθεί σε εμπορικά διαθέσιμα ΣΣΘ [9]–[11]. Στους αλγόριθμους αυτούς, ο υπολογισμός της δόσης πραγματοποιείται σε υπολογιστικά μοντέλα που ορίζονται από την απεικόνιση του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη τη γεωμετρία του ασθενούς και τις ετερογένειες της ανατομίας και των εφαρμογών που χρησιμοποιούνται. Εμπορικά διαθέσιμα ΣΣΘ που περιλαμβάνουν MBDCAs για την εξατομικευμένη δοσιμετρία εφαρμογών High Dose Rate (HDR) βραχυθεραπείας με ^{192}Ir αποτελούν το BrachyVision ΣΣΘ (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA), το οποίο χρησιμοποιεί αλγόριθμο επίλυσης της εξίσωσης διάδοσης Boltzmann σε σωρικό πλέγμα [12]–[15] με την εμπορική ονομασία Acuros και το Oncentra Brachy ΣΣΘ (Elekta Brachytherapy, Veenendaal, the Netherlands), που χρησιμοποιεί ντετερμινιστικό αλγόριθμο βασισμένο στη μέθοδο χωρικής διακριτοποίησης collapsed cone [16], [17] με την εμπορική ονομασία Advanced Collapsed Cone Engine (ACE) [18]. Οι αλγόριθμοι αυτοί αναμένεται να προσφέρουν βελτιωμένη ακρίβεια δοσιμετρίας και να υποστηρίξουν ακόμα

μεγαλύτερο πεδίο εφαρμογών βραχυθεραπείας καθώς και βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος [19]–[22] σε υπολογιστικούς χρόνους που είναι επιτρεπτοί στην κλινική πράξη.

Η «αλλαγή παραδείγματος» στη βραχυθεραπεία λόγω της ανάπτυξης ΣΣΘ βασισμένων σε αλγορίθμους εξατομικευμένης δοσιμετρίας καθιστά επιτακτική την ήδη αναγνωρισμένη ανάγκη [23] για επαύξηση των διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου για την κατάρτιση αποδεκτών επιπέδων αβεβαιότητας, οι οποίες επιμερίζονται στις σχετικές συνδρομές από την βαθμονόμηση της ισχύος των πηγών, τον υπολογισμό δόσης, και τη χορήγηση της σχεδιασθείσας κατανομής δόσης. Λόγω της πολυπλοκότητας της εφαρμογής των MBDCAs, της συσχέτισης των αποτελεσμάτων τους με δεδομένο υπολογιστικό μοντέλο γεωμετρίας, και της χρήσης δεδομένων εισροής τα οποία δεν είναι προσπελάσιμα από τους τελικούς χρήστες, η δοκιμασία ακρίβειας της δοσιμετρίας για τον έλεγχο αποδοχής ή τον ποιοτικό έλεγχο των ΣΣΘ που τους περιλαμβάνουν δεν μπορεί πλέον να βασίζεται στην επιβεβαίωση δεδομένων εισροής ή απλά υπολογιστικά φύλλα, όπως στο παρελθόν προκειμένου για ΣΣΘ βασισμένα στον φορμαλισμό του TG-43 [24]. Πέραν των ελέγχων αποδοχής, οι διαδικασίες αυτές είναι επειγόντως απαραίτητες για να διασφαλίσουν ότι κατά τη μετάβαση από τον απλό και καθολικά χρησιμοποιούμενο φορμαλισμό του TG-43 στα διαφορετικά ΣΣΘ με αλγορίθμους εξατομικευμένης δοσιμετρίας δεν θα απολεσθεί η ομοιομορφία της κλινικής πρακτικής που συνέτεινε στην καθιέρωση του σημερινού επιπέδου φροντίδας και διευκόλυνε δια ιδρυματικές κλινικές δοκιμές.

Η ομάδα εργασίας TG-186 της AAPM έχει προτείνει μία διαβαθμισμένη προσέγγιση για τον ποιοτικό έλεγχο των ΣΣΘ που χρησιμοποιούν εξελιγμένους αλγόριθμους υπολογισμού της δόσης [24]. Οι νέες διαδικασίες ελέγχου μπορεί να είναι πειραματικές ή υπολογιστικές. Στη βραχυθεραπεία έχουν προταθεί πειραματικές διαδικασίες ελέγχου που ποικίλλουν από απλές [25], [26] και διατερματικές διαδικασίες [27]–[29] μέχρι και δοσιμετρία *in vivo* [30]. Εκτός του ότι σπάνια σχετίζονται με ανομοιογενή μοντέλα [27], [29], οι πειραματικές δοκιμασίες είναι εγνωσμένα κοπιώδεις, δεν δύνανται να διαχωρίσουν αβεβαιότητες που οφείλονται στα ΣΣΘ και άλλες πηγές (π.χ. βαθμονόμηση πηγής) και συχνά χαρακτηρίζονται από αυξημένη αβεβαιότητα ή διακριτική ικανότητα πολύ

περιορισμένη για να αναδείξει πιθανή αβεβαιότητα των ΣΣΘ σε όλα τα σημεία ενδιαφέροντος δεδομένης γεωμετρίας. Έτσι, οι αρχικές μελέτες επιβεβαίωσης των αποτελεσμάτων MBDCΑ βασίστηκαν σε υπολογιστικές δοκιμασίες με χρήση δεδομένων αναφοράς από υπολογισμούς Monte Carlo (MC) [19], [21], [31], και έχει προταθεί ο έλεγχος αποδοχής νέων ΣΣΘ να γίνεται βάσει δοκιμασιών που απαρτίζονται από υπολογιστικές γεωμετρίες, πλάνα θεραπείας για αυτές, και αντίστοιχα δοσιμετρικά δεδομένα αναφοράς, τα οποία θα καταστούν διαθέσιμα μέσω του διαδικτύου [32].

Υπό αυτή την έννοια, μια δοκιμασία αποτελείται από:

1. Ένα υπολογιστικό μοντέλο σε διαμόρφωση Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) ώστε να μπορεί να εισαχθεί σε οποιοδήποτε ΣΣΘ ενσωματώνει MBDCΑ
2. Ένα πλάνο θεραπείας για το υπολογιστικό μοντέλο που να έχει καταρτιστεί χρησιμοποιώντας το ΣΣΘ που ενσωματώνει MBDCΑ
3. Μια 3D κατανομή δόσης αναφοράς η οποία για να αντιστοιχεί στο υπολογιστικό μοντέλο και το πλάνο θεραπείας θα πρέπει να έχει υπολογιστεί βάσει επεξεργασίας της πληροφορίας που περιλαμβάνεται στο πλάνο θεραπείας όπως αυτό εξάγεται από το ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM radiation therapy (RT).

Οι χρήστες μπορούν ακολούθως να εισάγουν το μοντέλο και το πλάνο στο δικό τους ΣΣΘ, να ανακτήσουν τα δικά τους αποτελέσματα MBDCΑ και να τα συγκρίνουν με τα δεδομένα αναφοράς χρησιμοποιώντας είτε εργαλεία ενσωματωμένα στο ΣΣΘ ή άλλο λογισμικό.

Στο πλαίσιο αυτό, αναπτύχθηκε στην παρούσα διατριβή ένα λογισμικό εργαλείο (BrachyGuide v1.0) για την επίσπευση της διαμόρφωσης των αρχείων εισροής δεδομένων της Monte Carlo προσομοίωσης που αφορούν σε εφαρμογές βραχυθεραπείας, το οποίο πλαισιώνεται με κατάλληλο γραφικό περιβάλλον χρήστη (Graphical User Interface – GUI) και με λειτουργικό εικονοσκόπιο (viewer) που επιτρέπει την απεικόνιση της πληροφορίας πλάνων βραχυθεραπείας που έχουν εξαχθεί από εμπορικά διαθέσιμα ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM RT. Το BrachyGuide δεν

είναι μοναδικό, με την έννοια ότι παρόμοια λογισμικά εργαλεία, πιο περιεκτικά από την παρούσα έκδοση του BrachyGuide, έχουν παρουσιαστεί ή ανακοινωθεί στη βιβλιογραφία για την ασφαλή διαμόρφωση εκτελέσιμων αρχείων για MC υπολογισμούς βάσει δεδομένων DICOM RT (το λογισμικό ALGEBRA [33], το BrachyGUI [34] και το AMIGOBachy [35]). Ωστόσο, η αξία του BrachyGuide έγκειται στη διαθεσιμότητα και την ταχύτητά του, στο ότι είναι εστιασμένο στον έλεγχο επιδόσεων της δοσιμετρίας εφαρμογών HDR βραχυθεραπείας με ^{192}Ir και ότι αποτελεί επί του παρόντος το μόνο περιβάλλον διασύνδεσης της πληροφορίας DICOM RT με τον ευρέως χρησιμοποιούμενο κώδικα MCNP [36] για βραχυθεραπεία. Επιπλέον, προκειμένου να διευκολυνθούν οι διαδικασίες αποδοχής και ποιοτικού ελέγχου των ΣΣΘ σε εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας, αναπτύχθηκε η δεύτερη έκδοση του λογισμικού BrachyGuide (BrachyGuide v2.0), η οποία επιτρέπει τη σύγκριση κατανομών δόσης που αφορούν στον ίδιο ασθενή (ή υπολογιστική γεωμετρία) σε όρους ισοδοσικών γραμμών και κατανομών διαφοράς δόσης ή δείκτη γάμα υπερτιθέμενων σε εικόνες Υπολογιστικής Τομογραφίας (ΥΤ) με χρήση κατάλληλης χρωματικής κλίμακας, σχετικής συχνότητας των διαφορών δόσης και των τιμών του δείκτη γάμα, διαγραμμάτων δόσης-όγκου (Dose Volume Histograms - DVH) και σχετικών κλινικά χρησιμοποιούμενων δεικτών ομοιογένειας, κάλυψης και συμμόρφωσης της κατανομής δόσης. Προηγμένοι χρήστες σε μεγάλα κέντρα με ερευνητικό προσανατολισμό θα μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν το BrachyGuide για να αναπτύξουν δοκιμασίες βάσει οποιασδήποτε κλινικής περίπτωσης θεραπείας. Σε αυτή την περίπτωση καθίσταται απαραίτητη μια δοκιμασία επιβεβαίωσης της ακρίβειας των δοσιμετρικών δεδομένων αναφοράς. Αντιθέτως, τυπικοί κλινικοί χρήστες επαφίενται στη διαθεσιμότητα δοκιμασιών, και θα ωφεληθούν περαιτέρω από τη δυνατότητα αναπαράστασης και σύγκρισης δεδομένων DICOM RT που ενσωματώνει η τελική έκδοση του BrachyGuide.

Στο πλαίσιο της παρούσας διατριβής σχεδιάστηκε και εφαρμόστηκε μια διαδικασία αποδοχής και ποιοτικού ελέγχου βασισμένη σε υπολογιστική δοσιμετρία. Αναπτύχθηκαν τρία υπολογιστικά μοντέλα (μια ομοιογενής σφαίρα νερού, μια σφαίρα νερού που φέρει κυβικές ανομοιογένειες ιστών, και μια γεωμετρία που προσομοιάζει ασθενή που υποβάλλεται σε μερική ακτινοβολήση μαστού). Για κάθε

μοντέλο καταρτίστηκε πλάνο θεραπείας με χρήση των δύο εμπορικά διαθέσιμων ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCAs (BrachyVision και Oncentra Brachy). Και στα δύο ΣΣΘ χρησιμοποιήθηκε η ίδια πηγή [37] και λήφθηκε ειδική μέριμνα ώστε τα πλάνα από τα δύο ΣΣΘ να είναι ταυτόσημα, ώστε να απαιτείται μια και μόνο δοσιμετρική κατανομή αναφοράς για κάθε δοκιμασία. Με αυτό τον τρόπο, εκτός του περιορισμού του όγκου δεδομένων που απαρτίζουν κάθε δοκιμασία, επιτυγχάνεται και η δυνατότητα αξιολόγησης της ομοιομορφίας της κλινικής πράξης με χρήση διαφορετικών ΣΣΘ. Οι δοσιμετρικές κατανομές αναφοράς υπολογίστηκαν με χρήση του κώδικα προσομοίωσης MCNP με αρχεία δεδομένων εισροής που ετοιμάστηκαν με χρήση του λογισμικού BrachyGuide. Η σύγκριση των δεδομένων αναφοράς και των αποτελεσμάτων των MBDCAs των δύο ΣΣΘ έγινε με χρήση των εργαλείων σύγκρισης που ενσωματώνει η δεύτερη έκδοση του BrachyGuide.

Τα δεδομένα και τα εργαλεία που παρουσιάζονται σε αυτή τη διατριβή είναι διαθέσιμα μέσω του διαδικτύου (<http://www.rdl.gr/downloads>) και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μέτρο σύγκρισης για προηγμένους χρήστες που αναπτύσσουν τις δικές τους δοκιμασίες ελέγχου, ως πλήρης διαδικασία ελέγχου αποδοχής ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCAs, ως εργαλείο ποιοτικού ελέγχου μελλοντικών ενημερώσεων ΣΣΘ, ή ως προαπαιτούμενο για την συμμετοχή σε πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές στη βραχυθεραπεία.

Τα εργαλεία που παρουσιάζονται στη διατριβή αυτή χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη μια διαδικασίας αποδοχής και ποιοτικού ελέγχου βασισμένης σε πειραματική δοσιμετρία. Προκειμένου οι πειραματικές διαδικασίες ελέγχου να είναι κατάλληλες για το δοσιμετρικό έλεγχο των MBDCAs, είναι αναγκαία η χρήση ομοιωμάτων που χαρακτηρίζονται από μη ιστροπικές συνθήκες σκέδασης ή/και ανομοιογένειες. Η χημική δοσιμετρία σε συνδυασμό με την οπτική τομογραφία είναι υποσχόμενη, καθώς εξασφαλίζει 3D κατανομές δόσης, είναι γρήγορη και εύκολη στην εκτέλεσή της και επομένως κατάλληλη για δοκιμασίες ελέγχου στην κλινική πρακτική [38]. Αν και τα FXG δοσίμετρα (Fricke Xylenol orange Gels) χρησιμοποιούνται ευρέως για 3D επιβεβαίωση της κατανομής της δόσης [38]–[41], το καινοφανές TruView™ δοσίμετρο ραδιοχρωμικής γέλης (Modus Medical Devices Inc, London, ON, Canada) δεν έχει χαρακτηριστεί στη βιβλιογραφία, παρότι η

γεωμετρία και το υλικό του (αποτελείται από 95% νερό και έχει πυκνότητα 1.002g/cm^3) ικανοποιούν τις απαιτήσεις για το δοσιμετρικό έλεγχο των MBDCAs. Στο πλαίσιο αυτό, χρησιμοποιήθηκε πρότυπος φορέας τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου (PETE) πλήρης ραδιοχρωμικής γέλης TruView™, ο οποίος αποτέλεσε ομοίωμα ισοδύναμο του νερού και δοσίμετρο κατάλληλο για διεξαγωγή τρισδιάστατων μετρήσεων της δόσης. Πραγματοποιήθηκε η επιβεβαίωση της γραμμικότητας δόσης-απόκρισης, ο καθορισμός ευαισθησίας του δοσιμέτρου και ο υπολογισμός της καμπύλης βαθμονόμησης, ενώ εκτιμήθηκε παράλληλα η καταλληλότητά του για χρήση σε πειραματικούς ελέγχους που αφορούν στην HDR βραχυθεραπεία. Για το λόγο αυτό πραγματοποιήθηκαν δοσιμετρικοί υπολογισμοί Monte Carlo προσομοίωσης με χρήση του λογισμικού BrachyGuide και επιβεβαιώθηκε το δοσιμετρικό πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε. Το δοσιμετρικό πρωτόκολλο χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για τον δοσιμετρικό έλεγχο του TG-43 και ACE δοσιμετρικού αλγόριθμου του OncentraBrachy ΣΣΘ σε ένα ρεαλιστικό κλινικό σενάριο βραχυθεραπείας σαρκώματος του δέρματος.

Εκτός από την επαύξηση των διαδικασιών ποιοτικού ελέγχου των συστημάτων που ενσωματώνουν αλγόριθμους εξατομικευμένης δοσιμετρίας, απαιτείται μια συντονισμένη προσπάθεια αποτίμησης των πλεονεκτημάτων της βελτιωμένης ακρίβειας που υπόσχονται για συγκεκριμένες εφαρμογές βραχυθεραπείας, καθώς η επίδρασή τους σε κλινικούς δείκτες που σχετίζονται με την ποιότητα του πλάνου θεραπείας παραμένει να ποσοτικοποιηθεί [11], [19]–[21], [42]. Η προσπάθεια αυτή θα συνδράμει παράλληλα στον καθορισμό περιπτώσεων όπου η υιοθέτηση εξατομικευμένης δοσιμετρίας θα πρέπει να συνοδεύεται από αλλαγή των σημερινών πρωτοκόλλων από απόψεως χορηγούμενης δόσης. Στην παρούσα διατριβή η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε αναδρομικά, συγκρίνοντας αποτελέσματα της δοσιμετρίας TG-43 με αντίστοιχα MBDCa αποτελέσματα για ομάδες ασθενών που έχουν θεραπευτεί με συγκεκριμένα πρωτόκολλα βραχυθεραπείας. Η μέθοδος Monte Carlo αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για την εξατομικευμένη δοσιμετρία (αν και η εισαγωγή της στην κλινική πρακτική παραμένει πρόκληση λόγω του μεγάλου υπολογιστικού χρόνου που απαιτείται) και

χρησιμοποιήθηκε για τη μελέτη της επίπτωσης της εισαγωγής εξατομικευμένης δοσιμετρίας στη θεραπεία συγκεκριμένων περιοχών βραχυθεραπείας.

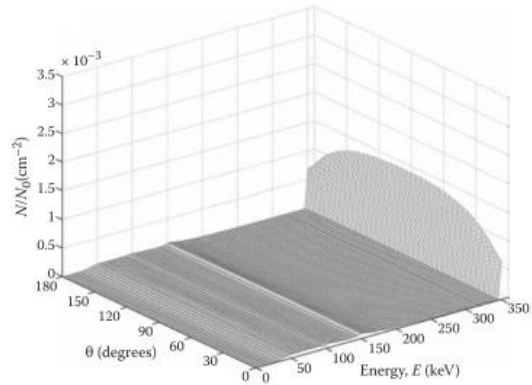
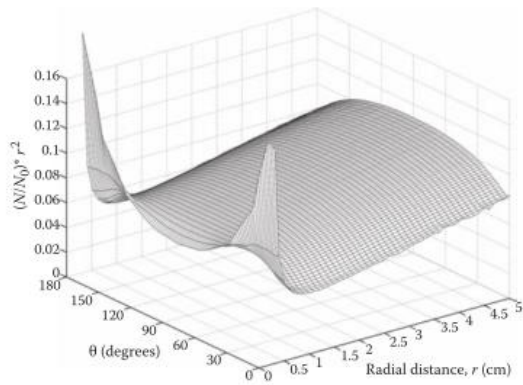
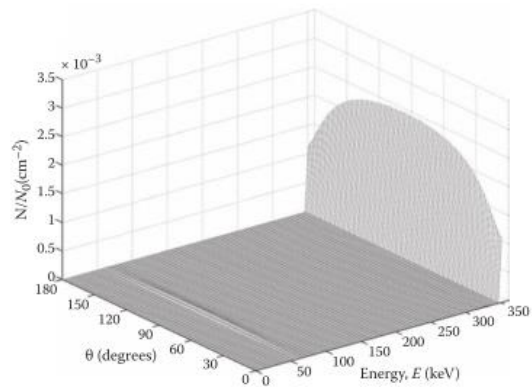
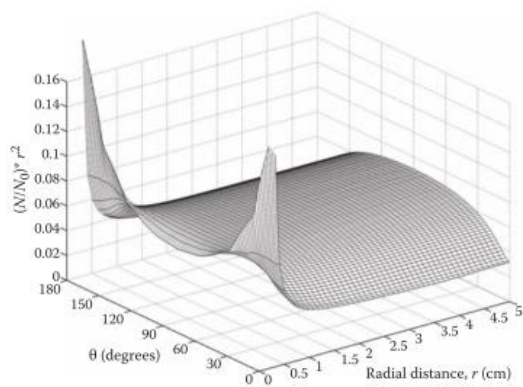
Στο πλαίσιο αυτό, συγκροτήθηκαν δείγματα πλάνων θεραπείας ασθενών που έχουν ήδη υποβληθεί σε βραχυθεραπεία, τα οποία εξήχθησαν από τα εμπορικά συστήματα σχεδιασμού θεραπείας συνεργαζόμενων κλινικών φορέων. Κριτήρια για το είδος των εφαρμογών βραχυθεραπείας που μελετήθηκαν αποτέλεσαν κυρίως το ενδιαφέρον που παρουσιάζουν από απόψεως της επίδρασης ετερογενειών και συνθηκών σκέδασης στην κατανομή δόσης με τον TG-43 συμβατικό δοσιμετρικό σχεδιασμό της θεραπείας σε συνδυασμό με το μέγεθος της επίδρασης των παραγόντων που δεν λαμβάνονται υπόψη στον φορμαλισμό του TG-43 και δευτερευόντως η συχνότητα εφαρμογών.

Με βάσει τα παραπάνω κριτήρια επιλέχθηκαν εφαρμογές βραχυθεραπείας καρκίνου του μαστού, της κεφαλής και του τραχήλου, και του χείλους. Η περίπτωση του μαστού παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς αφενός το θεραπευτικό σχήμα Επιταχυνόμενης Μερικής Ακτινοβόλησης (Accelerated Partial Breast Irradiation – APBI) συνδυάζει ικανοποιητικά θεραπευτικά και αισθητικά αποτελέσματα με βραχύ διάστημα θεραπείας και μεγάλες κλινικές δοκιμές φάσης III διεξάγονται σε Ευρώπη και Αμερική, και αφετέρου είναι πιθανή η επίδραση της ανατομίας κάθε ασθενούς και της ετερογένειας του πνεύμονα στην κατανομή δόσης. Οι εφαρμογές κεφαλής-τραχήλου και χείλους αναμένεται να παρουσιάζουν τη μεγαλύτερη επίδραση της ανατομίας του ασθενούς, λόγω των περιορισμένων διαστάσεών της, ή/και της ετερογένειας των ιστών. Ιδιαίτερα στις εφαρμογές χείλους, οι συνθήκες που θεωρούνται στην TG-43 δοσιμετρία μεταβάλλονται σημαντικά λόγω της εγγύτητας του εμφυτεύματος στον αέρα. Κριτήριο για το μέγεθος του δείγματος για κάθε είδος εφαρμογής αποτέλεσε η αναμενόμενη ποικιλότητα της επίδρασης των ετερογενειών και των συνθηκών σκέδασης στην κατανομή δόσης μεταξύ των ασθενών, καθώς τυχούσα σταθερή και συστηματική διαφορά συμβατικών και καινών δοσιμετρικών αλγορίθμων δεν απαιτεί σημαντικό αριθμό περιστατικών για να προσδιοριστεί επακριβώς. Έτσι διαμορφώθηκαν δείγματα 57, 22, και 3 εφαρμογών βραχυθεραπείας καρκίνου του μαστού, της κεφαλής και του τραχήλου, και του χείλους, αντίστοιχα, για τα οποία συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της συμβατικής TG-43 δοσιμετρίας με

αντίστοιχα δεδομένα αναφοράς εξατομικευμένης δοσιμετρίας που υπολογίστηκαν με Monte Carlo προσομοίωση. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διαμόρφωση του μεγάλου αριθμού των MCNP αρχείων εισροής δεδομένων για τα πλάνα των ασθενών που συγκροτήθηκαν και εξήλθαν από τα ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM RT επισπεύστηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό εργαλείο BrachyGuide.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η παρούσα διατριβή αποσκοπεί να συνδράμει στην ασφαλή και ομαλή μετάβαση της διεθνούς βραχυθεραπευτικής κοινότητας στην εποχή της εξατομικευμένης δοσιμετρίας.

A. ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



A.1 Δοσιμετρία στη βραχυθεραπεία

A.1.1 Δοσιμετρικός φορμαλισμός TG-43

Ο ευρύτερα διαδεδομένος δοσιμετρικός φορμαλισμός στη σύγχρονη βραχυθεραπεία είναι αυτός που προτάθηκε από την ομάδα εργασίας TG-43 της AAPM το 1995 [1] και ενημερώθηκε το 2004 [43]. Ο φορμαλισμός αυτός είναι δισδιάστατος (σε πολικές συντεταγμένες) αφού οι πηγές βραχυθεραπείας παρουσιάζουν κυλινδρική συμμετρία. Στηρίζεται στο χαρακτηρισμό της ισχύος μιας πηγής σε όρους ρυθμού KERMA στον αέρα, S_k , και περιλαμβάνει ένα μόνο μέγεθος σε απόλυτες μονάδες δόσης, την σταθερά ρυθμού δόσης της πηγής, Λ , που ορίζεται ως η δόση εντός υλικού ανά μονάδα S_k σε ένα σημείο αναφοράς επί της μεσοκαθέτου της πηγής. Για τον υπολογισμό της δόσης σε οποιοδήποτε άλλο σημείο χρησιμοποιούνται, εκτός του παράγοντα γεωμετρίας της πηγής, σχετικά δοσιμετρικά μεγέθη.

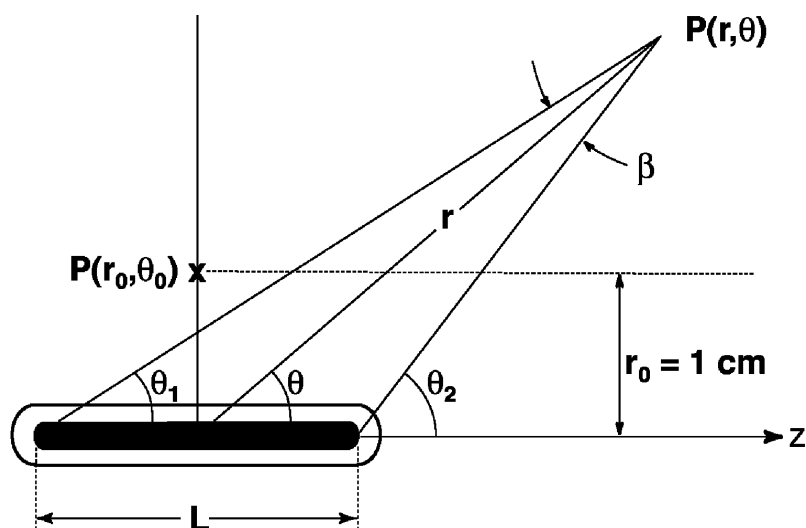
Αναλυτικότερα, ο ρυθμός δόσης εντός υλικού που περιβάλλει μια πηγή βραχυθεραπείας, σε τυχόν σημείο απόστασης, r , από το γεωμετρικό κέντρο της πηγής και γωνίας, θ , σε σχέση με τον διαμήκη άξονα της (**Εικόνα A.1.1**), συστήνεται να υπολογίζεται ως:

$$\dot{D}(r,\theta) = S_k \Lambda \frac{G(r,\theta)}{G(1\text{cm},90^\circ)} g(r) F(r,\theta) \quad (1)$$

όπου Λ είναι η σταθερά ρυθμού δόσης της πηγής που ορίζεται ως:

$$\Lambda = \dot{D}(1\text{cm}, 90^\circ) / S_k \quad (2)$$

με το σημείο $(r, \theta) = (1\text{cm}, 90^\circ)$ να αποτελεί το σημείο αναφοράς του δοσιμετρικού φορμαλισμού. Η σταθερά ρυθμού δόσης περιλαμβάνει την επίδραση του παράγοντα γεωμετρίας της πηγής, της αυτό-απορρόφησης και σκέδασης στο ραδιενεργό υλικό και το περίβλημα της πηγής, της σκέδασης στο υλικό που περιβάλλει την πηγή (προκειμένου για κλινική δοσιμετρία, νερό) ενώ τέλος η αριθμητική τιμή της εξαρτάται από το S_k .



Εικόνα A.1.1. Σχεδιάγραμμα υποθετικής πηγής που δείχνει την γεωμετρία που χρησιμοποιείται στο πρωτόκολλο δοσιμετρίας TG-43. Η γωνία β είναι η γωνία με την οποία φαίνεται η πηγή από το σημείο ενδιαφέροντος $P(r, \theta)$, ενώ $P(r_0, \theta_0)$ είναι το σημείο αναφοράς.

Με $G(r, \theta)$ συμβολίζεται η συνάρτηση του παράγοντα γεωμετρίας της πηγής που περιγράφει την ροή των φωτονίων στο κενό λόγω αποκλειστικά της κατανομής του ραδιενεργού υλικού εντός της πηγής. Υπολογίζεται ως:

$$G(\vec{r}) = \int_V \frac{\rho(\vec{r}')dV'}{|\vec{r}' - \vec{r}|^2} \quad (3)$$

όπου με $\rho(\vec{r}')$ παριστάνεται η πυκνότητα του ραδιενεργού υλικού σε τυχόν σημείο \vec{r}' εντός της πηγής και ο δείκτης V δηλώνει ολοκλήρωση στο ραδιενεργό όγκο της πηγής με το dV' να αναφέρεται στο στοιχειώδη όγκο στο σημείο \vec{r}' . Πρακτικά χρησιμοποιούνται προσεγγίσεις της Εξ. 3 για τον υπολογισμό του παράγοντα γεωμετρίας. Ο νόμος του αντιστρόφου τετραγώνου ($G(r,\theta) = G(r) = 1/r^2$) αποτελεί ακριβή προσέγγιση προκειμένου για ικανές αποστάσεις από μια πηγή ώστε αυτή να μπορεί να θεωρηθεί σημειακή ($r > 2L$ όπου L το μήκος του ενεργού όγκου της πηγής [44]). Επίσης σε αποστάσεις που η πηγή μπορεί να θεωρηθεί γραμμική ($r > L$) ο παράγοντας γεωμετρίας προσεγγίζεται με ακρίβεια από την έκφραση:

$$G(r,\theta) = \frac{\beta}{Lr \sin \theta} \quad (4)$$

όπου β είναι η γωνία που ορίζει το μήκος του ενεργού όγκου της πηγής με κορυφή το σημείο υπολογισμού (r,θ) . Η Εξ. 4 μεταπίπτει στο νόμο του αντιστρόφου τετραγώνου της απόστασης για αποστάσεις $r > 2L$ ενώ σημειώνεται ότι χρήση της Εξ. 4 για αποστάσεις $r < L$ δίνει αποτελέσματα με σημαντικό σφάλμα σε σχέση με την Εξ. 3, που εξαρτάται από το λόγο της εγκάρσιας προς την διαμήκη διάσταση του ενεργού όγκου της πηγής, d/L , (έως και 50% για τις γεωμετρίες των πηγών HDR) [44], [45].

Με $g(r)$ συμβολίζεται η ακτινική συνάρτηση δόσης που αποτελεί σχετικό δοσιμετρικό μέγεθος που περιγράφει την κατανομή δόσης κατά την μεσοκάθετο της πηγής όπως αυτή διαμορφώνεται λόγω της εξασθένισης και σκέδασης των φωτονίων στο εσωτερικό της πηγής και στο υλικό που περιβάλλει την πηγή. Υπολογίζεται βάσει του τύπου:

$$g(r) = \frac{\dot{D}(r,90^{\circ}) / G(r,90^{\circ})}{\dot{D}(1cm,90^{\circ}) / G(1cm,90^{\circ})} \quad (5)$$

όπου φαίνεται πως κατά τον υπολογισμό της αφαιρείται η ισχυρή εξάρτηση του ρυθμού δόσης σε δεδομένο σημείο από τον παράγοντα γεωμετρίας με σκοπό να διευκολύνεται ο υπολογισμός της τιμής της με παρεμβολή μεταξύ διαθέσιμων δεδομένων.

Με $F(r,\theta)$ συμβολίζεται η συνάρτηση ανισοτροπίας της πηγής η οποία αποτελεί σχετικό δοσιμετρικό μέγεθος που περιγράφει την κατανομή δόσης συναρτήσει της γωνίας θ , για δεδομένη απόσταση r . Περιγράφει δηλαδή την ανισοτροπία της κατανομής δόσης μιας πηγής λόγω της αυξημένης πιθανότητας απορρόφησης των πρωτογενών φωτονίων που εκπέμπονται σε αυξημένη γωνία σε σχέση με την μεσοκάθετο της πηγής (συνεπεία του σχετικά μεγαλύτερου μήκους υλικού που πρέπει να διανύσουν για να εξέλθουν αυτής) αλλά και λόγω της μεγαλύτερης πιθανότητας σκέδασης τους στο υλικό που περιβάλλει την πηγή. Υπολογίζεται βάσει της εξίσωσης:

$$F(r,\theta) = \frac{\dot{D}(r,\theta) / G(r,\theta)}{\dot{D}(r,90^{\circ}) / G(r,90^{\circ})} \quad (6)$$

όπου και πάλι αφαιρείται η ισχυρή εξάρτηση του ρυθμού δόσης από τον παράγοντα γεωμετρίας για λόγους που αναφέρθηκαν στα προηγούμενα. Σημειώνεται ότι στην περίπτωση συστημάτων σχεδιασμού της θεραπείας που βασίζονται στην προσέγγιση σημειακής πηγής όπου η δόση εξαρτάται μόνον από την απόσταση από την πηγή ή προκειμένου για πολλές πηγές με τυχαίο προσανατολισμό, η ανισοτροπία μπορεί να ληφθεί υπόψη προσεγγιστικά με τον παράγοντα ανισοτροπίας:

$$\phi_{an}(r) = \frac{\int_0^{180} D(r, \theta) \sin \theta d\theta}{2D(r, 90^\circ)} \quad (7)$$

ή και από την ανεξάρτητη από την απόσταση μέση τιμή του, την σταθερά ανισοτροπίας, $\overline{\phi_{an}}$.

Ο δοσιμετρικός φορμαλισμός TG-43 για τον υπολογισμό της δόσης ήταν μια εξέλιξη των μεθόδων που χρησιμοποιούνταν για πάνω από τέσσερις δεκαετίες. Μέσω της απλούστευσης των προηγούμενων τεχνικών και τη γενίκευσή του για μια ευρεία ποικιλία πηγών βραχυθεραπείας, ο φορμαλισμός αυτός εξασφάλισε επαρκή ακρίβεια στον υπολογισμό της δόσης στις περισσότερες κλινικές εφαρμογές, με αποτέλεσμα σήμερα να συνίσταται η χρήση των δοσιμετρικών του παραμέτρων, υπολογισμένες με Monte Carlo προσομοιώσεις, σε όλα τα κλινικά διαθέσιμα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας.

Παρά τις βελτιώσεις που επέφερε ο φορμαλισμός αυτός στην δοσιμετρική ακρίβεια της βραχυθεραπείας, παρέμειναν κάποιες σημαντικές διαφορές στις κατανομές δόσης που υπολογίζονταν μέσω αυτού, σε σύγκριση με τις πραγματικές της κλινικής πράξης, κυρίως σε εφαρμογές όπου εμπλέκονται πηγές χαμηλών ενεργειών. Στην περιοχή ενεργειών κάτω των 50 keV, όπου η μέση ελεύθερη διαδρομή των φωτονίων είναι πολύ μικρή, η ακτινική συνάρτηση της δόσης μειώνεται ραγδαία και η συμβολή των πρωτογενών φωτονίων στην δόση γίνεται λιγότερο σημαντική σε σχέση με τη συνεισφορά των σκεδαζόμενων, ακόμα και στα 2 cm από την πηγή. Έτσι, για τις περισσότερες κλινικές εφαρμογές, οι συνθήκες σκέδασης δεν είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει τους δοσιμετρικούς υπολογισμούς ακόμα και όταν διαφέρουν από αυτές του TG-43 [46], [47] εκτός από την περίπτωση του πνεύμονα στη βραχυθεραπεία [48]–[50]. Λαμβάνοντας υπόψη τη σημασία του φωτοηλεκτρικού φαινομένου, οποιαδήποτε απόκλιση από το νερό ή ισοδύναμο υλικό μέσο θα οδηγήσει σε σημαντικές διαφορές στη δόση. Αυτό συμπεριλαμβάνει και την επίδραση της εξασθένησης των φωτονίων από άλλες πηγές σε περιστατικά με πολλαπλά εμφυτεύματα (inter-seed attenuation).

Η επίδραση των ετερογενειών αντί της ομοιογενούς γεωμετρίας νερού, αρχικά μελετήθηκε στις αρχές του 1990 και έδειξε αποκλίσεις έως και 50% για τους λιπώδεις ιστούς [51], [52]. Ομοίως, μελετήθηκε η επίδραση του υλικού μέσου στην ακτινική συνάρτηση δόσης με αποτελέσματα αναμενόμενα βάσει της θεμελιώδους φυσικής για την συμπεριφορά της ενεργού διατομής [53]. Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά αναφέρονταν σε περιπτώσεις δοσιμετρίας μιας πηγής τοποθετημένης στο κέντρο ομοιογενούς γεωμετρίας με μόνη διαφορά την αντικατάσταση του νερού από άλλο ομοιογενές υλικό ενδιαφέροντος. Πιο πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι οι διαφορές των μαζικών συντελεστών ενεργειακής απορρόφησης μεταξύ των διαφόρων ιστών και του νερού [54] μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντικές διαφορές στη δόση ανάλογα με το επιλεγόμενο μέσο για τη μεταφορά ακτινοβολίας και εναπόθεσης ενέργειας.

Οι Meigooni *et al.* [52] μελετώντας την εξασθένιση της ακτινοβολίας λόγω της παρουσίας πολλαπλών πηγών (ISA) σε μόνιμα εμφυτεύματα του προστάτη ανέφεραν απόκλιση έως και 6% στην περιφερειακή δόση ενώ οι Mobit *et al.* [55] για το ίδιο φαινόμενο και μία κυβική γεωμετρία κατανομής των εμφυτευμάτων μέτρησαν μείωση της περιφερειακής δόσης περίπου 10%. Γενικά, το ISA έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την δόση που λαμβάνει το 90% του όγκου του κλινικού όγκου-στόχου (Clinical Target Volume, CTV), D_{90} , σε σχέση με τους TG-43 υπολογισμούς από 2% έως 5%, αναλόγως του σχεδίου/μοντέλου του εμφυτεύματος [56], του αριθμού των χρησιμοποιούμενων εμφυτευμάτων που εξαρτάται από την ενεργότητά τους [57] και από το ραδιονουκλίδιο που χρησιμοποιείται (π.χ., πηγές ^{103}Pd ή ^{125}I) [58].

Το φαινόμενο της ασβέστωσης του προστάτη μελετήθηκε από τους Chibani και Williamson [59] και έδειξαν ότι ακόμα και ένα μικρό ποσοστό ασβεστώματος διαχυμένο στον προστάτη μπορεί να αλλάξει τις κλινικές δοσιμετρικές παραμέτρους, όπως την D_{90} , έως και 37% σε σχέση με τις υπολογιζόμενες βάσει του TG-43 φορμαλισμού. Η επίδραση της ανομοιογένειας του ιστού είναι εξίσου σημαντική και σε εφαρμογές βραχυθεραπείας του μαστού [60]–[63]. Αυτό συμβαίνει γιατί η σύστασή του, μία μίξη λιπώδους και αδενικού ιστού, είναι σημαντικά διαφορετική από αυτή του νερού. Έτσι, οι διαφορές στη δόση γύρω από μία πηγή εμφυτευμένη στο μαστό μπορούν να φτάσουν έως και 40% [63]. Σε κλινικές εφαρμογές μαστού με

πολλαπλές πηγές, φαίνεται να μειώνονται οι διαφορές αυτές κατά 4% έως 35% εξαρτώμενες από την αναλογία αδενικού και λιπώδους ιστού [62]. Ομοίως, ένας μαστός που αποτελείται μόνο από λιπώδη ιστό θα οδηγούσε σε αυξημένη δόση στο δέρμα έως και 25% λόγω της μικρότερης εξασθένισης της ακτινοβολίας στο λιπώδη ιστό έναντι του νερού. Τα υλικά που χρησιμοποιούνται στους καθετήρες εφαρμογών οφθαλμικής πλάκας έχουν επίσης μεγάλη επίδραση στις κατανομές της δόσης. MC υπολογισμοί για μία πηγή έχουν δείξει ότι η παρουσία αυτών των υψηλού ατομικού αριθμού υλικών μειώνουν τη δόση κατά μήκος του κεντρικού άξονα του καθετήρα από 8% έως 10% στο 1 cm και ως και 15% στα 2 cm ή και σε εκτός του άξονα περιοχές [64]. Η μείωση αυτή είναι λόγω των συνθηκών έλλειψης οπισθοσκέδασης σε σχέση με τις ομοιογενείς 15 cm σφαιρικές γεωμετρίες νερού των TG-43 υπολογισμών. Η δόση σε κρίσιμες οφθαλμικές δομές έχει βρεθεί χαμηλότερη κατά 16% έως 50% από την αναμενόμενη βάσει των TG-43 υπολογισμών [65]. [66] Τέλος, οι Yang και Rivard μελέτησαν την επίδραση των διαφορετικών του νερού ιστών με MC σε ομοίωμα που αποτελείτο από μαλακό ιστό, πνεύμονα και φλοιώδες οστό [50]. Προσομοιώνοντας πηγές φωτονίων με ενέργειες από 20 keV έως 400 keV, κατέληξαν στο ότι οι TG-43 υπολογισμοί υπερεκτιμούν τη δόση στο PTV και υποεκτιμούν τη δόση στο κόκαλο και τον υγιή ιστό.

Οι αποκλίσεις αυτές των κατανομών δόσης του TG-43 φορμαλισμού από τις πραγματικές, έχουν δώσει έναυσμα τα τελευταία χρόνια για συζητήσεις περί ανάγκης εισαγωγής των MC εφαρμογών στην κλινική πράξη, ιδίως για πηγές χαμηλών ενεργειών, καθώς και για τα πιθανά πλεονεκτήματα προηγμένων αλγορίθμων υπολογισμού της δόσης οι οποίοι αναπτύσσονται ραγδαία και ήδη βρίσκουν εφαρμογή σε σύγχρονα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας.

A.1.2 Εξατομικευμένοι δοσιμετρικοί αλγόριθμοι εμπορικά διαθέσιμων Συστημάτων Σχεδιασμού Θεραπείας

Εδώ και πολλά χρόνια, ο σχεδιασμός στις τεχνικές εξωτερικής ακτινοβολήσης (External Beam Radiation Therapy – EBRT) έχει εξελιχθεί από την εισαγωγή δεδομένων προϋπολογισμένων πεδίων στο νερό στον εξατομικευμένο σχεδιασμό, στον υπολογισμό δηλαδή της δόσης ξεχωριστά για κάθε ασθενή, βάσει ανατομικών πληροφοριών που λαμβάνονται από εικόνες Computed Tomography (CT) ή Magnetic Resonance Imaging (MRI) και επαληθευμένα μοντέλα υπολογισμών με δέσμες ακτινοβολίας από γραμμικό επιταχυντή. Υπάρχουν διάφοροι λόγοι όμως για τους οποίους μέθοδοι διόρθωσης της δόσης για τις ανομοιογένειες της ανατομίας του ασθενούς δεν έχουν συστηματικά ενσωματωθεί στο σχεδιασμό της θεραπείας στη βραχυθεραπεία. Ο κυριότερος είναι η ραγδαία εξασθένηση της πρωτογενούς ενεργειακής ροής φωτονίων με το αντίστροφο του τετραγώνου της απόστασης από την πηγή, η οποία κυριαρχεί στις κατανομές δόσης της βραχυθεραπείας, με αποτέλεσμα οι διορθώσεις για τις ετερογένειες της γεωμετρίας να θεωρούνται ήσσονος σημασίας. Τα τελευταία χρόνια όμως, η σύγχρονη βραχυθεραπεία βρίσκεται σε τροχιά ταχείας ανάπτυξης και συμπεριλαμβανομένου της χρήσης της απεικονιστικής καθοδήγησης, της εισαγωγής νέων πηγών ακτινοβολίας, και της εφαρμογής νέων τεχνικών ανάμεσα σε άλλες εξελίξεις, η ακριβής δοσιμετρία αποτελεί κεφάλαιο υψίστης σημασίας.

Το ενδιαφέρον λοιπόν της επιστημονικής κοινότητας στράφηκε στην μελέτη της επίδρασης των ανομοιογενειών της γεωμετρίας στην υπολογιζόμενη δόση και οδήγησε στην ανάπτυξη των λεγόμενων μοντελοποιημένων αλγορίθμων υπολογισμού της δόσης (MBDCAs) και στην προσπάθεια για σταδιακή ενσωμάτωσή τους στα σύγχρονα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας. Οι προσεγγίσεις αυτές είτε προσομοιώνουν ρητά τη μεταφορά της ακτινοβολίας στο πραγματικό υλικό μέσο είτε εφαρμόζουν τεχνικές υπέρθεσης της συνεισφοράς της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας σε πολλαπλές διευθύνσεις για να υπολογίσουν την κατανομή της δόσης σε κάθε

σημείο της τρισδιάστατης γεωμετρίας. Οι τρεις μέθοδοι που παρουσιάζουν ενδιαφέρον στο σχεδιασμό θεραπείας στη βραχυθεραπεία είναι η μέθοδος χωρικής διακριτοποίησης collapsed cone, οι ντετερμινιστικοί αλγόριθμοι επίλυσης της γραμμικής εξίσωσης διάδοσης Boltzmann (Linear Boltzmann Transport Equation - LBTE) και η MC προσομοίωση. Η προσομοίωση MC παρέχει μία στατιστική εκτίμηση της λύσης της γραμμικής εξίσωσης διάδοσης Boltzmann βάσει τυχαίας δειγματοληψίας και είναι η πλέον αξιόπιστη πηγή δοσιμετρικών δεδομένων στην υπολογιστική δοσιμετρία. Στις επόμενες παραγράφους περιγράφονται συνοπτικά οι βασικές αρχές των μεθόδων αυτών εστιάζοντας στην εφαρμογή τους στο σχεδιασμό θεραπείας.

A.1.2.1 Ντετερμινιστικοί αλγόριθμοι επίλυσης της γραμμικής εξίσωσης διάδοσης Boltzmann (LBTE, GBBS)

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η μέθοδος Monte Carlo προσομοίωσης εκτιμά τη λύση της γραμμικής εξίσωσης διάδοσης Boltzmann παρακολουθώντας τη συμπεριφορά πολλών σωματιδίων ώστε να καταλήξει στοχαστικά στη μέση συμπεριφορά όλων των σωματιδίων στο μέσο μεταφοράς. Σε αυτή την ενότητα, περιγράφεται εν συντομία η μέθοδος για την επίλυση της LBTE μέσω των ντετερμινιστικών αλγορίθμων. Οι ντετερμινιστικές μέθοδοι λαμβάνουν τη μέση συμπεριφορά των σωματιδίων χρησιμοποιώντας τη διαφορική μορφή της LBTE με στόχο την απόδοση προσεγγιστικών λύσεων που συγκλίνουν στην πραγματική συνεχή λύση της LBTE διακριτοποιώντας το φάσμα εκπομπής της πηγής και τη διάδοσή του στο χώρο. Οι ντετερμινιστικές μέθοδοι συχνά αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως βασισμένοι σε πλέγμα λύτες της εξίσωσης Boltzmann (Grid-Based Boltzmann Solvers, GBBS). Σε γενικές γραμμές, ως ντετερμινιστικοί αλγόριθμοι χαρακτηρίζονται η μέθοδος των χαρακτηριστικών (method-of-characteristics), η μέθοδος των σφαιρικών αρμονικών (spherical harmonics) και η μέθοδος διακριτών μεταβλητών (discrete ordinates method). Η τελευταία είναι η πιο συχνά εφαρμοζόμενη σε εφαρμογές ιατρικής φυσικής [12]–[15], [31], [67]–[72] και είναι αυτή που χρησιμοποιεί ο αλγόριθμος Acuros. Αυτές οι μέθοδοι λύνουν την LBTE

διακριτοποιώντας τις χωρικές, τις γωνιακές και τις ενεργειακές μεταβλητές οδηγώντας σε ένα γραμμικό σύστημα εξισώσεων μονοσήμαντα επιλύσιμο. Οι σημαντικότερες διαφορές των μεθόδων αυτών από τις MC τεχνικές συνοψίζονται στα εξής:

- 1) οι ντετερμινιστικές μέθοδοι είναι μη-στοχαστικές, ως εκ τούτου, οι αβεβαιότητες που προκύπτουν προέρχονται από συστηματικές πηγές και όχι στατιστικές,
- 2) οι ντετερμινιστικές μέθοδοι παρέχουν πλήρη λύση σε ολόκληρο το χώρο και όχι σε συγκεκριμένες περιοχές (τοποθεσία του tally) όπως στο MC και
- 3) οι ντετερμινιστικές λύσεις μπορεί να είναι πιο αποδοτικές από την MC προσομοίωση όταν προέρχονται από παρόμοια προβλήματα που έχουν επιλυθεί προηγουμένως, όπως για παράδειγμα παρόμοιες πηγές βραχυθεραπείας και όγκους ασθενών.

Στη βραχυθεραπεία, η πιο κοινή μέθοδος που έχει ερευνηθεί είναι η διακριτών μεταβλητών [73] και είναι αυτή που θα αναλυθεί παρακάτω. Η μέθοδος διακριτών μεταβλητών λύνει την διαφορική εξίσωση Boltzmann για το φάσμα σε ολόκληρο το υπολογιστικό πεδίο. Αν και δεν είναι ευρέως διαδιδόμενες στην ακτινοθεραπευτική κοινότητα, εκτός της βραχυθεραπείας [71], οι μέθοδοι διακριτών μεταβλητών έχουν αποδειχθεί χρήσιμες σε εφαρμογές θεραπείας με νετρόνια [70], [74]. Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί σε μια ποικιλία εφαρμογών θωρακίσεων, όπου η μεγάλη εξασθένιση της ακτινοβολίας λόγω της παρουσίας υψηλού ατομικού αριθμού υλικών επιμηκύνει σημαντικά τους υπολογιστικούς χρόνους της Monte Carlo προσομοίωσης. Στη συνέχεια ακολουθεί η περιγραφή του 3D γενικής χρήσης αλγόριθμου της εξίσωσης Boltzmann Acuros (Transpire Inc, Gig Harbor, WA).

A.1.2.1.1 Θεωρία

Μέθοδος διακριτών μεταβλητών

Η λύση της εξίσωσης Boltzmann που παρουσιάζεται παρακάτω εστιάζεται σε πηγές βραχυθεραπείας που εκπέμπουν φωτόνια με την προσέγγιση ότι πληρούνται

συνθήκες ηλεκτρονικής ισορροπίας (Charged Particle Equilibrium – CPE). Η μέθοδος αυτή λύνει την τρισδιάστατη, στατική, ανεξάρτητη του χρόνου γραμμική εξίσωση διάδοσης Boltzmann, μία έξι μεταβλητών διαφορική εξίσωση που περιγράφει τη διάδοση της ακτινοβολίας [73], διακριτοποιώντας τρεις μεταβλητές για το χώρο, (x, y, z), δύο μεταβλητές για τη γωνία, $(\mu, \eta, \zeta = \sqrt{1 - \mu^2 - \eta^2})$ και μία για την ενέργεια, (E). Εν συντομία, για τον υπολογιζόμενο όγκο V , με εξωτερική επιφάνεια δV , η LBTE σε συνθήκες κενού, δίνεται από τον τύπο:

$$\hat{\Omega} \cdot \bar{\nabla} \Psi(\bar{r}, E, \hat{\Omega}) + \sigma_t(\bar{r}, E) \Psi(\bar{r}, E, \hat{\Omega}) = Q^{scat}(\bar{r}, E, \hat{\Omega}) + Q^{ex}(\bar{r}, E, \hat{\Omega}), \bar{r} \in V \quad (8)$$

$$\Psi(\bar{r}, E, \hat{\Omega}) = 0, \bar{r} \in \delta V, \hat{\Omega} \cdot \bar{n} < 0 \quad (9)$$

όπου

$$Q^{ex}(\bar{r}, E, \hat{\Omega}) = \sum_{p=1}^P \frac{q_p}{4\pi} \delta(\bar{r} - \bar{r}_p)$$

Εδώ $\Psi(\bar{r}, E, \hat{\Omega})$ είναι η γωνιακή σωματιδιακή ροή ως συνάρτηση της θέσης $\bar{r} = (x, y, z)$, της ενέργειας E , της διεύθυνσης $\hat{\Omega} = (\mu, \eta, \xi)$ και \bar{n} είναι το μοναδιαίο διάνυσμα κάθετο στην επιφάνεια δV . Ο πρώτος όρος στο αριστερό σκέλος της Εξ. 8 είναι ο τελεστής της ροής (streaming operator). Ο δεύτερος όρος στο αριστερό σκέλος της Εξ. 8 είναι ο τελεστής αλληλεπίδρασης (collision operator), ενώ $\sigma_t(\bar{r}, E)$ είναι η ολική μακροσκοπική ενεργός διατομή. Το δεξί σκέλος της Εξ. 8 περιλαμβάνει τους όρους της πηγής, όπου $Q^{scat}(\bar{r}, E, \hat{\Omega})$ είναι το κομμάτι της πηγής που αφορά τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία και $Q^{ex}(\bar{r}, E, \hat{\Omega})$ το κομμάτι που αφορά την πρωτογενή, δηλαδή τις προκαθορισμένες σημειακές πηγές. Το q_p είναι μια σημειακή πηγή φωτονίων στη θέση \bar{r}_p οι οποίες είναι συνολικά P . Το κομμάτι της πηγής που αφορά τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία είναι επίσης συνάρτηση της γωνιακής ροής και δίνεται από τον τύπο:

$$Q^{scat}(\vec{r}, E, \vec{\Omega}) = \int_0^{\infty} dE' \int_{4\pi} \sigma_s(\vec{r}, E' \rightarrow E, \hat{\Omega} \cdot \hat{\Omega}') \Psi(\vec{r}, E', \hat{\Omega}') d\hat{\Omega}' \quad (10)$$

όπου $\sigma_s(\vec{r}, E' \rightarrow E, \hat{\Omega} \cdot \hat{\Omega}')$ είναι η μακροσκοπική διαφορική ενεργός διατομή σκέδασης. Στις περισσότερες ντετερμινιστικές μεθόδους, η γωνιακή εξάρτηση της μακροσκοπικής διαφορικής ενεργού διατομής σκέδασης επεκτείνεται σύμφωνα με τα πολυώνυμα Legendre [73], σε $\mu_o = \hat{\Omega} \cdot \hat{\Omega}'$. Η γωνιακή ροή που εμφανίζεται στο κομμάτι της πηγής για σκεδαζόμενη ακτινοβολία επεκτείνεται σε ένα πεπερασμένο αριθμό σφαιρικών αρμονικών L, επαρκή ώστε να επιλύσει το πρόβλημα της ανισοτροπίας της πηγής για σκεδαζόμενη ακτινοβολία.

Για τις ενέργειες φωτονίων που παράγονται από τις πηγές ^{192}Ir , η σκέδαση των φωτονίων είναι ανισοτροπική. Ως αποτέλεσμα, για την επίτευξη λύσεων ακριβείας για τις πηγές ^{192}Ir , στις ρυθμίσεις του Acuros περιλαμβάνονται πολυώνυμα επέκτασης της γωνιακής εξάρτησης τάξεως L=3 για τα αρχικά φωτόνια που σκεδάζονται και L=2 για τα υπόλοιπα. Η πηγή για σκεδαζόμενη ακτινοβολία λοιπόν γίνεται:

$$q^{scat}(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) = \sum_{l=1}^L \sum_{m=-l}^l \int_0^{\infty} \sigma_{s,l}(\vec{r}, E' \rightarrow E) \varphi_{l,m}(\vec{r}, E') Y_{l,m}(\hat{\Omega}') dE' \quad (11)$$

όπου $\varphi_{l,m}(\vec{r}, E)$ είναι οι σφαιρικές αρμονικές υπολογισμένες ως $\int_{4\pi} Y_{l,m}(\hat{\Omega}) \Psi(\vec{r}, \vec{E}) d\hat{\Omega}$, $Y_{l,m}(\hat{\Omega}')$ είναι οι συναρτήσεις σφαιρικών αρμονικών και l, m γωνιακοί δείκτες. Η ενεργειακή ροή $\varphi(\vec{r}, E)$, είναι η στατιστική ροπή μηδενικής τάξης (γενικά στατιστική ροπή τάξης n, είναι η μέση τιμή της n-οστής δύναμης της στατιστικής μεταβλητής) της $\varphi_{l,m}(\vec{r}, E)$ και ορίζεται ως $\varphi(\vec{r}, E) = \varphi_{0,0}(\vec{r}, E)$. Λύνοντας λοιπόν τη διακριτοποιημένη εξίσωση, ο Acuros υπολογίζει την γωνιακά και ενεργειακά εξαρτώμενη σωματιδιακή ροή σε κάθε χωρικό βαθμό ελευθερίας του υπολογιζόμενου χώρου.

Μετά τη λύση λοιπόν της εξίσωσης, ο ρυθμός Kerma ή ο ρυθμός απορροφούμενης δόσης στο υλικό, δίνεται από:

$$\dot{R}(\vec{r}) = \int_0^{\infty} \left(\frac{\sigma_{kerma/a}(\vec{r})}{\rho} \right) \phi_{0,0}(\vec{r}) dE \quad (12)$$

Όπως προαναφέρθηκε η $\phi_{0,0}(\vec{r})$ είναι η μονοδιάστατη ροή και συχνά συμβολίζεται πιο απλά ως $\phi(\vec{r})$.

Διακριτοποίηση της ενέργειας

Η διακριτοποίηση της ενέργειας στους περισσότερους νετερμινιστικούς αλγορίθμους, αλλά και στον Acuros, πραγματοποιείται μέσω της μεθόδου πολλαπλών γκρουπ (multigroup method) χρησιμοποιώντας προϋπολογισμένες βιβλιοθήκες πολλαπλών γκρουπ ενεργών διατομών [12], [73]. Η μέθοδος multigroup διαιρεί το ενεργειακό εύρος ενδιαφέροντος των σωματιδίων, δηλ. το $E_{min} \leq E \leq E_{max}$, σε ένα πεπερασμένο αριθμό διαστημάτων, G , με κάθε διάστημα να έχει ανώτατη ενέργεια, E_g και εύρος ΔE_g , όπου $g = 1,2,3...G$ είναι ο αριθμός των ενεργειακών διαστημάτων (**Εικόνα A.1.2**). Όσο ο αριθμός των ενεργειακών διαστημάτων (γκρουπ) μεγαλώνει, τόσο η ενέργεια των γκρουπ μειώνεται. Η ενεργειακή διακριτοποίηση της Εξ. 8 σε συνδυασμό με την Εξ. 11 δίνεται από τη σχέση:

$$\hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla} + \sigma_{t,g} \Psi_g = q_g^{scat} + \sum_{p=1}^p \frac{q_{p,g}}{4\pi} \delta(\vec{r} \rightarrow \vec{r}_p) \quad (13)$$

όπου $\Psi_g = \Psi_g(\vec{r}, \hat{\Omega})$ είναι η γωνιακή ροή του ενεργειακού γκρουπ g υπολογισμένο ως $\int_{\Delta E_g} \Psi(\vec{r}, E, \hat{\Omega}) dE$, $\sigma_{t,g} = \sigma_{t,g}(\vec{r})$ είναι η ολική μακροσκοπική ενεργός διατομή του ενεργειακού γκρουπ g υπολογισμένη ως $\int_{\Delta E_g} f(E) \sigma_t(\vec{r}, E) dE$, $q_g^{scat} = q_g^{scat}(\vec{r}, \hat{\Omega})$ είναι η πηγή για σκεδαζόμενη του ενεργειακού γκρουπ g , η οποία

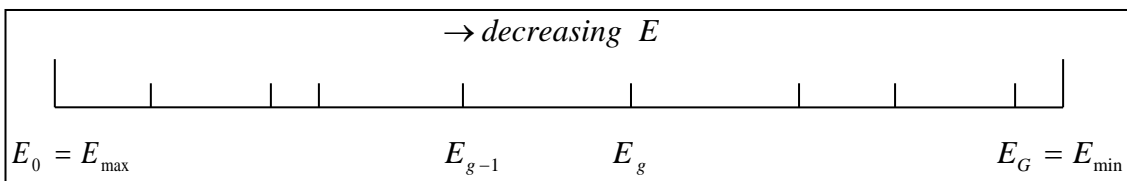
ορίζεται από την Εξ. 14 και $q_{p,g} = q_{p,g}(\hat{\Omega})$ είναι η προκαθορισμένη γωνιακά εξαρτώμενη σημειακή πηγή του ενεργειακού γκρουπ g.

$$q_g^{scat}(\vec{r}, \hat{\Omega}) = \sum_{l=1}^L \sum_{m=-l}^l \sum_{g'=1}^G \sigma_{s,l,g' \rightarrow g}(\vec{r}) \varphi_{l,m,g}(\vec{r}, E') Y_{l,m}(\hat{\Omega}') \quad (14)$$

και $\sigma_{s,l,g' \rightarrow g}(\vec{r})$ είναι η διαφορική μακροσκοπική ενεργός διατομή σκέδασης του ενεργειακού γκρουπ g μέσα στο ενεργειακό γκρουπ g υπολογισμένη ως $\int_{E_g} \int_{\Delta E_{g'}} f(E') \sigma_{s,l}(\vec{r}, E' \rightarrow E) dE' dE$, $f(E)$ είναι η συνάρτηση ενεργειακής στάθμησης και

ορίζεται έτσι ώστε $\int_E f(E) dE = 1$ και τέλος $\varphi_{l,m,g}(\vec{r}, E)$ είναι οι στατιστικές ροπές της

γωνιακής ροής του ενεργειακού γκρουπ g υπολογισμένες ως $\int_{\Delta E_g} \varphi_{l,m}(\vec{r}, E) dE$. Για τις πηγές ¹⁹²Ir, ο Acuros χρησιμοποιεί 37 γκρουπ ενεργών διατομών ($G = 37$). Για τα πρωτογενή φωτόνια χρησιμοποιούνται και τα 37 γκρουπ, όπου $f(E) = 1/\Delta E_g$. Για το φάσμα των φωτονίων που έχουν υποστεί σκέδαση, η δομή αυτή του γκρουπ καταρρέει εφαρμόζοντας μία κατάλληλη συνάρτηση ενεργειακής στάθμησης, $f(E)$.



Εικόνα A.1.2. Διαίρεση ενεργειακού εύρους σε G ενεργειακά γκρουπ.

Για τις πηγές βραχυθεραπείας έχει μελετηθεί η επίδραση του αριθμού των ενεργειακών γκρουπ τόσο στην ακρίβεια όσο και στην ταχύτητα σύγκλισης στη λύση [14], [75]–[77].

Αναπαράσταση σημειακής πηγής

Στις εφαρμογές βραχυθεραπείας HDR και PDR (Pulsed-Dose Rate), οι πηγές είναι γεωμετρικά πολύ μικρές σε σύγκριση με το χώρο στον οποίο πραγματοποιούνται οι υπολογισμοί της δόσης και συνεπώς μπορούν να θεωρηθούν σημειακές. Με αυτό τον τρόπο, τα ασκέδαστα σωματίδια διαδίδονται διαφορετικά από τα σκεδαζόμενα. Εφόσον η LBTE είναι μία γραμμική εξίσωση, η Εξ.12 μπορεί να αναδιατυπωθεί σε ξεχωριστές εξισώσεις για τα πρωτογενή και σκεδαζόμενα σωματίδια χρησιμοποιώντας τον παρακάτω ορισμό:

$$\Psi_g(\vec{r}, \hat{\Omega}) = \sum_{p=1}^p \Psi_{p,g}^{unc}(\vec{r}, \hat{\Omega}) + \Psi_g^{coll}(\vec{r}, \hat{\Omega}) \quad (15)$$

όπου η ολική γωνιακή ροή εκφράζεται ως το άθροισμα της ασκέδαστης γωνιακής ροής από όλες τις σημειακές πηγές και της σκεδαζόμενης γωνιακής ροής. Ο ορισμός αυτός οδηγεί στις ακόλουθες LBTE:

$$\hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \Psi_g^{unc} + \sigma_{t,g} \Psi_g^{unc} = \sum_{p=1}^p \frac{q_{p,g}}{4\pi} \delta(\vec{r} - \vec{r}_p) \quad (16)$$

όπου Ψ_g^{unc} είναι η ασκέδαστη γωνιακή ροή του ενεργειακού γκρουπ g και

$$\hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \Psi_g^{coll} + \sigma_{t,g} \Psi_g^{coll} = q_g^{scat,coll} + \sum_{p=1}^p q_{p,g}^{scat,unc} \quad (17)$$

όπου Ψ_g^{coll} είναι η σκεδαζόμενη γωνιακή ροή του ενεργειακού γκρουπ g, $q_g^{scat,coll}$ είναι το κομμάτι της πηγής για σκεδαζόμενη από τη σκεδαζόμενη ροή του ενεργειακού γκρουπ g και $q_{p,g}^{scat,unc}$ είναι το κομμάτι της πηγής για σκεδαζόμενη από την ασκέδαστη ροή της σημειακής πηγής p του ενεργειακού γκρουπ g.

Οι Εξ. 16, 17 είναι οι LBTE για το ασκέδαστο και σκεδαζόμενο κομμάτι αντίστοιχα. Η Εξ. 16 μπορεί να λυθεί με αναλυτικό τρόπο για το Ψ_g^{unc} , για κάθε

σημειακή πηγή p σε οποιαδήποτε θέση στο χώρο. Η αναλυτική έκφραση της $\Psi_{p,g}^{unc}$ δίνεται από:

$$\Psi_{p,g}^{unc}(\vec{r}, \hat{\Omega}) = \delta\left(\hat{\Omega} - \frac{\vec{r} - \vec{r}_p}{|\vec{r} - \vec{r}_p|}\right) \frac{q_p e^{-\tau_g(\vec{r}, \vec{r}_p)}}{4\pi |\vec{r} - \vec{r}_p|^2} \quad (18)$$

όπου $\tau_g(\vec{r}, \vec{r}_p)$ είναι η απόσταση κατά μήκος της γραμμής, s , ανάμεσα στα σημεία \vec{r} και \vec{r}_p , η οποία ορίζεται από το ολοκλήρωμα $\int_0^{|\vec{r} - \vec{r}_p|} \sigma_{t,g}(s) ds$. Εφόσον η λύση της Εξ. 18 καταλήγει σε μία συνάρτηση δέλτα της γωνίας, δεν είναι απαραίτητη η διακριτοποίηση της γωνίας στην Εξ. 18. Αντ' αυτού, για τον υπολογισμό της ασκέδαστης ροής, $\Psi_{p,g}^{unc}$ και της πρώτης σκεδαζόμενης $q_{p,g}^{scat,unc}$ εφαρμόζεται τεχνική ray-tracing από κάθε σημειακή πηγή, p σε κάθε σημείο του χώρου.

Διακριτοποίηση της γωνίας

Η διακριτοποίηση στη γωνία συχνά αναφέρεται και ως η S_n μέθοδος. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για την διακριτοποίηση της γωνίας του σκεδαζόμενου τμήματος. Η DOM συνίσταται στη χρήση της Εξ. 17 μόνο για ένα συγκεκριμένο αριθμό κατευθύνσεων, $\hat{\Omega}_n$. Αυτές οι διακριτές γωνίες επιλέγονται από ένα γωνιακό σετ τεταρτιμορίων το οποίο επίσης χρησιμεύει στον υπολογισμό των γωνιακών ολοκληρωμάτων για την δημιουργία του τμήματος της πηγής για σκεδαζόμενη ακτινοβολία (Εξ.13). Κατά την εφαρμογή της μεθόδου χρησιμοποιούνται από 24 έως 960 διακριτές γωνίες, αλλά ο αριθμός αυτός μπορεί να διαφοροποιείται τόσο μέσα στο ίδιο ενεργειακό γκρουπ, όσο και μεταξύ των διαφορετικών. Εφόσον η μέση ελεύθερη διαδρομή των φωτονίων αυξάνει με την ενέργεια, ο μεγαλύτερος αριθμός διακριτών γωνιών εφαρμόζεται στα υψηλότερα ενεργειακά γκρουπ. Η διακριτοποιημένη μορφή των Εξ. 17 και της Εξ.13 δίνεται από:

$$\hat{\Omega} \cdot \vec{\nabla} \Psi_{g,n}^{coll} + \sigma_{t,g} \Psi_{g,n}^{coll} = q_{g,n}^{scat,coll} + \sum_{p=1}^p q_{p,g,n}^{scat,unc} \quad (19)$$

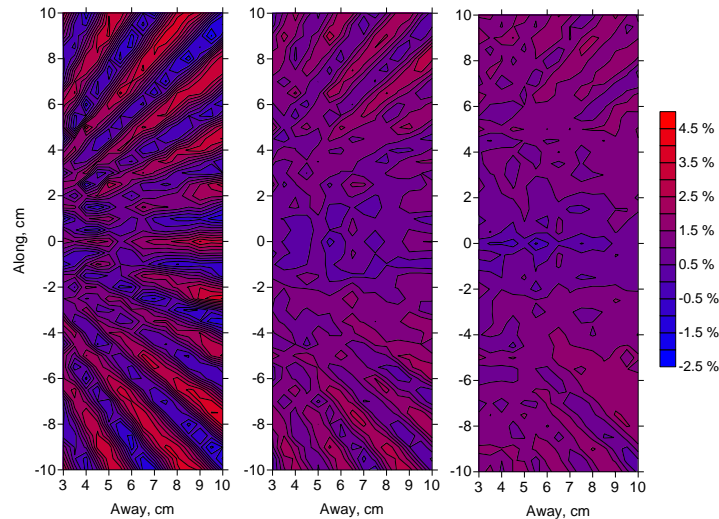
όπου n είναι η διακριτοποιημένη κατεύθυνση της οποίας συνολικά υπάρχουν $N=N \cdot (N+2)$ κατευθύνσεις.

$$\varphi_{l,m,g}(\vec{r}) = \sum_{n=1}^N Y_{l,m}(\widehat{\Omega}_n) \Psi_{g,n}(\vec{r}) w_n \quad (20)$$

όπου $Y_{l,m}(\widehat{\Omega}_n)$ είναι οι συναρτήσεις σφαιρικών αρμονικών της διακριτοποιημένης κατεύθυνσης n , $\Psi_{g,n}(\vec{r})$ είναι η γωνιακή ροή της διακριτοποιημένης κατεύθυνσης n και w_n είναι το βάρος στάθμισης της διακριτοποιημένης κατεύθυνσης n Gauss-Legendre.

Λάθη στη διακριτοποίηση της γωνίας συνήθως έχουν ως αποτέλεσμα στη λύση της εξίσωσης την εμφάνιση των λεγόμενων ακτινικών φαινομένων (ray-effects) ή άλλων μη-φυσικών γωνιακών περιοδικών κυματισμών (oscillations) όπως φαίνεται στην **Εικόνα A.1.3**.

Το φαινόμενο αυτό είναι πιο έντονο στα προβλήματα όπου πηγή είναι τοποθετημένη σε υλικό που προκαλεί ελαφριά σκέδαση της ακτινοβολίας. Μη-φυσικούς περιοδικούς κυματισμούς μπορεί να προκαλέσει μία μη-φυσική επαύξηση της ροής κατά μήκος των διακριτών γωνιών. Τα ακτινικά φαινόμενα είναι πιο έντονα σε μακρινές αποστάσεις από την πηγή. Όσο περισσότερες είναι όμως οι διακριτές γωνίες που επιλέγονται για την επίλυση της εξίσωσης, τόσο μετριάζονται τα φαινόμενα αυτά, θυσιάζοντας όμως κάτι από τον υπολογιστικό χρόνο, ο οποίος αυξάνεται.



Εικόνα A.1.3. Από αριστερά προς τα δεξιά: Διακριτοποίηση με 224 γωνίες, με 360 γωνίες και με 528 γωνίες. Στην περίπτωση των 360 γωνιών η διακύμανση της δόσης λόγω των ακτινικών φαινομένων είναι λιγότερο από 1.5% ως τα 6cm από πηγή ^{192}Ir σε νερό.

Διακριτοποίηση του χώρου

Για την διακριτοποίηση του χώρου, ο προς υπολογισμό όγκος, V , υποδιαιρείται σε μεταβλητού μεγέθους καρτεσιανά τμήματα. Για τον υπολογισμό της σκεδαζόμενης, οι ιδιότητες των υλικών του μέσου διάδοσης θεωρούνται σταθερές μέσα σε κάθε καρτεσιανό τμήμα. Το υπολογιστικό πλέγμα που χρησιμοποιείται στον Acuros είναι χωρικά μεταβλητό και το μέγεθος του κάθε στοιχείου του πλέγματος προσαρμόζεται χωρικά ανάλογα με τις ιδιότητες των ανατομικών υλικών ή των καθετήρων που συναντώνται στο συγκεκριμένο σημείο καθώς και ανάλογα με τις βαθμίδες σκεδαζόμενης σωματιδιακής ροής του συγκεκριμένου σημείου. Η μέθοδος χωρικής διακριτοποίησης που χρησιμοποιεί ο Acuros είναι η βασισμένη στο μοντέλο του Galerkin γραμμική μέθοδος των ασυνεχών πεπερασμένων στοιχείων (Discontinuous Finite Element Method, DFEM)[73]. Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό αυτής της μεθόδου διακριτοποίησης είναι ότι λύνοντας την εξίσωση για πολλαπλούς χωρικά βαθμούς ελευθερίας μέσα σε κάθε υπολογιζόμενο στοιχείο, η DFEM υπολογίζει μία γραμμική λύση της εξίσωσης τοπικά η οποία είναι συγκεκριμένη για κάθε σημείο του χώρου. Έτσι η γωνιακή ροή ορίζεται παντού, σε κάθε σημείο του χώρου και όχι στο κέντρο κάποιου στοιχειώδους όγκου υπολογισμού ή σε κάποιο κομβικό σημείο. Η εξίσωση

διάδοσης για το σκεδαζόμενο κομμάτι, δηλ. η Εξ. 17, είναι η μόνη που χρειάζεται να διακριτοποιηθεί στο χώρο. Για την ακριβή λύση της εξίσωσης αυτής χρησιμοποιώντας τη μέθοδο διακριτοποίησης DFEM, το $q_{p,g}^{scat,unc}$ χαρτογραφείται μέσα στο κάθε στοιχείο με ένα τρόπο που να διατηρεί τη γραμμική διακύμανση της πηγής μέσα στο στοιχείο αυτό.

Με τις τελείως διακριτοποιημένες DFEM πολλαπλών γκρουπ διακριτών μεταβλητών εξισώσεις, υπάρχουν $4 \times N_{elements} \times N_{angles} \times N_{groups}$ άγνωστοι που χρειάζεται να υπολογιστούν. Για την λύση του συστήματος εξισώσεων που προκύπτει οι κώδικες χρησιμοποιούν συνήθως κάποιους αλγορίθμους επιτάχυνσης των υπολογισμών, ιδίως στα προβλήματα όπου κυριαρχεί η σκεδαζόμενη ακτινοβολία. Ένας τέτοιος αλγόριθμος που έχει εφαρμοστεί αποδοτικά είναι ο Diffusion Synthetic Acceleration (DSA) ο οποίος μειώνει σημαντικά τον απαιτούμενο αριθμό επαναλήψεων για τη σύγκλιση της εξίσωσης στη λύση και συνεπώς μειώνει σημαντικά και το χρόνο υπολογισμού [78].

Μετατροπή της ροής σε δόση (Acuros)

Όταν λοιπόν η συνολική ενεργειακή ροή, $\phi_{l,m,g}(\vec{r})$, έχει υπολογιστεί για κάθε ενεργειακό γκρουπ g , η δόση υπολογίζεται ως μία ξεχωριστή διαδικασία. Για τα προβλήματα βραχυθεραπείας, οι ραδιενεργές πηγές εκπέμπουν σχετικά χαμηλής ενέργειας ακτίνες γ . Για παράδειγμα η μέση σταθμισμένη ενέργεια πηγής ^{192}Ir είναι 350 keV. Λόγω αυτών των σχετικά χαμηλών ενεργειών θεωρείται ύπαρξη συνθηκών ηλεκτρονικής ισορροπίας και έτσι μπορεί να εφαρμοσθεί η προσέγγιση KERMA, εξαλείφοντας την ανάγκη διάδοσης των δευτερογενών ηλεκτρονίων. Όταν εφαρμόζεται η προσέγγιση KERMA, η δόση υπολογίζεται ως ακόλουθα:

$$D(\vec{r}) = \frac{1}{\rho(\vec{r})} \sum_{g=1}^G \sigma_{KERMA,g}(\vec{r}) \left\{ \sum_{p=1}^P \phi_{p,g}^{unc}(\vec{r}) + \phi_g^{coll}(\vec{r}) \right\} \quad (21)$$

όπου $D(\vec{r})$ είναι η δόση στη θέση \vec{r} , $\rho(\vec{r})$ είναι η πυκνότητα στη θέση \vec{r} , $\sigma_{KERMA,g}(\vec{r})$ είναι η μακροσκοπική ενεργός διατομή KERMA και $\sum_{p=1}^P \varphi_{p,g}^{unc}(\vec{r}) + \varphi_g^{coll}(\vec{r})$ είναι η συνολική ενεργειακή ροή του ασκέδαστου και του σκεδαζόμενου τμήματος στη θέση \vec{r} .

Ο Acuros υπολογίζει ισοδύναμη δόση στο νερό, η οποία δίνεται από την εξίσωση:

$$D(\vec{r}) = \frac{1}{\rho_{water}} \sum_{g=1}^G \sigma_{KERMA,g}^{water}(\vec{r}) \{ \sum_{p=1}^P \varphi_{p,g}^{unc}(\vec{r}) + \varphi_g^{coll}(\vec{r}) \} \quad (22)$$

όπου ρ_{water} είναι η πυκνότητα του νερού και $\sigma_{KERMA,g}^{water}$ είναι η μακροσκοπική ενεργός διατομή KERMA στο νερό για το ενεργειακό γκρουπ g.

A.1.2.1.2 Εφαρμογή του Acuros στην κλινική πρακτική

Ο αλγόριθμος Acuros είναι ενσωματωμένος στο ΣΣΘ BrachyVision (Varian Medical Systems, Palo Alto, CA).

Ιδιότητες υλικών

Τα θεμελιώδη δεδομένα που χρησιμοποιούνται από αυτούς τους κώδικες είναι οι μακροσκοπικές ατομικές ενεργές διατομές. Η μακροσκοπική ενεργός διατομή είναι η πιθανότητα να συμβεί μία συγκεκριμένη αλληλεπίδραση ανά μονάδα μήκους διαδρομής ενός σωματιδίου για αυτό και έχει μονάδες cm^{-1} . Οι μακροσκοπικές ενεργές διατομές απαρτίζονται από δύο τιμές: τη μικροσκοπική ενεργό διατομή για μία συγκεκριμένη αλληλεπίδραση (συνήθως δίνεται σε barns/atom = $10^{-24} \text{ cm}^2/\text{atom}$ και συμβολίζεται με $\tilde{\sigma}$) και την πυκνότητα του υλικού (ρ , σε μονάδες g/cm^3). Η έκφραση της μακροσκοπικής ενεργούς διατομής, σ , είναι:

$$\sigma = \frac{N_{\alpha}}{M} \tilde{\sigma} \quad (23)$$

όπου M είναι η μάζα του ατόμου σε μονάδες ατομικής μάζας (AMU) και N_a ο αριθμός Avogadro.

Υπάρχουν 4 τρόποι αλληλεπίδρασης των φωτονίων με την ύλη: η σκέδαση Compton (γνωστή και ως ασύμφωνη σκέδαση), η σκέδαση Rayleigh (γνωστή και ως σύμφωνη σκέδαση), το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο και η δίδυμη γένεση. Η πιθανότητα οποιασδήποτε από αυτές τις αλληλεπιδράσεις ποικίλει ανάλογα με την ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου. Η συνολική ενεργός διατομή σε οποιαδήποτε ενέργεια είναι το άθροισμα αυτών των πιθανοτήτων στη συγκεκριμένη ενέργεια. Για τις πηγές ^{192}Ir , ο Acuros χρησιμοποιεί τις ενεργές διατομές που παράγονται από το CEPXS [79]. Το CEPXS περιλαμβάνει όλες τις αλληλεπιδράσεις φωτονίων με την εξαίρεση της σκέδασης Rayleigh, η οποία όμως δεν έχει ιδιαίτερη σημασία για τις ενέργειες των πηγών ^{192}Ir .

Χαρτογράφηση υλικών βάσει εικόνων Υπολογιστικής Τομογραφίας (CT)

Για την πραγματοποίηση ενός υπολογισμού με τον Acuros είναι απαραίτητα τα δεδομένα της μακροσκοπικής ενεργού διατομής σε κάθε κελί του πλέγματος υπολογισμού. Το σύστημα σχεδιασμού παρέχει στον αλγόριθμο μια πυκνότητα για κάθε voxel του πλέγματος της εικόνας. Για κάθε voxel λοιπόν ο Acuros επιλέγει ένα υλικό για τη μικροσκοπική ενεργό διατομή που θα χρησιμοποιήσει βασιζόμενος σε ένα εύρος πυκνοτήτων, το οποίο φαίνεται στον **Πίνακα A.1.1** και στη συνέχεια βάσει του υλικού που επέλεξε καθορίζει την ατομική του σύσταση. Πυκνότητες χαμηλότερες των 0.001 g/cm^3 ενσωματώνονται στο υλικό πυκνότητας 0.001 g/cm^3 . Η ατομική σύσταση των υλικών του **Πίνακα A.1.1** όπως λαμβάνονται υπόψη από τον αλγόριθμο παρουσιάζεται στον **Πίνακα A.1.2**.

Πίνακας A.1.1. Εύρος πυκνοτήτων των υλικών που χρησιμοποιούνται από τον δοσιμετρικό αλγόριθμο Acuros.

Material	Density		
	Low (g/cm ³)	Nominal (g/cm ³)	High (g/cm ³)
Air (STP)	0.001	0.001205	0.1306
Lung (ICRP 1975)	0.1306	0.26	0.605
Adipose Tissue (ICRP 1975)	0.605	0.92	0.985
Muscle, Skeletal (ICRP 1975)	0.985	1.05	1.075
Cartilage (ICRP 1975)	1.075	1.10	1.475
Bone (ICRP1975)	1.475	1.85	2.2275
Aluminum	2.2275	3.56	2.7
Titanium	3.56	6.21	4.42
Stainless Steel	6.21	8.00	8.01

Πίνακας A.1.2. Στοιχειομετρική σύσταση των υλικών του **Πίνακα A.1.1** που χρησιμοποιούνται από τον δοσιμετρικό αλγόριθμο Acuros.

Material	Element	Weight Fraction
Air (STP)	C	0.000124
	N	0.755268
	O	0.231781
	Ar	0.012827
Lung (ICRP 1975)	H	0.101278
	C	0.102310
	N	0.028650
	O	0.757072
	Na	0.001840
	Mg	0.000730
	P	0.000800

	S	0.002250
	Cl	0.002660
	K	0.001940
	Ca	0.000090
	Fe	0.000370
	Zn	0.000010
Adipose Tissue (ICRP 1975)	H	0.119477
	C	0.637240
	N	0.007970
	O	0.232333
	Na	0.000500
	Mg	0.000020
	P	0.000160
	S	0.000730
	Cl	0.001190
	K	0.000320
	Ca	0.000020
	Fe	0.000020
	Zn	0.000020
Muscle, Skeletal (ICRP 1975)	H	0.100637
	C	0.107830
	N	0.027680
	O	0.754773
	Na	0.000750
	Mg	0.000190
	P	0.001800
	S	0.002410
	Cl	0.000790
	K	0.003020
	Ca	0.000030
	Fe	0.000040
	Zn	0.000050

Cartilage (ICRP 1975)	H	0.096
	C	0.099
	N	0.022
	O	0.744
	Na	0.005
	Mg	NA
	P	0.022
	S	0.009
	Cl	0.003
	K	NA
	Ca	NA
Bone (ICRP 1975)	H	0.047234
	C	0.14433
	N	0.04199
	O	0.446096
	Mg	0.0022
	P	0.10497
	S	0.00315
	Ca	0.20993
	Zn	0.0001

Χαρακτηρισμός της πηγής

Οι προϋπολογισθείσες πληροφορίες σχετικά με την πηγή ακτινοβολίας, δηλ. τον χαρακτηρισμό της πηγής, είναι ένα σημαντικό στάδιο προ-επεξεργασίας για τον σχεδιασμό θεραπείας τόσο στα συστήματα που βασίζονται σε MBDCAs όσο και στα βασιζόμενα σε TG-43 δεδομένα. Ο φορμαλισμός TG-43 επιτρέπει την ακριβή αναπαραγωγή της κατανομής της δόσης γύρω από μια πηγή τοποθετημένη στο κέντρο σφαιρικού ομοιώματος νερού, μέσω δεδομένων που προέρχονται είτε από προσομοιώσεις MC είτε/και από μετρήσεις με φθοριούχου λιθίου (LiF) δοσίμετρα

θερμοφωταύγειας (TLD). Αν και μερικοί MBDCAs (π.χ. MC και GBBS) είναι ικανοί να μοντελοποιούν επακριβώς την πηγή, η επανάληψη της διαδικασίας αυτής τόσο στο ίδιο πλάνο όσο και σε κάθε ασθενή είναι περιττή και χρονοβόρα. Η υπολογιστική ισχύς είναι προτιμότερο να αναλώνεται στην ανακατασκευή της γεωμετρίας του ασθενούς και στην εκτέλεση των δοσιμετρικών υπολογισμών. Ως εκ τούτου, μια μέθοδος για τον προ-χαρακτηρισμό των πηγών που να μπορεί να χρησιμοποιηθεί από όλα τα συστήματα MBDCAs είναι απαραίτητη. Στις MC προσομοιώσεις, χρησιμοποιούνται τα αρχεία “φάσης-χώρου” (phase space) [80]. Ένα τέτοιο αρχείο για μια πηγή βραχυθεραπείας είναι ένα αρχείο που έχει παραχθεί από MC προσομοίωση της γεωμετρίας της πηγής καταγράφοντας τη θέση, την ενέργεια και τη γωνία εξόδου κάθε φωτονίου που εκπέμπεται από την κάψουλα της πηγής. Τα αρχεία αυτά όμως είναι πολύ μεγάλου όγκου δεδομένων με αποτέλεσμα να είναι δύσχρηστα.

Μια εναλλακτική μέθοδος χαρακτηρισμού της πηγής, που είναι δυνητικά χρήσιμη για όλα τα είδη των MBDCAs και έχει το πλεονέκτημα ότι είναι συμβατή και πολύ παρόμοια με την τρέχουσα μέθοδο που συνιστάται από το TG-43, έχει προταθεί με το όνομα της «μεθόδου διαχωρισμού της πρωτογενούς από τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία» (Primary Scatter Separation, PSS). [81] Η PSS έχει μέχρι σήμερα χρησιμοποιηθεί για κλινικές πηγές βραχυθεραπείας στον αλγόριθμο CC [81] και σε μία 2D μέθοδο διαχωρισμού της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας [82] και έχει τη δυνατότητα να χρησιμεύσει ως μέθοδος χαρακτηρισμού της πηγής τόσο στο MC όσο και στα συστήματα GBBS. Δεδομένου των σχετικά χαμηλών ενεργειών της βραχυθεραπείας ώστε να επικρατούν CPE, μπορεί να αποδειχθεί ότι η πρωτογενής δόση γύρω από την πηγή σε οποιαδήποτε ομοιογενές μέσο εξαρτάται από τη γεωμετρία της και την ενέργειά της. Για την απόκτηση PSS δεδομένων, υπάρχει μόνο μία επιπλέον απαίτηση από τις συστάσεις TG-43 για τη μοντελοποίηση πηγής με MC προσομοίωση: ότι η δόση στο νερό έξω από την πηγή κατά τη διάρκεια της καταγραφής της θα πρέπει να διαχωρίζεται ως προς το κομμάτι που οφείλεται σε πρωτογενή και ως προς το αντίστοιχο οφειλόμενο σε σκεδαζόμενη. Όταν επικρατούν συνθήκες CPE, η πρωτογενής δόση μπορεί να υπολογιστεί σωστά από 1D μεθόδους για αυτό και αρκετοί MC κώδικες που χρησιμοποιούνται σε εφαρμογές χαμηλής ενέργειας φωτονίων υπολογίζουν την πρωτογενή δόση αναλυτικά και οι

προσομοιώσεις εκτελούνται μόνο για τον υπολογισμό της δόσης από σκεδαζόμενη. [83], [84]. Η PSS μέθοδος επιτρέπει την αποθήκευση των δεδομένων αυτών σε μορφή πίνακα, είτε παραμετροποιώντας τα δεδομένα πρωτογενούς και σκεδαζόμενης δόσης ακολουθώντας το φορμαλισμό TG-43 είτε με προσαρμογή των δεδομένων σε εκθετικές συναρτήσεις, όπως προτείνεται από τους Russell *et al.* [81]. Μια αποτελεσματική βάση δεδομένων που θα είναι χρήσιμη ως είσοδος σε τέτοιους αλγόριθμους είναι ιδιαίτερα επιθυμητή για τα TPS, καθώς θα ελαχιστοποιήσει τις διαφορές στην κατανομή δόσης από μία πηγή που οφείλονται στον διαφορετικό τρόπο μοντελοποίησης της πηγής κάθε φορά από το ίδιο το σύστημα [85]. Υπάρχουν αρκετές πρόσφατες δημοσιεύσεις σχετικά με το χαρακτηρισμό πηγής στη βραχυθεραπεία που παρέχουν δεδομένα απορροφούμενης δόσης στο νερό, συμπεριλαμβανομένου των δεδομένων του TG-43, όπου διαχωρίζονται η πρωτογενής από τη σκεδαζόμενη συνιστώσα στα πλαίσια προετοιμασίας για την ανάπτυξη των μεθόδων PSS [86]–[88].

Υλικό μέσο καταγραφής της δόσης

Ο αλγόριθμος Acuros διαθέτει τη δυνατότητα υπολογισμού τόσο της δόσης στο νερό εντός υλικού ($D_{w,m}$) όσο και της δόσης στο υλικό εντός υλικού ($D_{m,m}$) (βλ. Ενότητα A.2.1).

A.1.2.2 Collapsed Cone superposition (CCS)

Η μέθοδος χωρικής διακριτοποίησης collapsed cone βασίζεται σε υπέρθεση της κατανομής της ενέργειας που απελευθερώνεται από μια ομάδα φωτονίων ενός πυρήνα (kernel) που περιγράφει την κατανομή της δόσης γύρω από μια περιοχή αλληλεπίδρασης αυτών των φωτονίων. Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην EBRT [89] και τα τελευταία χρόνια έχει υιοθετηθεί στη δοσιμετρία της βραχυθεραπείας [17], [81], [90]–[92].

A.1.2.2.1 Θεωρία

Το βασικό μέγεθος που υπολογίζεται από τον αλγόριθμο είναι η δόση ανά μονάδα πρωτογενούς ενέργειας, R_{prim} , που εκπέμπεται από την πηγή. Σε συνθήκες ηλεκτρονικής ισορροπίας και χρησιμοποιώντας τον διαχωρισμό πρωτογενούς από σκεδαζόμενη ακτινοβολία (PSS) [93], η δόση υπολογίζεται ξεχωριστά για τις διάφορες συνεισφορές της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας, σύμφωνα με τη σχέση

$$\frac{D}{R_{prim}} = \frac{D_{prim} + D_{1sc} + D_{msc}}{R_{prim}}, \quad (24)$$

όπου D_{prim} είναι η πρωτογενής δόση, D_{1sc} είναι η δόση από τα πρώτης τάξης σκεδαζόμενα φωτόνια και D_{msc} η δόση από τα ανώτερης τάξης (μεγαλύτερης του ενός) σκεδαζόμενα φωτόνια. Τα βασικά δεδομένα για τον χαρακτηρισμό της πηγής βασίζονται στη μέθοδο PSS, όπου η R_{prim} ορίζεται σαν η ποσότητα της ενέργειας των φωτονίων που αφήνουν την πηγή, η οποία αντιμετωπίζεται σαν πρωτογενής μέχρι την πρώτη αλληλεπίδραση του φωτονίου εκτός της πηγής και του εφαρμογέα. Τα δεδομένα της πηγής που χρειάζονται είναι η κατανομή της πρωτογενούς δόσης σε συνδυασμό με το φάσμα των πρωτογενών, της πρώτης τάξης σκεδαζόμενων και της ανώτερης τάξης σκεδαζόμενων φωτονίων σε ομοίωμα νερού. Τα δεδομένα αυτά συμπληρώνονται από τους πυρήνες εναπόθεσης της ενέργειας για το νερό που σχετίζονται με το ισότοπο (και όχι την πηγή) και τα δεδομένα σύνθεσης των υλικών που περιβάλλουν την πηγή. Ο αλγόριθμος χρησιμοποιεί μία επιτυχημένη προσέγγιση της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας [16], [91] για τον υπολογισμό των διαφόρων τάξεων σκεδαζόμενης δόσης, βάσει της οποίας μία χαμηλότερη τάξη σκεδαζόμενης δόσης χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της ανώτερης τάξης σκεδαζόμενης δόσης.

Υπολογισμός της πρωτογενούς δόσης

Η πρωτογενής δόση υπολογίζεται ως το πρωτογενές Collision Kerma σε συνδυασμό με μία διόρθωση στη ζώνη που βρίσκεται κοντά στην πηγή. Στη ζώνη αυτή, υπάρχουν σημαντικές αποκλίσεις από το νόμο αντιστρόφου τετραγώνου λόγω της επιρροής του πεπερασμένου μεγέθους της πηγής, του φαινομένου μέσου όγκου (volume averaging) σε πεπερασμένα voxels εντός περιοχής υψηλής βαθμίδας δόσης και της διάδοσης των ηλεκτρονίων.

Το φάσμα dR_{prim}/dE των πρωτογενών φωτονίων χρησιμοποιείται για την προσαρμογή, για όλα τα υλικά ενδιαφέροντος “m”, στους μαζικούς συντελεστές εξασθένισης και απορρόφησης $(\mu/\rho)_m$ και $(\mu_{en}/\rho)_m$.

Η υπολογισμένη πρωτογενής δόση στο νερό βάσει Monte Carlo προσομοίωσης, $D_{prim}^{water\ phantom}(r, \theta) / R_{prim}$, σύμφωνα με τα δεδομένα της μεθόδου PSS χρησιμοποιείται για την προσαρμογή στα δεδομένα ανισοτροπίας της πηγής $\psi(\theta)$ και $m(\theta)$ για τη ροή και την εξασθένιση, αντίστοιχα. Σε αυτή τη διαδικασία, δε λαμβάνονται υπόψη ακτίνες μικρότερες από 2 cm, για να αποφευχθεί η επίδραση των φαινομένων της κοντινής ζώνης της πηγής στο αποτέλεσμα, και μεγαλύτερες από 10 cm για να συμπεριληφθούν στο αποτέλεσμα μόνο ακτίνες κλινικού ενδιαφέροντος.

Τα φαινόμενα κοντινής ζώνης που οφείλονται στο πεπερασμένο μέγεθος της πηγής και στο φαινόμενο μέσου όγκου, λαμβάνονται υπόψη εφαρμόζοντας έναν σταθερό παράγοντα διόρθωσης, γ_c . Τα φαινόμενα κοντινής ζώνης που οφείλονται στη μετάδοση των ηλεκτρονίων λαμβάνονται υπόψη μέσω του παράγοντα διόρθωσης Γ , ο οποίος ορίζεται σαν ο λόγος της πρωτογενούς δόσης στο νερό βάσει Monte Carlo προσομοίωσης $D_{prim}^{water\ phantom}(r, \theta) / R_{prim}$ προς την παραμετροποιημένη δόση (δόση βάσει των $\psi(\theta)$ και $m(\theta)$, πολλαπλασιασμένη με τον γ_c).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η πρωτογενής δόση σε απόσταση x δίνεται από τη σχέση

$$\frac{D_{prim}(x)}{R_{prim}} = \Gamma(x) \gamma_c(x) \frac{\psi(\theta(x))}{4\pi r^2} \left(\frac{\bar{\mu}_{en}(x)}{\rho} \right)_m e^{-m(\theta(x)) \sum_i (\bar{\mu}/\rho)_i \rho_i \Delta r_i} \quad (25)$$

η οποία μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα πλέγμα από voxels, ώστε να υπολογιστεί η συνολική κατανομή της πρωτογενούς δόσης.

Υπολογισμός της σκεδαζόμενης δόσης πρώτης τάξης

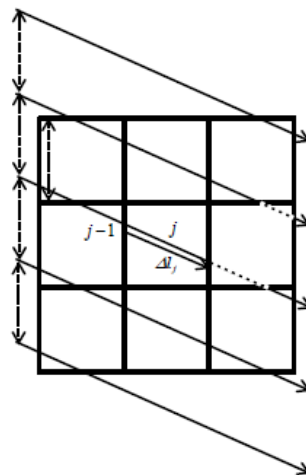
Η ενέργεια που ελευθερώνεται ανά μονάδα μάζας από τα πρώτης τάξης σκεδαζόμενα φωτόνια (πρώτης τάξης SCERMA, $S_{1sc}(x)$) συνιστά το πεδίο ακτινοβολίας από το οποίο υπολογίζεται η πρώτη τάξης σκεδαζόμενη δόση. Συγκεκριμένα, υπολογίζεται από το Collision Kerma της πρωτογενούς ακτινοβολίας $K_{prim}(x)$, χρησιμοποιώντας την αρχή διατήρησης της ενέργειας, σύμφωνα με τη σχέση:

$$\frac{S_{1sc}(x)}{R_{prim}} = \frac{\left(\bar{\mu}(x)/\rho \right)_m - \left(\bar{\mu}_{en}(x)/\rho \right)_m}{\left(\bar{\mu}_{en}(x)/\rho \right)_m} \frac{K_{prim}(x)}{R_{prim}} \quad (26)$$

όπου $K_{prim}(x) = D_{prim}(x)/\Gamma(x)$ ώστε να διατηρηθεί η ενεργειακή ισορροπία για τα φαινόμενα μετάδοσης των ηλεκτρονίων στη ζώνη κοντά στην πηγή. Το SCERMA που οφείλεται στην σκεδαζόμενη ακτινοβολία πρώτης τάξης μετατρέπεται σε εναπόθεση δόσης μέσω υπέρθεσης των πυρήνων εναπόθεσης ενέργειας. Οι πυρήνες περιγράφουν τη σχετική εναπόθεση ενέργειας σε απόσταση r και σκεδαζόμενη γωνία θ [91] και προ-υπολογίζονται με χρήση προσομοίωσης Monte Carlo σε ομοίωμα νερού για το φάσμα του συγκεκριμένου ισότοπου. Τα αποτελέσματα στη συνέχεια παραμετροποιούνται χρησιμοποιώντας εκθετικές συναρτήσεις ώστε να μειωθούν οι απαιτήσεις αποθήκευσης στον υπολογιστή, να μετριάσουν τα φαινόμενα που σχετίζονται με την αβεβαιότητα Τύπου A της Monte Carlo προσομοίωσης και να διευκολυνθούν οι μέθοδοι υπέρθεσης. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι προκειμένου να

ληφθούν υπόψη οι ανομοιογένειες, η ιχνηλάτηση ακτίνας (ray-tracing) χρησιμοποιείται με κατάλληλους παράγοντες ώστε ο πυρήνας στο νερό να μετατραπεί κατάλληλα βάσει της διαφοράς στην ενέργεια που ελευθερώνεται σε ένα μέσο συγκριτικά με το νερό και στην εξασθένιση της ενέργειας σε διαφορετικά υλικά κατά μήκος του x , χρησιμοποιώντας τους ενεργούς συντελεστές εξασθένισης και απορρόφησης, που έχουν σταθμιστεί με το φάσμα των φωτονίων.

Η υπέρθεση πραγματοποιείται βάσει της μεθόδου collapsed cone, σύμφωνα με την οποία ο χώρος γύρω από ένα σημείο μετάδοσης της ενέργειας διακριτοποιείται (collapsed) σε ένα σετ κώνων των οποίων οι άξονες ισαπέχουν και χρησιμοποιούνται σαν γραμμές μετάδοσης της ενέργειας. Ένα σετ γραμμών μετάδοσης δημιουργείται διά μέσου της μήτρας των voxels με τρόπο που κάθε voxel να διαπερνάται από όλες τις διευθύνσεις (**Εικόνα A.1.4**). Για περιπτώσεις με μία ή λίγες θέσεις παραμονής της πηγής, συστήνεται ένα πλέγμα μεγάλου αριθμού γραμμών μετάδοσης, ώστε να μειωθούν τα τεχνουργήματα διακριτοποίησης [94].



Εικόνα A.1.4. Γραμμές μετάδοσης (βέλη) διά μέσου ενός πλέγματος από voxels (τετράγωνα) για μία συγκεκριμένη διεύθυνση.

Κατά μήκος κάθε γραμμής και εντός του πλέγματος των voxels, το SCERMA πρώτης τάξης ανακατανέμεται εντός του όγκου υπολογισμού. Η ανακατανομή της

ενέργειας κατά μήκος των γραμμών μετάδοσης αποτελεί τον πυρήνα του αλγόριθμου και μπορεί να περιγραφεί με τα τρία επόμενα βήματα:

- 1 Αρχικοποίηση της ενέργειας, R , στο μηδέν.
- 2 Ορισμός βήματος (σε κάθε voxel) κατά μήκος της συγκεκριμένης γραμμής και καθορισμός των ακόλουθων για κάθε βήμα:
 - Του ποσού της ενέργειας που είναι διαθέσιμο στην R , το οποίο μπορεί να εναποτεθεί τοπικά.
 - Του ποσού της ενέργειας που ελευθερώνεται τοπικά (λόγω του scerma) και απορροφάται άμεσα, το οποίο δε θα προκαλέσει κάποια αλλαγή στην R , αλλά μόνο στην τοπικά εναποτιθέμενη δόση.
 - Του ποσού της ενέργειας που ελευθερώνεται τοπικά και μεταδίδεται μακριά.
- 3 Άθροιση σε κάθε voxel των συνεισφορών της πρωτογενούς σκεδαζόμενης δόσης από όλα τα βήματα κατά μήκος της συγκεκριμένης γραμμής μετάδοσης.

Με την πραγματοποίηση των βημάτων αυτών για όλες τις γραμμές και διευθύνσεις μετάδοσης, η δόση σε κάθε voxel δίνεται από το άθροισμα των συνεισφορών όλων των γραμμών και διευθύνσεων [16], [17].

Υπολογισμός της σκεδαζόμενης δόσης ανώτερων τάξεων

Η ενέργεια που ελευθερώνεται ανά μονάδα μάζας από τα δεύτερης τάξης σκεδαζόμενα φωτόνια, $S_{2sc}(x)$, δίνεται από τη σχέση

$$\frac{S_{2sc}(x)}{R_{prim}} = \frac{\left(\frac{(\overline{\mu_{1sc}} - \mu_{en,1sc})}{\rho} \right)_m}{\left(\frac{\mu_{en,1sc}}{\rho} \right)_m} \frac{D_{1sc}(x)}{R_{prim}} \quad (27)$$

Η κατανομή του SCERMA δεύτερης τάξης ανά μονάδα πρωτογενούς ενέργειας χρησιμοποιείται στη συνέχεια σε μία διαδικασία collapsed cone για τον υπολογισμό της πολλαπλής σκεδαζόμενης δόσης, D_{msc}/R_{prim} , (συνεισφορά σκεδαζόμενης δόσης τάξης ίσης ή μεγαλύτερης από 2), δημιουργώντας γραμμές μετάδοσης διά μέσου της μήτρας των voxels και εφαρμόζοντας τον ίδιο περίπου τύπο αλγόριθμου που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της σκεδαζόμενης δόσης πρώτης τάξης [91]. Μία διαφορά με τον υπολογισμό της D_{1sc} είναι ότι ο παραμετροποιημένος πυρήνας πολλαπλής σκέδασης χρησιμοποιεί δύο εκθετικές συναρτήσεις αντί για μία. Ο λόγος είναι ότι η δευτερογενής σκέδαση χτίζει την τριτογενή, τεταρτογενή κλπ. σκέδαση, αποδίδοντας ένα φαινόμενο συσώρευσης το οποίο μοντελοποιείται ικανοποιητικά με παραμετροποίηση του πυρήνα πολλαπλής σκέδασης με δύο εκθετικές συναρτήσεις, όπου μία εκ των δύο μπορεί να είναι αρνητική.

Η πολυπλοκότητα ενός CCS αλγορίθμου είναι MN^3 , όπου N^3 είναι ο αριθμός των voxels και M ο συνολικός αριθμός των συνολικών γωνιών (ή ισοδύναμα των γραμμών μετάδοσης), ο οποίος ισούται με το άθροισμα των M_{1sc} και M_{msc} . Η επιλογή των M_{1sc} και M_{msc} είναι το αποτέλεσμα της βελτιστοποίησης του υπολογιστικού χρόνου έναντι της απόστασης, ή ισοδύναμα της δόσης στην οποία θα εμφανιστούν τεχνουργήματα διακριτοποίησης [17]. Η απότομη κατανομή του SCERMA πρώτης τάξης υπαγορεύει ότι $M_{1sc} > M_{msc}$ [17]. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η πολυπλοκότητα της μεθόδου αυτής είναι πολλές τάξεις μεγέθους μικρότερη από αυτή της άμεσης υπέρθεσης.

Η αβεβαιότητα που σχετίζεται με τη βασική θεώρηση των CCS μεθόδων αυξάνεται με την απόσταση από ένα σημείο αλληλεπίδρασης, καθώς η επιφάνεια του κώνου, ή ο αριθμός των voxels στα οποία θα πρέπει να κατανεμηθεί η σκεδαζόμενη ενέργεια, αυξάνεται σύμφωνα με το $r^2 \Delta\Omega$. Αυτό θα μπορούσε να εκδηλωθεί σαν ένα δοσιμετρικός σχηματισμός αστεριού σε μεγάλες αποστάσεις όπου η σχετική συνεισφορά της πρωτογενούς δόσης μειώνεται. Αυτή η αβεβαιότητα είναι μικρή όταν οι τιμές του πυρήνα μειώνονται γρήγορα με την απόσταση από ένα σημείο πηγής σκέδασης. Στη βραχυθεραπεία, και ειδικά στο ^{192}Ir , η μείωση του πυρήνα μειώνεται από την πολλαπλή σκέδαση [11] και το SCERMA μειώνεται

γρήγορα με την απόσταση από την πηγή. Αυξάνοντας τον αριθμό των γραμμών μετάδοσης και τη χωρική διακριτική ικανότητα των διευθύνσεων μετάδοσης του πλέγματος και μειώνοντας το μέγεθος του voxel επιτυγχάνεται μείωση της αβεβαιότητας διακριτοποίησης σε βάρος, ωστόσο, του υπολογιστικού χρόνου.

A.1.2.2.2 Εφαρμογή του collapsed cone στην κλινική πρακτική

Ο αλγόριθμος Collapsed Cone για την βραχυθεραπεία είναι ενσωματωμένος στο Oncentra Brachy σύστημα σχεδιασμού θεραπείας της εταιρείας Elekta (Veenendaal, The Netherlands) με την εμπορική ονομασία Advanced Collapsed Cone Engine (ACE) [18].

Πριν την έναρξη του δοσιμετρικού υπολογισμού με χρήση του ACE, ο αλγόριθμος απαιτεί τον καθορισμό συγκεκριμένων παραμέτρων εισροής. Αυτές αφορούν στον αριθμό των διευθύνσεων μετάδοσης που θα χρησιμοποιηθούν για τον υπολογισμό της πρώτης και πολλαπλής τάξης σκεδαζόμενης δόσης και στον καθορισμό του μέσου στο οποίο θα πραγματοποιηθεί ο δοσιμετρικός υπολογισμός. Ο αριθμός των διευθύνσεων μετάδοσης πραγματοποιείται αυτόματα, ενώ το μέσο ορίζεται από τον χρήστη.

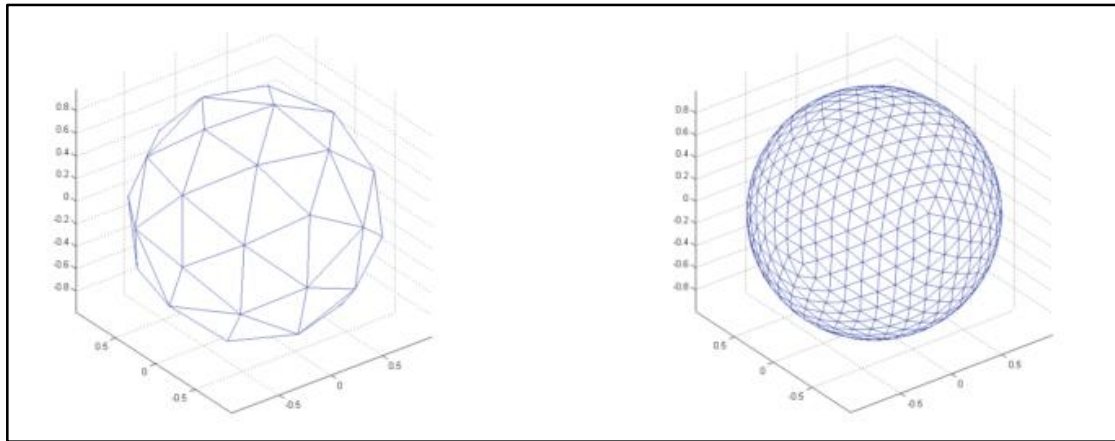
Επίπεδο ακρίβειας

Για τον ACE υπολογισμό έχουν οριστεί δύο επίπεδα ακρίβειας, η Καθιερωμένη και η Υψηλή (Standard και High, αντίστοιχα). Στην πρώτη, οι κατανομές της δόσης μπορούν να υπολογιστούν σχετικά γρήγορα και είναι κλινικά αποδεκτής ποιότητας. Στη δεύτερη, η ακρίβεια του δοσιμετρικού υπολογισμού βελτιώνεται, καταλήγοντας σε κατανομές ισοδύναμες αυτών από Monte Carlo προσομοίωση για τις κλινικά σημαντικές αποστάσεις από το εμφύτευμα. Η επιλογή του υψηλού επιπέδου ακρίβειας, ωστόσο, αυξάνει τον υπολογιστικό χρόνο.

Διευθύνσεις μετάδοσης

Όπως προαναφέρθηκε, ο υπολογισμός της πρωτογενούς δόσης πραγματοποιείται με χρήση ενός αλγόριθμου ιχνηλάτισης ακτίνας, ενώ της σκεδαζόμενης δόσης με χρήση της μεθόδου χωρικής διακριτοποίησης και υπέρθεσης collapsed cone. Προκειμένου να πραγματοποιηθούν οι υπολογισμοί της σκεδαζόμενης δόσης, ο αλγόριθμος χρειάζεται τον ορισμό των διευθύνσεων μετάδοσης κατά μήκος των οποίων θα ανακατανείμει την ενέργεια της σκεδαζόμενης ακτινοβολίας. Οι διευθύνσεις μετάδοσης δημιουργούνται αυτόματα από μία σφαιρική ψηφιοποίηση, η οποία πραγματοποιείται με τρόπο που να εξασφαλίζεται ότι κάθε διεύθυνση μετάδοσης έχει κατά προσέγγιση την ίδια στερεά γωνία. Επιλέγοντας διαφορετικό επίπεδο ακρίβειας, γεννάται ένα σετ διαφορετικού αριθμού διευθύνσεων μετάδοσης (**Εικόνα A.1.5**).

Ο αριθμός των διευθύνσεων μετάδοσης για τους υπολογισμούς της σκεδαζόμενης δόσης εξαρτάται από τον αριθμό των θέσεων παραμονής στο πλάνο θεραπείας. Σύμφωνα με την εργασία των Carlsson Tedgen *et al.* [17], δεδομένες τιμές του αριθμού των διευθύνσεων έχουν επιλεγεί για τα δύο επίπεδα ακρίβειας σχετικά με τον υπολογισμό της πρώτης τάξης και των ανώτερων τάξεων σκεδαζόμενης δόσης (βλ. **Πίνακα A.1.3**). Ο αριθμός των διευθύνσεων μετάδοσης κυμαίνεται με τον αριθμό των θέσεων παραμονής της πηγής (βλ. **Πίνακα A.1.3**). Μία ειδική περίπτωση ορίστηκε για το πλάνο που αφορά σε μία θέση παραμονής της πηγής και σε υψηλού επιπέδου ακρίβειας δοσιμετρικό υπολογισμό, η οποία επιτρέπει καλύτερη διεξαγωγή του ελέγχου Επιπέδου 1 του αλγόριθμου (βλ. **Ενότητα A.2.3.2**), όπως συστήνεται από την ομάδα εργασίας TG-186 της AAPM [24].



Εικόνα A.1.5. Παράδειγμα σφαιρικής ψηφιοποίησης [18].

Πίνακας A.1.3. Αριθμός των διευθύνσεων μετάδοσης για τον υπολογισμό της πρωτογενούς και πολλαπλής σκεδαζόμενης δόσης για τα δύο επίπεδα ακρίβειας του ACE δοσιμετρικού υπολογισμού [18].

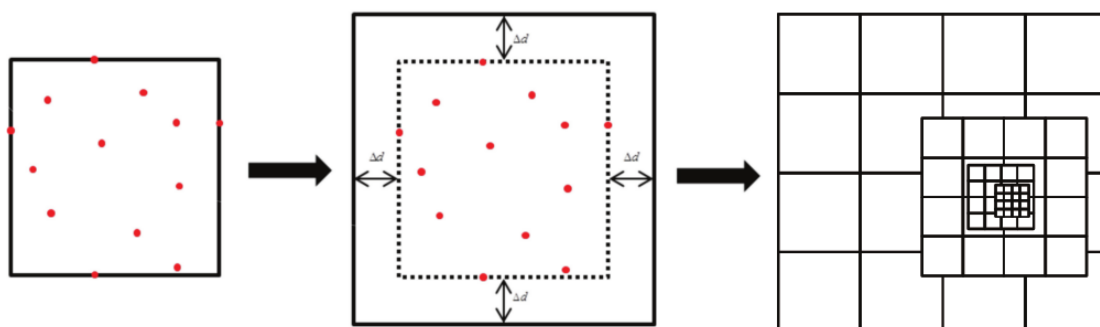
Accuracy level	Number of transport directions for first and residual scatter dose calculations				
	1 dwell position	2-50 dwell positions	51-150 dwell positions	151-300 dwell positions	>300 dwell positions
Standard	320 and 180	320 and 180	240 and 128	200 and 80	180 and 72
High	1620 and 240	720 and 240	500 and 200	320 and 180	240 and 128

Ορισμός του υπολογιστικού όγκου

Ο υπολογιστικός όγκος περιλαμβάνει τον ορισμό του μέσου (πυκνότητες/συντελεστές εξασθένισης/συντελεστές απορρόφησης) στο οποίο πραγματοποιούνται οι υπολογισμοί. Τα δεδομένα εισροής που απαιτούνται για τον ορισμό του μέσου περιλαμβάνουν:

- Το χώρο οριοθέτησης του σετ των δεδομένων απεικόνισης (π.χ. των εικόνων ΥΤ)
- Την τοποθεσία των θέσεων παραμονής της πηγής (εντός του κουτιού οριοθέτησης)
- Τη γεωμετρία και τη θέση του εφαρμογέα (προαιρετικά)
- Τα περιεγραμμένα όργανα/δομές ενδιαφέροντος (προαιρετικά)

Βάσει της τοποθεσίας των θέσεων παραμονής της πηγής, ορίζεται ένας χώρος οριοθέτησης που εμπεριέχει όλες τις θέσεις παραμονής. Ανάλογα με το επίπεδο ακρίβειας που έχει επιλεχτεί, προστίθεται ένα περιθώριο Δd σε όλες τις διευθύνσεις (**Εικόνα A.1.6**). Βάσει του χώρου που έχει δημιουργηθεί με τον τρόπο αυτό, δημιουργούνται τρεις ακόμα χώροι, ο καθένας με ένα αυξανόμενο περιθώριο, ώστε να εξασφαλιστούν στο σύνολο τέσσερις χώροι (**Εικόνα A.1.6** και **Πίνακας A.1.4**). Ανεξάρτητα από το επίπεδο ακρίβειας που έχει επιλεχτεί, τα μεγέθη των voxels που θα χρησιμοποιηθούν εντός κάθε χώρου είναι 1, 2, 5 και 10 mm, αντίστοιχα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι χώροι αυτοί μπορεί να καταργηθούν ή να επεκταθούν αυτόματα, ανάλογα με το μέγεθος του χώρου οριοθέτησης των δεδομένων απεικόνισης, ώστε να αυξηθεί η ταχύτητα των υπολογισμών ή η ακρίβεια. Αυτό μπορεί να καταλήξει σε ένα σετ περιθωρίων και χωρικής διακριτικής ικανότητας που διαφέρει από τις προεπιλεγμένες τιμές. Ο **Πίνακας A.1.4** δείχνει τις προεπιλεγμένες τιμές των περιθωρίων που χρησιμοποιούνται για δεδομένη χωρική διακριτική ικανότητα και επίπεδο ακρίβειας.



Εικόνα A.1.6. (αριστερά και κέντρο) Προετοιμασία των υπολογιστικών όγκων. Ο χώρος που ορίζεται από το εμφύτευμα με τις θέσεις παραμονής της πηγής επεκτείνεται προσθέτοντας ένα περιθώριο Δd σε κάθε διεύθυνση. (δεξιά) Πολλαπλοί υπερτιθέμενοι χώροι με διαφορετικά μεγέθη voxel. Κάθε χώρος παριστάνει ένα επίπεδο λεπτομέρειας βάσει της οποίας πραγματοποιείται ο δοσιμετρικός υπολογισμός [18].

Πίνακας Α.1.4. Περιθώρια που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό των χώρων οριοθέτησης με διαφορετικά μεγέθη voxel για τα διαφορετικά επίπεδα ακρίβειας [18].

Accuracy Level	Voxel size (cm)			
	0.1	0.2	0.5	1.0
Standard	1	8	20	50
High	8	20	35	50
High (single dwell position)	10	20	50	100

Κατόπιν του καθορισμού των διαφορετικών υπολογιστικών όγκων, πρέπει να οριστεί η πληροφορία σχετικά με το υλικό του κάθε voxel σε κάθε όγκο, βάσει της πληροφορίας που εξασφαλίζεται από τα δεδομένα απεικόνισης, την περιοχή ενδιαφέροντος και, προαιρετικά, τον εφαρμογή.

Καθορισμός του μέσου

Για τον καθορισμό του μέσου, απαιτείται ο ορισμός της ατομικής σύστασης και της πυκνότητας σε όλες τις θέσεις του υπολογιστικού όγκου. Η ατομική σύσταση μίας περιοχής ενδιαφέροντος καθορίζεται από το χρήστη βάσει των υλικών που συστήνονται από την ομάδα εργασίας TG-186 της AAPM (βλ. **Πίνακα Α.1.5**), σε συνδυασμό με τα υλικά των διαθέσιμων εφαρμογών και κάποιων ομοιωμάτων και είναι μοναδική για κάθε δομή. Η πυκνότητα μίας περιοχής ενδιαφέροντος καθορίζεται επίσης από τον χρήστη, είτε ως ομοιογενής (βλ. **Πίνακα Α.1.6**), είτε βάσει των Αριθμών Υπολογιστικής Τομογραφίας (ΑΥΤ) των εικόνων ΥΤ που αναπαριστούν τον ασθενή ή το υπολογιστικό μοντέλο σε συνδυασμό με την καμπύλη βαθμονόμησης του ΣΣΘ που μετατρέπει τους ΑΥΤ σε πυκνότητα, ώστε να ληφθεί υπόψη η ανομοιογένεια της πυκνότητας εντός της δομής.

Χαρακτηρισμός της πηγής

Για τον χαρακτηρισμό της πηγής χρησιμοποιούνται προ-υπολογισμένα δεδομένα που έχουν εξασφαλιστεί από Monte Carlo προσομοίωση. Τα δεδομένα αυτά περιλαμβάνουν πυρήνες, φάσματα των πρωτογενών και των σκεδαζόμενων φωτονίων πρώτης τάξης και πολλαπλών τάξεων, τα οποία είναι απαραίτητα για τον υπολογισμό των συντελεστών ετερογένειας, καθώς επίσης της πρωτογενούς δόσης που απαιτείται για τον υπολογισμό του S_{1sc} . Η πρωτογενής δόση εξασφαλίζεται από υπολογισμούς του ρυθμού δόσης στο νερό για την εκάστοτε πηγή με χρήση Monte Carlo προσομοίωσης, όπου η πρωτογενής και σκεδαζόμενη δόση έχουν καταγραφεί ξεχωριστά [90], [93]. Τέτοια PSS δεδομένα [95] αποτελούν ουσιαστικά έναν χαρακτηρισμό της πηγής ισοδύναμο με αυτόν του TG-43 φορμαλισμού [93].

Υλικό καταγραφής της δόσης

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ομάδας TG-186 της AAPM (βλ. Ενότητα A.2.1), ο ACE αλγόριθμος υπολογίζει τη δόση στο υλικό εντός υλικού ($D_{m,m}$).

A.1.3 Υπολογιστική δοσιμετρία προσομοίωσης Monte Carlo

Η δοσιμετρία πηγής με τη μέθοδο προσομοίωσης Monte Carlo, μετά και την πειραματική επιβεβαίωσή της [96], [97], [98], έχει καταξιωθεί ως μέθοδος διερεύνησης δοσιμετρικών προβλημάτων και ως η πλέον αξιόπιστη πηγή δοσιμετρικών δεδομένων πηγών βραχυθεραπείας για εισαγωγή σε εμπορικά συστήματα σχεδιασμού θεραπείας. Έχει παίξει ως εκ τούτου, θεμελιώδη ρόλο στην εξέλιξη της σημερινής κοινής πρακτικής στο σχεδιασμό θεραπείας καθώς αυτή βασίζεται σε μεγάλο βαθμό σε Monte Carlo δεδομένα στη μορφή του διαδεδομένου

TG-43 δοσιμετρικού φορμαλισμού. Η σύγχρονη βραχυθεραπεία μετατοπίζεται τα τελευταία χρόνια προς εξατομικευμένη δοσιμετρία του ασθενούς με την εισαγωγή των προηγμένων αλγορίθμων υπολογισμού της δόσης που λαμβάνουν υπόψη τους την εξασθένιση της ακτινοβολίας λόγω της παρουσίας πολλαπλών πηγών (inter-seed attenuation, ISA), τα υλικά των καθετήρων, τις ανομοιογένειες που παρουσιάζει η γεωμετρία του ασθενούς καθώς και τις πραγματικές συνθήκες σκέδασης λόγω των πεπερασμένων διαστάσεων του ασθενούς. Σε αυτή τη διαδικασία, η τεχνική Monte Carlo προσομοίωσης εξακολουθεί να παρουσιάζει μια ελκυστική εναλλακτική λύση καθώς χρησιμοποιώντας τεχνικές μείωσης της στατιστικής διακύμανσης (variance reduction) [99], [59] ή την αύξηση της υπολογιστικής ισχύος των συστημάτων τα τελευταία χρόνια [100], [101] επιτυγχάνεται αύξηση της ταχύτητας των υπολογισμών, τέτοια ώστε να επιτρέπει χρόνους υπολογισμού συγκρίσιμους με τους απαιτούμενους για κλινική χρήση.

Η μέθοδος MC είναι ένα μέσο για την στατιστική προσομοίωση των διαδικασιών που σχετίζονται με την εκπομπή και τη μεταφορά ακτινοβολίας μέσω τυχαίας δειγματοληψίας από τις συναρτήσεις κατανομής πιθανότητας. Το κύριο χαρακτηριστικό της μεθόδου είναι ο στοχαστικός της χαρακτήρας, σε αντίθεση δηλαδή με τις αναλυτικές μεθόδους, επαναλαμβανόμενοι υπολογισμοί για το ίδιο πρόβλημα θα παρέχουν κάθε φορά διαφορετικό αποτέλεσμα η ακρίβεια του οποίου εξαρτάται, μεταξύ άλλων, και από τον αριθμό των στατιστικών δοκιμών που πραγματοποιούνται, εν προκειμένω τον αριθμό των πρωτογενών φωτονίων η διάδοση των οποίων προσομοιάζεται. Για τον λόγο αυτό οι υπολογισμοί MC χαρακτηρίζονται ως χρονοβόροι σε σχέση με τις αναλυτικές μεθόδους.

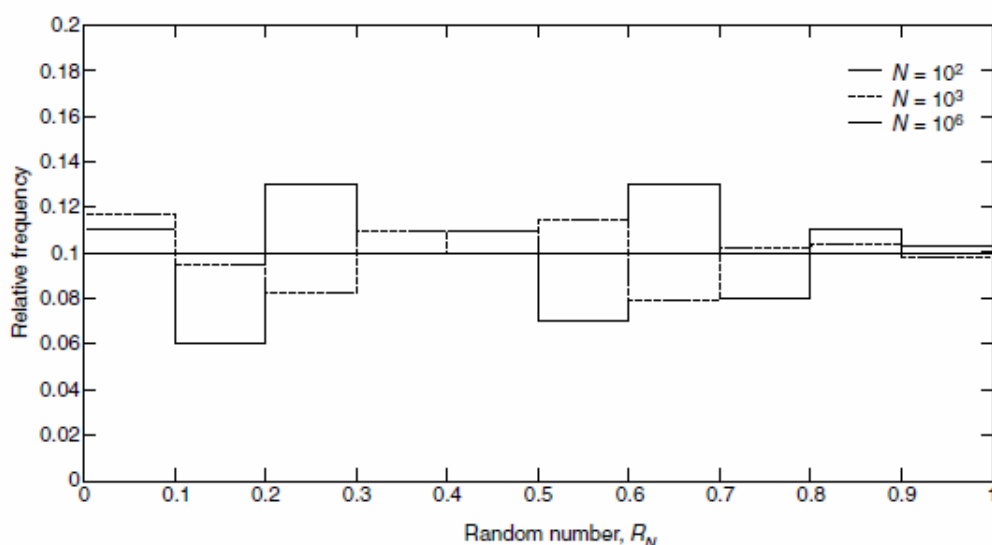
Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί αρκετοί κώδικες προσομοίωσης, όλοι κατάλληλοι για την ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένου και των εφαρμογών βραχυθεραπείας. Συνίσταται [43] οι ερευνητές να λαμβάνουν τα απαραίτητα δεδομένα δοσιμετρίας για κλινική χρήση από κώδικες ήδη δοκιμασμένους στον τομέα αυτό όπως ο PTRAN [84], EGS [102] και MCNP [103]. Ο GEANT [104] και ο Penelope [105] έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στη βιβλιογραφία για δοσιμετρία στη βραχυθεραπεία. Οι κώδικες αυτοί διαφέρουν σε αρκετά σημεία, όπως στην αρχική προβλεπόμενη χρήση τους, στο λειτουργικό τους σύστημα, στη

μορφή και ανάλυση των δεδομένων εξόδου τους, στη γλώσσα προγραμματισμού στην οποία βασίζονται και σε διάφορες άλλες παραμέτρους. Λόγω όμως του γενικού τους χαρακτήρα, όλοι διαθέτουν εκτεταμένη τεκμηρίωση, ισχυρά γεωμετρικά πακέτα, γραφικούς επεξεργαστές για οπτικοποίηση της γεωμετρίας (geometry visualization applications) καθώς και μια ποικιλία συναρτήσεων εκτίμησης της μελετώμενης παραμέτρου (tally) και τεχνικές μείωσης της στατιστικής διακύμανσης. Στις παραγράφους που ακολουθούν αναπτύσσονται οι βασικές αρχές των προσομοιώσεων MC για τη διάδοση φωτονίων, με ιδιαίτερη αναφορά στον κώδικα MCNP που χρησιμοποιήθηκε κατά την εκπόνηση της παρούσας διατριβής. Σημειώνεται ότι η συζήτηση θα περιοριστεί στην κλίμακα ενεργειών φωτονίων από 20 keV μέχρι περίπου 1 MeV η οποία καλύπτει τις εφαρμογές βραχυθεραπείας και στην οποία ισχύει η ηλεκτρονική ισορροπία στις αποστάσεις από την πηγή που απαιτούνται υπολογισμοί της δόσης. Ειδικότερα, για τις ευρέως χρησιμοποιούμενες πηγές ^{192}Ir η ηλεκτρονική ισορροπία ισχύει σε αποστάσεις μεγαλύτερες του 1 mm από σημειακή πηγή [7], [106]–[109], ενώ για το ^{60}Co ισχύει σε αποστάσεις μεγαλύτερες από 5 mm [110]. Κάτω από την υπόθεση της ηλεκτρονικής ισορροπίας η δόση προσεγγίζεται από το Kerma σύμφωνα με το οποίο η δόση σε κάποιο σημείο δίνεται από το γινόμενο της ενεργειακής ροής των φωτονίων στο σημείο αυτό επί τον μαζικό συντελεστή ενεργειακή απορρόφησης για τη συγκεκριμένη τιμή ενέργειας φωτονίων και υλικό απορρόφησης.

A.1.3.1 Γεννήτρια τυχαίων αριθμών

Οποιοσδήποτε κώδικας προσομοίωσης MC βασίζεται σε μια γεννήτρια τυχαίων αριθμών. Είναι σημαντικό η πηγή αυτή των τυχαίων αριθμών (R_N) να αναπαράγει μια ομοιόμορφη κατανομή αριθμών στο διάστημα $[0, 1]$ δηλαδή κάθε αριθμός σε αυτό το διάστημα να έχει την ίδια πιθανότητα εμφάνισης με οποιοδήποτε άλλον. Μια ομοιόμορφη κατανομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη δειγματοληψία από οποιαδήποτε συνάρτηση κατανομής πιθανότητας που περιγράφει τα διαφορετικά φυσικά φαινόμενα που εμπλέκονται στην προσομοίωση, εν προκειμένω την αλληλεπίδραση των φωτονίων με την ύλη. Στην **Εικόνα A.1.7** παρουσιάζεται η

σχετική συχνότητα εμφάνισης ενός τυχαίου αριθμού, R_N , στο διάστημα $[0, 1]$ μετά από $N=10^2$, 10^3 και 10^6 αριθμό προσπαθειών. Τα αποτελέσματα έχουν ομαδοποιηθεί σε 10 ομάδες πλάτους 0.1 η κάθε μια. Επομένως, αν η κατανομή είναι ομοιόμορφη η αναμενόμενη κατανομή πιθανότητας θα είναι ίση με 0.1. Όπως μπορεί να παρατηρηθεί για μέγεθος δείγματος $N=10^2$, η κατανομή δεν είναι ακριβώς ομοιόμορφη έχοντας μέσο όρο 0.1 και τυπική απόκλιση ίση με $\sigma = 0.0236$. Με την αύξηση του μεγέθους του δείγματος ο μέσος όρος δεν αλλάζει, ενώ η τυπική απόκλιση μειώνεται. Για παράδειγμα όταν το μέγεθος του δείγματος είναι $N=10^3$ η τυπική απόκλιση είναι $\sigma = 0.0124$, ενώ για $N=10^6$ η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση έχουν τιμή 0.0999 ± 0.0003 . Τα αποτελέσματα της **Εικόνας A.1.7** εξηγούν την ισχυρή εξάρτηση των αποτελεσμάτων MC από τον αριθμό φωτονίων που εξομοιώνονται. Ένας σχετικά μικρός αριθμός εξομοιούμενων φωτονίων δεν θα αναπαραγάγει με ακρίβεια τις κατανομές πιθανότητας των φυσικών φαινομένων που λαμβάνουν χώρα και επομένως θα οδηγήσει σε αυξημένη στατιστική αβεβαιότητα των αποτελεσμάτων. Γενικά, η στατιστική αβεβαιότητα είναι ανάλογη του αντιστρόφου τετραγώνου της ρίζας του αριθμού των φωτονίων που εξομοιώνονται και για να υποδιπλασιάσει κάποιος την στατιστική αβεβαιότητα θα πρέπει να τετραπλασιάσει τον αριθμό των φωτονίων που θα εξομοιώσει αυξάνοντας φυσικά και τον απαιτούμενο χρόνο υπολογισμών.



Εικόνα A.1.7. Σχετική συχνότητα εμφάνισης ενός τυχαίου αριθμού, R_N , στο διάστημα $[0, 1]$ μετά από $N = 102$, 103 και 106 προσπάθειες.

A.1.3.2 Προσομοίωση πρωτογενούς ακτινοβολίας

Στη βραχυθεραπεία ο υπολογισμός της δόσης σε ένα μέσο με τη μέθοδο MC είναι μια διαδικασία που μπορεί να αναλυθεί σε τρία στάδια. Αρχικά εξομοιώνεται το ενεργειακό φάσμα των φωτονίων που εκπέμπεται από την πηγή. Κατόπιν αυτά τα φωτόνια μεταφέρονται μέσω του ενεργού όγκου της πηγής και των υλικών του περιβλήματος της. Αυτό περιλαμβάνει τη δειγματοληψία των σημείων αλληλεπίδρασης των φωτονίων και την προσομοίωση των αλληλεπιδράσεων τους προκειμένου να καθοριστεί η ενεργειακή ροή των φωτονίων που βγαίνουν από την πηγή. Τέλος, τα φωτόνια μεταφέρονται στο υλικό μέσα στο οποίο είναι τοποθετημένη η πηγή προκειμένου να υπολογιστεί η ενέργεια που εναποτίθεται στα προκαθορισμένα στοιχεία όγκου του υλικού. Προκειμένου να διευκρινιστεί αυτή η διαδικασία, υποθέτουμε αρχικά μια μονοενεργειακή σημειακή πηγή που είναι τοποθετημένη μέσα σε ένα ομοίωμα νερού και εκπέμπει φωτόνια ιστροπικά. Η διεύθυνση των εκπεμπόμενων φωτονίων καθορίζεται από το διάνυσμα $(u, v, w) = (\sin\theta\cos\phi, \sin\theta\sin\phi, \cos\theta)$ όπου θ η πολική και ϕ η αζιμουθια γωνία σε σφαιρικές συντεταγμένες. Με βάσει τα συνημίτονα κατεύθυνσης το σημείο μέσα σε ένα μέσο όπου ένα φωτόνιο έχει φθάσει αφού έχει διανύσει απόσταση r δίνεται σε καρτεσιανές συντεταγμένες: $(x, y, z) = (ru, rv, rw)$. Επιπλέον, τα συνημίτονα κατεύθυνσης διευκολύνουν τον υπολογισμό της αλλαγής κατεύθυνσης μετά από μια αλληλεπίδραση σκέδασης ενός φωτονίου στο μέσο. Δεδομένου ότι ιστροπική εκπομπή σημαίνει ότι ανά στοιχείο στερεάς γωνίας, $d\Omega$ ($d\Omega = d\phi d(\cos\theta)$) εκπέμπεται ο ίδιος αριθμός φωτονίων η δειγματοληψία της αζιμουθιακής γωνίας, ϕ γίνεται επιλέγοντας έναν τυχαίο αριθμό, R_N ομοιόμορφα κατανεμημένο στο διάστημα $[0, 1]$ και αντικαθιστώντας στη σχέση:

$$\phi = 2\pi R_N \quad (28)$$

ώστε η αζιμουθιακή γωνία να κυμαίνεται ομοιόμορφα στο διάστημα $[0, 2\pi]$. Σε ότι αφορά την πολική γωνία, θ δεν μπορεί να επιλεγεί από μια ομοιόμορφη κατανομή στο διάστημα $[0, \pi]$. Η πολική κατεύθυνση του εκπεμπόμενου φωτονίου πρέπει να

υπολογιστεί με τη δειγματοληψία του συνημίτονου της πολικής γωνίας, $\cos\theta$ το οποίο παίρνει τιμές στο διάστημα $[-1, 1]$ από μια ομοιόμορφη κατανομή, R_N στο διάστημα $[0, 1]$ με βάσει τη σχέση:

$$\cos\theta = 2 \cdot R_N - 1 \quad (29)$$

Η συνάρτηση της πυκνότητας πιθανότητας φωτονίου ενέργειας E να διανύσει απόσταση dr χωρίς να αλληλεπιδράσει με το υλικό είναι:

$$P(r) = \mu \cdot e^{-\mu r} \quad (30)$$

που εξαρτάται τόσο από την E όσο και από το υλικό και υπολογίζεται από τις μερικές ενεργές διατομές των διαφορετικών φαινομένων αλληλεπίδρασης. Στο πεδίο ενεργειών της βραχυθεραπείας αυτές περιλαμβάνουν την σύμφωνη σκέδαση (Rayleigh), την ασύμφωνη σκέδαση (Compton) και το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο. Συνεπάγεται λοιπόν ότι η πιθανότητα, $P(d)$ ενός εκπεμπόμενου φωτονίου να διανύσει διαδρομή d ή λιγότερο χωρίς να αλληλοεπιδράσει δίνεται από το ολοκλήρωμα:

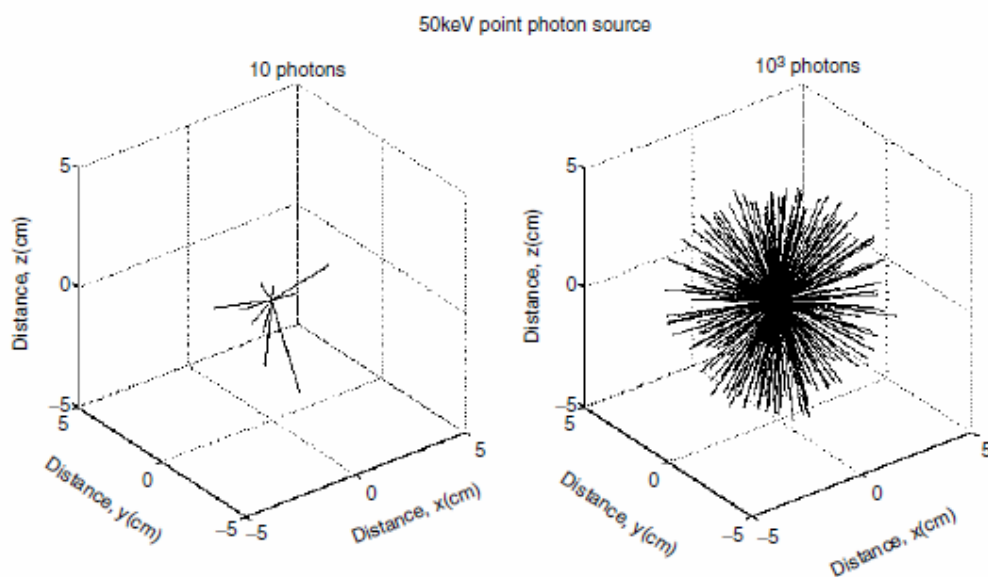
$$P(d) = \int_0^d \mu e^{-\mu r} dr \Rightarrow P(d) = 1 - e^{-\mu d} \quad (31)$$

Εφόσον η πιθανότητα παίρνει τιμές στο διάστημα $[0, 1]$ επιλέγοντας από μια ομοιόμορφη κατανομή έναν αριθμό R_N στο διάστημα $[0, 1]$, εξισώνοντας τον με την πιθανότητα $P(d)$ και λύνοντας ως προς d παίρνουμε:

$$d = -\left(\frac{1}{\mu}\right) \ln R_N \quad (32)$$

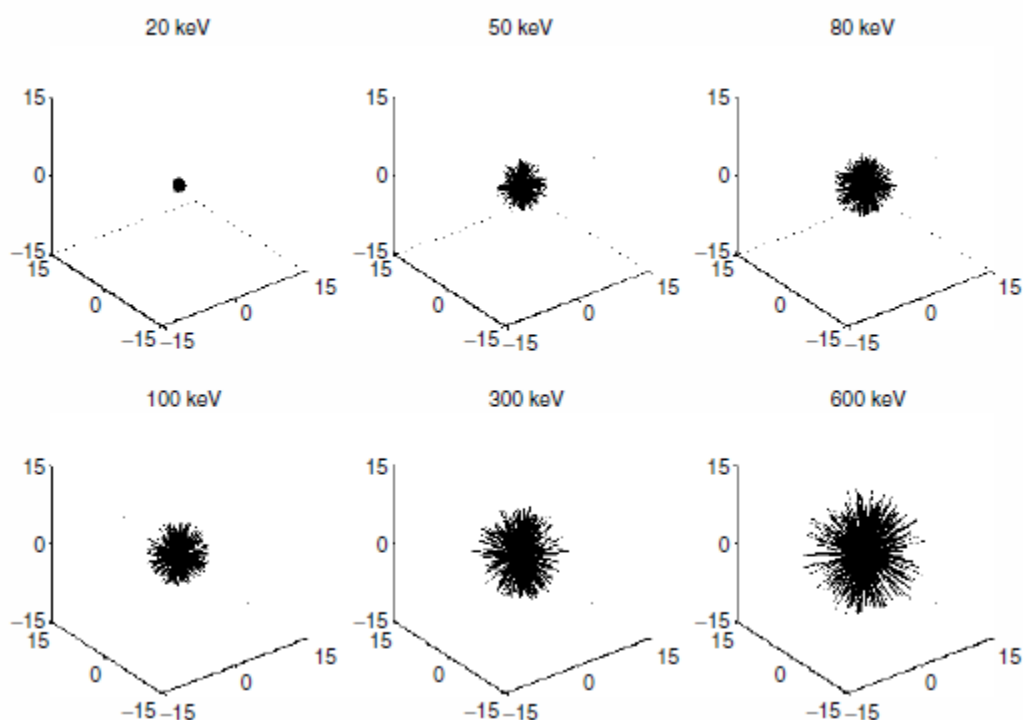
αφού τόσο ο R_N όσο και ο $1-R_N$ είναι ομοιόμορφα κατανομημένοι αριθμοί στο διάστημα $[0, 1]$.

Μια ένδειξη του στοχαστικού χαρακτήρα των υπολογισμών Monte Carlo και της εξάρτησης της ακρίβειας των αποτελεσμάτων από τον αριθμό των αρχικών φωτονίων που προσομοιάζονται δίνεται στην **Εικόνα A.1.8** όπου παρουσιάζονται, σε καρτεσιανές συντεταγμένες MC αποτελέσματα για μια σημειακή πηγή που είναι τοποθετημένη στο νερό και εκπέμπει 10 και 10^3 αντίστοιχα, μονοενεργειακά φωτόνια με ενέργεια 50 keV το κάθε ένα. Φαίνεται ότι, όταν εξομοιώνεται ένας μικρός αριθμός ιστοριών φωτονίων τα αποτελέσματα αποτυγχάνουν να αναπαραγάγουν την ισοτροπική εκπομπή των φωτονίων. Αντίθετα, εξομοιώνοντας έναν μεγαλύτερο αριθμό ιστοριών τα αποτελέσματα πλησιάζουν την αναμενόμενη ισοτροπική εκπομπή.



Εικόνα A.1.8. Αποτελέσματα προσομοίωσης ισοτροπικής εκπομπής φωτονίων ενέργειας 50 keV από σημειακή πηγή για 10 και 10^3 αρχικά φωτόνια.

Στην **Εικόνα A.1.9** παρουσιάζονται αντίστοιχα αποτελέσματα με εκείνα της **Εικόνας A.1.8** για 10^3 αρχικά φωτόνια τα οποία εκπέμπονται από σημειακές μονοενεργειακές πηγές που έχουν τοποθετηθεί σε νερό και εκπέμπουν φωτόνια με ενέργεια στην ενεργειακή περιοχή από 20 keV μέχρι 600 keV. Παρατηρείται ότι καθώς αυξάνεται η ενέργεια αυξάνεται και η απόσταση που διανύουν τα φωτόνια που εκπέμπει η κάθε πηγή μέχρι να αλληλοεπιδράσουν για πρώτη φορά. Αυτό οφείλεται στο ότι με την αύξηση της ενέργειας των φωτονίων μειώνεται ο γραμμικός συντελεστής εξασθένισης και επομένως η πιθανότητα για κάθε φωτόνιο να αλληλοεπιδράσει με το υλικό ανά cm διαδρομής σε αυτό.



Εικόνα A.1.9. Monte Carlo αποτελέσματα της απόστασης που διανύουν 103 φωτόνια τα οποία έχουν ενέργεια στην ενεργειακή περιοχή από 20 keV έως 600 keV και εκπέμπονται από σημειακή πηγή τοποθετημένη σε νερό.

A.1.3.3 Επιλογή του τύπου αλληλεπίδρασης

Έχοντας υπολογίσει το σημείο αλληλεπίδρασης πρέπει ακολούθως να καθοριστεί και το είδος της. Αυτό επιτυγχάνεται με την βοήθεια των μερικών ενεργών διατομών ή ισοδύναμα μερικών συντελεστών εξασθένησης που κανονικοποιούνται στη μονάδα ώστε να δίνουν τις σχετικές πιθανότητες κάθε φαινομένου:

$$\mu = \mu^{ph} + \mu^{coh} + \mu^{incoh} \Rightarrow \frac{\mu^{ph}}{\mu} + \frac{\mu^{coh}}{\mu} + \frac{\mu^{incoh}}{\mu} = 1 \quad (33)$$

Βάσει αυτών αποφασίζεται το είδος της αλληλεπίδρασης με την επιλογή ενός R_N και την εύρεση του διαστήματος στο οποίο ανήκει μεταξύ των $[0, \mu_{photo}/\mu]$, $(\mu_{photo}/\mu, \mu_{photo}/\mu + \mu_{coh}/\mu]$ και $(\mu_{photo}/\mu + \mu_{coh}/\mu, 1]$.

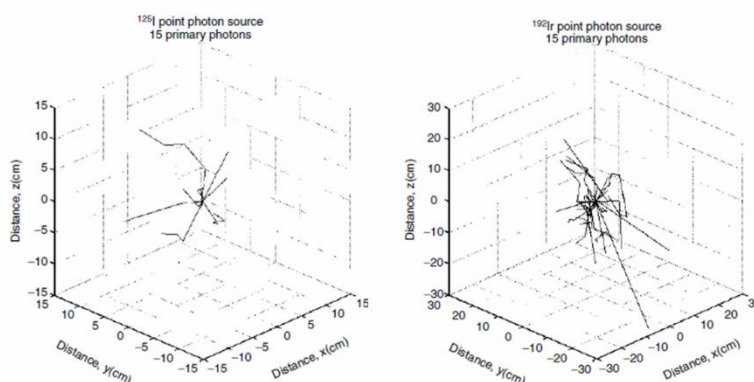
Σύμφωνα με την παραπάνω ανάλυση μπορεί να φανεί ότι η ακρίβεια της μεθόδου MC σε δοσιμετρικούς υπολογισμούς γύρω από πηγές βραχυθεραπείας βασίζεται στην ακρίβεια με την οποία έχουν υπολογιστεί οι συντελεστές εξασθένησης δεδομένου ότι, χρησιμοποιούνται τόσο στον καθορισμό της απόστασης που θα διανύσει το κάθε φωτόνιο μέχρι να αλληλοεπιδράσει όσο και στην επιλογή του είδους της αλληλεπίδρασης. Σημειώνεται δε, ότι η αβεβαιότητα των συντελεστών αλληλεπίδρασης προστίθεται στην στατιστική αβεβαιότητα των MC υπολογισμών.

Στην περίπτωση αλληλεπίδρασης του φωτονίου με φωτοηλεκτρικό φαινόμενο τότε το φωτόνιο απορροφάται και ένα ατομικό ηλεκτρόνιο εκπέμπεται το οποίο έχει κινητική ενέργεια ίση με την ενέργεια του φωτονίου μείον την ενέργεια σύνδεσης του ηλεκτρονίου στο άτομο. Το κενό του ηλεκτρονίου συμπληρώνεται από εξωτερικά ηλεκτρόνια με ταυτόχρονη εκπομπή χαρακτηριστικής ακτινοβολίας της οποίας η ενέργεια επιλέγεται από κατανομές εκπομπής ακτινοβολίας φθορισμού ενώ η εκπομπή της γίνεται ισοτροπικά.

Στην περίπτωση αλληλεπίδρασης του φωτονίου με σύμφωνη σκέδαση τότε δεν έχουμε απώλεια ενέργειας. Η καινούργια γωνία με την οποία θα φύγει το φωτόνιο μετά την αλληλεπίδραση θα επιλεγεί με δειγματοληψία στην κατανομή Thomson διορθωμένη με τους παράγοντες σκέδασης.

Αν το φωτόνιο αλληλοεπιδράσει με σκέδαση Compton τότε η γωνία σκέδασης του φωτονίου θα επιλεγεί με δειγματοληψία στην κατανομή Klein – Nishina διορθωμένη με κατάλληλες συναρτήσεις σκέδασης (Scatter Functions, S). Επιπλέον, με γνωστή τη γωνία σκέδασης, θ του φωτονίου μετά την ασύμφωνη σκέδαση, υπολογίζονται η ενέργεια του σκεδαζόμενου φωτονίου και η κινητική ενέργεια του εκπεμπόμενου ηλεκτρονίου, αντίστοιχα. Επειδή στη σύμφωνη και στην ασύμφωνη σκέδαση το φωτόνιο δεν απορροφάται, αποθηκεύεται η γωνία και η ενέργεια του σκεδαζόμενου φωτονίου το οποίο παρακολουθείται μέχρι να κάνει φωτοηλεκτρικό φαινόμενο ή οι συντεταγμένες του βρεθούν εκτός της γεωμετρίας του ομοιώματος που εξομοιώνεται.

Στην **Εικόνα A.1.10** παρουσιάζονται MC αποτελέσματα για την πλήρη τροχιά στο νερό, 15 αρχικών φωτονίων που εκπέμπονται από σημειακή πηγή ^{125}I και ^{192}Ir . Όπως μπορεί να παρατηρηθεί για την περίπτωση της πηγής ^{125}I τα φωτόνια κάνουν λιγότερες αλληλεπιδράσεις μέχρι τελικά να απορροφηθούν. Αυτό οφείλεται στην επικράτηση του φωτοηλεκτρικού φαινομένου στην περιοχή ενεργειών των φωτονίων που εκπέμπονται από το ^{125}I . Αντίθετα, στην περίπτωση του ^{192}Ir τα φωτόνια κάνουν περισσότερες αλληλεπιδράσεις μέχρι να απορροφηθούν, ενώ διανύουν και μεγαλύτερη απόσταση μέχρι να συμβεί αυτό. Η διαφορετική αυτή συμπεριφορά οφείλεται στην επικράτηση του φαινομένου Compton για τις ενέργειες φωτονίων του ^{192}Ir .



Εικόνα A.1.10. Monte Carlo αποτελέσματα για την πλήρη τροχιά στο νερό, 15 αρχικών φωτονίων που εκπέμπονται από σημειακή πηγή ^{125}I (αριστερά) και ^{192}Ir (δεξιά).

A.1.3.4 Κώδικας προσομοίωσης MCNP™

Ο κώδικας προσομοίωσης MCNP™ (Ακρωνύμιο: Monte Carlo Neutron Photon) αναπτύχθηκε στο κέντρο «Radiation Safety Information Computational Center (RSICC),» αποτελεί έναν γενικής χρήσης κώδικα Monte Carlo για την εξομοίωση της τροχιάς νετρονίων, φωτονίων και ηλεκτρονίων σε μια τρισδιάστατη ανομοιογενή γεωμετρία.⁹³ και βασίζεται σε περίπου 425 υπορουτίνες γραμμένες σε γλώσσα προγραμματισμού ANSI standard Fortran 90 και C. Το πακέτο γεωμετρίας που ενσωματώνει, αποτελείται από επίπεδα, κυλίνδρους, κώνους, σφαίρες και άλλα γεωμετρικά σχήματα, τα οποία χρησιμοποιούνται για τον ορισμό των γεωμετρικών ορίων του μαθηματικού ομοιώματος της προσομοίωσης. Η καταγραφή της ενέργειας που εναποτίθεται ή άλλων παραμέτρων, σε κάποια σημεία του μαθηματικού ομοιώματος κατά την εξομοίωση της τροχιάς των σωματίων ή της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας, αφορά τον ορισμό των γεωμετρικών ορίων μεμονωμένων κελιών στα σημεία ενδιαφέροντος. Οι κώδικες MCNP5 και MCNP6 [103] είναι αυτοί που χρησιμοποιήθηκαν στις προσομοιώσεις της παρούσας διατριβής, για αυτό και στην συνέχεια θα περιγραφούν τα απαραίτητα δεδομένα ενός αρχείου εισαγωγής, στη μορφή που απαιτείται για προσομοιώσεις εφαρμογών βραχυθεραπείας.

A.1.3.4.1 Εισαγωγή Δεδομένων (Input Data)

Αρχικά πρέπει να εισαχθούν κάποιες πληροφορίες σχετικά με την πηγή που πρόκειται να χαρακτηριστεί δοσιμετρικά, δηλαδή η λεπτομερής γεωμετρία της καθώς και η στοιχειακή σύνθεση και η πυκνότητα των υλικών που χρησιμοποιούνται. Προφανώς, η ακρίβεια της αναπαραγωγής των πληροφοριών στο μοντέλο προσομοίωσης για την πηγή καθώς και την αβεβαιότητα που συνδέεται με αυτές τις πληροφορίες, είναι ζωτικής σημασίας ιδίως για τη δοσιμετρία των πηγών χαμηλής ενέργειας φωτονίων ($E \leq 50\text{keV}$) [43] λόγω της επικράτησης του φωτοηλεκτρικού φαινομένου. Οι πληροφορίες αυτές λαμβάνονται συνήθως από τον κατασκευαστή της πηγής συνοδευόμενες από τις αβεβαιότητες που τις χαρακτηρίζουν. Εκτός από το μήκος του ενεργού τμήματος της πηγής, τα δεδομένα αυτά δεν επηρεάζουν σημαντικά την

δοσιμετρία των πηγών υψηλής ενέργειας φωτονίων [111], [112]. Για πηγές χαμηλής ενέργειας, ωστόσο, δεν είναι μόνο η αβεβαιότητα στο σχεδιασμό της πηγής, αλλά και οποιαδήποτε πιθανή κίνηση των ενεργών τμημάτων εντός της κάψουλας της πηγής που μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την κατανομή της δόσης και θα πρέπει να ληφθεί υπόψη [111], [113].

Η γεωμετρία της προσομοίωσης είναι ένα άλλο σημαντικό στοιχείο των απαραίτητων δεδομένων εισαγωγής. Η εκτίμηση του ρυθμού δόσης επηρεάζεται όλο και περισσότερο από την έλλειψη συνθηκών οπισθοσκέδασης καθώς μειώνεται η απόσταση από τα όρια της γεωμετρίας. Οι περισσότερες μελέτες για τον δοσιμετρικό χαρακτηρισμό πηγών βραχυθεραπείας αναφέρονται συνήθως σε σφαιρικό, ακτίνας 15 cm ομοιογενούς ομοιώματος νερού με την πηγή τοποθετημένη στο κέντρο του.

Όσον αφορά στο φάσμα ακτινοβολίας που εκπέμπεται από το ραδιονουκλίδιο που περιέχεται στην πηγή, υπάρχουν αρκετές πηγές για τα φάσματα ακτινοβολίας που εκπέμπονται και ενώ είναι σύνηθες να εισάγεται ένα κατώφλι ενέργειας, κατά κανόνα 10 keV, κάτω από το οποίο τα φωτόνια δεν προσομοιώνονται προκειμένου την αύξηση της απόδοσης των υπολογισμών, οι ερευνητές καλό είναι να συμπεριλαμβάνουν όλες τις υψηλές ενέργειες που εκπέμπονται, ακόμα και τις χαμηλής πιθανότητας [114]. Στις προσομοιώσεις που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της παρούσης διατριβής τα φάσματα για τις πηγές ^{192}Ir προήλθαν από τους Glasgow και Dillman [115].

Για την αναλυτική εξομοίωση της τροχιάς των φωτονίων στον συγκεκριμένο κώδικα απαραίτητη είναι η εισαγωγή των τιμών των ενεργών διατομών των φωτονίων για τον κάθε εμπλεκόμενο τύπο αλληλεπίδρασης. Καθώς αυτά είναι δεδομένα τα οποία συνεχώς αναθεωρούνται τόσο πειραματικά όσο και θεωρητικά [116], είναι σημαντικό να είναι ενημερωμένα. Η τρέχουσα μέχρι σήμερα βιβλιοθήκη ενεργών διατομών που χρησιμοποιείται είναι η MCNPLIB04 [117], η οποία περιλαμβάνει δεδομένα της βιβλιοθήκης ENDF/B-VI.8, η οποία με τη σειρά της προήλθε από την EPDL97.

A.1.3.4.2 Συναρτήσεις καταγραφής της μελετώμενης παραμέτρου

Όλοι οι κώδικες διαθέτουν συναρτήσεις για την καταγραφή της ενέργειας που εναποτίθεται μέσα σε ένα στοιχείο όγκου το οποίο ορίζεται στη γεωμετρία καθώς και της ενεργειακής ροής φωτονίων σε ένα σημείο ή κατά μέσο όρο σε μία επιφάνεια ή ένα στοιχείο όγκου (tally). Το πρώτο είναι μια άμεση εκτίμηση της δόσης. Το τελευταίο απαιτεί πολλαπλασιασμό με τον κατάλληλο μαζικό συντελεστή ενεργειακής απορρόφησης για να καταλήξουμε σε μια εκτίμηση του KERMA, το οποίο μπορεί να θεωρηθεί ισοδύναμο με τη δόση στο σύνολο της γεωμετρίας, εκτός από αποστάσεις λίγων χιλιοστών από τις πηγές υψηλής ενέργειας φωτονίων [114]. Στον κώδικα MCNP έχει ενσωματωθεί η δυνατότητα εισαγωγής ορθογώνιου ή/και κυλινδρικού ή/και σφαιρικού πλέγματος κελιών το οποίο επικάθεται στην γεωμετρία για την καταγραφή των διαφόρων παραμέτρων που αφορούν την εξομοίωση της τροχιάς της ακτινοβολίας στο μαθηματικό ομοίωμα. Η διακριτική ικανότητα της γεωμετρίας της συνάρτησης καταγραφής πρέπει να είναι επαρκής ώστε να μπορεί να αναδείξει τη μεγάλη βαθμίδα δόσης που χαρακτηρίζει τις πηγές βραχυθεραπείας [43], [118] αποφεύγοντας πιθανές αβεβαιότητες οφειλόμενες σε φαινόμενα χωρικού συμψηφισμού της δόσης που δημιουργούνται λόγω των πεπερασμένων διαστάσεων του πλέγματος καταγραφής. Οι αβεβαιότητες αυτές πρέπει να διατηρούνται εντός του 0.1% [113] επιλέγοντας κατάλληλα το μέγεθος του στοιχειώδους όγκου (voxel) του πλέγματος της συνάρτησης καταγραφής.

A.1.3.4.3 Αβεβαιότητες στους MC υπολογισμούς

Ακριβώς όπως και με το πείραμα, το αποτέλεσμα της προσομοίωσης δεν έχει νόημα χωρίς την αναφορά της αβεβαιότητας του. Η αβεβαιότητες χωρίζονται σε δύο ευρείες κατηγορίες: στις στατιστικές (type A) και στις συστηματικές (type B). Οι αβεβαιότητες των MC υπολογισμών εμπίπτουν στις στατιστικές, δηλαδή η ακρίβεια ή το διάστημα εμπιστοσύνης στις εκτιμήσεις μας, $\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N k_i$, εντός της οποίας άγνωστη ποσότητα μας, m , υπολογίζεται, είναι ίση με $3\sigma/\sqrt{N}$ (για έναν παράγοντα κάλυψης 3 σε αυτήν την

περίπτωση). Υπάρχουν δύο στρατηγικές για τη μείωση της αβεβαιότητας τύπου A, αυξάνοντας τον αριθμό των ιστοριών (αρχικών φωτονίων) της προσομοίωσης, N, ή μειώνοντας το διάστημα εμπιστοσύνης στο οποίο αποδεχόμαστε το αποτέλεσμα μας, σ, η τυπική απόκλιση όπως αυτή ποσοτικοποιείται χρησιμοποιώντας το δείγμα αποτελεσμάτων, k_i , για ένα δεδομένο αριθμό ιστοριών. Η πρώτη στρατηγική είναι συνήθως χρονοβόρα και επομένως οι ερευνητές συχνά καταφεύγουν στις τεχνικές μείωσης της διακύμανσης του αποτελέσματος διατηρώντας τον ίδιο αριθμό αρχικών ιστοριών. Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί αρκετές τεχνικές μείωσης της στατιστικής διακύμανσης, που κυμαίνονται από την απλοποίηση του προβλήματος μέχρι ειδικές τεχνικές δειγματοληψίας και καταγραφής.

Ο καθορισμός της αβεβαιότητας όμως δεν είναι πλήρης χωρίς να λαμβάνει υπόψη και τις συστηματικές αβεβαιότητες. Για το λόγο αυτό, τα βασικά χαρακτηριστικά της μεθοδολογίας προσομοίωσης πρέπει να γνωστοποιούνται μαζί με τα αποτελέσματα, έτσι ώστε να υπάρχει ένας τρόπος αξιολόγησης του αποτελέσματος [43]. Επίσης καλό είναι να εξετάζονται και τυχόν αβεβαιότητες λόγω των φασμάτων των ραδιονουκλιδίων, των ενεργών διατομών, της γεωμετρίας της πηγής και της γεωμετρίας καταγραφής.

A.2 Εφαρμογή των MBDCAs στην κλινική πρακτική βάσει των συστάσεων της ομάδας εργασίας TG-186 της AAPM

Η εισαγωγή των αλγόριθμων εξατομικευμένης θεραπείας (MBDCAs) στην κλινική πρακτική πέραν του καθολικά χρησιμοποιούμενου TG-43 φορμαλισμού της AAPM αν και είναι ιδιαίτερα επιθυμητή, εισάγει ένα νέο επίπεδο πολυπλοκότητας στα ΣΣΘ των εφαρμογών HDR βραχυθεραπείας με ^{192}Ir . Προκειμένου να ληφθούν υπόψη όλες οι πηγές σκέδασης και ανομοιογενειών απαιτείται ακριβής περιγραφή κάθε στοιχείου της γεωμετρίας του ασθενούς ή του υπολογιστικού μοντέλου και των χρησιμοποιούμενων εφαρμογών. Αυτό σημαίνει ότι η θέση και η σύνθεση του υλικού κάθε γεωμετρικού στοιχείου που θεωρείται στον υπολογισμό της δόσης πρέπει να είναι γνωστά. Μέχρι σήμερα, οι εικόνες ΥΤ στην κλινική πρακτική εφαρμογών HDR βραχυθεραπείας χρησιμοποιούνται μόνο για τη δημιουργία των περιγραμμάτων των δομών ενδιαφέροντος. Στους MBDCAs, ωστόσο, οι εικόνες ΥΤ αποτελούν πηγή δεδομένων εισροής για την εκτέλεση των δοσιμετρικών υπολογισμών, εξασφαλίζοντας αυξημένη δοσιμετρική ακρίβεια. Η πληροφορία αυτή πρέπει να είναι επιπλέον διαθέσιμη για τους εφαρμογείς, τις θωρακίσεις, και τις πηγές, ώστε να λαμβάνεται υπόψη η εξασθένιση της ακτινοβολίας εντός αυτών. Το αποτέλεσμα των MBDCAs δοσιμετρικών υπολογισμών εξαρτάται άμεσα από τον τρόπο με τον οποίο εξασφαλίζεται και χρησιμοποιείται η πληροφορία που φέρουν οι εικόνες ΥΤ και η δομή του εφαρμογέα. Επομένως, ενώ ο δοσιμετρικός φορμαλισμός TG-43, πέρα από τους εγγενείς περιορισμούς του, εξασφαλίζει ομοιομορφία στην κλινική πρακτική σχετικά με τον υπολογισμό της δόσης, κατά την εισαγωγή των

MBDCAs μπορεί να απολεσθεί η δια-ιδρυματική ομοιομορφία αν δεν αναπτυχθούν συγκεκριμένα πρωτόκολλα για την κλινική εφαρμογή τους.

Στην ενότητα αυτή συζητούνται τρία βασικά θέματα που σχετίζονται με την έλευση των MBDCAs, ήτοι, η επιλογή του υλικού καταγραφής της δόσης, ο καθορισμός των ενεργών διατομών σε κάθε ογκοστοιχείο της γεωμετρίας και οι δοκιμασίες ελέγχου των MBDCAs, βάσει των συστάσεων της ομάδας εργασίας TG-186 της AAPM [24].

A.2.1 Επιλογή του υλικού καταγραφής της δόσης

Βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων [63], [119], [120], η υιοθέτηση των MBDCAs στη βραχυθεραπεία άλλαξε σημαντικά τη θεώρηση για την καταγραφή της δόσης συγκριτικά με τις προηγούμενες πρακτικές που η δόση καταγραφόταν στο νερό (π.χ. σύμφωνα με τον TG-43 φορμαλισμό, $D_{w,w-TG-43}$), θεωρώντας τη δόση στο νερό εντός υλικού, $D_{w,m}$, ή τη δόση στο υλικό εντός υλικού, $D_{m,m}$. Ανάλογα με την κλινική εφαρμογή (ενέργεια της πηγής, περιοχή θεραπείας, βιολογικοί ιστοί στην περιοχή ενδιαφέροντος), οι καταγραφές $D_{w,m}$, και $D_{m,m}$ μπορεί να διαφέρουν σημαντικά από το $D_{w,w}$, καθώς επίσης και μεταξύ τους, ιδιαίτερα στις LE (Low Energy) εφαρμογές βραχυθεραπείας. Όταν, η δυσκολία στην επιλογή του υλικού καταγραφής της δόσης με στόχο τη μεγιστοποίηση της συσχέτισης με την καταγραφή της δόσης στην εποχή της TG-43 δοσιμετρίας. Η έλλειψη βιβλιογραφίας σχετικά με τη συσχέτιση των $D_{w,m}$, και $D_{m,m}$ με το $D_{w,w}$ έδωσε κίνητρο στην ομάδα εργασίας TG-186 να επαναπροσδιορίσει την επιλογή του υλικού καταγραφής της δόσης ώστε να απαντηθεί το ερώτημα σχετικά με το ποια προσέγγιση μεγιστοποιεί τη συσχέτιση μεταξύ της μακροσκοπικής κατανομής της δόσης και της απορροφούμενης δόσης σε βιολογικά σχετικούς στόχους που σχετίζεται με τη βιολογική απόκριση.

Για την εμβέλεια των ενεργειών που χρησιμοποιούνται στη βραχυθεραπεία με ^{192}Ir , οι βιολογικοί στόχοι μεγέθους 3 – 10 μm θεωρούνται μικρές κοιλότητες. Αν

θεωρήσουμε ένα απλό μοντέλο στο οποίο το τοπικό voxel - εκτός των απομονωμένων βιολογικών στόχων (ισοδύναμοι του νερού) με διάμετρο πολύ μικρότερη από την εμβέλεια των δευτερογενών ηλεκτρονίων- είναι ένας ομοιόμορφος και ομοιογενής όγκος διαφορετικός του νερού, η δόση στους βιολογικούς στόχους θα ιχνηλατείται καλύτερα αν θεωρήσουμε το Collision Kerma $K_{m,m}$ αντί του $K_{w,m}$. Λόγω του ότι η εφαρμογή των MBDCAs στηρίζεται στην ύπαρξη ηλεκτρονικής ισορροπίας ($D_{m,m} = K_{m,m}^{col}$), το μοντέλο αυτό προτείνει ότι η καταγραφή του μεγέθους $K_{m,m}$ είναι πιο λογική από το $K_{w,m}$. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι διαθέσιμα ραδιοβιολογικά δεδομένα προτείνουν ότι το νερό ίσως δεν είναι το πιο κατάλληλο μέσο αναφοράς, καθώς οι κυτταρικοί και υπό-κυτταρικοί στόχοι περιέχουν μεγάλα και μεταβλητά κλάσματα νερού, ηλεκτρολυτών, πρωτεϊνών και λιπιδίων.

Καθώς τα διαθέσιμα στοιχεία δεν μπορούν να υποστηρίξουν άμεσα την προσέγγιση της δόσης στο νερό εντός υλικού, $D_{w,m}$, η καταγραφή $D_{m,m}$ προτιμάται, καθώς αποτελεί εννοιολογικά μία καλά ορισμένη ποσότητα, σε αντίθεση με το $D_{w,m}$, το οποίο είναι μία θεωρητική κατασκευή χωρίς φυσική υπόσταση στην παρουσία μέσου διαφορετικού από το νερό. Στη βάση αυτών των θεωρήσεων, η ομάδα εργασίας TG-186 συστήνει την καταγραφή του $D_{m,m}$ κατά την εφαρμογή των MBDCAs.

A.2.2 Απεικόνιση βάσει Υπολογιστικής Τομογραφίας και μοντελοποίηση του ασθενούς

A.2.2.1 Ορισμός των υλικών σε μία κοινή βάση

Ο αριθμός των υλικών που χρησιμοποιούνται για τους MBDCAs δοσιμετρικούς υπολογισμούς πρέπει να είναι περιορισμένος. Για τον προσάτη και τον μαστό, υπάρχει ακόμα ασυμφωνία στην επιστημονική κοινότητα σχετικά με την ατομική σύσταση που πρέπει να χρησιμοποιείται και κατά συνέπεια απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τον καθορισμό της. Η πυκνότητα των ιστών καθορίζεται από τις εικόνες

ΥΤ σε συνδυασμό με την καμπύλη βαθμονόμησης ΥΤ που διαθέτει το κάθε ΣΣΘ, ωστόσο ειδικός χειρισμός απαιτείται στην παρουσία μεταλλικών αντικειμένων ή άλλων εμφανών τεχνουργημάτων στις εικόνες ΥΤ. Οι ατομικές συστάσεις και πυκνότητες που συστήνει η ομάδα εργασίας TG-186 για τους βιολογικούς ιστούς δίνονται στον **Πίνακα Α.2.1**. Τα δεδομένα για τον προστάτη, το μέσο λίπος και τον μέσο αδένα έχουν ληφθεί από την εργασία των Woordard *et al.* [121], ενώ του μέσου θηλυκού και αρσενικού μαλακού ιστού, του μέσου δέρματος, του φλοιώδους οστού, του οφθαλμικού φακού, του πνεύμονα και του ήπατος από το International Commission on Radiation Units and Measurements Report No. 46 [54].

Πίνακας Α.2.1. Ορισμός των υλικών. Τα δεδομένα για το νερό δίνονται για λόγους σύγκρισης [24].

Tissue	% mass				Z > 8	Mass density g cm ⁻³
	H	C	N	O		
Prostate	10.5	8.9	2.5	77.4	Na(0.2), P(0.1), S(0.2), K(0.2)	1.04
Mean adipose	11.4	59.8	0.7	27.8	Na(0.1), S(0.1), Cl(0.1)	0.95
Mean gland	10.6	33.2	3.0	52.7	Na(0.1), P(0.1), S(0.2), Cl(0.1)	1.02
Mean male soft tissue	10.5	25.6	2.7	60.2	Na(0.1), P(0.2), S(0.3), Cl(0.2), K(0.2)	1.03
Mean female soft tissue	10.6	31.5	2.4	54.7	Na(0.1), P(0.2), S(0.2), Cl(0.1), K(0.2)	1.02
Mean skin	10.0	20.4	4.2	64.5	Na(0.2), P(0.1), S(0.2), Cl(0.3), K(0.1)	1.09
Cortical bone	3.4	15.5	4.2	43.5	Na (0.1), Mg (0.2), P (10.3), S (0.3), Ca(22.5)	1.92
Eye lens	9.6	19.5	5.7	64.6	Na(0.1), P(0.1), S(0.3), Cl(0.1)	1.07
Lung (inflated)	10.3	10.5	3.1	74.9	Na(0.2), P(0.2), S(0.3), Cl(0.3), K(0.2)	0.26
Liver	10.2	13.9	3.0	71.6	Na(0.2), P(0.3), S(0.3), Cl(0.2), K(0.3)	1.06
Heart	10.4	13.9	2.9	71.8	Na(0.1), P(0.2), S(0.2), Cl(0.2), K(0.3)	1.05
Water	11.2			88.8		1.00

A.2.2.2 Μέθοδος καθορισμού των υλικών

Για κάθε εφαρμογή δοσιμετρίας στη βραχυθεραπεία που περιλαμβάνει υλικά εκτός του νερού, η ατομική σύσταση και η πυκνότητα των ιστών απαιτούνται για τον υπολογισμό της δόσης. Για ένα συγκεκριμένο όργανο, συστήνεται ο καθορισμός της ατομικής σύστασης να πραγματοποιείται βάσει των περιγραμμάτων των δομών που έχουν οριστεί από τον ακτινοθεραπευτή. Στην περίπτωση που οι εικόνες ΥΤ είναι

διαθέσιμες, συστήνεται ο καθορισμός της πυκνότητας σε κάθε voxel οργάνου να πραγματοποιείται βάσει της καμπύλης βαθμονόμησης της ΥΤ, ενώ η ατομική σύσταση να είναι ομοιογενής. Η καμπύλη βαθμονόμησης ΥΤ εξαρτάται από την τιμή της τάσης (kV) που χρησιμοποιείται στον Υπολογιστικό Τομογράφο. Κατά συνέπεια, η κατάλληλη καμπύλη βαθμονόμησης για την τάση που χρησιμοποιήθηκε κατά την απεικόνιση του ασθενούς πρέπει να αναφέρεται. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι στην περίπτωση παρουσίας τεχνουργημάτων απεικόνισης στην κλινική πρακτική, θα πρέπει αυτά να εξαλειφθούν πριν πραγματοποιηθεί η μετατροπή των ΑΥΤ σε πυκνότητα. Ένας τρόπος απαλοιφής τους είναι η αντικατάσταση της περιοχής αυτής από έναν ιστό ομοιόμορφης πυκνότητας, η οποία θα μπορούσε να ισούται με τη μέση τιμή των πυκνοτήτων των γειτονικών εικονοστοιχείων.

Οι τυπικοί ΥΤ διαθέτουν καμπύλες βαθμονόμησης των ΑΥΤ σε σχέση με την ηλεκτρονική πυκνότητα ως προς το νερό, $\rho_{e,rel}$, η οποία ορίζεται ως εξής:

$$\rho_{e,rel} = \rho N_g / (\rho N_g)_w, \quad (34)$$

όπου N_g είναι η ηλεκτρονική πυκνότητα ανά μονάδα μάζας (#e/g). Επειδή η N_g , που έχει ληφθεί από το International Commission on Radiation Protection (ICRP) Publication 23 [122], μεταβάλλεται λίγο σε όλο το εύρος των βιολογικών ιστών (τυπική απόκλιση 2%), η σχέση μεταξύ της πυκνότητας ρ και της $\rho_{e,rel}$ είναι τυπικά γραμμική. Με γραμμική προσαρμογή στα δεδομένα όλων των ιστών (εκτός του πνεύμονα), εξασφαλίζεται η ακόλουθη σχέση:

$$\rho = -0.1746 + 1.176 \rho_{e,rel} \quad (R^2 = 0.99992) \quad (35)$$

η οποία έχει ένα μέγιστο σφάλμα που είναι λιγότερο από 1%. Για τον πνεύμονα συνήθως θεωρείται $\rho = 0.26 \text{ g cm}^{-3}$ ή $\rho_{e,rel} = 0.26$.

Ο μαστός αποτελεί τη μόνη πιθανή εξαίρεση όπου ο καθορισμός της ατομικής σύστασης εντός του περιγράμματός του μπορεί να μην είναι μοναδικός. Στην

περίπτωση που ο αδενικός και ο λιπώδης ιστός μπορούν να διακριθούν στις εικόνες ΥΤ, χρησιμοποιώντας κατάλληλο κατώφλι ή με χωρική συνταύτιση των εικόνων ΥΤ με άλλες μονάδες απεικόνισης, οι μέσες ατομικές συστάσεις του αδένου και του λίπους (**Πίνακας Α.2.1**) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τις αντίστοιχες τμηματοποιημένες περιοχές. Σε αντίθετη περίπτωση, ο καθορισμός της ατομικής σύστασης του μαστού θα πρέπει να είναι μοναδικός.

Τα οστά, που πιθανά περιλαμβάνουν και τον μυελό των οστών, αποτελούν μία ειδική περίπτωση με πολλές πιθανές ατομικές συστάσεις. Η πυκνότητα κάθε voxel θα πρέπει να λαμβάνεται από τις εικόνες ΥΤ, ενώ σχετικά με την ατομική σύσταση συστήνεται αυτή του φλοιώδους οστού (**Πίνακας Α.2.1**). Σε περίπτωση θεώρησης διαφορετικής ατομικής σύστασης για το οστό, αυτή θα πρέπει να αναφέρεται.

Στην περίπτωση που οι εικόνες ΥΤ είναι διαθέσιμες, για όλα τα voxels που βρίσκονται εκτός των θεωρούμενων περιγραμμάτων, συστήνεται η πυκνότητά τους να υπολογίζεται βάσει των ΑΥΤ, ενώ σχετικά με την ατομική τους σύσταση να θεωρείται αυτή του μέσου μαλακού ιστού.

A.2.3 Δοκιμασίες ελέγχου των MBDCAs

Οι δοκιμασίες ελέγχου για τα ΣΣΘ εφαρμογών βραχυθεραπείας περιλαμβάνουν διαδικασίες που έχουν διατυπωθεί στις αναφορές των ομάδων TG-40, TG-56 και TG-64 της AAPM. Στις αναφορές των ομάδων TG-59 και TG-64 έμφαση δόθηκε στα συστήματα HDR βραχυθεραπείας με ^{192}Ir και στην LDR βραχυθεραπεία με μόνιμα εμφυτεύματα στον προστάτη, αντίστοιχα [123]–[126]. Η ενότητα αυτή θα επικεντρωθεί στις διαδικασίες ελέγχου των MBDCAs, οι οποίες έχουν κοινές πτυχές με τις διαδικασίες ελέγχου του TG-43 φορμαλισμού, αλλά απαιτούν επιπλέον ειδικούς ελέγχους, οι οποίοι περιγράφονται παρακάτω.

A.2.3.1 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Η βιβλιογραφία που σχετίζεται με τους MBDCAs και τα δοσιμετρικά τους αποτελέσματα αυξάνεται συνεχώς, υποστηρίζοντας τη χρήση τους για τη θεραπεία συγκεκριμένων περιοχών. Ωστόσο, υπάρχει περιορισμένη βιβλιογραφία που εξασφαλίζει ποσοτική πληροφορία ή πρακτικές οδηγίες για τις δοκιμασίες ελέγχου που αφορούν στους MBDCAs στην κλινική πρακτική [19]–[21], [85]. Συνεπώς, υπάρχει ανάγκη καθιέρωσης διαδικασιών ελέγχου για τους χρησιμοποιούμενους MBDCAs, οι οποίες θα εξασφαλίζουν ομοιομορφία μεταξύ των διαφόρων ιδρυμάτων.

A.2.3.2 Μετάβαση των διαδικασιών ελέγχου από τον TG-43 φορμαλισμό στους MBDCAs

Οι AAPM (American Association of Physicists in Medicine), ESTRO (European Society of Radiotherapy and Oncology), ABS (American Brachytherapy Society) και ABG (Australasian Brachytherapy Group) συστήνουν ελάχιστα πρότυπα για τις διαδικασίες ελέγχου που έχουν σχεδιαστεί για την εκτίμηση των MBDCAs σε συνθήκες όμοιες με αυτές που συναντώνται στην κλινική πρακτική της βραχυθεραπείας, τα οποία βασίζονται στον καθιερωμένο TG-43 δοσιμετρικό φορμαλισμό και στους MBDCAs. Στην ενότητα αυτή περιγράφονται δύο επίπεδα διαδικασιών ελέγχου για τα ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCAs, τα οποία θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε συνδυασμό με τις συστάσεις για τις διαδικασίες ελέγχου που ήδη εφαρμόζονται.

Όλες οι εκτελέσεις του κώδικα των Monte Carlo, Grid-based Boltzmann equation solvers και Collapsed Cone superposition/convolution μεθόδων ως MBDCAs δοσιμετρικές μηχανές εμπεριέχουν συμβιβασμό ανάμεσα στην υπολογιστική ταχύτητα και στην επαρκή δοσιμετρική ακρίβεια, με συνέπεια τα τελικά αποτελέσματα να χαρακτηρίζονται από ένα συγκεκριμένο ποσοστό αβεβαιότητας. Αυτό σημαίνει ότι οι εκτελέσεις του κώδικα των MBDCAs θα πρέπει να υπόκεινται σε προσεκτικούς ελέγχους επιδόσεων έναντι της Monte Carlo προσομοίωσης ή/και κατάλληλων πειραματικών μεθόδων ώστε να εξασφαλιστεί ότι η κατανομή της δόσης προβλέπεται από τους MBDCAs με αυξημένη ακρίβεια.

A.2.3.2.1 Έλεγχος Επιπέδου 1

Ο δοσιμετρικός φορμαλισμός TG43 της AAPM βασίζεται στην υπόθεση ότι οι πηγές βραχυθεραπείας χαρακτηρίζονται από κυλινδρική συμμετρία, επιτρέποντας την παραμετροποίηση των δοσιμετρικών κατανομών μιας πηγής ως συνάρτηση της ακτινικής απόστασης r και της πολικής γωνίας θ από τον διαμήκη άξονα της πηγής σε σφαιρικά, ομοιογενή ομοιώματα νερού εξωτερικής ακτίνας 15 και 40 cm για τις πηγές που εκπέμπουν χαμηλής και υψηλής ενέργειας φωτόνια, αντίστοιχα. Ανάλογα με τα ΣΣΘ που βασίζονται στον TG-43 φορμαλισμό, τα συστήματα που χρησιμοποιούν MBDCAs θα πρέπει να επιτρέπουν άμεσες συγκρίσεις δόσης ή ρυθμού δόσης χρησιμοποιώντας το ίδιο μέγεθος δοσιμετρικού πλέγματος με τον TG-43 φορμαλισμό ώστε να διευκολυνθεί η άμεση εκτίμησή τους. Ο κλινικός φυσικός ιατρικής θα πρέπει να καθορίσει τη συμφωνία της απόλυτης δόσης ή του ρυθμού δόσης που έχει υπολογιστεί βάσει του MBDCA συγκριτικά με τη δόση ή το ρυθμό δόσης που υπολογίστηκε στο ΣΣΘ με χρήση των κοινά αποδεκτών TG-43 δοσιμετρικών παραμέτρων για ένα δεδομένο μοντέλο πηγής βραχυθεραπείας. Επιπλέον, υπολογισμοί θα πρέπει να πραγματοποιηθούν για διάφορα σημεία ενδιαφέροντος που καλύπτουν την εμβέλεια των r και θ που χρησιμοποιούνται στην κλινική πρακτική. Όπως συστήνεται στην έκθεση της ομάδας εργασίας TG-43U1 της AAPM το 2004, ένα επίπεδο ανοχής 2% θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη συμφωνία με τις κοινά αποδεκτές TG-43 δοσιμετρικές παραμέτρους. Αποκλίσεις >2% θα πρέπει να εξετάζονται προσεκτικά, να καταγράφονται και να διερευνάται η κλινική τους επίδραση προτού χρησιμοποιηθεί ο MBDCA αλγόριθμος για θεραπείες ασθενών.

Μία άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων των MBDCAs που έχουν παραχθεί σε ένα ομοιογενές ομοίωμα νερού (που έχει το μέγεθος αναφοράς) με τα κοινά αποδεκτά TG-43 δοσιμετρικά δεδομένα της AAPM θα βοηθούσε τους φυσικούς κατά τη μετάβαση στα ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCAs. Οι υπολογισμοί θα πρέπει να πραγματοποιούνται κάτω από τις συνθήκες αναφοράς, σε ομοίωμα που εξασφαλίζει συνθήκες πλήρους σκέδασης σε αποστάσεις έως και 10 cm από την πηγή. Η σύγκριση των TG-43 δοσιμετρικών παραμέτρων αποτελεί ένα απαραίτητο βήμα, καθώς οι παράμετροι αυτές περιγράφουν τη χωρική κατανομή της δόσης που οφείλεται στο μοντέλο της πηγής και δεν επηρεάζονται σημαντικά από το περιβάλλον υλικό.

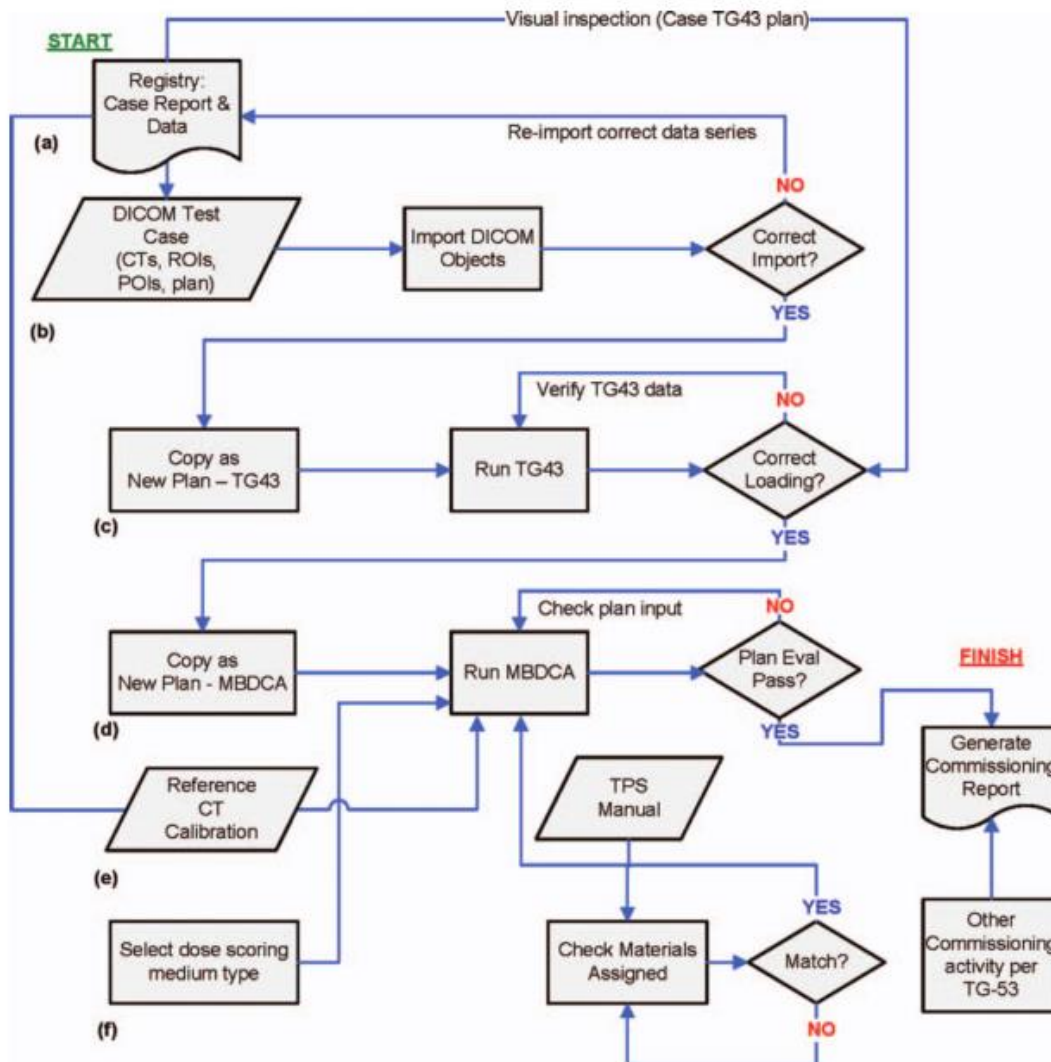
A.2.3.2.2 Έλεγχος Επιπέδου 2

Ο σχεδιασμός πλάνου θεραπείας στη βραχυθεραπεία που λαμβάνει υπόψη τις συνθήκες σκέδασης και τη ραδιολογική επίδραση των ανομοιογενών υλικών που διαφέρουν από το νερό είναι πέρα από τον δοσιμετρικό φορμαλισμό TG-43 της AAPM. Ωστόσο, τα φαινόμενα αυτά είναι πραγματικά και θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των υπολογισμένων κατανομών δόσης βάσει του TG-43 και των MBDCAs αλγορίθμων, οδηγώντας σε ανάγκη επαύξησης των δοκιμασιών ελέγχου. Οι 3D κατανομές δόσης που έχουν υπολογιστεί με τους MBDCAs σε συγκεκριμένα εικονικά ομοιώματα που μιμούνται κλινικά σενάρια θα πρέπει να επιβεβαιώνονται ανεξάρτητα έναντι επιβεβαιωμένων κατανομών δόσης αναφοράς που αντιστοιχούν στις ίδιες γεωμετρικές ομοιωμάτων. Βάσει της δόσης που καταγράφεται σε κάθε ΣΣΘ ($D_{w,m}$, ή $D_{m,m}$), ο ανεξάρτητος υπολογισμός της δόσης θα πρέπει να είναι συνεπής με τον αντίστοιχο υπολογισμό του ΣΣΘ. Οι κλινικοί φυσικοί ιατρικής θα πρέπει να είναι ενήμεροι με το γεγονός ότι οι επιβεβαιωμένες κατανομές δόσης αναφοράς θα πρέπει να εξασφαλίζονται μόνο με χρήση καλά τεκμηριωμένου κώδικα της Monte Carlo προσομοίωσης. Η άμεση σύγκριση των MBDCAs αποτελεσμάτων με ένα πλάνο θεραπείας αναφοράς που έχει πανομοιότυπες συνθήκες ανομοιογενειών είναι υποχρεωτική για την εκτέλεση δοκιμασιών ελέγχου των MBDCAs.

Για τις πηγές βραχυθεραπείας που εκπέμπουν φωτόνια υψηλών ενεργειών, όπως το ^{192}Ir , η σκεδαζόμενη ακτινοβολία παίζει σημαντικό ρόλο. Ενώ οι διακυμάνσεις στην ατομική σύσταση των μαλακών ιστών σχετίζονται με ελάχιστες δοσιμετρικές διαφορές, οι εφαρμογείς που φέρουν περιοχές με πυκνότητα $>2\text{g/cm}^3$ επηρεάζουν σημαντικά τα δοσιμετρικά αποτελέσματα. Οποιαδήποτε διαφορά μεταξύ των MBDCAs αποτελεσμάτων και του πλάνου θεραπείας αναφοράς θα πρέπει να καταγράφεται και να εκτιμάται η κλινική της σημασία.

A.2.3.3 Ροή εργασίας για τις δοκιμασίες ελέγχου των MBDCAs

Τα νέα κλινικά εργαλεία απαιτούν συχνά ροές εργασίας για την κατάλληλη ένταξή τους στην κλινική πρακτική. Η **Εικόνα A.2.1** επιδεικνύει τον τρόπο με τον οποίο ο φυσικός θα μπορούσε να πραγματοποιήσει τη δοσιμετρική επιβεβαίωση των MBDCAs. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι δοκιμασίες (test cases) κατάλληλες για τους νέους χρήστες των MBDCAs δεν είναι διαθέσιμες στην παρούσα φάση, και κατά συνέπεια οι χρήστες αυτοί θα πρέπει να αναπτύσσουν ανεξάρτητες μεθόδους για την επιβεβαίωση των MBDCAs δοσιμετρικών αποτελεσμάτων σε συνθήκες όμοιες με αυτές της κλινικής πρακτικής.



Εικόνα A.2.1. Ροή εργασίας για τις δοκιμασίες ελέγχου των MBDCAs που αφορούν σε ανομοιογενείς κατανομές δόσης που έχουν υπολογιστεί στο ΣΣΘ.

A.2.3.3.1 Πλάνα δοκιμασιών και διαθεσιμότητα των δεδομένων

Τα πλάνα θεραπείας που αφορούν στις δοκιμασίες (test cases) θα πρέπει να είναι διαθέσιμα εκτός της διεθνούς βιβλιογραφίας και μέσω του διαδικτύου. Αυτό θα μπορούσε να επιτευχθεί μέσω της επέκτασης του ήδη υπάρχοντος AAPM/RPC Brachytherapy Source Registry, όπως έχει περιγραφεί από τους Rivard *et al.* [127], το οποίο στην παρούσα φάση περιλαμβάνει μία λίστα από πηγές βραχυθεραπείας (LDR και HDR ¹⁹²Ir) με τα ελάχιστα προ-απαιτούμενα σχετικά με τη δοσιμετρία τους και τη συχνότητα της βαθμονόμησής τους, βάσει των συστάσεων της AAPM. Αυτή η βάση δεδομένων, ή κάποια αντίστοιχη συμπληρωματική της, θα πρέπει να επεκταθεί ώστε να συμπεριλαμβάνει επιπλέον ποσοτικά δεδομένα που σχετίζονται με τους ελέγχους επιδόσεων των πηγών βραχυθεραπείας σε ηλεκτρονική διαμόρφωση που είναι εύκολα προσιτή, ώστε να διευκολυνθούν οι συγκρίσεις των αποτελεσμάτων των ΣΣΘ σχετικά με τους MBDCAs. Επιπλέον, θα πρέπει να αναπτυχθούν δοκιμασίες που να είναι ομοιόμορφες μεταξύ των διαφορετικών προμηθευτών (όταν αυτό είναι εφικτό) και να συμπεριληφθούν στις διαδικασίες ελέγχου για τους δοσιμετρικούς υπολογισμούς με ή χωρίς τη χρήση MBDCAs.

Η ύπαρξη μίας ανεξάρτητης βάσεις δεδομένων που θα περιλαμβάνει τα δεδομένα αναφοράς (όπως το Registry) θα βοηθούσε την όλη διαδικασία σημαντικά, ιδιαίτερα αν εξασφαλίζεται διεθνής προσβασιμότητα. Ταυτόχρονα, η διάθεση των μηχανολογικών σχεδίων κάθε πηγής και εφαρμογέα από τους κατασκευαστές θα διευκόλυε τη διεξαγωγή των Monte Carlo προσομοιώσεων και θα εξασφάλιζε μέγιστη ακρίβεια στα δεδομένα αναφοράς.

A.2.3.3.2 Εισαγωγή των δοκιμασιών στα ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM RT

Κατά τις διαδικασίες ελέγχου των ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCAs, ο φυσικός μπορεί να κατεβάσει από έναν ασφαλή δικτυακό τόπο τα DICOM αρχεία των δοκιμασιών και να τα εισάγει στο ΣΣΘ που διαθέτει το τμήμα βραχυθεραπείας. Τα αρχεία αυτά περιλαμβάνουν τις εικόνες ΥΤ του εικονικού ομοιώματος, το σετ δομών (RT structure set) και το πλάνο θεραπείας (RT plan), το οποίο περιλαμβάνει την

πληροφορία που σχετίζεται με την ισχύ της πηγής, τις θέσεις και τους χρόνους παραμονής της πηγής κλπ.

A.2.3.3.3 Δοσιμετρικές δοκιμασίες βάσει του TG-43 αλγόριθμου

Αφού το πλάνο θεραπείας εισαχθεί στο ΣΣΘ, θα πρέπει να αντιγραφεί και να πραγματοποιηθεί δοσιμετρικός υπολογισμός βάσει του TG-43 φορμαλισμού. Εν συνεχεία θα πρέπει να πραγματοποιηθούν υπολογισμοί σε συγκεκριμένα σημεία ενδιαφέροντος και να συγκριθούν τα αποτελέσματα με τα αντίστοιχα αποτελέσματα που περιλαμβάνονται στην αναφορά που συνοδεύει το αντίστοιχο πλάνο θεραπείας της δοκιμασίας που εξασφαλίστηκε από τον διαδικτυακό τόπο. Το βήμα αυτό επιβεβαιώνει ότι όλες οι παράμετροι του πλάνου θεραπείας που πραγματοποιήθηκε από τον φυσικό, όπως η ισχύς της πηγής, οι θέσεις και οι χρόνοι παραμονής της είναι σύμφωνες με το πλάνο θεραπείας της δοκιμασίας.

A.2.3.3.4 Δοσιμετρικές δοκιμασίες βάσει του MBDCΑ

Ύστερα από την αρχική επιβεβαίωση του πλάνου βάσει του TG-43 φορμαλισμού, ο φυσικός πρέπει να αντιγράψει το πλάνο στην δοκιμασία και να πραγματοποιήσει δοσιμετρικό υπολογισμό με τον διαθέσιμο MBDCΑ του ΣΣΘ. Χρησιμοποιώντας τα εργαλεία εκτίμησης του πλάνου που είναι ενσωματωμένα στο ΣΣΘ, οι συγκρίσεις μεταξύ των δεδομένων αναφοράς και των αποτελεσμάτων του τμήματος βραχυθεραπείας μπορούν να πραγματοποιηθούν σε όρους DVHs, δόσεων σε σημεία ενδιαφέροντος κλπ. Βάσει των καθιερωμένων επιπέδων ανοχής, ο φυσικός μπορεί να διαθέσει το ΣΣΘ για γενική κλινική χρήση ή για να συμπεριληφθεί σε δια ιδρυματικές κλινικές δοκιμές.

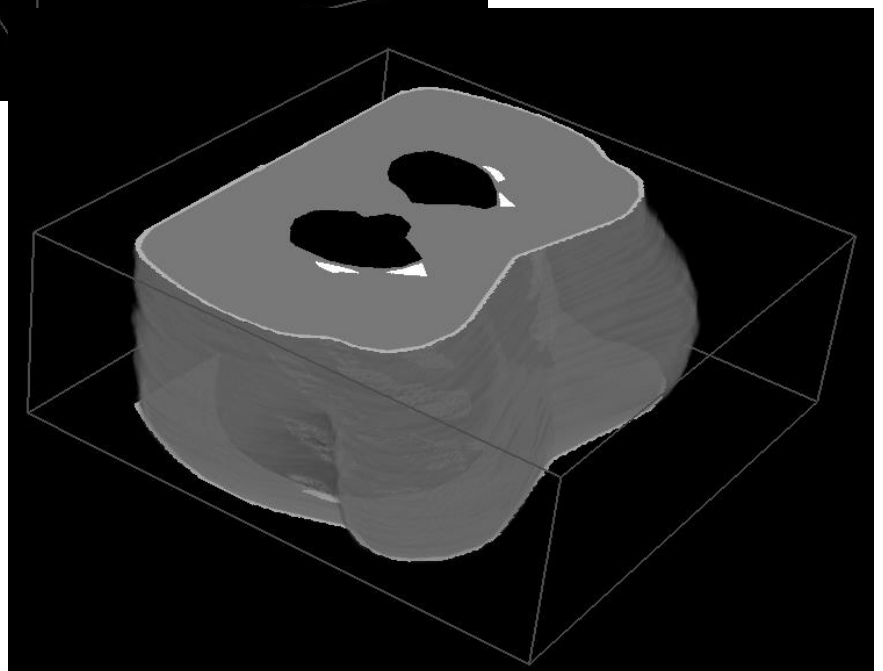
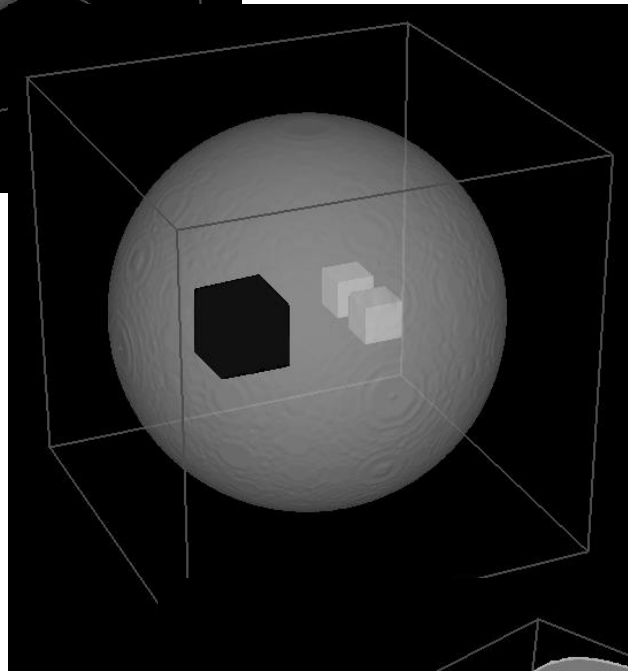
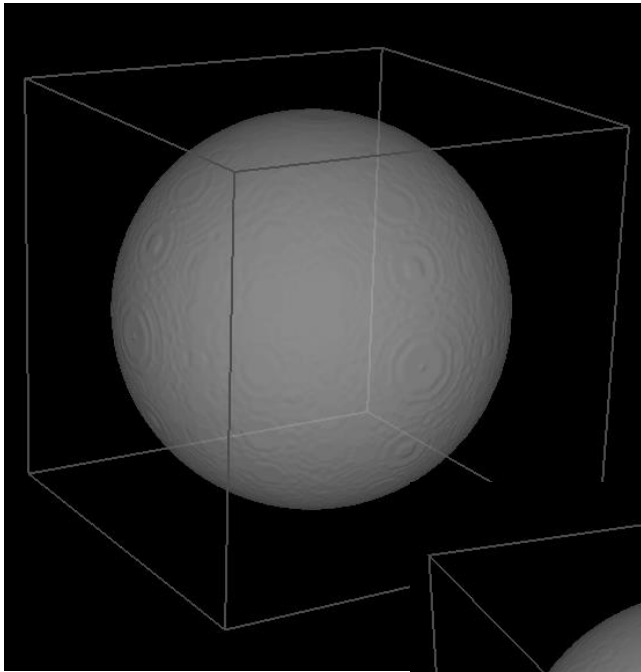
A.2.3.3.5 Δεδομένα αναφοράς σχετικά με τη βαθμονόμηση του ΥΤ

Τα δεδομένα της καμπύλης βαθμονόμησης του ΥΤ αποτελούν σημαντικά δεδομένα εισροής για την πραγματοποίηση υπολογισμών βάσει των MBDCAs. Προκειμένου να υπάρχει συνέπεια στους δοσιμετρικούς υπολογισμούς, ο φυσικός θα πρέπει να αντιγράψει την καμπύλη βαθμονόμησης από το Registry και να την εισάγει στο ΣΣΘ. Αυτή η διαδικασία δε γίνεται με σκοπό να αντικατασταθεί η καμπύλη βαθμονόμησης που διαθέτει το ΣΣΘ, αλλά για λόγους άμεσης σύγκρισης με τα δεδομένα αναφοράς. Επιπλέον, ο χρήστης θα πρέπει να επιβεβαιώσει ότι τα υλικά που χρησιμοποιούνται στο ΣΣΘ είναι συνεπή με τα αντίστοιχα των δοκιμασιών.

A.2.3.3.6 Επιλογή του υλικού καταγραφής της δόσης

Σύμφωνα με τις συστάσεις της ομάδας εργασίας TG-186 (βλ. **Κεφάλαιο A.1.2**), ο χρήστης θα πρέπει να ορίσει το υλικό καταγραφής της δόσης (υλικό ή νερό).

Β. ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



B.1 Μελέτη της κατάτμησης των βιολογικών ιστών ως προς την πυκνότητα και την ατομική σύσταση

B.1.1 Στόχος

Οι πηγές βραχυθεραπείας μπορούν στην πλειοψηφία τους να θεωρηθούν καθαροί εκπομποί φωτονίων [21], [22]. Για ενέργειες στην περιοχή του ^{192}Ir , ο μαζικός συντελεστής εξασθένισης (μ/ρ) και απορρόφησης (μ_{en}/ρ) του νερού είναι συγκρίσιμος με τους αντίστοιχους συντελεστές βιολογικών ιστών, εκτός του οστού και του αέρα [11], [129]. Αυτό υποδηλώνει ότι οι δοσιμετρικές διαφορές μεταξύ του νερού και των βιολογικών ιστών -εκτός του οστού και του αέρα- οφείλονται κυρίως στη διαφορετική πυκνότητά τους και όχι σε διαφορές που παρατηρούνται στην ατομική τους σύσταση.

Λόγω του μέχρι πρότινος υπολογισμού της δόσης για το σχεδιασμό της βραχυθεραπείας σύμφωνα με το φορμαλισμό TG-43, ένας μικρός αριθμός εργασιών σχετικά με την κατάτμηση των ιστών σε εφαρμογές βραχυθεραπείας είναι διαθέσιμος στη βιβλιογραφία. Οι δοσιμετρικοί αλγόριθμοι εξατομικευμένης δοσιμετρίας που πρόσφατα εισήχθησαν σε εμπορικά διαθέσιμα ΣΣΘ λαμβάνουν υπόψη την πυκνότητα των ιστών μέσω της ηλεκτρονικής πυκνότητας που αντιστοιχεί στις εικόνες Υπολογιστικής Τομογραφίας του ασθενούς (βλ. **Κεφάλαιο A.1.2**). Ωστόσο, τα συστήματα YT που χρησιμοποιούνται έως σήμερα για το δοσιμετρικό σχεδιασμό βραχυθεραπείας δεν εξασφαλίζουν πληροφορία για την ατομική σύσταση των ιστών. Ο καθορισμός της ατομικής σύστασης βασίζεται σε δημοσιευμένα δεδομένα και είναι διαφορετικός για κάθε αλγόριθμο εξατομικευμένης δοσιμετρίας. Συγκεκριμένα, στον ACUROS πραγματοποιείται αυτόματα μέσω της πυκνότητας των ιστών σύμφωνα με το International Commission on Radiation Protection (ICRP)

Publication 23 [122], ενώ στον ACE ορίζεται από τον χρήστη βάσει του International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) Report 46 [54].

Η ακρίβεια των δοσιμετρικών υπολογισμών της Monte Carlo προσομοίωσης για δεδομένη γεωμετρία εξαρτάται, εκτός των άλλων, από την ακρίβεια με την οποία ορίζονται τα υλικά της. Γενικά, οι δοσιμετρικές αβεβαιότητες της Monte Carlo προσομοίωσης που οφείλονται στη σύσταση της γεωμετρίας αυξάνονται με την απόσταση από την πηγή και μειώνονται με την αύξηση της ενέργειας των φωτονίων [130]. Για την περιοχή ενεργειών του ^{192}Ir και για απόσταση 5cm από την πηγή οι δοσιμετρικές αβεβαιότητες που οφείλονται σε αβεβαιότητες της πυκνότητας και τη σύστασης του νερού και του αέρα είναι 0.05% [131]. Η αντίστοιχη αβεβαιότητα Τύπου Β των Monte Carlo υπολογισμών που σχετίζεται με τους συντελεστές μ/ρ και μ^{en}/ρ είναι ίση με 0.07% [131], ενώ λόγω αβεβαιοτήτων των ενεργών διατομών είναι της τάξης του 0.12% [130]. Επομένως, αυξημένη ακρίβεια στον καθορισμό της πυκνότητας και της ατομικής σύστασης των ιστών συνεπάγεται ελαχιστοποίηση των αντίστοιχων αβεβαιοτήτων Τύπου Β της Monte Carlo προσομοίωσης. Στην παρούσα διατριβή πραγματοποιήθηκε αναλυτική μελέτη της κατάτμησης των ανθρώπινων ιστών βάσει της πυκνότητας και της ατομικής τους σύστασης, σύμφωνα με την εργασία των Schneider *et al.* [132]. Στην εργασία αυτή αναπτύχθηκε μία μέθοδος στοιχειομετρικής βαθμονόμησης των αριθμών ΥΤ (Hounsfield Units, HU) βάσει τόσο της πυκνότητας όσο και της ατομικής σύστασης των ιστών.

B.1.2 Υλικά και Μέθοδοι

B.1.2.1 Κατάτμηση των ιστών βάσει της ατομικής τους σύστασης

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η μελέτη κατάτμησης των βιολογικών ιστών βάσει της ατομικής τους σύστασης, πραγματοποιήθηκε μία σειρά υπολογισμών Monte Carlo προσομοίωσης με χρήση του κώδικα MCNP5 [103] και της βιβλιοθήκης ενεργών διατομών MCNPLIB04 [117]. Συγκεκριμένα, σημειακή πηγή ^{192}Ir τοποθετήθηκε στο κέντρο σφαίρας νερού ακτίνας 50cm. Το ενεργειακό φάσμα του ^{192}Ir λήφθηκε από

την εργασία των Glasgow and Dillman [133]. Προκειμένου οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί να είναι ανεξάρτητοι από την πυκνότητα των ιστών, σε όλες τις περιπτώσεις θεωρήθηκε πυκνότητα σταθερή και ίση με τη μονάδα. Οι ατομικές συστάσεις που μελετήθηκαν λήφθηκαν από την εργασία των Schneider *et al.* [132], στην οποία έχει πραγματοποιηθεί συσχέτιση των αριθμών ΥΤ με την ατομική σύσταση των ιστών (**Πίνακας B.1.2**). Επιπλέον, μελετήθηκαν οι ατομικές συστάσεις που αναφέρονται στο ICRU Report 46 (**Πίνακας B.1.3**), καθώς συστήνονται από την ομάδα εργασίας TG-186 [24] για την κλινική εφαρμογή των αλγόριθμων εξατομικευμένης δοσιμετρίας. Υπολογισμοί του Kerma στο νερό εντός υλικού ($K_{w,m}$) και στο υλικό εντός υλικού ($K_{m,m}$) πραγματοποιήθηκαν εντός σφαιρικών φλοιών σε αποστάσεις από 0.5 έως και 15cm από την πηγή, ανά 0.5cm, με χρήση του *F4 tally. Οι υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν για αριθμό φωτονίων ίσο με 10^6 , εξασφαλίζοντας αβεβαιότητα Τύπου Α μικρότερη από 0.08% για αποστάσεις έως και 15cm από την πηγή.

B.1.2.1.1 Δοσιμετρικοί υπολογισμοί $K_{w,m}$

Προκειμένου τα αποτελέσματα της Monte Carlo προσομοίωσης να μετατραπούν από ενεργειακή ροή (MeV/cm^2) ανά αρχικό φωτόνιο σε $K_{w,m}$ (MeV/g), οι συντελεστές μ_{en}/ρ του νερού για την περιοχή ενεργειών του ^{192}Ir λήφθηκαν από τη βάση δεδομένων του National Institute of Standards and Technology-NIST (<http://www.nist.gov/pml/data/xraycoef/index.cfm>) και προστέθηκαν με τις αντίστοιχες ενέργειες σε κάθε MCNP αρχείο εισροής δεδομένων.

B.1.2.1.2 Δοσιμετρικοί υπολογισμοί $K_{m,m}$

Η μετατροπή των Monte Carlo υπολογισμών από ενεργειακή ροή (MeV/cm^2) ανά αρχικό σωματίο σε $K_{m,m}$ (MeV/g) για έναν θεωρούμενο ιστό απαιτεί την προσθήκη των συντελεστών μ_{en}/ρ του ιστού στο MCNP αρχείο εισροής δεδομένων. Ωστόσο, οι κατά βάρος συστάσεις των ιστών που προτείνονται από τους Schneider *et al.*

(**Πίνακας B.1.2**) δε συμπεριλαμβάνονται στη βάση δεδομένων του NIST. Για το λόγο αυτό, λήφθηκαν αρχικά από το NIST τα δεδομένα μ_{en}/ρ που αντιστοιχούν στα στοιχεία που συνιστούν τους θεωρούμενους ιστούς (H,C,N κλπ.) για τη περιοχή ενεργειών του ^{192}Ir . Κατόπιν, οι συντελεστές μ_{en}/ρ που αντιστοιχούν στους θεωρούμενους ιστούς υπολογίστηκαν σύμφωνα με τον κανόνα του Bragg [134], λαμβάνοντας υπόψη την κατά βάρος σύσταση κάθε ιστού. Αν και οι ατομικές συστάσεις που προτείνονται στο ICRU Report 46 (**Πίνακας B.1.3**) περιλαμβάνονται στην πλειοψηφία τους στη βάση δεδομένων του NIST, οι συντελεστές μ_{en}/ρ που αντιστοιχούν στα υλικά αυτά υπολογίστηκαν επίσης με χρήση του κανόνα του Bragg προκειμένου η αβεβαιότητα Τύπου Β των Monte Carlo υπολογισμών που οφείλεται στην αβεβαιότητα υπολογισμού των μ_{en}/ρ να είναι ίδια και για τις δύο ομάδες ιστών. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η διαδικασία υπολογισμού των μ_{en}/ρ ενός ιστού με χρήση του κανόνα του Bragg επιβεβαιώθηκε βάσει των αντίστοιχων δημοσιευμένων τιμών μ_{en}/ρ που υπάρχουν στη βάση δεδομένων του NIST. Οι υπολογισμένες τιμές των μ_{en}/ρ κάθε ιστού προστέθηκαν στη συνέχεια στο αντίστοιχο MCNP αρχείο εισροής δεδομένων –με τις αντίστοιχες ενέργειες– προκειμένου να υπολογιστεί το Km,m .

B.1.2.2 Κατάτμηση των ιστών βάσει της πυκνότητάς τους

Προκειμένου να πραγματοποιηθεί η κατάτμηση των βιολογικών ιστών βάσει της πυκνότητάς τους, πραγματοποιήθηκε αρχικά συσχέτιση του ΑΥΤ με την πυκνότητα των ιστών, σύμφωνα με την εργασία των Schneider *et al.* [132]. Στην εργασία αυτή, οι ΑΥΤ σχετίζονται με την πυκνότητα βάσει καμπύλης βαθμονόμησης που περιγράφεται από πέντε συναρτήσεις γραμμικής παρεμβολής (**Πίνακας B.1.1**). Βάσει των δεδομένων του **Πίνακα B.1.1**, υπολογίστηκαν αρχικά οι πυκνότητες που αντιστοιχούν στις ακραίες τιμές HU κάθε bin ατομικής σύστασης των Schneider *et al.* (**Πίνακας B.1.2**). Με τον τρόπο αυτό, κάθε bin ατομικής σύστασης οροθετήθηκε από δύο ακραίες τιμές πυκνότητας (ρ_{\min}, ρ_{\max}). Στη συνέχεια, για κάθε bin ατομικής

σύστασης και τις αντίστοιχες ακραίες τιμές πυκνότητας (ρ_{\min} και ρ_{\max}), πραγματοποιήθηκαν Monte Carlo δοσιμετρικοί υπολογισμοί $K_{w,m}$ χρησιμοποιώντας τη γεωμετρία που περιεγράφηκε στην Ενότητα B.1.2.1.

Πίνακας Β.1.1. Συσχέτιση HU και πυκνότητας των ιστών σύμφωνα με τους Schneider *et al.*

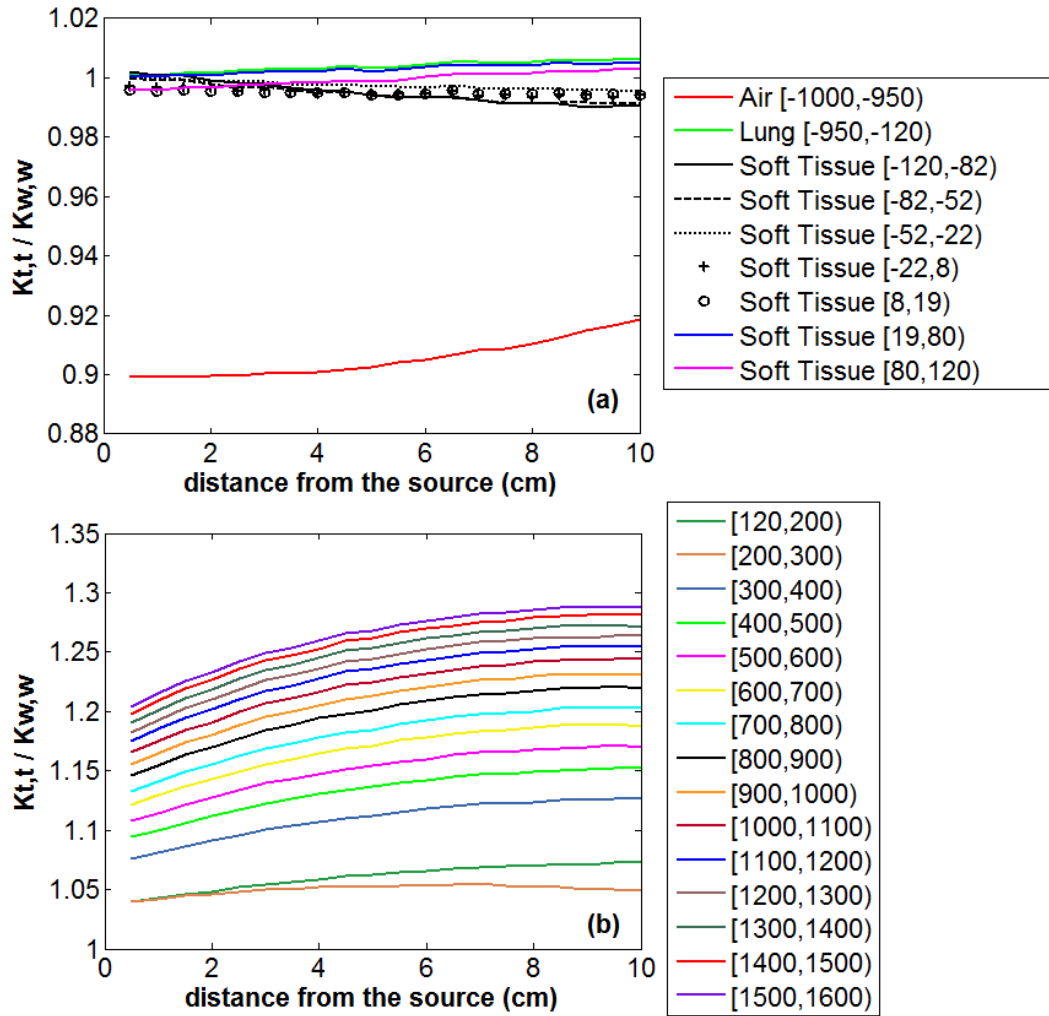
HU	Πυκνότητα (g/cc)
(-1000,-98)	$1.0309 + 1 \times 10^{-3} \times \text{HU}$
[-98,14]	$1.018 + 0.893 \times 10^{-3} \times \text{HU}$
(14,23)	1.03
[23,100)	$1.003 + 1.169 \times 10^{-3} \times \text{HU}$
[100,1524]	$1.017 + 0.592 \times 10^{-3} \times \text{HU}$

Στόχος της μελέτης κατάτμησης των ιστών ήταν να δημιουργηθούν bins ατομικής σύστασης-πυκνότητας με δοσιμετρική ακρίβεια εντός του 1% για αποστάσεις από την πηγή ^{192}Ir έως και 10 cm. Για το λόγο αυτό, υπολογίστηκαν για κάθε bin ατομικής σύστασης οι ποσοστιαίες διαφορές των Monte Carlo υπολογισμών που αντιστοιχούν στις ακραίες τιμές πυκνότητας ($\% \frac{K_{w,m}^{\rho_{\max}} - K_{w,m}^{\rho_{\min}}}{K_{w,m}^{\rho_{\min}}}$). Στην περίπτωση που παρατηρούνταν διαφορές μεγαλύτερες του 1% εντός των 10cm από την πηγή, το αντίστοιχο bin ατομικής σύστασης-πυκνότητας υποδιαιρούνταν σε δύο νέα bins χρησιμοποιώντας την κεντρική τιμή πυκνότητας ως ακραία τιμή για τα νέα bins ($[\rho_{\min}, \rho_{\text{central}}]$ και $[\rho_{\text{central}}, \rho_{\max}]$). Βάσει Monte Carlo υπολογισμού που αντιστοιχεί στην κεντρική τιμή πυκνότητας (ρ_{central}) πραγματοποιούνταν έλεγχος της ακρίβειας εντός των νέων bins και διατήρησή τους ή περαιτέρω υποδιαίρεσή τους έως ότου επιτευχθεί ο αρχικός στόχος.

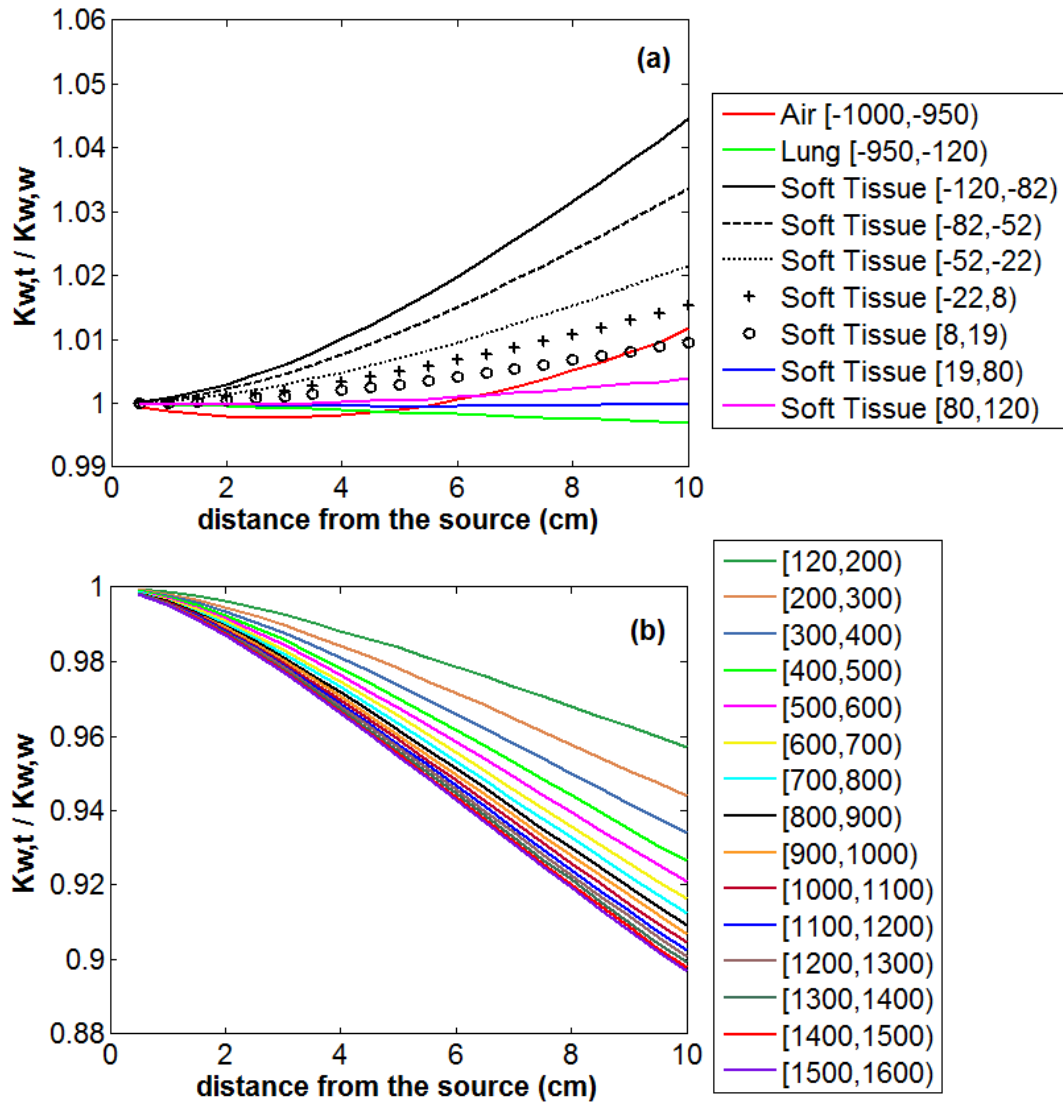
B.1.3 Αποτελέσματα

B.1.3.1 Κατάτμηση των ιστών βάσει της ατομικής τους σύστασης

Στον **Πίνακα B.1.2** παρουσιάζονται οι ποσοστιαίες διαφορές των Monte Carlo υπολογισμών $K_{m,m}$ και $K_{w,m}$ σε σύγκριση με το $K_{w,w}$ ($\% \frac{K_{m,m} - K_{w,w}}{K_{w,w}}$ και $\% \frac{K_{w,m} - K_{w,w}}{K_{w,w}}$) για τις ατομικές συστάσεις των Schneider *et al.* και για αποστάσεις από την πηγή 1 και 10cm. Στις **Εικόνες B.1.1** και **B.1.2** οι αντίστοιχοι λόγοι $K_{m,m}/K_{w,w}$ και $K_{w,m}/K_{w,w}$ απεικονίζονται συναρτήσει της απόστασης από την πηγή. Όπως παρατηρείται, όταν η πυκνότητα δε λαμβάνεται υπόψη, οι διαφορές στον ενεργό ατομικό αριθμό Z_{eff} μεταξύ του αέρα και του νερού μεταφράζονται σε αμελητέες διαφορές στην εξασθένιση, καθώς τα αποτελέσματα $K_{w,air}$ και $K_{w,w}$ συμφωνούν εντός του 1%. Αντιθέτως, το $K_{air,air}$ είναι μικρότερο έως και 10% συγκριτικά με το $K_{w,w}$ λόγω του μικρότερου μαζικού συντελεστή απορρόφησης του αέρα. Οι δοσιμετρικές διαφορές μεταξύ του πνεύμονα και του νερού είναι αμελητέες, ανεξαρτήτως θεώρησης του $K_{lung,lung}$ ή του $K_{w,lung}$. Ωστόσο, θετικές διαφορές παρατηρούνται για το $K_{lung,lung}$ και αρνητικές για το $K_{w,lung}$. Σχετικά με τους μαλακούς ιστούς, οι δοσιμετρικές διαφορές μεταξύ του $K_{w,m}$ και του $K_{w,w}$ αυξάνονται όσο μειώνεται το ποσοστό του οξυγόνου στον ιστό και γίνονται σημαντικές, έως και 4.5%, σε μεγάλες αποστάσεις από την πηγή. Όσον αφορά στο $K_{m,m}$, αμελητέες διαφορές παρατηρήθηκαν συγκριτικά με το νερό για όλους τους θεωρούμενους μαλακούς ιστούς ανεξαρτήτως απόστασης από την πηγή. Οι σκελετικοί ιστοί παρουσιάζουν αυξανόμενες δοσιμετρικές διαφορές από το νερό όσο αυξάνεται η απόσταση από την πηγή και ο λόγος του οστικού ιστού προς το μυελό των οστών, με αρνητικές διαφορές για το $K_{w,bone}$ (-7.91 έως και -10.32% στα 10cm από την πηγή) και θετικές για το $K_{bone,bone}$ (17.01 έως και 28.72% στα 10cm από την πηγή).



Εικόνα Β.1.1. Λόγος $K_{m,m} / K_{w,w}$ σε διάφορες αποστάσεις από την πηγή για (a) τον αέρα, τον πνεύμονα και τους μαλακούς ιστούς και (b) τους σκελετικούς ιστούς για τις ατομικές συστάσεις των Schneider *et al* [132].



Εικόνα Β.1.2. Λόγος $K_{w,m}/K_{w,w}$ σε διάφορες αποστάσεις από την πηγή για (α) τον αέρα, τον πνεύμονα και τους μαλακούς ιστούς και (β) τους σκελετικούς ιστούς για τις ατομικές συστάσεις των Schneider *et al* [132].

Αντίστοιχα αποτελέσματα παρατίθενται στον **Πίνακα B.1.3** για τις ατομικές συστάσεις που προτείνονται στο ICRU Report 46. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ατομική σύσταση του πνεύμονα είναι κοινή και στις δύο εργασίες, καθώς επίσης ότι η ατομική σύσταση του τελευταίου οστού των Schneider *et al.* ([1500,1600]) ταυτίζεται με αυτή του φλοιώδους οστού του ICRU Report 46. Όπως παρατηρείται, οι μαλακοί ιστοί είναι δοσιμετρικά ισοδύναμοι του νερού, ανεξαρτήτως θεώρησης του Km,m ή του Kw,m . Αυξημένες διαφορές παρατηρούνται μόνο μεταξύ Kw,m και Kw,w στο μέσο λίπος και σε μεγάλες αποστάσεις από την πηγή (3.65% στα 10cm από την πηγή).

B.1.3.2 Κατάτμηση των ιστών βάσει της πυκνότητάς τους

Στον **Πίνακα B.1.4** παρουσιάζονται τα bin ατομικής σύστασης που προτάθηκαν από τους Schneider *et al.* για τον αέρα, τον πνεύμονα και τους μαλακούς ιστούς με τα αντίστοιχα bin πυκνότητας που προέκυψαν από τους Kw,m υπολογισμούς της Monte Carlo προσομοίωσης, ώστε να επιτευχθούν δοσιμετρικές διαφορές μικρότερες του 1% εντός κάθε bin. Για τα bins πυκνότητας παρατίθενται η ελάχιστη (ρ_{min}), η μέγιστη (ρ_{max}) και η κεντρική τιμή (ρ_{nom}) που αντιστοιχεί σε κάθε bin. Όπως ήταν αναμενόμενο, τα αρχικά bins ατομικής σύστασης σχετικά με τους μαλακούς ιστούς παρέμειναν ως είχαν, καθώς επετεύχθη σε κάθε περίπτωση ο αρχικός στόχος. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα bins μαλακών ιστών που αντιστοιχούν στις περιοχές HU [19,80) και [80,120) του **Πίνακα B.1.2** ενοποιήθηκαν σε ένα bin ατομικής σύστασης-πυκνότητας με HU από 19 έως 120 (**Πίνακας B.1.4**), ώστε να παρακαμφθεί η ασυνέχεια που παρατηρείται στην καμπύλη βαθμονόμησης των Schneider *et al.* Ατομική σύσταση για αυτό το bin θεωρήθηκε η μέση ατομική σύσταση των δύο bins, η οποία κατέληξε σε δοσιμετρική ακρίβεια εντός του 1cm για τις ζητούμενες αποστάσεις από την πηγή. Σχετικά με τον πνεύμονα, ο αρχικός στόχος για δοσιμετρική ακρίβεια εντός του 1% επετεύχθη διαιρώντας το bin ατομικής σύστασης των Schneider *et al.* σε έξι bin πυκνότητας, όπως φαίνεται στον **Πίνακα B.1.4**.

Στον **Πίνακα B.1.5** παρουσιάζονται τα bins ατομικής σύστασης των Schneider *et al.* για τους σκελετικούς ιστούς με τα αντίστοιχα bins πυκνότητων όπως προέκυψαν

από τους Monte Carlo υπολογισμούς. Όπως φαίνεται, δοσιμετρική ακρίβεια εντός του 1% σε κάθε bin επετεύχθη με διαίρεση των αρχικών bins ατομικής σύστασης σε 43 bins πυκνότητας.

B.1.4 Συζήτηση και συμπεράσματα

Τα αποτελέσματα της μελέτης κατάτμησης των υλικών που προτείνονται από τους Schneider *et al.* [132] και το ICRU Report 46 [54] βάσει της ατομικής τους σύστασης επέδειξαν ότι οι μαλακοί ιστοί και ο πνεύμονας είναι γενικά δοσιμετρικά ισοδύναμοι του νερού για τις ενέργειες του ^{192}Ir , ανεξαρτήτως θεώρησης του Kw,m ή του Km,m . Απόκλιση από την ισοδυναμία με το νερό παρατηρήθηκε μόνο σε μεγάλες αποστάσεις από την πηγή για τους δοσιμετρικούς υπολογισμούς Kw,m . Σχετικά με τους σκελετικούς ιστούς, παρατηρήθηκαν σημαντικές αρνητικές και θετικές δοσιμετρικές αποκλίσεις από το νερό για τους υπολογισμούς Kw,m και Km,m , αντίστοιχα. Ο αέρας μπορεί να θεωρηθεί δοσιμετρικά ισοδύναμος με το νερό για τους Kw,m υπολογισμούς, όχι όμως και για τους Km,m υπολογισμούς.

Τα αποτελέσματα της διατριβής υποδεικνύουν ότι η πυκνότητα των ιστών αποτελεί την καθοριστική παράμετρο για τον δοσιμετρικό σχεδιασμό στην κλινική πρακτική που αφορά στις εφαρμογές βραχυθεραπείας με ^{192}Ir . Ο παραδοσιακά χρησιμοποιούμενος δοσιμετρικός φορμαλισμός TG-43 βασίζεται σε δεδομένα δόσης που έχουν προϋπολογιστεί σε γεωμετρία νερού δεδομένης ατομικής σύστασης και πυκνότητας. Σε συμφωνία με δημοσιευμένα δεδομένα [21], παρατηρήθηκε ότι η δοσιμετρική ακρίβεια που σχετίζεται με τους TG-43 υπολογισμούς σε γεωμετρίες ασθενών υποβαθμίζεται κατά κύριο λόγο όσο η πυκνότητα των ιστών αποκλίνει από την πυκνότητα του νερού. Οι αλγόριθμοι εξατομικευμένης δοσιμετρίας εμπορικά διαθέσιμων ΣΣΘ λαμβάνουν υπόψη την πυκνότητα κάθε ογκοστοιχείου της γεωμετρίας του ασθενούς, ενώ η ατομική σύσταση καθορίζεται, όπως προαναφέρθηκε, από πίνακες που περιλαμβάνουν μία περιορισμένη λίστα ατομικών συστάσεων [122],[54]. Τα αποτελέσματα της διατριβής αυτής υποδεικνύουν, σε

συμφωνία με δημοσιευμένες εργασίες [21], ότι οι αλγόριθμοι εξατομικευμένης δοσιμετρίας εξασφαλίζουν αυξημένη δοσιμετρική ακρίβεια για τις ενέργειες του ^{192}Ir . Αποκλίσεις λόγω διαφορετικής ατομικής σύστασης θα μπορούσαν να παρατηρηθούν κυρίως στα οστά. Λόγω του εγγενούς μικρού μεγέθους των οστών, ωστόσο, οι διαφορές αυτές αναμένεται να μην είναι σημαντικές.

Το αυστηρό δοσιμετρικό κριτήριο που τέθηκε στη διατριβή αυτή κατέληξε στην κατάτμηση των βιολογικών ιστών σε ένα σύνολο 56 bins ατομικής σύστασης-πυκνότητας. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι η Monte Carlo προσομοίωση σε γεωμετρίες ασθενών που σχετίζεται με ένα σημαντικά μικρότερο σχήμα κατάτμησης των ιστών, τουλάχιστον για τους μαλακούς ιστούς και τον πνεύμονα, αναμένεται να εξασφαλίζει αποδεκτή ακρίβεια για τη δοσιμετρία εφαρμογών ^{192}Ir , σύμφωνα με δημοσιευμένες μελέτες [21].

Πίνακας Β.1.2 Ποσοστιαίες διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων $K_{m,m}$ και $K_{w,m}$ σε σύγκριση το $K_{w,w}$ σε αποστάσεις 1 και 10cm από την πηγή για τις ατομικές συστάσεις που προτείνονται στην εργασία των Schneider *et al.* [132].

	% Κατά βάρος σύσταση													% Διαφορές $K_{m,m} - K_{w,w}$		% Διαφορές $K_{w,m} - K_{w,w}$	
	HU	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	Ar	K	Ca	1cm	10cm	1cm	10cm
Αέρας	[-1000,-950)	-	-	75.5	23.2	-	-	-	-	-	1.3	-	-	-10.06	-8.14	-0.13	1.17
Πνεύμονας	[-950,-120)	10.3	10.5	3.1	74.9	0.2	-	0.2	0.3	0.3	-	0.2	-	0.07	0.65	-0.02	-0.30
Μαλακοί Ιστοί	[-120,-82)	11.6	68.1	0.2	19.8	0.1	-	-	0.1	0.1	-	-	-	0.11	-0.94	0.09	4.46
	[-82,-52)	11.3	56.7	0.9	30.8	0.1	-	-	0.1	0.1	-	-	-	0.45	0.10	0.07	3.38
	[-52,-22)	11.0	45.8	1.5	41.1	0.1	-	0.1	0.2	0.2	-	-	-	-0.01	-0.43	0.04	2.16
	[-22,8)	10.8	35.6	2.2	50.9	-	-	0.1	0.2	0.2	-	-	-	-0.34	-0.55	0.03	1.53
	[8,19)	10.6	28.4	2.6	57.8	-	-	0.1	0.2	0.2	-	0.1	-	-0.45	-0.59	0.01	0.95
	[19,80)	10.3	13.4	3.0	72.3	0.2	-	0.2	0.2	0.2	-	0.2	-	0.04	0.558	-0.01	-0.02
	[80,120)	9.4	20.7	6.2	62.2	0.6	-	-	0.6	0.3	-	-	-	-0.39	0.34	-0.02	0.38
Σκελετικοί Ιστοί	[120,200)	9.5	45.5	2.5	35.5	0.1	-	2.1	0.1	0.1	-	0.1	4.5	4.27	7.25	-0.13	-4.29
	[200,300)	8.9	42.3	2.7	36.3	0.1	-	3.0	0.1	0.1	-	0.1	6.4	4.20	4.94	-0.18	-5.61
	[300,400)	8.2	39.1	2.9	37.2	0.1	-	3.9	0.1	0.1	-	0.1	8.3	8.10	12.71	-0.23	-6.61
	[400,500)	7.6	36.1	3.0	38.0	0.1	0.1	4.7	0.2	0.1	-	-	10.1	10.00	15.20	-0.27	-7.36
	[500,600)	7.1	33.5	3.2	38.7	0.1	0.1	5.4	0.2	-	-	-	11.7	11.46	17.01	-0.30	-7.91
	[600,700)	6.6	31.0	3.3	39.4	0.1	0.1	6.1	0.2	-	-	-	13.2	12.92	18.75	-0.33	-8.38
	[700,800)	6.1	28.7	3.5	40.0	0.1	0.1	6.7	0.2	-	-	-	14.6	14.10	20.26	-0.36	-8.75
	[800,900)	5.6	26.5	3.6	40.5	0.1	0.2	7.3	0.3	-	-	-	15.9	15.49	22.00	-0.39	-9.08
	[900,1000)	5.2	24.6	3.7	41.1	0.1	0.2	7.8	0.3	-	-	-	17.0	16.45	23.13	-0.41	-9.32
	[1000,1100)	4.9	22.7	3.8	41.6	0.1	0.2	8.3	0.3	-	-	-	18.1	17.56	24.44	-0.42	-9.55
	[1100,1200)	4.5	21.0	3.9	42.0	0.1	0.2	8.8	0.3	-	-	-	19.2	18.51	25.43	-0.44	-9.76
	[1200,1300)	4.2	19.4	4.0	42.5	0.1	0.2	9.2	0.3	-	-	-	20.1	19.29	26.44	-0.46	-9.92
	[1300,1400)	3.9	17.9	4.1	42.9	0.1	0.2	9.6	0.3	-	-	-	21.0	20.12	27.15	-0.47	-10.08
[1400,1500)	3.6	16.5	4.2	43.2	0.1	0.2	10.0	0.3	-	-	-	21.9	20.92	28.15	-0.48	-10.23	
[1500,1600)	3.4	15.5	4.2	43.5	0.1	0.2	10.3	0.3	-	-	-	22.5	21.57	28.72	-0.49	-10.32	

Πίνακας Β.1.3 Ποσοστιαίες διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων $K_{m,m}$ και $K_{w,m}$ σε σύγκριση το $K_{w,w}$ σε αποστάσεις 1 και 10cm από την πηγή για τις ατομικές συστάσεις που προτείνονται στο ICRU Report 46 [54].

	% Κατά βάρος σύσταση												% Διαφορές $K_{m,m} - K_{w,w}$		% Διαφορές $K_{w,m} - K_{w,w}$	
	H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	Ar	K	Ca	1cm	10cm	1cm	10cm
Προστάτης	10.5	8.9	2.5	77.4	0.2	-	0.1	0.2			0.2	-	0.02	0.37	-0.01	-0.01
Πνεύμονας	10.3	10.5	3.1	74.9	0.2	-	0.2	0.3	0.3	-	0.2	-	0.07	0.65	-0.02	-0.3
Ήπαρ	10.2	13.9	3.0	71.6	0.2	-	0.3	0.3	0.2	-	0.3	-	0.21	0.98	-0.02	-0.25
Καρδιά	10.4	13.9	2.9	71.8	0.1	-	0.2	0.2	0.2	-	0.3	-	-0.06	0.50	-0.01	-0.13
Μέσος μαλακός ιστός (Αρ)	10.5	25.6	2.7	60.2	0.1	-	0.2	0.3	0.2	-	0.2	-	-0.05	0.22	0	0.49
Μέσος μαλακός ιστός (Θηλ)	10.6	31.5	2.4	54.7	0.1	-	0.2	0.2	0.1	-	0.2	-	0.00	0.11	0.01	0.98
Μέσο δέρμα	10.0	20.4	4.2	64.5	0.2	-	0.1	0.2	0.3	-	0.1	-	-0.51	-0.07	-0.01	0.47
Μέσο λίπος	11.4	59.8	0.7	27.8	0.1	-		0.1	0.1	-	-	-	0.02	-0.80	0.08	3.65
Μέσος αδένας	10.6	33.2	3.0	52.7	0.1	-	0.1	0.2	0.1	-	-	-	-0.28	-0.37	0.02	1.51
Φλοιώδες οστό	3.4	15.5	4.2	43.5	0.1	0.2	10.3	0.3		-	-	22.5	21.57	28.72	-0.49	-10.32

Πίνακας Β.1.4. Ατομική σύσταση και αντίστοιχες πυκνότητες για τον αέρα, τον πνεύμονα και τους μαλακούς ιστούς.

	HU	% Κατά βάρος σύσταση											Πυκνότητα (g/cc)			
		H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	Ar	K	Ca	ρ_{nom}	ρ_{min}	ρ_{max}
Αέρας	[-1000, -950)	-	-	75.5	23.2	-	-	-	-	-	1.3	-	-	0.0012	0	0.0800
Πνεύμονας	[-950, -120)	10.3	10.5	3.1	74.9	0.2	-	0.2	0.3	0.3	-	0.2	-	0.1400	0.0800	0.1990
														0.2745	0.1990	0.3500
														0.5000	0.3500	0.6500
														0.7075	0.6500	0.7650
														0.8075	0.7650	0.8500
													0.8785	0.8500	0.9070	
Μαλακοί Ιστοί	[-120, -83)	11.6	68.1	0.2	19.8	0.1	-	-	0.1	0.1	-	-	-	0.9260	0.9070	0.9450
	[-82,-53)	11.3	56.7	0.9	30.8	0.1	-	-	0.1	0.1	-	-	-	0.9580	0.9450	0.9710
	[-52,-23)	11.0	45.8	1.5	41.1	0.1	-	0.1	0.2	0.2	-	-	-	0.9840	0.9710	0.9970
	[-22,7)	10.8	35.6	2.2	50.9	-	-	0.1	0.2	0.2	-	-	-	1.0105	0.9970	1.0240
	[8,18)	10.6	28.4	2.6	57.8	-	-	0.1	0.2	0.2	-	0.1	-	1.0270	1.0240	1.0300
	[19,120)	9.9	17.1	4.6	67.3	0.4	-	0.1	0.4	0.3	-	0.1	-	1.0590	1.0300	1.0880

Πίνακας Β.1.5. Ατομική σύσταση και αντίστοιχες πυκνότητες για τους σκελετικούς ιστούς.

	HU	% Κατά βάρος σύσταση											Πυκνότητα (g/cc)			
		H	C	N	O	Na	Mg	P	S	Cl	Ar	K	Ca	ρ_{nom}	ρ_{min}	ρ_{max}
Σκελετικοί ιστοί	[120,200)	9.5	45.5	2.5	35.5	0.1	-	2.1	0.1	0.1	-	0.1	4.5	1.0995	1.0880	1.1110
														1.1230	1.1110	1.1350
	[200,300)	8.9	42.3	2.7	36.3	0.1	-	3.0	0.1	0.1	-	0.1	6.4	1.1500	1.1350	1.1650
														1.1800	1.1650	1.1950
	[300,400)	8.2	39.1	2.9	37.2	0.1	-	3.9	0.1	0.1	-	0.1	8.3	1.2045	1.1950	1.2140
														1.2240	1.2140	1.2340
														1.2440	1.2340	1.2540
	[400,500)	7.6	36.1	3.0	38.0	0.1	0.1	4.7	0.2	0.1	-	-	10.1	1.2635	1.2540	1.2730
														1.2830	1.2730	1.2930
														1.3030	1.2930	1.3130
	[500,600)	7.1	33.5	3.2	38.7	0.1	0.1	5.4	0.2	-	-	-	11.7	1.3230	1.3130	1.3330
														1.3425	1.3330	1.3520
														1.3620	1.3520	1.3720
	[600,700)	6.6	31.0	3.3	39.4	0.1	0.1	6.1	0.2	-	-	-	13.2	1.3820	1.3720	1.3920
														1.4015	1.3920	1.4110
														1.4210	1.4110	1.4310
	[700,800)	6.1	28.7	3.5	40.0	0.1	0.1	6.7	0.2	-	-	-	14.6	1.4410	1.4310	1.4510
														1.4605	1.4510	1.4700
														1.4805	1.4700	1.4910
	[800,900)	5.6	26.5	3.6	40.5	0.1	0.2	7.3	0.3	-	-	-	15.9	1.5005	1.4910	1.5100
														1.5200	1.5100	1.5300
														1.5400	1.5300	1.5500
	[900,1000)	5.2	24.6	3.7	41.1	0.1	0.2	7.8	0.3	-	-	-	17.0	1.5595	1.5500	1.5690
														1.5790	1.5690	1.5890
														1.5990	1.5890	1.6090
	[1000,1100)	4.9	22.7	3.8	41.6	0.1	0.2	8.3	0.3	-	-	-	18.1	1.6190	1.6090	1.6290
														1.6385	1.6290	1.6480
														1.6580	1.6480	1.6680
[1100,1200)	4.5	21.0	3.9	42.0	0.1	0.2	8.8	0.3	-	-	-	19.2	1.6780	1.6680	1.6880	
													1.6975	1.6880	1.7070	
													1.7170	1.7070	1.7270	
[1200,1300)	4.2	19.4	4.0	42.5	0.1	0.2	9.2	0.3	-	-	-	20.1	1.7370	1.7270	1.7470	
													1.7565	1.7470	1.7660	
													1.7765	1.7660	1.7870	
[1300,1400)	3.9	17.9	4.1	42.9	0.1	0.2	9.6	0.3	-	-	-	21.0	1.7965	1.7870	1.8060	
													1.8160	1.8060	1.8260	
													1.8360	1.8260	1.8460	
[1400,1500)	3.6	16.5	4.2	43.2	0.1	0.2	10.0	0.3	-	-	-	21.9	1.8555	1.8460	1.8650	
													1.8750	1.8650	1.8850	
													1.8950	1.8850	1.9050	
[1500,1600)	3.4	15.5	4.2	43.5	0.1	0.2	10.3	0.3	-	-	-	22.5	1.9150	1.9050	1.9250	
													1.9345	1.9250	1.9440	
													1.9540	1.9440	1.9640	

**B.2 BrachyGuide: Εργαλείο
λογισμικού για τη μετατροπή
αρχείων DICOM RT σε αρχεία
εισροής δεδομένων
προσομοίωσης Monte Carlo
για εφαρμογές
βραχυθεραπείας**

B.2.1 Στόχος

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζεται η επισκόπηση των συναρτήσεων του BrachyGuide καθώς επίσης και υπολογισμοί που πραγματοποιήθηκαν για τον έλεγχο επιδόσεων του. Επιπλέον παρουσιάζονται ενδεικτικά αποτελέσματα των συγκρίσεων μεταξύ της δοσιμετρίας ΣΣΘ (BrachyVision v.10.0.33 και Oncentra Brachy v4.4) που χρησιμοποιούν αλγόριθμους εξατομικευμένης δοσιμετρίας και των αντίστοιχων Monte Carlo υπολογισμών με χρήση του BrachyGuide.

B.2.2 Υλικά και Μέθοδοι

B.2.2.1 BrachyGuide εργαλείο λογισμικού

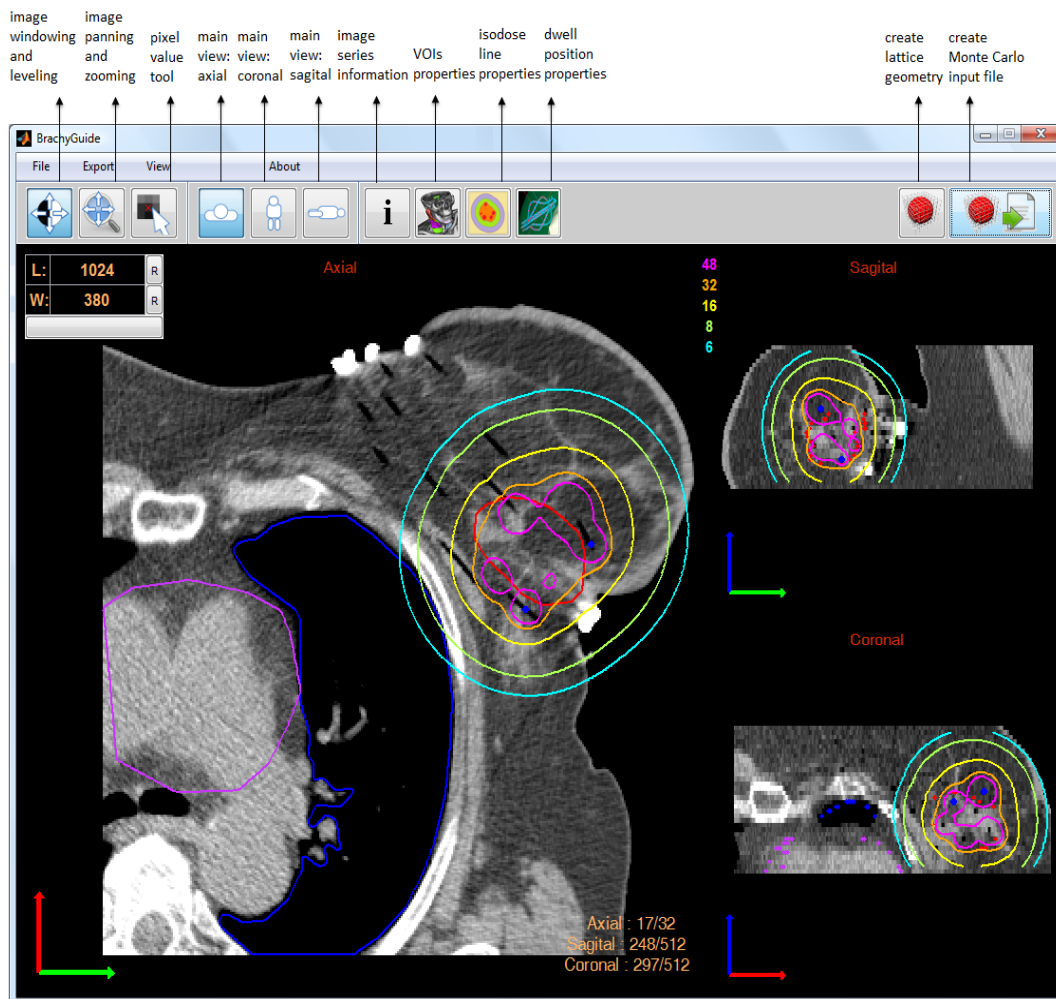
Το BrachyGuide αναπτύχθηκε με χρήση του προγράμματος MATLAB (MathWorks, Natick, MA) και δημιουργήθηκε αυτόνομο εκτελέσιμο αρχείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε οποιοδήποτε υπολογιστή διαθέτει το Matlab Compiler Runtime. Το εκτελέσιμο αρχείο (BrachyGuide.v1.0(x64).rar) διατίθεται ελεύθερα στο δίκτυο (<http://www.rdl.gr/en/downloads>). Το BrachyGuide αναλύει και απεικονίζει την πληροφορία των ορισμών αντικειμένων πληροφορίας (Information Object Definitions - IOD) που περιλαμβάνονται στα αρχεία DICOM RT image, RT plan, RT structure set και RT dose. Ενσωματώνει ένα φιλικό προς το χρήστη γραφικό περιβάλλον με αρκετές δυνατότητες (βλ. **Εικόνα B.2.1**), όπως θέαση των εικόνων DICOM στα τρία ανατομικά επίπεδα (εγκάρσιο, οβελιαίο, στεφανιαίο), μεταβολή του παραθύρου και του επιπέδου εικόνας, μεταβολή του δείκτη τιμής εικονοστοιχείου και υπέρθεση των δομών ενδιαφέροντος, των θέσεων παραμονής της πηγής βραχυθεραπείας και της κατανομής δόσης βάσει της πληροφορίας των αρχείων DICOM RT. Η βασική λειτουργία του BrachyGuide, ωστόσο είναι η αυτοματοποιημένη μετατροπή των DICOM αρχείων σε αρχεία εισροής δεδομένων για την εκτέλεση Monte Carlo υπολογισμών με χρήση του κώδικα MCNP.

Προκειμένου να διευκολυνθούν οι διαδικασίες αποδοχής και ποιοτικού ελέγχου των ΣΣΘ σε εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας, αναπτύχθηκε η δεύτερη

έκδοση του λογισμικού BrachyGuide (BrachyGuide v2.0), η οποία επιτρέπει τη σύγκριση κατανομών δόσης που αφορούν τον ίδιο ασθενή (ή υπολογιστική γεωμετρία). Οι συγκρίσεις πραγματοποιούνται σε όρους ισοδοσικών γραμμών καθώς και κατανομών διαφοράς δόσης ή δείκτη γάμα (τοπικά ή συνολικά) υπερτιθέμενων σε εικόνες ΥΤ σε αξονικό, οβελιαίο ή στεφανιαίο επίπεδο, με χρήση κατάλληλης χρωματικής κλίμακας. Παρέχεται επίσης η δυνατότητα υπολογισμού και αναπαράστασης της σχετικής συχνότητας των διαφορών δόσης και των τιμών του δείκτη γάμα, καθώς και διαγραμμάτων δόσης-όγκου (DVHs) και σχετικών κλινικά χρησιμοποιούμενων δεικτών ομοιογένειας, κάλυψης και συμμόρφωσης της κατανομής δόσης. Οι συγκρινόμενες κατανομές μπορεί να είναι κατά μέγιστο τέσσερις (έως δύο αρχεία RT dose που έχουν εξαχθεί από ΣΣΘ και έως δύο κατανομές δόσης από MC υπολογισμούς με τον κώδικα MCNP). Το λογισμικό λειτουργεί υπό την υπόθεση ότι όλες οι κατανομές δόσης που εισάγονται σε αυτό (MCNP ή/και RTDOSE) αντιστοιχούν στο ίδιο Total Reference Air Kerma (TRAK).

Η γεωμετρία των υπολογιστικών μοντέλων για την Monte Carlo προσομοίωση διαμορφώνεται χρησιμοποιώντας τη δυνατότητα του MCNP κώδικα να ορίζει ορθογώνιες γεωμετρίες πλέγματος (lattice geometry). Το μέγεθος κάθε στοιχείου της γεωμετρίας πλέγματος είναι ίσο με το μέγεθος ογκοστοιχείου των εισαγόμενων X-ray εικόνων ΥΤ, ενώ οι εξωτερικές διαστάσεις της γεωμετρίας πλέγματος ταυτίζονται με τον όγκο των εικόνων ΥΤ. Επομένως, ο συνολικός αριθμός των στοιχείων της γεωμετρίας πλέγματος είναι ίσος με τον αριθμό των ογκοστοιχείων της εισαγόμενης σειράς εικόνων ΥΤ και η γεωμετρία του υπολογιστικού μοντέλου είναι ταυτόσημη με την αντίστοιχη γεωμετρία που είναι διαθέσιμη στο ΣΣΘ. Ο χρήστης έχει επιπλέον τη δυνατότητα να μειώσει τις απαιτήσεις μνήμης και τον χρόνο προσομοίωσης μέσω υπο-δειγματοληψίας της εγκάρσιας χωρικής διακριτικής ικανότητας των

εισαγόμενων εικόνων ΥΤ (κατά έναν παράγοντα 2,4, ή 8) πριν τη δημιουργία του MCNP αρχείου εισροής δεδομένων



Εικόνα Β.2.1. Απεικόνιση του γραφικού περιβάλλοντος του BrachyGuide και σχολιασμός των βασικών λειτουργιών του.

Η πυκνότητα κάθε στοιχείου της γεωμετρίας πλέγματος υπολογίζεται από τον αντίστοιχο ΑΥΤ των εισαγόμενων εικόνων ΥΤ και τη σχετική καμπύλη βαθμονόμησης, με ακρίβεια δύο δεκαδικών ψηφίων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι το BrachyGuide περιλαμβάνει χαρακτηριστική, γραμμική, καμπύλη βαθμονόμησης ενώ ενσωματώνει και τη δυνατότητα εισαγωγής καμπύλης βαθμονόμησης από το χρήστη. Προκειμένου να μειωθεί ο χρόνος προσομοίωσης, ο καθορισμός της πυκνότητας σε κάθε ογκοστοιχείο του υπολογιστικού μοντέλου μπορεί εναλλακτικά να πραγματοποιηθεί

βάσει των 56 bins πυκνότητας που υπολογίστηκαν στην **Ενότητα B.1.**, καθώς όπως αναλύθηκε η επιλογή αυτή θα επηρεάσει τη δοσιμετρική ακρίβεια των αποτελεσμάτων λιγότερο από 1% για αποστάσεις από τις πηγές ^{192}Ir εντός των 10cm. Ο καθορισμός της ατομικής σύστασης κάθε στοιχείου της γεωμετρίας πλέγματος πραγματοποιείται σε κάθε περίπτωση σύμφωνα με τα αποτελέσματα της **Ενότητας B.1** σχετικά με την αντιστοίχιση διαστημάτων πυκνότητας και ατομικών συστάσεων (βλ. **Πίνακες B.1.4** και **B.1.5**).

Δεδομένου ότι η αναλυτική εγγραφή της γεωμετρίας της εκάστοτε πηγής βραχυθεραπείας στο αρχείο εισροής του κώδικα MCNP θα οδηγούσε σε αυξημένο χρόνο υπολογισμών λόγω αλληλεπιδράσεων εντός αυτής, επιλέχθηκε η πηγή να ορίζεται σε κάθε θέση εντός της γεωμετρίας από αρχείο φάσης-χώρου που υπολογίστηκε βάσει προσομοίωσης με χρήση του κώδικα MCNP, για την ακριβή γεωμετρία και τα υλικά της. Το αρχείο αυτό περιέχει την ενέργεια, τη θέση και τη διεύθυνση 8×10^7 φωτονίων που εκπέμπονται από την πηγή. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ακρίβειά των δοσιμετρικών υπολογισμών με χρήση των αρχείων αυτών ελέγχθηκε δια της σύγκρισης τους με δοσιμετρικά δεδομένα των πηγών εντός πρότυπης, ομοιογενούς γεωμετρίας ύδατος που έχουν παρουσιαστεί στη βιβλιογραφία και χρησιμοποιούνται, επί του παρόντος, στην κλινική πράξη. Κατάλληλος μετασχηματισμός πρέπει εν συνεχεία να εφαρμοστεί στη θέση και διεύθυνση κάθε φωτονίου που διαβάζεται από το αρχείο φάσης-χώρου ώστε να ληφθεί υπόψη κάθε θέση παραμονής και διεύθυνση της πηγής στο πλάνο θεραπείας. Το BrachyGuide υπολογίζει και αποθηκεύει μία μήτρα μετασχηματισμού για κάθε θέση παραμονής της πηγής στο πλάνο θεραπείας, βάσει της πληροφορίας που ανακτάται από τα αρχεία RT plan και RT structure set. Επειδή το αρχείο RT plan περιλαμβάνει μόνο τις κεντρικές συντεταγμένες κάθε θέσης παραμονής της πηγής, οι αντίστοιχες διευθύνσεις εξασφαλίζονται χρησιμοποιώντας τις συντεταγμένες των δύο κοντινότερων σημείων καθετήρα σε κάθε θέση παραμονής. Η μήτρα μετασχηματισμού που εφαρμόζεται σε κάθε φωτόνιο που διαβάζεται από το αρχείο φάσης-χώρου δειγματοληπτείται βάσει κατανομής πιθανότητας η οποία υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το κλάσμα του χρόνου κάθε θέσης παραμονής της πηγής προς το συνολικό χρόνο ακτινοβολήσης. Επειδή η δομή της πηγής δεν

περιλαμβάνεται στο αρχείο εισροής δεδομένων που δημιουργείται από το BrachyGuide, τα φωτόνια οπισθοσκέδασης που διέρχονται στον όγκο της πηγής δε λαμβάνονται σωστά στις αντίστοιχες προσομοιώσεις. Το δοσιμετρικό αποτέλεσμα ωστόσο αναμένεται να είναι μικρό λόγω του περιορισμένου αριθμού αυτών των φωτονίων δεδομένου του μικρού όγκου των πηγών ^{192}Ir της HDR βραχυθεραπείας.

Η απορροφούμενη δόση υπολογίζεται με χρήση του F6 tally του MCNP κώδικα, που καταγράφει το collision Kerma στο υλικό εντός υλικού (Km,m) σε κάθε στοιχείο πλέγματος της γεωμετρίας. Το BrachyGuide περιλαμβάνει επίσης τη δυνατότητα επιλογής του *FMESH4 tally στο MCNP αρχείο εισροής δεδομένων που καταγράφει την ενεργειακή ροή φωτονίων σε κάθε στοιχείο πλέγματος της γεωμετρίας, η οποία πολλαπλασιάζεται με τους μαζικούς συντελεστές απορρόφησης του νερού για τις ενέργειες του ^{192}Ir (<http://www.nist.gov/pml/data/xraycoef/index.cfm>), μετατρέπεται σε collision Kerma στο νερό εντός υλικού (Kw,m). Για άμεσες συγκρίσεις με τις κατανομές δόσης που υπολογίζονται στα ΣΣΘ, οι μονάδες των αποτελεσμάτων Monte Carlo μετατρέπονται από MeV/g σε Gy. Η μετατροπή αυτή πραγματοποιείται με χρήση κατάλληλης κάρτας στο MCNP αρχείο εισροής δεδομένων (FM6 και FM4 για το F6 και το *FMESH4 tally, αντίστοιχα) η οποία πολλαπλασιάζει τα αποτελέσματα Monte Carlo με έναν παράγοντα που είναι ανάλογος του συνολικού Kerma αναφοράς στον αέρα του αντίστοιχου πλάνου θεραπείας (TRAK) διά το ονομαστικό Kerma στο αέρα της χρησιμοποιούμενης πηγής βραχυθεραπείας. Η τιμή του TRAK για κάθε πλάνο θεραπείας λαμβάνεται από το αντίστοιχο αρχείο RT plan, ενώ το ονομαστικό Kerma στον αέρα έχει προϋπολογιστεί για κάθε πηγή βραχυθεραπείας με Monte Carlo προσομοίωση χρησιμοποιώντας κατάλληλη γεωμετρία. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα που συνδέονται με τους υπολογισμούς του F6 tally σε γεωμετρίες πλέγματος εκφράζονται σε MeV. Προκειμένου να μετατραπούν σε MeV/g απαιτείται η προσθήκη κάρτας (SD6) στο MCNP αρχείο εισροής δεδομένων η οποία περιλαμβάνει τη μάζα (σε g) κάθε στοιχείου της γεωμετρίας πλέγματος με την οποία θα διαιρεθεί το αντίστοιχο αποτέλεσμα των υπολογισμών του F6 tally. Λόγω του ότι η προσθήκη της μάζας κάθε στοιχείου της γεωμετρίας πλέγματος θα επέκτεινε δραματικά το μέγεθος του αρχείου εισροής δεδομένων, επιλέχτηκε η SD6

κάρτα να περιλαμβάνει τον όγκο των στοιχείων, που είναι μοναδικός, και η διαίρεση με τη μήτρα πυκνοτήτων που χαρακτηρίζουν τη γεωμετρία να πραγματοποιείται εξωτερικά, κατόπιν ολοκλήρωσης των Monte Carlo υπολογισμών. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο πίνακας που περιλαμβάνει τις πυκνότητες της γεωμετρίας υπολογίζεται και αποθηκεύεται σε μορφή αρχείου .mat κατά τη δημιουργία του αντίστοιχου MCNP αρχείου εισροής δεδομένων.

B.2.2.2 Δοσιμετρικοί υπολογισμοί ΣΣΘ

Οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί που σχετίζονται με τα ΣΣΘ πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας δύο εμπορικά διαθέσιμα συστήματα που περιλαμβάνουν εξελιγμένους αλγόριθμους υπολογισμού της δόσης πέραν του TG-43 (BrachyVision v.10.0.33, Varian, Medical Systems, Palo Alto, CA και Oncentra Brachy v.4.4, Nucletron, an Elekta company, Veenendaal, The Netherlands). Οι λεπτομέρειες που σχετίζονται με τους αλγόριθμους αυτούς περιγράφονται στο **Κεφάλαιο A.1.2**.

Δύο υπολογιστικά μοντέλα χρησιμοποιήθηκαν στην διατριβή αυτή, μία σφαίρα νερού και ένας ασθενής, για τα οποία πραγματοποιήθηκαν τρία πλάνα θεραπείας: το TG-43 πλάνο σφαίρας νερού, το TG-43 πλάνο ασθενούς και το ανομοιογενές πλάνο ασθενούς. Σχετικά με το TG-43 πλάνο σφαίρας νερού, ένα μαθηματικό μοντέλο σφαίρας νερού ακτίνας 15cm στον αέρα μετατράπηκε σε σειρά εικόνων ΥΤ διαμόρφωσης DICOM RT (1mm πάχος τομής, 340mm Field-Of-View (FOV), 256×256 μήτρα). Οι εικόνες εισήχθησαν στη συνέχεια σε κάθε ΣΣΘ και δημιουργήθηκε ένα πλάνο που περιλαμβάνει έναν καθετήρα με μία μονή θέση παραμονής της πηγής βραχυθεραπείας στο κέντρο της σφαίρας νερού. Στο BrachyVision ΣΣΘ επιλέχτηκε η VariSource VS2000 [108] πηγή βραχυθεραπείας, ενώ στο Oncentra Brachy η microSelectron mHDR-v2 [109]. Ο υπολογισμός της δόσης πραγματοποιήθηκε σε όλη τη γεωμετρία με χρήση του δοσιμετρικού αλγόριθμου TG-43. Οι εικόνες ΥΤ και τα αρχεία RT plan, RT structure set και RT dose εξήχθησαν στη συνέχεια από κάθε ΣΣΘ και εισήχθησαν στο BrachyGuide για την προετοιμασία των αντίστοιχων MCNP αρχείων εισροής δεδομένων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η

δοκιμασία που σχετίζεται με τη σφαίρα νερού πραγματοποιείται στις συνθήκες που υπαγορεύονται από τον TG-43 φορμαλισμό. Αυτό σημαίνει ότι η σύγκριση των Monte Carlo υπολογισμών με τα αντίστοιχα RT dose δεδομένα καθώς επίσης και με δημοσιευμένα TG-43 αποτελέσματα μπορεί να χρησιμεύσει ως έλεγχος των επιδόσεων της ανάλυσης της πληροφορίας των πλάνων που εξέρχονται από τα ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM RT από το BrachyGuide, καθώς επίσης και της ακρίβειας των χρησιμοποιούμενων αρχείων φάσης-χώρου.

Για το TG-43 πλάνο ασθενούς χρησιμοποιήθηκε ένα πραγματικό πλάνο Επιταχυνόμενης Μερικής Ακτινοβόλησης του μαστού με χρήση πολλαπλών πλαστικών καθετήρων. Το πλάνο θεραπείας πραγματοποιήθηκε αρχικά στο Oncentra Brachy ΣΣΘ χορηγώντας δόση ίση με 32 Gy στην περιφέρεια του Planning Target Volume (PTV). Όμοια με το TG-43 πλάνο σφαίρας νερού, ο υπολογισμός της δόσης πραγματοποιήθηκε σε όλη τη γεωμετρία με χρήση του δοσιμετρικού αλγόριθμου TG-43. Στη συνέχεια, τα αρχεία RT plan, RT structure set και RT dose εξήχθησαν από κάθε ΣΣΘ. Προτού να εισαχθούν στο BrachyGuide για την προετοιμασία των αντίστοιχων MCNP αρχείων εισροής δεδομένων, οι εικόνες YT του ασθενούς τροποποιήθηκαν θεωρώντας $AYT = 0$ (ίσο με αυτόν του νερού) για τα voxels που βρίσκονται εντός σφαίρας ακτίνας 15 cm γύρω από το κέντρο βάρους της κατανομής των θέσεων παραμονής της πηγής και $AYT = -1000$ (ίσο με αυτόν του αέρα) για τα υπόλοιπα voxels. Βάσει της τροποποίησης αυτής, η γεωμετρία του υπολογιστικού μοντέλου στους Monte Carlo υπολογισμούς είναι σύμφωνη με τις συνθήκες που θεωρούνται στον φορμαλισμό TG-43 και τα Monte Carlo αποτελέσματα μπορούν να συγκριθούν με τα αντίστοιχα RT dose δεδομένα για τον έλεγχο των επιδόσεων του BrachyGuide σε εφαρμογές πολλαπλών θέσεων παραμονής της πηγής εντός πλαστικών καθετήρων.

Επειδή η DICOM RT πληροφορία δεν είναι μοναδικά μεταβιβάσιμη μεταξύ των ΣΣΘ και δεδομένου του διαφορετικού είδους HDR πηγών βραχυθεραπείας που χρησιμοποιούνται σε κάθε σύστημα, διαφορετικό πλάνο πραγματοποιήθηκε στο BrachyVision ΣΣΘ για τις ίδιες εικόνες ασθενούς. Η παραπάνω διαδικασία σχετικά με την τροποποίηση των AYT επαναλήφθηκε στη συνέχεια για την εξασφάλιση του αντίστοιχου MCNP αρχείου εισροής δεδομένων μέσω του BrachyGuide.

Σχετικά με τα ανομοιογενή πλάνα ασθενούς, οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί για τα TG-43 πλάνα ασθενούς πραγματοποιήθηκαν με χρήση των αλγόριθμων εξατομικευμένης δοσιμετρίας που είναι διαθέσιμοι σε κάθε ΣΣΘ (Acuros για το BrachyVision και ACE για το Oncentra Brachy). Για τον ACE δοσιμετρικό υπολογισμό η ατομική σύσταση του νερού, του πνεύμονα και της καρδιάς θεωρήθηκε για το PTV, τον πνεύμονα και την καρδιά, αντίστοιχα. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η έκδοση του Oncentra Brachy ΣΣΘ που χρησιμοποιήθηκε επιτρέπει μόνο τον ομοιόμορφο καθορισμό της πυκνότητας των δομών ενδιαφέροντος, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η μεταβλητότητα της πυκνότητας εντός της δομής. Η δόση στον νερό εντός υλικού (D_w, m) υπολογίστηκε τελικά στο BrachyVision ΣΣΘ (καθώς η επιλογή υπολογισμού της δόσης στο υλικό εντός υλικού δεν ήταν διαθέσιμη στην παρούσα έκδοση του ΣΣΘ), ενώ η δόση στον υλικό εντός υλικού (D_m, m) υπολογίστηκε στο Oncentra Brachy σε Επίπεδο Υψηλής Ακρίβειας. Τα αντίστοιχα αρχεία DICOM RT εισήχθησαν στη συνέχεια στο BrachyGuide χωρίς τροποποίηση για την προετοιμασία των MCNP αρχείων εισροής δεδομένων για την πραγματοποίηση υπολογισμών σε ανομοιογενή γεωμετρία ασθενούς όμοια με αυτή που είναι διαθέσιμη στα ΣΣΘ.

B.2.2.3 Monte Carlo προσομοίωση

Οι Monte Carlo προσομοιώσεις πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την έκδοση 6.1 του κώδικα MCNP [36]. Έξι MCNP αρχεία εισροής δεδομένων (ένα αρχείο για κάθε πλάνο θεραπείας σε κάθε ΣΣΘ) προετοιμάστηκαν με χρήση του BrachyGuide.

Στα αρχεία εισροής δεδομένων που σχετίζονται με τα TG-43 πλάνα ασθενούς, το Collision Kerma στο υλικό εντός υλικού καταγράφηκε με χρήση του F6 tally. Για τα ανομοιογενή πλάνα ασθενούς, το Collision Kerma στο νερό εντός υλικού (για σύγκριση με τον Acuros) και στο υλικό εντός υλικού (για σύγκριση με τον ACE) καταγράφηκε σε όλη τη γεωμετρία χρησιμοποιώντας το *FMESH4 και το F6 tally, αντίστοιχα. Προκειμένου να εκμεταλλευτεί η κυλινδρική συμμετρία της πηγής στα αρχεία εισροής δεδομένων που αντιστοιχούν στα TG-43 πλάνα σφαίρας νερού, το F6 tally αντικαταστάθηκε από το ισοδύναμο tmesh tally με την επιλογή pedep στην

κυλινδρική κάρτα cmesh, καταγράφοντας το Kerma στο υλικό εντός υλικού σε όλη τη γεωμετρία.

Οι προσομοιώσεις πραγματοποιήθηκαν για έναν αριθμό φωτονίων ίσο με τον αριθμό των φωτονίων που χρησιμοποιούνται στα αρχεία φάσης-χώρου. Η αβεβαιότητα Τύπου A (στατιστική) των Monte Carlo υπολογισμών εξαρτάται από τη γεωμετρία και τη θέση. Ενδεικτικά, το μέγιστο σχετικό σφάλμα, όπως υπολογίστηκε βάσει του κώδικα, ήταν 3% για τις προσομοιώσεις που αφορούν στα TG-43 πλάνα της σφαίρας νερού και 6% στο κεντρικό επίπεδο των προσομοιώσεων για τα πλάνα του ασθενούς. Η αβεβαιότητα Τύπου A των Monte Carlo υπολογισμών αναμένεται να είναι η καθοριστική παράμετρος της σύγκρισης των αντίστοιχων Monte Carlo και TG-43 RT dose αποτελεσμάτων για τον έλεγχο επιδόσεων του BrachyGuide. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το φάσμα του ^{192}Ir που έχει χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό των αρχείων φάσης-χώρου [115] είναι το ίδιο με αυτό των πρωτότυπων εργασιών για τον καθορισμό των TG-43 δεδομένων που χρησιμοποιούνται στα ΣΣΘ [108], [109]. Οι διαφορές που οφείλονται στις διαφορετικές χρησιμοποιούμενες βιβλιοθήκες ενεργών διατομών (EPDL97 για την παρούσα εργασία και την εργασία των Angelopoulos *et al.* [108] και DLC99 για την εργασία των Daskalov *et al.* [109]) αναμένεται να είναι μικρές για τις ενέργειες του ^{192}Ir . Το ίδιο ισχύει και για τις συγκρίσεις μεταξύ των Monte Carlo και των MBDCAs (Acuros και ACE) αποτελεσμάτων, καθώς το ίδιο φάσμα χρησιμοποιήθηκε στους MC υπολογισμούς αυτής της εργασίας και της εργασίας για τον υπολογισμό των δεδομένων που χρησιμοποιούν οι MBDCAs [37]. Διαφορές μεγαλύτερες από την αβεβαιότητα Τύπου A στις συγκρίσεις που παρουσιάζονται στις επόμενες ενότητες οφείλονται σε πηγές αβεβαιότητας Τύπου B (μη στατιστικής) των Monte Carlo υπολογισμών ή των δοσιμετρικών υπολογισμών των ΣΣΘ.

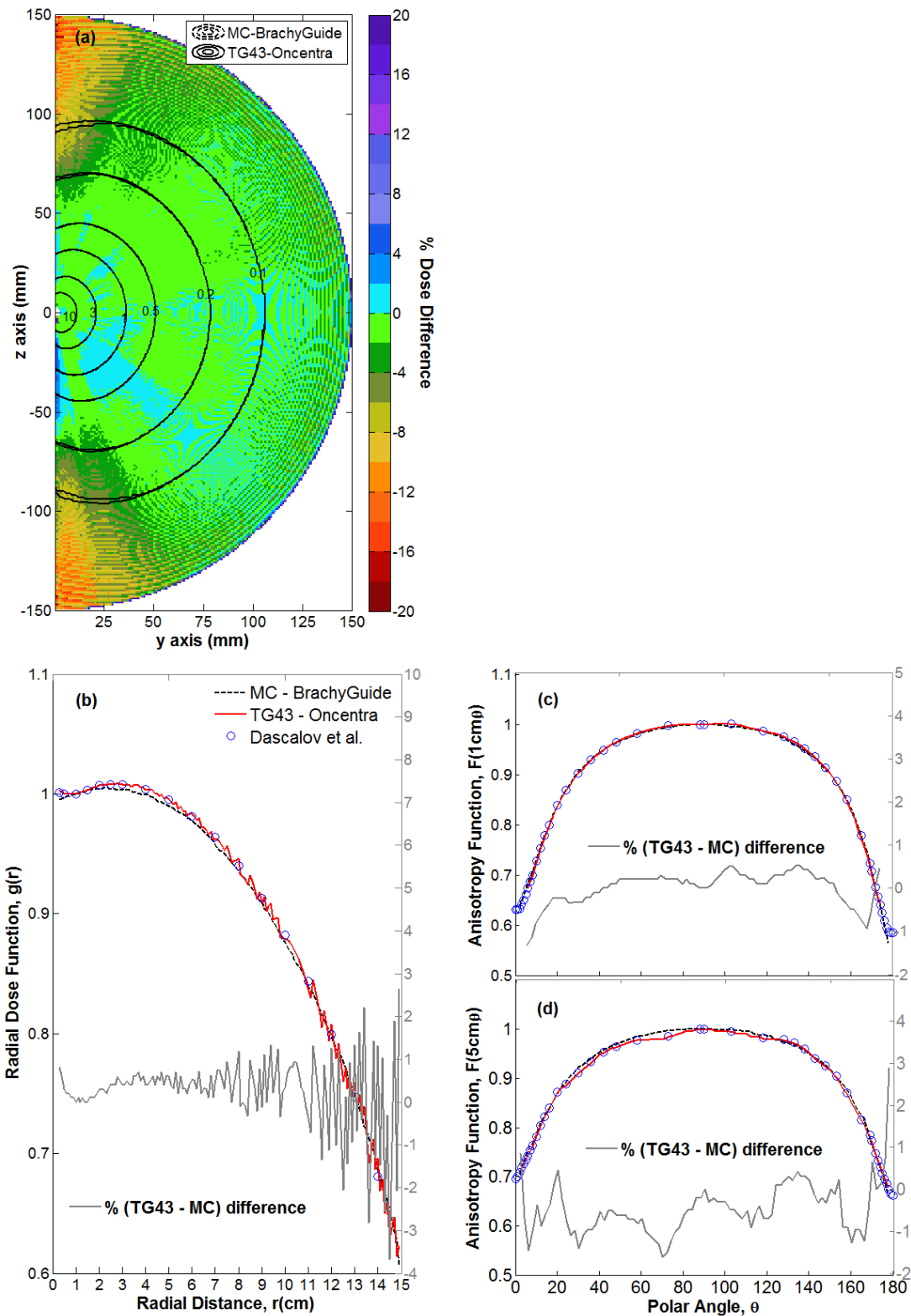
Τα Monte Carlo και τα αντίστοιχα RT dose αποτελέσματα συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας ειδικά σχεδιασμένες ρουτίνες σε περιβάλλον προγραμματισμού MATLAB. Για τον υπολογισμό των Ιστογραμμάτων Δόσης-Όγκου (Dose Volume Histograms – DVHs), χρησιμοποιήθηκαν οι συντεταγμένες των οργάνων που είναι διαθέσιμες στα αντίστοιχα αρχεία RT structure. Επειδή το δέρμα δεν είχε συμπεριληφθεί στις περιοχές ενδιαφέροντος κατά τη διάρκεια του πλάνου

θεραπείας, το περίγραμμά του δημιουργήθηκε κατόπιν επεξεργασίας εικόνας θεωρώντας ως δέρμα δομή πάχους 2mm που ξεκινάει από βάθος 2mm εντός του εξωτερικού περιγράμματος του ασθενούς.

B.2.3 Αποτελέσματα

B.2.3.1 TG-43 πλάνα σφαίρας νερού

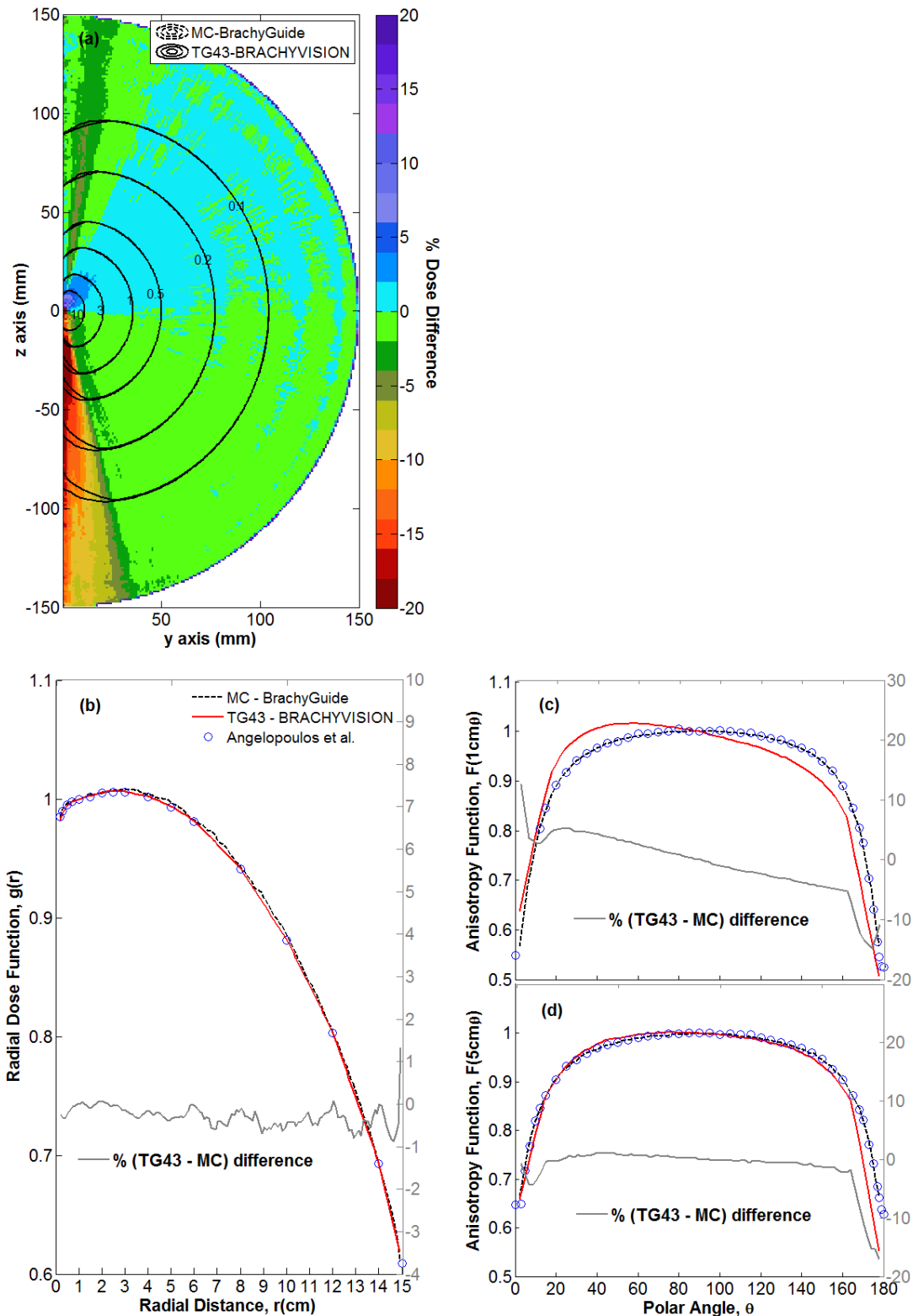
Η σύγκριση των RT dose αποτελεσμάτων του Oncentra Brachy ΣΣΘ και των αντίστοιχων Monte Carlo προσομοιώσεων με χρήση του BrachyGuide παρουσιάζονται στην **Εικόνα B.2.2**. Οι ισοδοσικές γραμμές και ο χρωματικός χάρτης των ποσοστιαίων διαφορών που παρουσιάζονται στην **Εικόνα B.2.2.a** δείχνουν ότι τα αποτελέσματα των Monte Carlo και των ΣΣΘ υπολογισμών συμφωνούν εντός του $\pm 2\%$ για τη συντριπτική πλειοψηφία των σημείων γύρω από την πηγή mHDR-v2. Αξιοπρόσεχτες διαφορές παρατηρούνται σε σημεία που βρίσκονται μακριά από την πηγή και κοντά στον διαμήκη άξονά της, όπου τα Monte Carlo αποτελέσματα είναι μεγαλύτερα μέχρι και 16%. Αξίζει επίσης να σημειωθεί η συμπεριφορά των διαφορών που διακρίνεται στο χάρτη διαφορών της **Εικόνας B.2.2.a** για αποστάσεις από το κέντρο της πηγής μεγαλύτερες από 5cm. Αυτό οφείλεται πιθανά στην γραμμική παρεμβολή και προεκβολή των δεδομένων των Dascalov *et al.* [109] από το ΣΣΘ, το οποίο συμφωνεί επίσης με τη μορφή των δεδομένων του ΣΣΘ στην **Εικόνα B.2.2.b**. Στην εικόνα αυτή, τα αποτελέσματα των Monte Carlo και ΣΣΘ υπολογισμών που σχετίζονται με την ακτινική συνάρτηση της δόσης $g(r)$, συμφωνούν εντός του $\pm 1\%$ για αποστάσεις μικρότερες από 5 cm από την πηγή και $\pm 3\%$ κοντά στα όρια του υπολογιστικού μοντέλου. Στις **Εικόνες B.2.2.c** και **B.2.2.d**, οι $F(r,\theta)$ τιμές που υπολογίστηκαν βάσει των Monte Carlo υπολογισμών και των RT dose δεδομένων του Oncentra Brachy ΣΣΘ συμφωνούν εντός του $\pm 1.5\%$, εκτός από τις γωνίες κοντά στο καλώδιο της πηγής ($\theta = 180^\circ$) και σε απόσταση $r = 5$ cm, όπου διαφορές κοντά στο 3% μπορούν να παρατηρηθούν. Οι αντίστοιχες διαφορές των Monte Carlo δεδομένων της παρούσας εργασίας και των Dascalov *et al.* [109] στις αποστάσεις $r =$



Εικόνα B.2.2. Σύγκριση των δοσιμετρικών υπολογισμών του Oncentra Brachy ΣΣΘ και των αντίστοιχων Monte Carlo προσομοιώσεων με χρήση του BrachyGuide για το TG-43 πλάνο της σφαίρας νερού σε όρους (a) χρωματικής αναπαράστασης της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων δοσιμετρικών διαφορών ($100\%(\frac{\Sigma\Sigma\theta-MC}{MC})$), (b) αποτελεσμάτων για την ακτινική συνάρτηση της δόσης, $g(r)$, (c) 2D αποτελεσμάτων για τη συνάρτηση ανισotropίας, $F(r = 1\text{ cm}, \theta)$, (d) 2D αποτελεσμάτων για τη συνάρτηση ανισotropίας, $F(r = 5\text{ cm}, \theta)$. Αντίστοιχα Monte Carlo αποτελέσματα των Dascalov *et al.* [109] παρουσιάζονται για σύγκριση από το (b) έως το (d).

1 cm και 5 cm είναι μικρότερες από 1.5%, εκτός από την απόσταση $r = 5$ cm και τη γωνία $\theta = 178^\circ$ όπου οι διαφορές φτάνουν το 2.4%.

Η **Εικόνα B.2.3** συνοψίζει τη σύγκριση των RT dose αποτελεσμάτων του BrachyVision ΣΣΘ και των αντίστοιχων Monte Carlo προσομοιώσεων με χρήση του BrachyGuide για το TG-43 πλάνο της σφαίρας νερού με χρήση της πηγής VS2000. Στην **Εικόνα B.2.3.a** φαίνεται ότι τα Monte Carlo αποτελέσματα είναι σε καλή συμφωνία με τα αποτελέσματα του ΣΣΘ ($\pm 2\%$), εκτός από τα σημεία που βρίσκονται κοντά στο tip της πηγής και στο διαμήκη άξονά της. Οι σημαντικά υψηλότερες Monte Carlo τιμές κοντά στο καλώδιο της πηγής ($z < 0$) εξηγούνται από τη διαφορά στο μήκος του καλωδίου που θεωρήθηκε στο μοντέλο πηγής που χρησιμοποιήθηκε στις προσομοιώσεις της παρούσας εργασίας για τον υπολογισμό του αρχείου φάσης-χώρου και στην εργασία των Angelopoulos *et al.* [108] για τον υπολογισμό των TG-43 δεδομένων που περιλαμβάνονται στο ΣΣΘ. Το μήκος καλωδίου που θεωρήθηκε στην εργασία αυτή ήταν ίσο με 0.3 cm, σε συμφωνία με τις θεωρήσεις του αλγόριθμου BrachyVision Acuros [19], ενώ στην εργασία των Angelopoulos *et al.* χρησιμοποιήθηκε καλώδιο μήκους 15 cm. Οι παραμένουσες διαφορές οφείλονται στο ΣΣΘ. Όπως φαίνεται στην **Εικόνα B.2.3.b**, τα αποτελέσματα για την ακτινική συνάρτηση της δόσης, $g(r)$, που σχετίζονται με τους δοσιμετρικούς υπολογισμούς της Monte Carlo προσομοίωσης της παρούσας εργασίας και των Angelopoulos *et al.*, καθώς επίσης και του ΣΣΘ συμφωνούν εντός του $\pm 1\%$. Αντίστοιχα καλή συμφωνία παρατηρείται στις **Εικόνες B.2.3.c** και **B.2.3.d** μεταξύ των $F(r,\theta)$ αποτελεσμάτων των Monte Carlo υπολογισμών της εργασίας αυτής και των Angelopoulos *et al.*, εκτός από σημεία κοντά στη γωνία $\theta = 180^\circ$ για τους λόγους που προαναφέρθηκαν. Τα αποτελέσματα του ΣΣΘ στις **Εικόνες B.2.3.c** και **B.2.3.d**, ωστόσο, παρουσιάζουν μία αφύσικη τάση με σημαντικές διαφορές συγκριτικά με τα αποτελέσματα της Monte Carlo προσομοίωσης της εργασίας αυτής και των Angelopoulos *et al.*, η οποία εξηγεί τις διαφορές που παρατηρούνται στην **Εικόνα B.2.3.a** στη μεριά του tip της πηγής ($z > 0$). Η αφύσικη αυτή τάση των δεδομένων TG-43 του BrachyVision ΣΣΘ έχει αναφερθεί σε προηγούμενες εργασίες στη βιβλιογραφία [31].



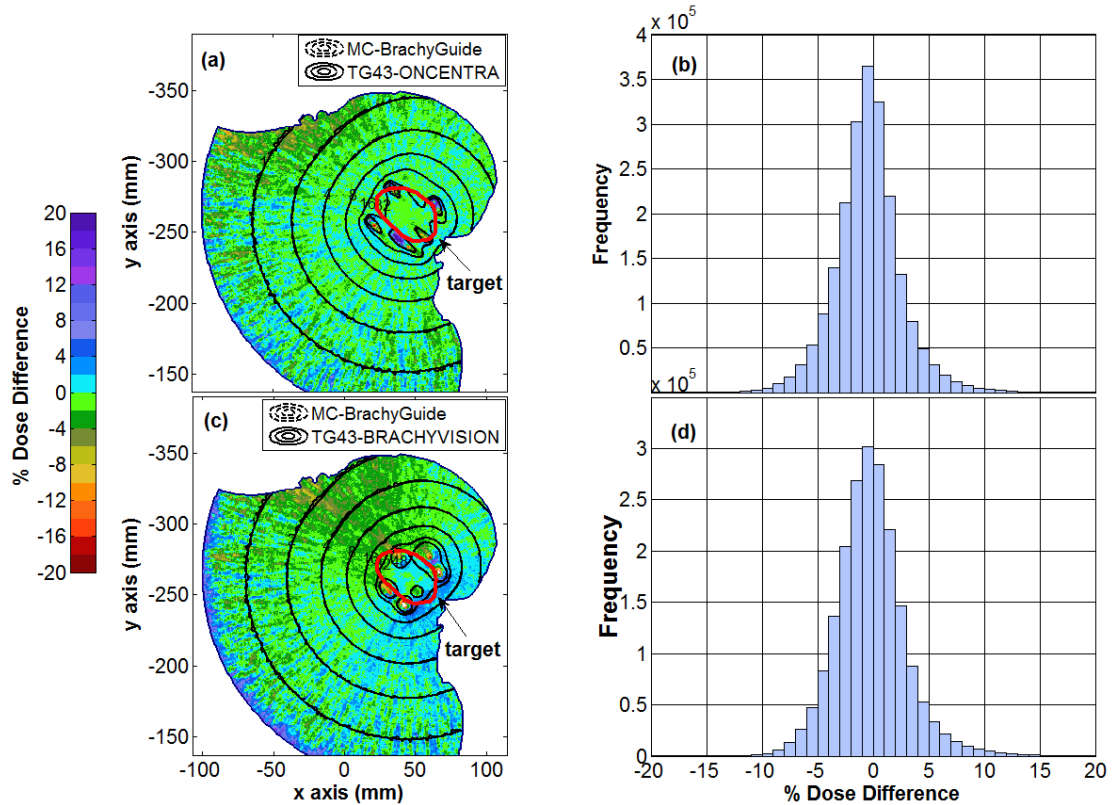
Εικόνα B.2.3. Σύγκριση των δοσιμετρικών υπολογισμών του BrachyVision ΣΣΘ και των αντίστοιχων Monte Carlo προσομοιώσεων με χρήση του BrachyGuide για το TG-43 πλάνο της σφαίρας νερού σε όρους (a) χρωματικής αναπαράστασης της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων δοσιμετρικών διαφορών ($100\% \left(\frac{\Sigma\theta - MC}{MC} \right)$), (b) αποτελεσμάτων για την ακτινική συνάρτηση της δόσης, $g(r)$, (c) 2D αποτελεσμάτων για τη συνάρτηση ανισotropίας, $F(r = 1 \text{ cm}, \theta)$, (d) 2D αποτελεσμάτων για τη συνάρτηση ανισotropίας, $F(r = 5 \text{ cm}, \theta)$. Αντίστοιχα Monte Carlo αποτελέσματα των Angelopoulos *et al.* [108] παρουσιάζονται για σύγκριση από το (b) έως το (d).

B.2.3.2 TG-43 και ανομοιογενή πλάνα ασθενούς

Τα RT dose αποτελέσματα των Oncentra Brachy και BrachyVision ΣΣΘ συγκρίνονται με τις αντίστοιχες Monte Carlo προσομοιώσεις για τα TG-43 πλάνα ασθενούς στην **Εικόνα B.2.4**. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα σημεία του υπολογιστικού μοντέλου που βρίσκονται εκτός του περιγράμματος του ασθενούς ή αντιστοιχούν σε αέρα έχουν εξαιρεθεί από τις συγκρίσεις.

Η συμφωνία των Monte Carlo αποτελεσμάτων είναι άριστη και με τα δύο ΣΣΘ, όπως φαίνεται από τις ισοδοσικές γραμμές και τους χρωματικούς χάρτες στις **Εικόνες B.2.4.a** και **B.2.4.c**. Οι διαφορές είναι μεταξύ $\pm 3\%$ για τη συντριπτική πλειοψηφία των σημείων, το οποίο επιβεβαιώνεται επίσης από τα ιστογράμματα των δοσιμετρικών διαφορών που παρουσιάζονται στις **Εικόνες B.2.4.b** και **B.2.4.d**. Διαφορές πέρα της αβεβαιότητας Τύπου Α των Monte Carlo υπολογισμών παρατηρούνται κοντά στις θέσεις παραμονής της πηγής. Οι διαφορές αυτές μπορεί να οφείλονται στην προεκβολή των TG-43 δεδομένων από το ΣΣΘ, καθώς επίσης και στο γεγονός ότι τα voxels που βρίσκονται εντός των καθετήρων δεν εξαιρέθηκαν από τις συγκρίσεις. Οι διαφορές μεταξύ των δύο ΣΣΘ και των αντίστοιχων Monte Carlo αποτελεσμάτων για τα TG-43 πλάνα σφαίρας νερού (βλ. **Εικόνα B.2.2** και **Εικόνα B.2.3**), μειώνονται στην **Εικόνα B.2.4**, λόγω της πολλαπλότητας των θέσεων παραμονής της πηγής. Μία υποεκτίμηση της δόσης από τα ΣΣΘ συγκριτικά με τους Monte Carlo υπολογισμούς έως και -10% μπορεί να παρατηρηθεί μόνο σε ένα περιορισμένο αριθμό σημείων που βρίσκονται στη διεύθυνση του tip της πηγής (αριστερό πάνω τεταρτημόριο στις **Εικόνες B.2.4.a** και **B.2.4.c**) και σε αυξημένες αποστάσεις από τα εμφυτεύματα. Η υπερεκτίμηση της δόσης των TG-43 αποτελεσμάτων του BrachyVision ΣΣΘ στην περιφέρεια του υπολογιστικού μοντέλου στην **Εικόνα B.2.4.c** (στη μεριά του αρνητικού x-άξονα) εξηγείται από την αδυναμία του υπολογιστικού μοντέλου να είναι πιστό στα σημεία αυτά με τη γεωμετρία που θεωρείται στον TG-43 φορμαλισμό. Η πλειοψηφία των θέσεων παραμονής της πηγής στην τομή ΥΤ που επιδεικνύεται στην **Εικόνα B.2.4.c** βρίσκεται πιο κοντά στην περιφέρεια του μοντέλου συγκριτικά με το κέντρο βάρους της κατανομής των θέσεων παραμονής της πηγής, οδηγώντας στην τυπική υπερεκτίμηση της σκεδαζόμενης δόσης του TG-43 αλγόριθμου στα

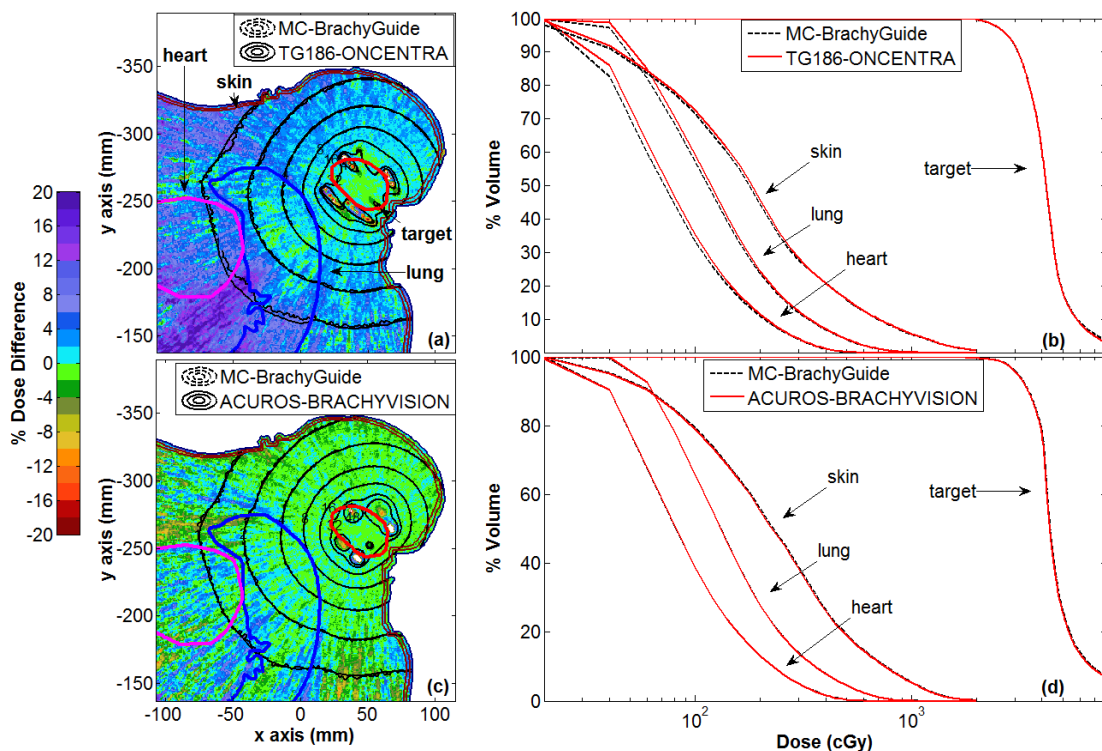
σημεία που βρίσκονται κοντά στα όρια της γεωμετρίας και μακριά από το εμφύτευμα [4].



Εικόνα B.2.4. Σύγκριση των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων του (α) Oncentra Brachy και (c) BrachyVision με τους αντίστοιχους MC υπολογισμούς με χρήση του BrachyGuide για το TG-43 πλάνο του ασθενούς σε όρους ισοσοικών καμπυλών που υπερτίθενται σε χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων διαφορών ($100\% \frac{\Sigma\Sigma\theta - MC}{MC}$) στην κεντρική εγκάρσια εικόνα ΥΤ του ασθενούς. Ιστογράμματα συχνότητας των ποσοστιαίων δοσιμετρικών διαφορών του (b) Oncentra Brachy και του (d) BrachyVision με τους αντίστοιχους MC υπολογισμούς για όλο το υπολογιστικό μοντέλο.

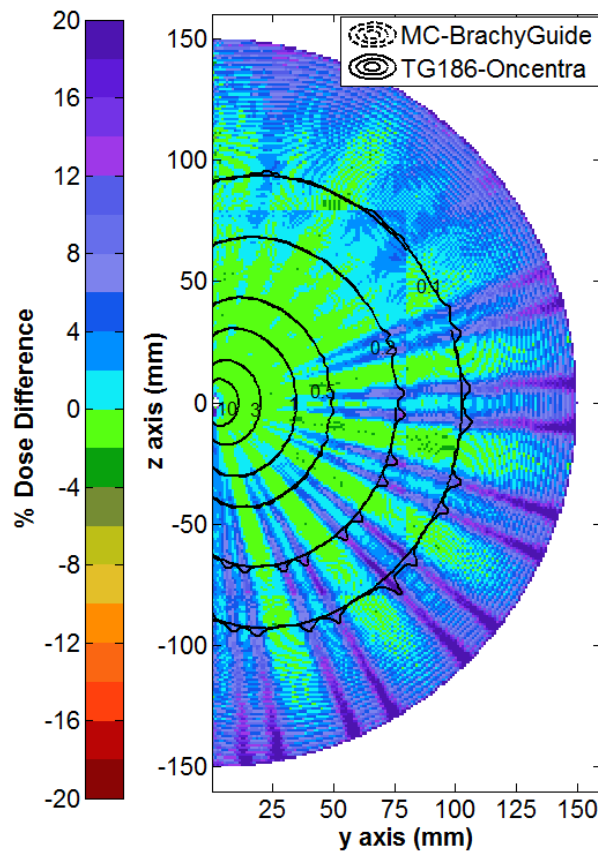
Ενδεικτικά αποτελέσματα της σύγκρισης μεταξύ των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων του Oncentra ACE και του BrachyVision Acuros με τις αντίστοιχες Monte Carlo προσομοιώσεις με χρήση του BrachyGuide για τα ανομοιογενή πλάνα ασθενούς παρουσιάζονται στην **Εικόνα B.2.5**. Τα ευρήματα της σύγκρισης μεταξύ του Acuros και των αντίστοιχων Monte Carlo αποτελεσμάτων στις **Εικόνες B.2.5.c** και **B.2.5.d** είναι όμοια με τα αντίστοιχα ευρήματα που παρουσιάζονται στη

βιβλιογραφία χωρίς τη χρήση του BrachyGuide. Το γεγονός αυτό αποτελεί μία έμμεση επιβεβαίωση της ακρίβειας του BrachyGuide στην προετοιμασία των Monte Carlo αρχείων εισροής δεδομένων. Στις **Εικόνες B.2.5.a** και **B.2.5.b**, άριστη συμφωνία παρατηρείται μεταξύ των αποτελεσμάτων του Oncentra ACE και της Monte Carlo προσομοίωσης εντός του PTV και για σημεία που βρίσκονται κοντά σε αυτό. Σε σημεία που βρίσκονται σε σχετικά αυξημένες αποστάσεις από το εμφύτευμα, ωστόσο, ο ACE αλγόριθμος φαίνεται να υπερεκτιμάει τη δόση. Αυτό οφείλεται στις υπολογιστικές ρυθμίσεις του αλγορίθμου που διαμορφώνονται με τρόπο που να βελτιστοποιείται η υπολογιστική του ταχύτητα.



Εικόνα B.2.5. Σύγκριση των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων του (α) Oncentra ACE και (c) BrachyVision Acuros με τους αντίστοιχους MC υπολογισμούς με χρήση του BrachyGuide για το ανομοιογενές πλάνο του ασθενούς σε όρους ισοοσικών καμπυλών που υπερτίθενται σε χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων διαφορών ($100\% \frac{\Sigma\theta - MC}{MC}$) στην κεντρική εγκάρσια εικόνα YT του ασθενούς. DVH δεδομένα σύγκρισης του (b) Oncentra ACE και (d) BrachyVision Acuros με τους αντίστοιχους MC υπολογισμούς για τον όγκο στόχο και επιλεγμένα κρίσιμα όργανα.

Όπως φαίνεται στην **Εικόνα Β.2.6**, όπου τα ACE αποτελέσματα συγκρίνονται με τους αντίστοιχους Monte Carlo υπολογισμούς για το πλάνο της σφαίρας νερού, όσο η απόσταση από την πηγή αυξάνεται πέραν μερικών cm που θεωρούνται κλινικά σημαντικά στη βραχυθεραπεία, σφάλματα διακριτοποίησης με τη μορφή ακτίνων γίνονται εμφανή και ο ACE αλγόριθμος τείνει να υπερεκτιμά τη δόση. Η αλλαγή της διακριτικής ικανότητας του πλέγματος υπολογισμού που χρησιμοποιείται από τον αλγόριθμο είναι επίσης ευδιάκριτη στα 8 cm από την πηγή.



Εικόνα Β.2.6. Σύγκριση των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων του Oncentra ACE με τους αντίστοιχους MC υπολογισμούς με χρήση του BrachyGuide για το TG-43 πλάνο της σφαίρας νερού σε όρους ισοσοικών καμπυλών που υπερτίθενται σε χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων διαφορών ($100\% \frac{\Sigma\sigma_{\theta}-MC}{MC}$) στην κεντρική εγκάρσια εικόνα ΥΤ του υπολογιστικού μοντέλου.

B.2.4 Συζήτηση

Οι συγκρίσεις μεταξύ των Monte Carlo υπολογισμών και των αντίστοιχων αποτελεσμάτων των ΣΣΘ δείχνουν ότι το BrachyGuide, εκτός από την ταχύτητα και την ευκολία, εξασφαλίζει επιπλέον ακρίβεια στη δημιουργία του MCNP αρχείου εισροής δεδομένων για πλάνα βραχυθεραπείας που έχουν εξαχθεί από τα ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM RT. Οι διαφορές που είναι μεγαλύτερες από την αβεβαιότητα Τύπου Α των Monte Carlo υπολογισμών στις συγκρίσεις που σχετίζονται με τη μονή θέση παραμονής της πηγής (**Εικόνα B.2.2**, **Εικόνα B.2.3** και **Εικόνα B.2.6**), μειώνονται στα κλινικά πλάνα που χρησιμοποιούν πολλαπλούς καθετήρες και θέσεις παραμονής της πηγής. Πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, ωστόσο, στην ανάπτυξη διαδικασιών αποδοχής και ποιοτικού ελέγχου των δοσιμετρικών αλγόριθμων που χρησιμοποιούνται στα ΣΣΘ.

Οι διαδικασίες ελέγχου Επιπέδου Ι που έχουν προταθεί από την ομάδα εργασίας TG-186 της AAPM [24] περιλαμβάνουν την επιβεβαίωση της ικανότητας του εξελιγμένου δοσιμετρικού αλγόριθμου να αναπαράξει τα TG-43 δεδομένα [118] των πηγών που υποστηρίζονται από το ΣΣΘ. Οι αβεβαιότητες που σχετίζονται με τον TG-43 αλγόριθμο των ΣΣΘ (**Εικόνα B.2.2** και **Εικόνα B.2.3**) ή τα κριτήρια βελτιστοποίησης των εξελιγμένων δοσιμετρικών αλγόριθμων (**Εικόνα B.2.6**), θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε σημαντικές διαφορές σε οριοθετημένες γεωμετρίες μονής θέσης παραμονής της πηγής και να εμποδίσουν τον καθορισμό οριστικών κριτηρίων αποδοχής. Οι δοκιμασίες που αφορούν σε μονή θέση πηγής, ωστόσο, είναι οι δυσκολότερες για οποιοδήποτε εξελιγμένο δοσιμετρικό αλγόριθμο. Ο παράγοντας γεωμετρίας σε συνδυασμό με τη χρήση πολλαπλών θέσεων παραμονής της πηγής σε κλινικά δοσιμετρικά πλάνα θα μπορούσε να καταστήσει κάποιες διαφορές κλινικά μη σημαντικές και οι ρυθμίσεις των εξελιγμένων δοσιμετρικών αλγόριθμων να βελτιστοποιούνται προς όφελος της βέλτιστης ταχύτητας έναντι της ακρίβειας στην κλινική βραχυθεραπεία. Η παρατήρηση αυτή καθιστά τη σύσταση για προσεκτικό έλεγχο των διαφορών και για κατανόηση και καταγραφή της κλινικής τους επίδρασης πιο χρήσιμη [24] από το 2% κριτήριο των δοσιμετρικών διαφορών που έχει υιοθετηθεί από το TG-43U1 [43].

Ο έλεγχος Επιπέδου II αναφέρεται στον έλεγχο της ικανότητας του αλγόριθμου να λαμβάνει υπόψη τις ανομοιογένειες και τις συνθήκες σκέδασης χρησιμοποιώντας δεδομένα αναφοράς που έχουν υπολογιστεί πειραματικά ή με Monte Carlo προσομοίωση για συγκεκριμένες δοκιμασίες ελέγχου [24]. Μία ομάδα εργασίας έχει συσταθεί για να διευθύνει τη διαθεσιμότητα των δοκιμασιών ελέγχου, ακολουθώντας τη ροή εργασίας που έχει προταθεί από το TG-186. Μία θεωρητική πηγή έχει προετοιμαστεί και ενσωματωθεί και στα δύο ΣΣΘ που χρησιμοποιούν αλγόριθμους εξατομικευμένης δοσιμετρίας [131]. Προς την κατεύθυνση αυτή, θα αναπτυχθούν παραδείγματα δοκιμασιών ελέγχου που θα είναι ελεύθερα διαθέσιμα μέσω μίας βάσης δεδομένων στο διαδίκτυο. Στόχος είναι οι δοκιμασίες ελέγχου να είναι ομοιόμορφες μεταξύ των διαφορετικών προμηθευτών και να συμπεριλαμβάνονται στις δοκιμασίες ελέγχου ώστε να αναδειχτούν οι διαφορές μεταξύ του TG-43 και των MBDCAs [24]. Η ανεξάρτητη ανάπτυξη και ελεύθερη διάθεση των δοκιμασιών ελέγχου μέσω του διαδικτύου, κατόπιν επιθεώρησης, ενθαρρύνεται από τις συστάσεις του TG-186 [24]. Οραματίζεται ότι το BrachyGuide θα μπορέσει να χρησιμεύσει σαν ένα πολύτιμο εργαλείο προς την κατεύθυνση αυτή, καθώς επίσης και για αναδρομικές εργασίες που σχετίζονται με πλάνα δοσιμετρικού σχεδιασμού σε δείγματα ασθενών.

B.2.5 Συμπεράσματα

Στη διατριβή αυτή παρουσιάστηκε το BrachyGuide, ένα λογισμικό εργαλείο για εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας, που αναπτύχθηκε για να επισπεύσει τη διαμόρφωση των MCNP αρχείων εισροής δεδομένων για πλάνα που εξέρχονται από τα ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM RT. Το BrachyGuide ενσωματώνει ένα γραφικό περιβάλλον και ένα λειτουργικό εικονοσκόπιο, ενώ η δεύτερη έκδοση του εξυπηρετεί τις δοκιμασίες ελέγχου των ΣΣΘ. Στην ενότητα αυτή πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος των επιδόσεων του μέσω της σύγκρισης των Monte Carlo υπολογισμών που πραγματοποιούνται με χρήση των αρχείων εισροής δεδομένων που έχουν δημιουργηθεί βάσει του BrachyGuide και αντίστοιχων αποτελεσμάτων από δύο

εμπορικά διαθέσιμα ΣΣΘ. Οι συγκρίσεις αυτές ανέδειξαν διαφορές μεγαλύτερες από την αβεβαιότητα Τύπου Α των Monte Carlo υπολογισμών που εξηγήθηκαν βάσει των αβεβαιοτήτων Τύπου Β που σχετίζονται με τον αλγόριθμο του ΣΣΘ και τη χρησιμοποιούμενη πηγή βραχυθεραπείας. Οι διαφορές αυτές θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στις διαδικασίες ελέγχου των δοσιμετρικών αλγόριθμων που χρησιμοποιούνται στα ΣΣΘ της βραχυθεραπείας.

B.3 Ανάπτυξη υπολογιστικής διαδικασίας ελέγχου για τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας εφαρμογών HDR βραχυθεραπείας

B.3.1 Στόχος

Στην ενότητα αυτή παρουσιάζεται ο σχεδιασμός και τα αποτελέσματα μιας διαδικασίας αποδοχής και ποιοτικού ελέγχου ΣΣΘ σε εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας με ^{192}Ir βασισμένη σε υπολογιστική δοσιμετρία και προσαρμοσμένη στον τελικό χρήστη. Έμφαση δόθηκε στα ΣΣΘ που ενσωματώνουν αλγορίθμους εξατομικευμένης δοσιμετρίας (MBDCAs).

B.3.2 Υλικά και Μέθοδοι

B.3.2.1 Ανάπτυξη των υπολογιστικών μοντέλων των δοκιμασιών

Μοντέλο 1: ομοιογενής σφαίρα νερού

Σε αντίθεση με τα ΣΣΘ που ακολουθούν το φορμαλισμό TG-43 και βασίζονται σε δοσιμετρικά δεδομένα υπολογισμένα εκ των προτέρων, οι MBDCAs χρησιμοποιούν δεδομένα της γεωμετρίας της πηγής, υλικών, και άλλων βασικών δεδομένων, όπως επίσης και αλγόριθμους παρακολούθησης ακτίνας (ray tracing) και διακριτοποίησης του χώρου [11]. Εύλογα, η πρώτη δοκιμασία στην οποία υποβάλλονται οι MBDCAs είναι ο υπολογισμός της κατανομής του ρυθμού δόσης γύρω από μια θέση πηγής HDR εντός ομοιογενούς γεωμετρίας νερού [19], [31], [37], η οποία αναφέρεται ως δοκιμασία Επιπέδου 1 σε διεθνείς συστάσεις [32]. Έτσι, το πρώτο υπολογιστικό μοντέλο που αναπτύχθηκε ήταν μια ομοιογενής σφαίρα νερού ακτίνας 15 cm. Το μοντέλο αυτό σχεδιάστηκε και διακριτοποιήθηκε μέσω της μετατροπής του σε σειρά 256×256×256 ακόνων CT (μέγεθος voxel: 1.25×1.25×1.25 mm³) σε διαμόρφωση DICOM, χρησιμοποιώντας το εμπορικά διαθέσιμο πακέτο λογισμικού MATLAB (MATLAB R2013b, The MathWorks Inc., Natick, MA). Το κέντρο του συστήματος συντεταγμένων DICOM επιλέχθηκε να ταυτίζεται με το κέντρο της σφαίρας ώστε να διευκολύνει την τοποθέτηση πηγής κατά το σχεδιασμό θεραπείας.

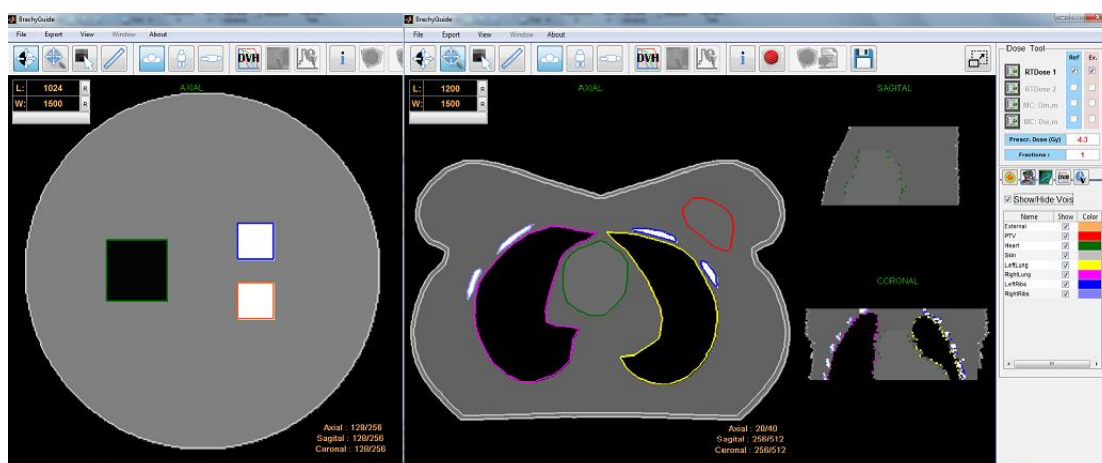
Μοντέλο 2: σφαίρα νερού με ενσωματωμένες περιοχές ανομοιογένειας ιστών

Το δεύτερο μοντέλο αναπτύχθηκε για να υπηρετήσει ως ενδιάμεσο βήμα πριν τον δοσιμετρικό έλεγχο των MBDCAs σε ανομοιογενείς υπολογιστικές γεωμετρίες που προσομοιάζουν κλινική εφαρμογή, ο οποίος αναφέρεται ως έλεγχος Επιπέδου 2 σε διεθνείς συστάσεις [32]. Αποτελείται από το μοντέλο 1 με την ενσωμάτωση περιοχών υλικών τα οποία υφίστανται από το νερό από απόψεως εξασθένισης και ενεργειακής απορρόφησης στην περιοχή ενεργειών των φωτονίων του ^{192}Ir . Ειδικότερα, δύο κυβικές ανομοιογένειες οστού ακμής 3cm επικεντρώθηκαν στις θέσεις $x = 4.5, y = 2.5, z = 0$ cm και $x = 4.5, y = -2.5, z = 0$ cm, ενώ μια κυβική ανομοιογένεια πνεύμονα ακμής 5 cm επικεντρώθηκε στη θέση $x = -5.5, y = 0, z = 0$ cm (βλ. και **Εικόνα B.3.1**). Το μοντέλο 2 μετατράπηκε επίσης σε σειρά εικόνων CT 256×256×256 σε διαμόρφωση DICOM (μέγεθος voxel: 1.25×1.25×1.25 mm³). Σε κάθε υλικό αποδόθηκε μια ονομαστική τιμή πυκνότητας [135] και αντίστοιχοι ΑΥΤ αποδόθηκαν στη σειρά εικόνων του μοντέλου με χρήση της βασικής καμπύλης βαθμονόμησης CT ενός εκ των εμπορικά διαθέσιμων ΣΣΘ (BrachyVision v.13, Varian Medical Systems, Palo Alto, CA).

Μοντέλο 3: εικονικός ασθενής βραχυθεραπείας μαστού

Αναπτύχθηκε μοντέλο της ανατομίας του θώρακα ασθενούς για την υποστήριξη δοκιμασίας Επιπέδου 2 της δυνατότητας εμπορικά διαθέσιμων MBDCAs να λαμβάνουν υπόψη τις πεπερασμένες διαστάσεις ασθενών και την παρουσία ανομοιογενειών σε πραγματικές κλινικές συνθήκες. Το μοντέλο αναπτύχθηκε βάσει αντιπροσωπευτικής κλινικής περίπτωσης που επιλέχθηκε από την ομάδα περιστατικών Accelerated Partial Breast Irradiation (APBI) του χρησιμοποιήθηκαν στο πλαίσιο του μέρους B.5 της παρούσας διατριβής [136], [137]. Βάσει των εικόνων CT της ασθενούς, δημιουργήθηκαν περιγράμματα των περιοχών ενδιαφέροντος (regions of interest - ROIs) και ψηφιοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας εμπορικά διαθέσιμο πακέτο λογισμικού (MATLAB R2013b, The MathWorks Inc., Natick, MA). Τα ROIs περιλάμβαναν το εξωτερικό περίγραμμα, τον όγκο στόχο (PTV) που προσομοιάζει την υπαρκτή κακοήθεια στον αριστερό μαστό, τους πνεύμονες, την

επιδερμίδα, την καρδιά και τις πλευρές (βλ. και **Εικόνα Β.3.1**). Το περίγραμμα της επιδερμίδας δημιουργήθηκε μέσω μορφολογικής επεξεργασίας εικόνας με συνολική του εξωτερικού περιγράμματος κατά 5 mm ώστε να ληφθεί υπόψη το γεγονός ότι η βλάβη του δέρματος συναρτάται της δόσης στην αγγείωση αυτού που απαντάται σε αυτό το βάθος ιστού [138], [139]. Για τα παραπάνω περιγράμματα χρησιμοποιήθηκαν οι ονομαστικές πυκνότητες του νερού (1 g cm^{-3}), του μέσου ιστού του θήλεος (1.02 g cm^{-3}), του διογκωμένου πνεύμονα (0.26 g cm^{-3}), του μέσου δέρματος (1.09 g cm^{-3}), της καρδιάς (1.05 g cm^{-3}) και του φλοιώδους οστού (1.92 g cm^{-3}) σύμφωνα με την αναφορά της ICRU No. 46 (1992). Αντίστοιχοι αριθμοί HU υπολογίστηκαν όπως και για το μοντέλο 2, και το μοντέλο μετατράπηκε σε σειρά εικόνων DICOM CT με ανάλυση παρόμοια με αυτή της κλινικής σειράς εικόνων ($512 \times 512 \times 40, 0.656 \times 0.656 \times 3 \text{ mm}^3$).



Εικόνα Β.3.1. Το περιβάλλον διασύνδεσης με το χρήστη του λογισμικού BrachyGuide. Σε αυτό απεικονίζονται η κεντρική αξονική εικόνα CT των υπολογιστικών μοντέλων 2 (αριστερά) και 3 (δεξιά).

Β.3.2.2 Σχεδιασμός θεραπείας για τη διαμόρφωση των δοκιμασιών

Η σειρά εικόνων σε διαμόρφωση DICOM CT για κάθε ένα από τα τρία μοντέλα εισήχθη σε δύο εμπορικά διαθέσιμα ΣΣΘ που ενσωματώνουν και MBDCA εναλλακτικά του στάνταρ δοσιμετρικού αλγορίθμου σύμφωνα με το φορμαλισμό TG-

43 (BrachyVision v.13 και Oncentra Brachy v.4.5) με σκοπό την ανάπτυξη μοναδικής δοκιμασίας για κάθε μοντέλο ανεξάρτητα από το ΣΣΘ, έπρεπε το σετ των δομών στα δύο ΣΣΘ να είναι ταυτόσημο. Στο μοντέλο 2, το χωρικό περίγραμμα των περιοχών ανομοιογένειας υλοποιήθηκε με χρήση εργαλείων ενσωματωμένων στο ΣΣΘ για τον αυτόματο διαμερισμό της γεωμετρίας βάσει περιοχών HU καθορισμένων από το χρήστη. Δεδομένης της απλής γεωμετρίας των περιοχών, η διαδικασία αυτή οδήγησε σε ταυτόσημους όγκους των δομών στα δύο ΣΣΘ, οι οποίοι βρέθηκαν επίσης σε συμφωνία με τις αντίστοιχες ονομαστικές τιμές. Για το μοντέλο 3 όμως ο όγκος των δομών που ορίστηκαν με τα εργαλεία αυτόματου μερισμού της γεωμετρίας βρέθηκαν να διαφέρουν τόσο μεταξύ των δύο ΣΣΘ όσο και από τις ονομαστικές τιμές. Με σκοπό την εξάλειψη αυτής της αναντιστοιχίας, το σετ δομών του ΣΣΘ BrachyVision, το οποίο εμφάνιζε καλύτερη συμφωνία με τις ονομαστικές τιμές, διορθώθηκε με χρήση εργαλείων ενσωματωμένων στο ΣΣΘ ώστε να ταυτιστεί με το σετ των ROI του μοντέλου. Ακολουθώντας, οι συντεταγμένες των σημείων που όριζαν τις δομές καταγράφηκαν και εισήχθησαν στο ΣΣΘ Oncentra Brachy TPS. Σημειώνεται ότι αριθμός των εν λόγω καταγεγραμμένων σημείων έπρεπε να περιοριστεί καθώς το Oncentra Brachy υποστηρίζει μέγιστο αριθμό 199 σημείων ανά τομή για τον ορισμό τυχούσας δομής. Το γεγονός αυτό δεν βρέθηκε να επηρεάζει τα αποτελέσματα του όγκου των δομών καθώς η μέγιστη διαφορά που παρατηρήθηκε μεταξύ των BrachyVision και Oncentra Brachy ήταν 0.6 % για τη δομή του δέρματος.

Τη δημιουργία σετ δομών ακολούθησε ο δοσιμετρικός σχεδιασμός για κάθε μοντέλο χρησιμοποιώντας υποθετική πηγή ^{192}Ir που έχει ενσωματωθεί και στα δύο ΣΣΘ [37]. Χρησιμοποιώντας τον αλγόριθμο TG-43 του κάθε ΣΣΘ παρήχθησαν ταυτόσημα πλάνα θεραπείας από απόψεως: θέσεων πηγής και σχετικού χρόνου παραμονής σε έκαστη εξ αυτών, συνταγογραφούμενης δόσης και κανονικοποίησης. Οι λεπτομέρειες των πλάνων που παρήχθησαν έχουν ως εξής.

Δοκιμασία 1

Παρήχθησαν τρία πλάνα θεραπείας χρησιμοποιώντας ένα εύκαμπτο πλαστικό καθετήρα για τον ορισμό μοναδικής θέσης πηγής. Στο πρώτο πλάνο (δοκιμασία 1α), το γεωμετρικό κέντρο της ραδιενεργού πηγής τοποθετήθηκε στο κέντρο του ομοιώματος νερού με την απόληξή της προς την κατεύθυνση του θετικού άξονα γ (ήτοι οπίσθιο-πρόσθια). Η κατανομή δόσης κανονικοποιήθηκε σε σημείο 1 cm από την πηγή στην κατεύθυνση του θετικού άξονα x (ήτοι δεξιά-αριστερά). Ο χρόνος παραμονής της πηγής υπολογίστηκε με χρήση του αλγορίθμου TG-43 κάθε ΣΣΘ ώστε να χορηγηθεί δόση 20 Gy στο σημείο κανονικοποίησης. Το αποτέλεσμα του γινομένου της ισχύος της πηγής σε μονάδες Kerma στον αέρα επί το χρόνο ακτινοβολήσης (Total Reference Air Kerma-TRAK) βρέθηκε σε εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των δύο ΣΣΘ (1800.17 cGy cm² για το Oncentra Brachy και 1799.84 cGy cm² για το BrachyVision). Με στόχο την εκτίμηση της ικανότητας των MBDCAs να λάβουν υπόψη τις συνθήκες σκέδασης που διαμορφώνονται όταν η πηγή τοποθετείται πλησίον των ορίων της γεωμετρίας, καταρτίστηκαν δύο ακόμη πλάνα τοποθετώντας την πηγή έκκεντρα κατά 5 cm (δοκιμασία 1β) και 10 cm (δοκιμασία 1γ) κατά τη θετική κατεύθυνση του άξονα x.

Δοκιμασία 2

Καταρτίστηκε πλάνο θεραπείας που περιλάμβανε εύκαμπτο πλαστικό καθετήρα με πέντε ισαπέχουσες θέσεις πηγής μεταξύ -2 cm και 2 cm, με την απόληξη της πηγής προς τη θετική κατεύθυνση του γ άξονα. Για την κανονικοποίηση της κατανομής δόσης χρησιμοποιήθηκαν πέντε σημεία σε απόσταση 0.5 cm από τις θέσεις της πηγής προς την κατεύθυνση του θετικού άξονα x. Η συνταγογραφηθείσα δόση ήταν 20 Gy και καθώς δε χρησιμοποιήθηκε καμία μέθοδος βελτιστοποίησης παρατηρήθηκε σημαντική διακύμανση της δόσης μεταξύ των σημείων κανονικοποίησης. Το TRAK των πλάνων στα δύο ΣΣΘ βρέθηκε σε εξαιρετική συμφωνία (1681.66 cGy cm² για το Oncentra Brachy και 1684.53 cGy cm² για το BrachyVision).

Δοκιμασία 3

Χρησιμοποιήθηκε πραγματικό πλάνο ενδοϊστικής βραχυθεραπείας APBI [136], [137]. Το πλάνο περιλάμβανε την ακτινοβόληση όγκου-στόχου με εμφύτευμα δέκα εύκαμπτων καθετήρων και 79 θέσεις πηγής. Η συνταγογραφηθείσα δόση ήταν 4.3 Gy που κλινικά αντιστοιχεί σε μια συνεδρία. Τα κριτήρια αποδοχής του πλάνου περιλάμβαναν κάλυψη τουλάχιστον του 90% του στόχου από την 100% ισοδοσική, λόγο ανομοιομορφίας δόσης (Dose Non-uniformity Ratio - DNR) μικρότερο του 0.35 και μέγιστη δόση στο δέρμα μικρότερη από 70% της συνταγογραφηθείσας δόσης. Η δομή του δέρματος περιορίστηκε στο τμήμα του αντίστοιχου περιγράμματος εντός της ισοδοσικής 5%, καθώς η ισοδοσική αυτή βρέθηκε να περικλείει πλήρως τον όγκο 10 cc που παρουσιάζει κλινικό ενδιαφέρον σε εφαρμογές APBI [140]. Οι λεπτομέρειες του πλάνου το οποίο είχε αρχικά εκπονηθεί στο ΣΣΘ Oncentra Brachy, καταγράφηκαν και αναπαράχθηκαν στο ΣΣΘ BrachyVision ώστε το TRAK των πλάνων στα δύο ΣΣΘ να είναι το ίδιο (1962.6 cGy cm^2).

Κατόπιν της ολοκλήρωσης των πλάνων στα δύο ΣΣΘ με χρήση των αντίστοιχων αλγορίθμων βασισμένων στο φορμαλισμό του TG-43, ο υπολογισμός της δόσης (δόση στο υλικό μέσο κάθε voxel εντός της ανομοιογενούς γεωμετρίας του υπολογιστικού μοντέλου) επαναλήφθηκε χρησιμοποιώντας τον MBDCA έκαστου ΣΣΘ: τον Acuros στο BrachyVision [11], [19], [21], [27], [31], [37] και τον ACE στο Oncentra Brachy [11], [37], [141]. Για τους υπολογισμούς του ACE χρησιμοποιήθηκε η επιλογή Επιπέδου Υψηλής Ακρίβειας η οποία μεγιστοποιεί τον αριθμό των διευθύνσεων διάδοσης που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό της δόσης από σκεδαζόμενη ακτινοβολία [141]. Χρησιμοποιήθηκε επίσης η επιλογή ομοιόμορφης πυκνότητας εντός κάθε δομής της ανομοιογενούς γεωμετρίας ώστε να διασφαλιστεί ότι οι MBDCAs των δύο ΣΣΘ θα είχαν τα ίδια δεδομένα εισροής. Ο ορισμός των υλικών γίνεται αυτόματα στο Acuros και η σύσταση των ιστών καθορίζεται βάσει του International Commission on Radiation Protection Publication 23 [142]. Ο ορισμός των υλικών στο ACE οδηγείται από το χρήστη και βασίζεται σε διαφορετική πηγή δεδομένων σύστασης ιστών [135]. Η διαφορά στο αποτέλεσμα των δύο MBDCAs λόγω διαφορών στη στοιχειακή σύσταση των ιστών αναμένεται να είναι μικρή καθώς τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής (βλ. **Κεφάλαιο B.1**) δείχνουν ότι η δόση

διαφέρει λιγότερο από 1% σε απόσταση 10 cm από σημειακή πηγή ^{192}Ir για όλους τους μαλακούς ιστούς καθώς και για συστάσεις φλοιώδους οστού που διαφέρουν 0.6% στο περιεχόμενο ασβεστίου, όταν εξαιρεθεί το αποτέλεσμα της διαφορετικής πυκνότητας [143].

Οι εικόνες CT, και τα αρχεία RT structure, RT plan και RT dose του πλάνου θεραπείας εξήχθησαν από κάθε ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM RT. Η χωρική ανάλυση των δεδομένων RT dose ήταν $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$ εκτός από τις περιπτώσεις των δοκιμασιών 1 και 2 για το BV Acuros όπου ήταν $1 \times 1 \times 1.25 \text{ mm}^3$ καθώς το ΣΣΘ δεν επέτρεπε ανάλυση 1mm στη z διεύθυνση (τη διεύθυνση κατά την οποία ορίζεται το πάχος τομής).

B.3.2.3 Monte Carlo προσομοίωση για την δημιουργία δοσιμετρικών δεδομένων αναφοράς

Οι κατανομές δόσης αναφοράς υπολογίστηκαν για κάθε δοκιμασία με την έκδοση 6.1 του κώδικα MCNP [144] με αρχείο δεδομένων εισροής που προετοιμάστηκε με χρήση του λογισμικού BrachyGuide [145] για την επεξεργασία της πληροφορίας που περιλαμβάνεται στα πλάνα θεραπείας που εξήχθησαν από τα ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM RT.

Ο ορισμός γεωμετρίας υπολογισμών MC με το λογισμικό BrachyGuide έχει περιγραφεί στα προηγούμενα (βλ. **Κεφάλαιο B.2**). Εν συντομία, η γεωμετρία αναπαρίσταται μέσω ορθογώνιου πλέγματος με μέγεθος στοιχείου ίσο με το μέγεθος voxel των εικόνων CT που εισάγονται στο BrachyGuide, και διαστάσεις ίσες με αυτές της εικόνας (field-of-view). Για τη μετατροπή των HU σε πυκνότητα με ακρίβεια 2 σημαντικών ψηφίων χρησιμοποιήθηκε η καμπύλη CT βαθμονόμησης του ΣΣΘ BrachyVision. Η πυκνότητα χρησιμοποιήθηκε για την απόδοση στοιχειακής σύστασης σε κάθε voxel μέσω των αποτελεσμάτων του **Κεφαλαίου B.1**.

Η απορροφούμενη δόση προσεγγίστηκε από το Collision Kerma το οποίο υπολογίστηκε από την καταγραφή F6 σε κάθε voxel της γεωμετρίας. Στο αρχείο

εισοροής δεδομένων (βλ. **Κεφάλαιο B.2**) περιλαμβάνεται παράγοντας της καταγραφής ίσος με το TRAK του εκάστοτε πλάνου θεραπείας για τη μετατροπή του αποτελέσματος των MC υπολογισμών από MeVg^{-1} ανά αρχικό φωτόνιο σε Gy. Στους υπολογισμούς για τις δοκιμασίες 1 και 2 χρησιμοποιήθηκε η μέση τιμή του TRAK των δύο ΣΣΘ. Η πρακτική αυτή δικαιολογείται από τη μικρή διαφορά του TRAK των πλάνων από τα δύο ΣΣΘ για τις δοκιμασίες αυτές, τη μείωση του όγκου δεδομένων προς διάθεση που επιτυγχάνεται από τη δημιουργία μιας κατανομής δόσης αναφοράς για κάθε δοκιμασία ανεξάρτητα από το ΣΣΘ, και την δυνατότητα ελέγχου της συμφωνίας μεταξύ διαφορετικών MBDCAs που παρέχεται με αυτό τον τρόπο.

Οι πηγές αβεβαιότητας τύπου B των MC υπολογισμών περιλαμβάνουν: την αβεβαιότητα στην εφαρμογή της φυσικής που διέπει την διάδοση της ακτινοβολίας από τον κώδικα που χρησιμοποιήθηκε, την αβεβαιότητα των δεδομένων ενεργειακής εξασθένισης και απορρόφησης, την αβεβαιότητα στην ονομαστική τιμή πυκνότητας των ιστών και τη σύστασή τους, φαινόμενα συμψηφισμού λόγω της πεπερασμένης ανάλυσης του πλέγματος καταγραφής, και την αβεβαιότητα του φάσματος του ^{192}Ir που χρησιμοποιήθηκε στην προσομοίωση για τον υπολογισμό του αρχείου phase space για την πηγή. Η συνολική αβεβαιότητα τύπου B υπολογίζεται ίση με 0.21% και 0.42% σε απόσταση 1 cm και 5 cm κατά μήκος της μεσοκαθέτου της πηγής [37]. Η αβεβαιότητα τύπου B δεν αναμένεται να επηρεάσει τη σύγκριση των δεδομένων αναφοράς και των αντίστοιχων αποτελεσμάτων των MBDCAs καθώς, πέραν της μικρής της τιμής, οι παράμετροι που αφορούν τις παραπάνω πηγές αβεβαιότητας ήταν οι ίδιες στους υπολογισμούς MC και MBDCAs: η πυκνότητα ήταν η ίδια στα υπολογιστικά μοντέλα των MC και MBDCAs υπολογισμών, η ανάλυση του πλέγματος καταγραφής στους υπολογισμούς MC είναι ταυτόσημη με την ανάλυση των εικόνων που είχαν εισαχθεί στα ΣΣΘ, το ίδιο φάσμα χρησιμοποιήθηκε στους MC υπολογισμούς αυτής της εργασίας και της εργασίας για τον υπολογισμό των δεδομένων που χρησιμοποιούν οι MBDCAs [37]. Συνεπώς, αναμένεται η κυριότερη επήρεια στη σύγκριση αντίστοιχων αποτελεσμάτων MC και MBDCAs να είναι η αβεβαιότητα τύπου A, η οποία ήταν ίση με 2.5% στα πλέον μακρινά από την πηγή σημεία στη δοκιμασία 1a (3% και 4% για τις δοκιμασίες 1b και 1c, αντίστοιχα), έως 2.5% στα πλέον μακρινά από τις πηγές σημεία στη δοκιμασία 2 (1.5% εντός των περιοχών ανομοιογενειών),

και έως 1% γύρω από το PTV, 2.5% εντός του αριστερού πνεύμονα και της καρδιάς, 3.5% εντός του δεξιού πνεύμονα και 4.5% στα πλέον μακρινά από το PTV σημεία, στη δοκιμασία 3.

B.3.2.4 Σύγκριση αποτελεσμάτων αναφοράς με τα αποτελέσματα των ΣΣΘ

Η σύγκριση που παρουσιάζεται στα επόμενα μεταξύ των υπολογισμών MBDCΑ των ΣΣΘ και των αντίστοιχων δοσιμετρικών δεδομένων αναφοράς για τις δοκιμασίες που αναπτύχθηκαν στο πλαίσιο αυτής της διατριβής, διενεργήθηκε χρησιμοποιώντας τη δεύτερη έκδοση του λογισμικού BrachyGuide (βλ. **Κεφάλαιο Β.2**).

B.3.3 Αποτελέσματα

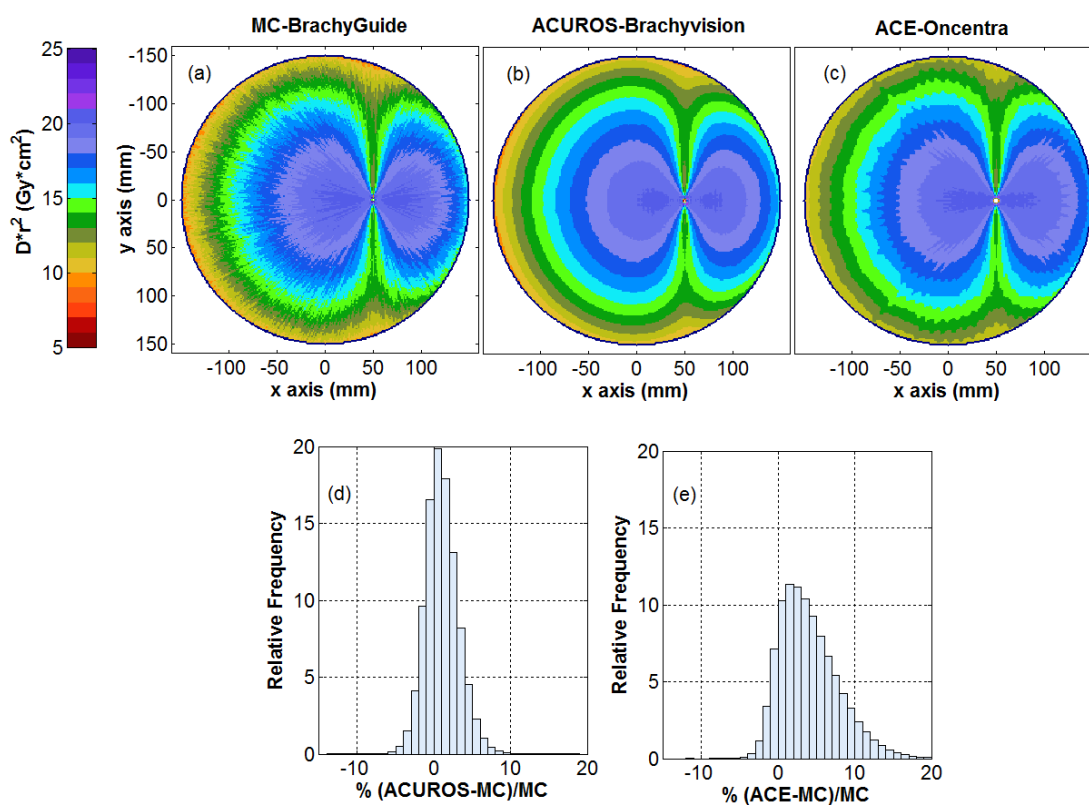
B.3.3.1 Δοκιμασία 1

Η ακρίβεια των αποτελεσμάτων MC προσομοίωσης με χρήση αρχείου εισροής δεδομένων που έχει δημιουργηθεί με το λογισμικό BrachyGuide έχει επιβεβαιωθεί για τις πηγές VS2000 και mHDR-v2 sources (βλ. **Κεφάλαιο Β.2**). Καθώς στην παρούσα εργασία χρησιμοποιείται διαφορετική πηγή, τα δοσιμετρικά δεδομένα αναφοράς για τη δοκιμασία 1α (μια θέση πηγής στο κέντρο σφαίρας νερού ακτίνας 15 cm) συγκρίθηκαν με αντίστοιχα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία [37]. Η σταθερά ρυθμού δόσης βρέθηκε 0.7% υψηλότερη σε σχέση με τη μέση τιμή $1.1109 \pm 0.0004 \text{ cGy h}^{-1} \text{ U}^{-1}$ που παρουσιάζεται στη βιβλιογραφία για την ίδια πηγή βάσει αποτελεσμάτων MC προσομοίωσης με 5 διαφορετικούς κώδικες [37]. Εξαιρετική συμφωνία παρατηρήθηκε επίσης μεταξύ αποτελεσμάτων της ακτινικής συνάρτησης δόσης και της συνάρτησης ανισοτροπίας αυτής της εργασίας και της εργασίας των Ballester *et al.* (2015) σε αποστάσεις έως 10 cm. σε μεγαλύτερες αποστάσεις η σύγκριση

επηρεάζεται από διαφορές στα χρησιμοποιούμενα υπολογιστικά μοντέλα (σφαίρα ακτίνας 15 cm έναντι κύβου ακμής 20.1 cm, αντίστοιχα).

Χαρακτηριστικά αποτελέσματα για τη δοκιμασία 1β παρουσιάζονται στην **Εικόνα B.3.2**. Συνολικά, η καλή συμφωνία των κατανομών δόσης των δύο MBDCAs στις **Εικόνες B.3.2.b, c** με τα δεδομένα αναφοράς στην **Εικόνα B.3.2.a**, είναι ενδεικτική ότι οι MBDCAs επιτυγχάνουν να προβλέψουν τις συνθήκες σκέδασης που διαμορφώνει η έκκεντρη τοποθέτηση της πηγής. Οι κατανομές που παρουσιάζονται στις **Εικόνες B.3.2.a, b, c** παρουσιάζουν ατέλειες που είναι χαρακτηριστικές της μεθόδου υπολογισμού τους. Η κατανομή αναφοράς στην **Εικόνα B.3.2.a** που υπολογίστηκε με προσομοίωση Monte Carlo εμφανίζει στατιστική αβεβαιότητα χαρακτηριστική της στοχαστικής φύσης της μεθόδου. Η κατανομή δόσης που υπολογίστηκε με τον MBDCA Acuros εμφανίζει περιορισμένης έκτασης τεχνουργήματα (artefacts) υπό τη μορφή διακύμανσης στην περιοχή υψηλής βαθμίδας δόσης κοντά στην πηγή, που οφείλονται στον προσεγγιστικό χαρακτήρα της έκφρασης που χρησιμοποιείται για τη χωρική μεταβολή της ροής σε συνδυασμό με τη απαίτηση διατήρησης του ισοζυγίου σωματιδίων [11], [19], [27]. Τα αποτελέσματα του MBDCA ACE στην **Εικόνα B.3.2.c** παρουσιάζουν σφάλματα διακριτοποίησης με τη μορφή ακτίνων κατά μήκος των οποίων παρατηρείται αφύσικη επαύξηση της ροής σωματιδίων [11], [37], [141], [145]. Όπως συνοψίζεται στην **Εικόνα B.3.2.d** οι διαφορές μεταξύ του ACUROS και της κατανομής δόσης αναφοράς είναι εντός του $\pm 3\%$ για περίπου 81% των voxel της υπολογιστικής γεωμετρίας. Η ρίζα της μέσης τιμής του τετραγώνου των διαφορών (root mean square - RMS) των διαφορών είναι 2.37%. Διαφορές υψηλότερες του 5% παρατηρούνται σε σημεία μακριά από την πηγή και οφείλονται μάλλον στην αβεβαιότητα τύπου A των υπολογισμών MC. Σημαντικές διαφορές, πέραν της έκτασης της αβεβαιότητας τύπου A, εμφανίζονται μόνο εντός του καθετήρα καθώς και κοντά στην πηγή λόγω της αδυναμίας του ACUROS να προβλέψει τη ραγδαία μεταβολή της δόσης κοντά στην πηγή [21]. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα για τον ACE στην **Εικόνα B.3.2.e** εμφανίζουν διαφορές από τα δεδομένα αναφοράς οι οποίες είναι εντός του $\pm 3\%$ για περίπου 45% των voxels της υπολογιστικής γεωμετρίας, με τιμή RMS ίση με 5.61%. Η ασυμμετρία της κατανομής των εκατοστιαίων διαφορών μεταξύ των αποτελεσμάτων του ACE και των δεδομένων αναφοράς που

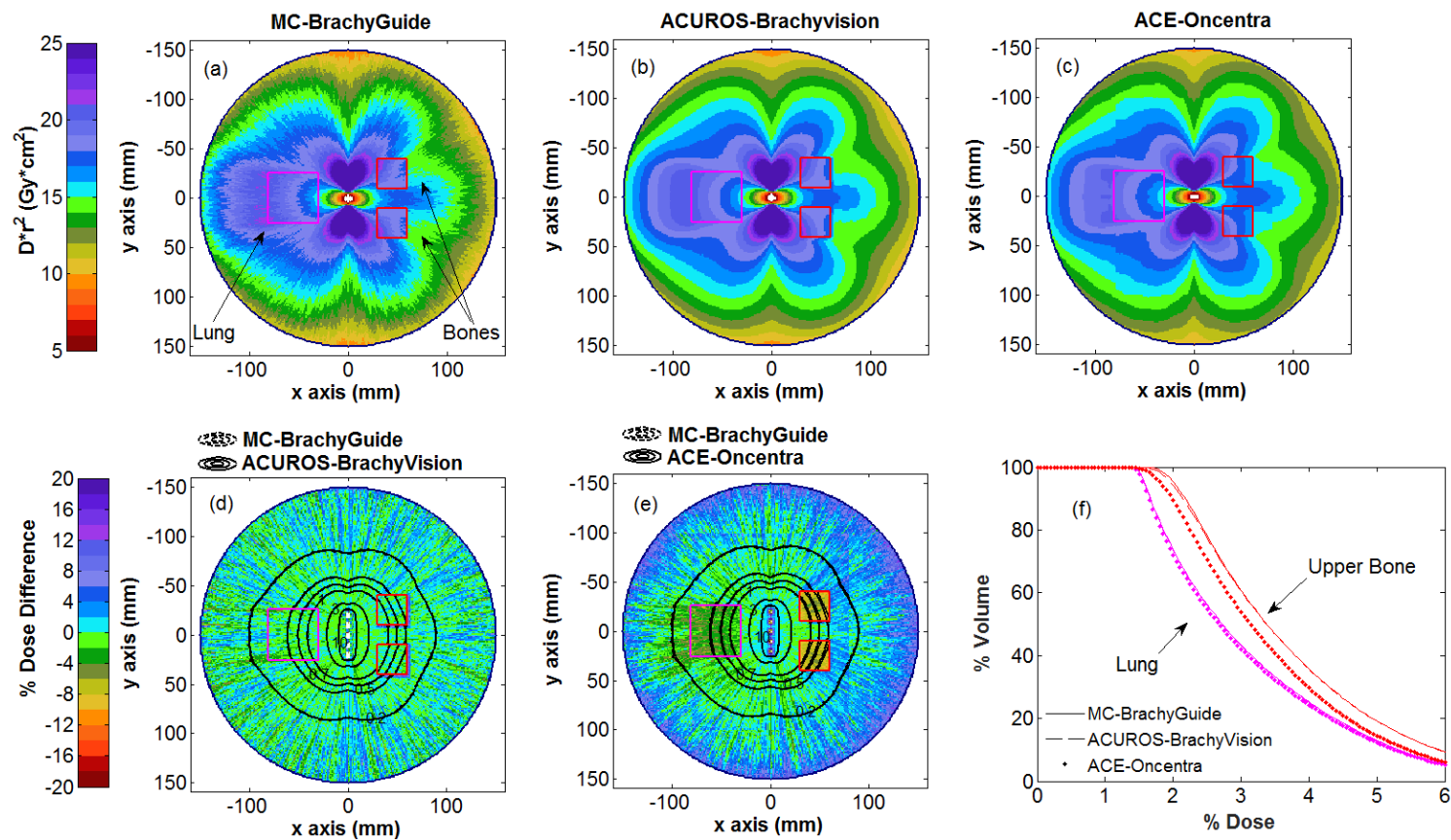
παρατηρείται στην **Εικόνα B.3.2.e** καταδεικνύει μια γενική υπερεκτίμηση από τον ACE που συνδέεται και με τα σφάλματα διακριτοποίησης (ray artefacts) που φαίνονται στην **Εικόνα B.3.2.c**. Η επίδραση αυτών των σφαλμάτων είναι γνωστό ότι αυξάνει με την απόσταση από την πηγή [17]. Ενδεικτικά, εάν εξαιρεθεί η περιοχή χαμηλών δόσεων από τη σύγκριση, η συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων του ACE με τα δεδομένα αναφοράς βελτιώνεται καθώς παρατηρούνται διαφορές εντός του $\pm 3\%$ για 76% και 99% των voxels της υπολογιστικής γεωμετρίας σε αποστάσεις μικρότερες των 10 cm και 3 cm, αντίστοιχα (τα αντίστοιχα αποτελέσματα RMS των διαφορών είναι 2.58% και 1.45%).



Εικόνα B.3.2. Αποτελέσματα δόσης υπολογισμένα με τη μέθοδο (a) Monte Carlo, (b) ACUROS και (c) ACE για τη δοκιμασία 1b (μονή θέση πηγής τοποθετημένη 5 cm έκκεντρα εντός ομοιογενούς σφαίρας νερού) για την κεντρική αξονική εικόνα CT του υπολογιστικού μοντέλου. Όλα τα αποτελέσματα έχουν πολλαπλασιαστεί με το τετράγωνο της απόστασης από την πηγή. Παρουσιάζονται επίσης τα ιστογράμματα της σχετικής συχνότητας ποσοστιαίων (τοπικών) διαφορών, $\% \left(\frac{D_{TPS}}{D_{MC}} - 1 \right)$, στην υπολογιστική γεωμετρία για (d) το ACUROS και (e) το ACE.

B.3.3.2 Δοκιμασία 2

Ενδεικτικά αποτελέσματα της δοκιμασίας 2 παρουσιάζονται στην **Εικόνα B.3.3**. Οι κατανομές δόσης που υπολογίστηκαν με MC, ACUROS και ACE, παρουσιάζονται στις **Εικόνες B.3.3.a, B.3.3.b** και **B.3.3.c**, αντίστοιχα, στο κεντρικό επίπεδο της γεωμετρίας, πολλαπλασιασμένες με το τετράγωνο της απόστασης από το κέντρο της κατανομής των θέσεων της πηγής. Ιδιαίτερης μνείας χρήζει το γεγονός ότι η μη εμφάνιση σφαλμάτων διακριτοποίησης στα αποτελέσματα των MBDCA οφείλεται στην αύξηση του αριθμού θέσεων της πηγής και της συνεπαγόμενης μείωσης της χωρικής βαθμίδας της ροής σκεδαζόμενης ακτινοβολίας σε σχέση με τη μονή θέση πηγής στη δοκιμασία 1. Στις **Εικόνες B.3.3.a** και **B.3.3.b** παρατηρείται εξαιρετική συμφωνία μεταξύ των αποτελεσμάτων MC και ACUROS. Η σύγκριση των ισοδοσικών γραμμών και η χρωματική κλίμακα των εκατοστιαίων διαφορών που παρουσιάζονται στην **Εικόνα B.3.3.d** υποδεικνύουν ότι η συμφωνία αυτή είναι εντός της στατιστικής αβεβαιότητας των MC υπολογισμών. Η αντίστοιχη σύγκριση μεταξύ των αποτελεσμάτων MC και ACE στις **Εικόνες B.3.3.a** και **B.3.3.c**, παρουσιάζεται στην **Εικόνα B.3.3.e**. Ο ACE επιτυγχάνει στην πρόβλεψη της δόσης στο μέρος της ανομοιογένειας του πνεύμονα που κείται κοντά στον καθετήρα και τις θέσεις της πηγής. Με την αύξηση της απόστασης από την πηγή ο ACE υποεκτιμά τη δόση σε σχέση με τα αποτελέσματα αναφοράς της MC προσομοίωσης έως και 8%. Τα αποτελέσματα του ACE παρουσιάζουν επίσης μια σταθερή υποεκτίμηση 8% στην ανομοιογένεια του οστού και μια υπερεκτίμηση της δόσης σε σημεία κοντά στο όριο της υπολογιστικής γεωμετρίας. Η σύγκριση των τρισδιάστατων κατανομών δόσης σε όρους DVH στην **Εικόνα B.3.3.f** επιβεβαιώνει τα παραπάνω ευρήματα. Τα DVHs των MC και ACUROS είναι σε καλή συμφωνία για τον πνεύμονα και την ανώτερη ανομοιογένεια οστού. Για τα αποτελέσματα του ACE παρατηρείται υποεκτίμηση του DVHs, ιδιαίτερα για την περίπτωση της ανώτερης ανομοιογένειας οστού.



Εικόνα Β.3.3. Αποτελέσματα δόσης υπολογισμένα με τη μέθοδο (a) Monte Carlo, (b) ACUROS και (c) ACE για τη δοκιμασία 2 για την κεντρική αξονική εικόνα CT του υπολογιστικού μοντέλου, πολλαπλασιασμένα με το τετράγωνο της απόστασης από το κέντρο της κατανομής των θέσεων πηγής. Παρουσιάζονται επίσης: η χωρική κατανομή των ποσοστιαίων (τοπικών) διαφορών μεταξύ (d) ACUROS και MC και (e) ACE και MC, $\% \left(\frac{D_{TPS}}{D_{MC}} - 1 \right)$, όπως αποδίδεται με χρήση κατάλληλης χρωματικής κλίμακας στο ίδιο επίπεδο, με υπερτιθέμενες επιλεγμένες ισοδοσικές καμπύλες των υπολογισμών με τα ΣΣΘ και τη μέθοδο MC. (f) αποτελέσματα αθροιστικού DVH για την άνω ανομοιογένεια οστού και πνεύμονα βάσει των 3D κατανομών δόσης που υπολογίστηκαν με τη μέθοδο MC, ACUROS και ACE.

B.3.3.3 Δοκιμασία 3

Ενδεικτικά αποτελέσματα στο κεντρικό αξονικό επίπεδο της υπολογιστικής γεωμετρίας της δοκιμασίας 3 παρουσιάζονται στην **Εικόνα B.3.4**. Παρατηρείται μια γενική συμφωνία, εντός της στατιστικής αβεβαιότητας, μεταξύ των αποτελεσμάτων MC και ACUROS στις **Εικόνες B.3.4.a** και **B.3.4.b**, η οποία επιβεβαιώνεται από τα ευρήματα της σύγκρισής τους στην **Εικόνα B.3.4.d**. Διαφορές μεγαλύτερες από την αβεβαιότητα τύπου A του MC παρατηρούνται κοντά στις θέσεις πηγής, καθώς και σε μέρος του δεξιού μαστού, πιθανότατα λόγω της παρεμβολής αέρα μεταξύ των μαστών. Η αντίστοιχη σύγκριση των αποτελεσμάτων MC και ACE στις **Εικόνες B.3.4.a** και **B.3.4.c** συνάδει με τα αποτελέσματα των προηγούμενων δοκιμασιών. Ειδικότερα, οι ισοδοσικές και η χρωματική κλίμακα των εκατοστιαίων διαφορών στην **Εικόνα B.3.4.e** δείχνουν ότι ο ACE επιτυγχάνει δοσιμετρική ακρίβεια ισοδύναμη της προσομοίωσης MC με διαφορές εντός του 2% για το PTV και σημεία έως τα 5 cm από τις θέσεις πηγής. Σε μεγαλύτερες αποστάσεις από το PTV, ο ACE παρουσιάζει υπερεκτίμηση της δόσης.

Τα αποτελέσματα του αθροιστικού DVH από τις κατανομές δόσης που υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας MC, τον ACUROS και τον ACE παρουσιάζονται στην **Εικόνα B.3.4.f**. Όσον αφορά στο PTV, τα αποτελέσματα ACE και MC DVH αποτελέσματα βρίσκονται σε καλή συμφωνία. Η αδυναμία του ACUROS να υπολογίσει με ακρίβεια τη δόση κοντά στους καθετήρες επηρεάζει τα αντίστοιχα αποτελέσματα DVH σε μεγάλες εκατοστιαίες τιμές δόσης, ειδικότερα δεδομένου του σημαντικού ποσοστού του PTV που κείται εντός των καθετήρων (79 θέσεις πηγής εντός του PTV με όγκο 73.09 cc). Το ίδιο ισχύει και για την ομοιογένεια της κατανομής δόσης - DHI (0.670, 0.683 και 0.670 βάσει MC, ACUROS και ACE, αντίστοιχα) αλλά όχι και για το δείκτη συμμόρφωσης (conformity index – COIN), όπου τα τρία σετ δεδομένων παρέχουν σχεδόν ταυτόσημα αποτελέσματα (0.755, 0.750 και 0.753 για MC, ACUROS και ACE, αντίστοιχα). Σχετικά με τον αριστερό πνεύμονα, τις αριστερές πλευρές και το δέρμα, τα οποία συνιστούν τα κλινικά κρίσιμα όργανα (Organs At Risk - OARs) σε ασθενείς που υποβάλλονται σε APBI, οι τρεις μέθοδοι υπολογισμού της δόσης βρίσκονται σε καλή συμφωνία με μια μικρή υποεκτίμηση να διακρίνεται στα αποτελέσματα του ACE για τον αριστερό πνεύμονα. Η διαφορά αυτή είναι σε

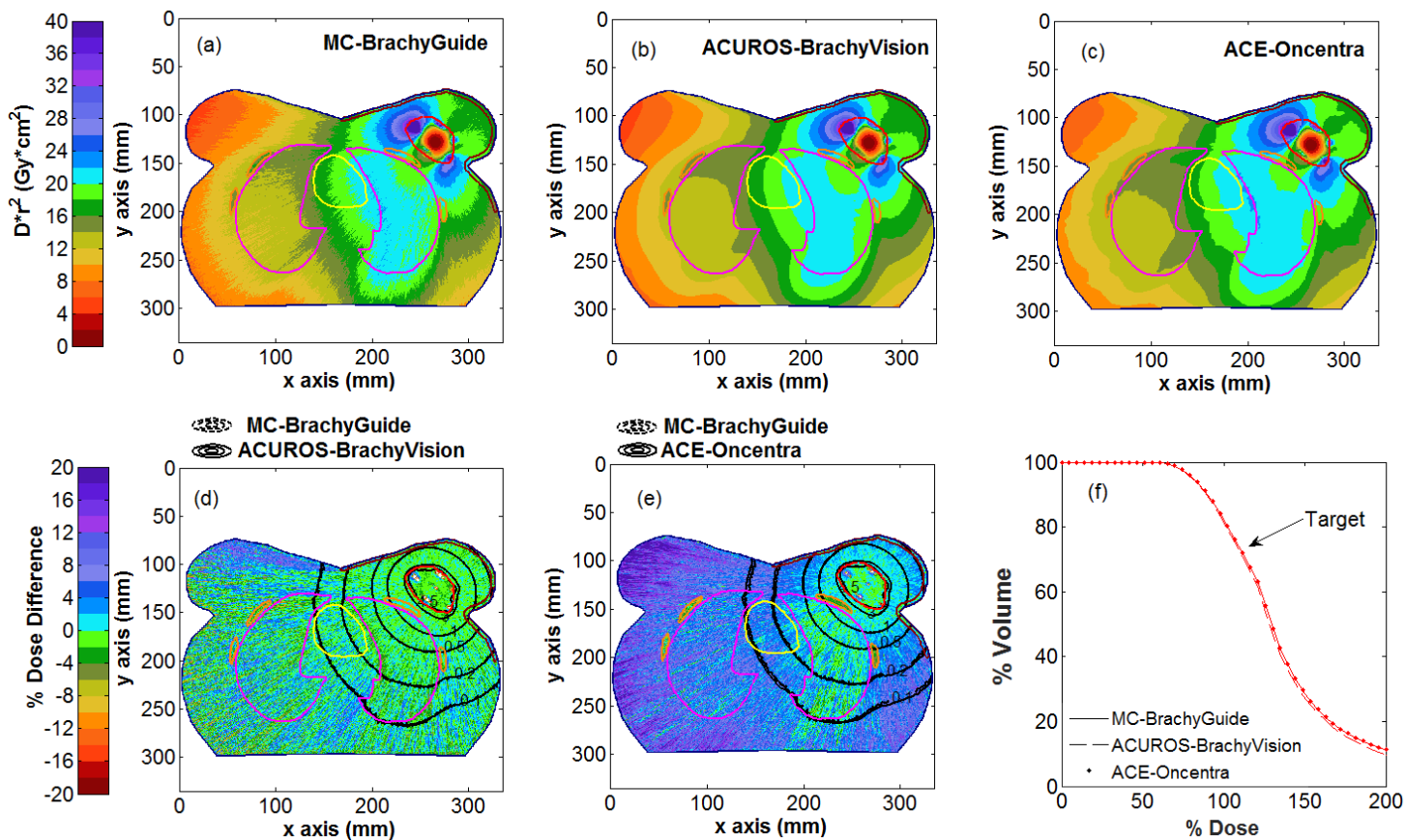
συμφωνία με τα ευρήματα για την ανομοιογένεια οστού στη δοκιμασία 2 λαμβάνοντας υπόψη το μέγεθος των πλευρών καθώς και την απόστασή τους από το εμφύτευμα.

B.3.4 Συζήτηση

Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων από την εφαρμογή των δοκιμασιών που αναπτύχθηκαν δεν είναι φυσικά διεξοδική. Οι χρήστες μπορούν εύκολα να διεξάγουν μια πληρέστερη σύγκριση των αποτελεσμάτων τους με χρήση MBDCΑ με τα αντίστοιχα δεδομένα αναφοράς, χρησιμοποιώντας είτε εργαλεία ενσωματωμένα στο ΣΣΘ που διαθέτουν ή το λογισμικό BrachyGuide. Παρ' όλα αυτά, τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν είναι επαρκή για τη σύγκριση με αντίστοιχα αποτελέσματα από τη δοκιμασία επιδόσεων των MBDCΑ στην επιστημονική βιβλιογραφία.

Η σύγκριση με δεδομένα αναφοράς για μονή θέση πηγής σε περιορισμένων διαστάσεων υπολογιστική γεωμετρία ομοιογενούς νερού είναι συνηθισμένη δοκιμασία για νέους MBDCAS [11], [19], [31], [37], [141] παρά το γεγονός ότι είναι ιδιαίτερα απαιτητική. Η δυσκολία ενέχεται στο ότι οι MBDCAs είναι βελτιστοποιημένοι ώστε να προσφέρουν τον βέλτιστο συμβιβασμό μεταξύ ακρίβειας και ταχύτητας υπολογισμών σε κλινικές εφαρμογές, όπου η χωρική βαθμίδα της δόσης από σκεδαζόμενη ακτινοβολία δεν είναι τόσο μεγάλη λόγω της εφαρμογής πολλαπλών θέσεων πηγής.

Τα αποτελέσματα για τη δοκιμασία 1 είναι σε καλή συμφωνία με αντίστοιχα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία [37] για την ίδια πηγή και ένα ελαφρώς διαφορετικό υπολογιστικό μοντέλο (κύβος νερού ακμής 20.1 cm έναντι σφαίρας νερού 15cm ακτίνας). Η καλύτερη συμφωνία μεταξύ MBDCΑ και MC στην εργασία των Ballester *et al.* (2015) οφείλεται στη σύγκριση αποτελεσμάτων σε περιορισμένες αποστάσεις από την πηγή (5 cm και 10 cm). Στα αποτελέσματά τους παρατηρείται



Εικόνα Β.3.4 Αποτελέσματα δόσης υπολογισμένα με τη μέθοδο (a) Monte Carlo, (b) ACUROS και (c) ACE για τη δοκιμασία 3 για την κεντρική αξονική εικόνα CT του υπολογιστικού μοντέλου, πολλαπλασιασμένα με το τετράγωνο της απόστασης από το κέντρο της κατανομής των θέσεων πηγής. Παρουσιάζονται επίσης: η χωρική κατανομή των ποσοστιαίων (τοπικών) διαφορών μεταξύ (d) ACUROS και MC και (e) ACE και MC, $\% (D_{TPS}/D_{MC} - 1)$, όπως αποδίδεται με χρήση κατάλληλης χρωματικής κλίμακας στο ίδιο επίπεδο, με υπερτιθέμενες επιλεγμένες ισοδοσικές καμπύλες των υπολογισμών με τα ΣΣΘ και τη μέθοδο MC. (f) αποτελέσματα αθροιστικού DVH για το στόχο, τις σύστοιχες πλευρές, το δέρμα και τον σύστοιχο πνεύμονα βάσει των 3D κατανομών δόσης που υπολογίστηκαν με τη μέθοδο MC, ACUROS και ACE.

επίσης μια μικρή υπερεκτίμηση της δόσης από τον ACE [37], σε συμφωνία με τα αποτελέσματα στην **Εικόνα B.3.2.e**. Το εύρημα αυτό εξηγείται από τη χρήση δεδομένων διασποράς δόσης από πολλαπλές σκεδάσεις στον ACE που έχουν υπολογιστεί σε υπολογιστική γεωμετρία διάστασης 20 cm, οδηγώντας σε υπερεκτίμηση της δόσης σε σημεία σε κοντινότερες αποστάσεις από την πηγή και κοντά στα όρια της υπολογιστικής γεωμετρίας [146].

Καθώς σπάνια χρησιμοποιούνται μονές θέσεις πηγής σε πλάνα θεραπείας τα αποτελέσματα της δοκιμασίας 1 είναι ενδεικτικά των προσεγγίσεων και των ρυθμίσεων βελτιστοποίησης που περιλαμβάνουν οι MBDCAs και όχι της κλινικής τους απόδοσης. Η αξία τέτοιων δοκιμασιών είναι συνεπώς ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν εκπαιδευτικά από νέους χρήστες ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCA, καθώς και για τον έλεγχο πιθανών διαφορών κατά την ανανέωση του λογισμικού των MBDCAs. Η εισαγωγή της υποθετικής πηγής HDR [37] σε όλα τα ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCA είναι πολύτιμη αφού ελαχιστοποιεί την πιθανότητα επηρεασμού των δοκιμασιών από διαφορές μεταξύ του μοντέλου πηγής του MBDCA και του MC σαν αυτές που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν στη βιβλιογραφία [19], [31]. Πέραν της σύγκρισης των αποτελεσμάτων TG-43 και MBDCA από το ίδιο ΣΣΘ, την οποία μπορεί να διευκολύνει η χρήση του λογισμικού BrachyGuide, οι χρήστες θα μπορούσαν να χρησιμοποιήσουν τα δεδομένα αναφοράς από MC προσομοίωση ώστε να βεβαιωθούν ότι δεν υπεισέρχεται στη σύγκριση που εκπονούν για λόγους διασφάλισης ποιότητας αβεβαιότητα τύπου Β από τον αλγόριθμο TG-43 του TPS [145].

Ο περιορισμός των σφαλμάτων λόγω χωρικής διακριτοποίησης στα αποτελέσματα MBDCA με την αύξηση του αριθμού θέσεων πηγής που παρατηρήθηκε στα αποτελέσματα της δοκιμασίας 2 έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία [15], [17]. Η καλή συμφωνία Acuros και MC για τις ανομοιογένειες πνεύμονα και οστού στα αποτελέσματα της δοκιμασίας 2 έχει επίσης αναφερθεί για μια διαφορετική πηγή HDR και υπολογιστικές γεωμετρίες που προσομοιάζουν ανατομία ασθενούς [11], [21]. Το αυτό ισχύει και για την υποεκτίμηση της δόσης οστού από τον ACE που παρατηρήθηκε στην εικόνα 3 [11], [141]. Η υπερεκτίμηση της δόσης από τον ACE σε σημεία κοντά στο όριο της υπολογιστικής γεωμετρίας

οφείλεται στα προαναφερθέντα αίτια και το μέγεθος αυτής είναι συμβατό με αντίστοιχα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία [146].

Υπολογιστικές γεωμετρίες που προσομοιάζουν ασθενείς που υποβάλλονται σε βραχυθεραπεία μαστού έχουν χρησιμοποιηθεί συχνά λόγω του ενδιαφέροντος που παρουσιάζει το αποτέλεσμα των ανομοιογενειών και των συνθηκών σκέδασης από την τοποθέτηση των πηγών κοντά στο περίγραμμα του ασθενούς [11], [21], [141], [145], [147], [148]. Η συμφωνία που παρατηρήθηκε μεταξύ Acuros και MC results είναι συμβατή με αντίστοιχα αποτελέσματα στη βιβλιογραφία παρά τη χρήση διαφορετικών πηγών, πλάνων θεραπείας και υπολογιστικών μοντέλων γεωμετρίας [11], [21], [145]. Το αυτό ισχύει και για τα αποτελέσματα της σύγκρισης ACE και MC [11], [141], [146]. Τα αποτελέσματα του ACE έχουν βρεθεί να υπερέχουν αυτών των συμβατικών αλγορίθμων βάσει του TG-43 ανεξάρτητα από τα δεδομένα διασποράς δόσης από σκεδαζόμενη ακτινοβολία που χρησιμοποιούνται στον ACE, και τη συμφωνία με αποτελέσματα MC να βελτιώνεται όταν τα παραπάνω δεδομένα προσαρμόζονται στις διαστάσεις της γεωμετρίας υπολογισμών [146]. Σε όρους ομοιομορφίας του κλινικού σχεδιασμού της βραχυθεραπείας, οι δείκτες και τα δεδομένα DVH για το PTV και τα OARs βρέθηκαν σε καλή συμφωνία μεταξύ των δύο ΣΣΘ, εκτός από αυτά για τις πλευρές. Το εύρημα αυτό μπορεί όμως να σχετίζεται με το υπολογιστικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε, και ειδικότερα τη σχετική θέση του PTV [149].

Κατά συμπέρασμό, εκτός από ευκολία εφαρμογής, ο ποιοτικός έλεγχος MBDCAs με τις προσαρμοσμένες στο χρήστη διαδικασίες, τα δεδομένα και τα εργαλεία που αναπτύχθηκαν και διατίθενται ελεύθερα, χαρακτηρίζονται από πληρότητα από απόψεως ανάδειξης των συμπερασμάτων της επιστημονικής βιβλιογραφίας για τη σύγκριση MBDCA με δοσιμετρικά δεδομένα αναφοράς.

B.3.5 Συμπεράσματα

Παρουσιάστηκε ο σχεδιασμός μια προσαρμοσμένης στο χρήστη διαδικασίας ελέγχου αποδοχής και ποιοτικού ελέγχου για ΣΣΘ βραχυθεραπείας HDR. Η διαδικασία αυτή βασίζεται σε τρία υπολογιστικά μοντέλα (μια ομοιογενή σφαίρα νερού, μια σφαίρα νερού που ενσωματώνει περιοχές ανομοιογένειας, και μια ασθενή βραχυθεραπείας μαστού), αντίστοιχα πλάνα θεραπείας για αμφότερα τα ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCΑ, και μοναδική για κάθε μοντέλο δοσιμετρική κατανομή αναφοράς που λήφθηκε από προσομοίωση MC. Παρουσιάστηκε επίσης η σύγκριση των δεδομένων αναφοράς με τα αποτελέσματα των MBDCΑ των δύο ΣΣΘ, όπως εκπονήθηκε με χρήση του λογισμικού BrachyGuide, και συζητήθηκαν τα σχετικά ευρήματα. Τα αποτελέσματα βρέθηκαν σε συμφωνία με αντίστοιχα στην βιβλιογραφία. Τα δεδομένα και τα εργαλεία που παρουσιάστηκαν μπορούν να χρησιμοποιηθούν: σαν μέτρο σύγκρισης από προηγμένους χρήστες που αναπτύσσουν τις δικές τους δοκιμασίες, σαν πλήρης δοκιμασία επιδόσεων αλγορίθμων εξατομικευμένης δοσιμετρίας από τους νέους χρήστες ΣΣΘ που ενσωματώνουν σχετικούς αλγορίθμους, σαν εργαλείο ποιοτικού ελέγχου μελλοντικών ενημερώσεων των διαθέσιμων ΣΣΘ, ή σαν προαπαιτούμενο για την συμμετοχή σε πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές στη βραχυθεραπεία.

**B.4 Ανάπτυξη πειραματικής
δοκιμασίας ελέγχου για τα
συστήματα σχεδιασμού
θεραπείας εφαρμογών HDR
βραχυθεραπείας με χρήση 3D
ραδιοχρωμικών δοσιμέτρων
και οπτικής τομογραφίας**

B.4.1 Στόχος

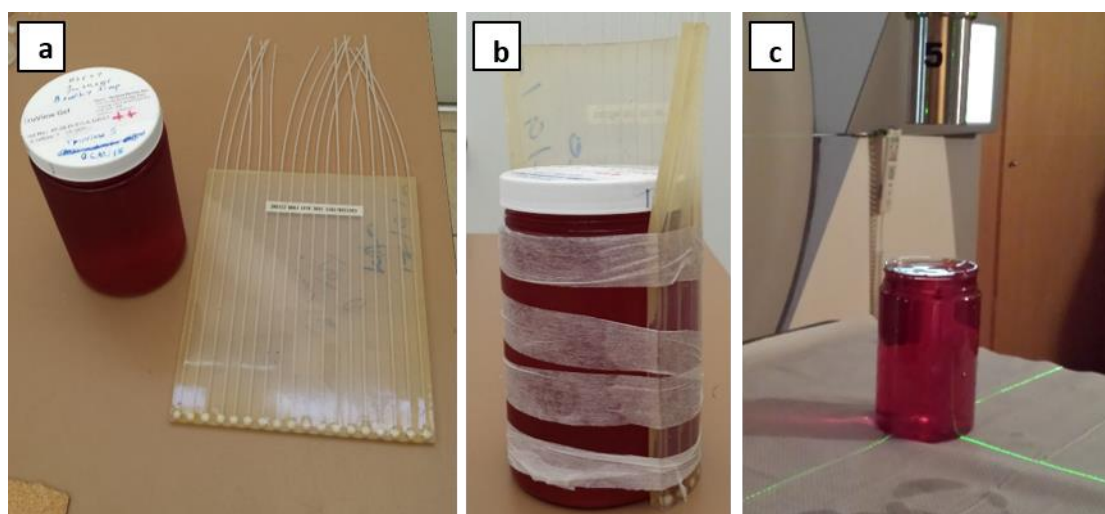
Στην ενότητα αυτή παρουσιάζονται ο σχεδιασμός και η υλοποίηση μιας διαδικασίας αποδοχής και ποιοτικού ελέγχου ΣΣΘ σε εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας με ^{192}Ir βασισμένη σε πειραματική δοσιμετρία με χρήση του δοσιμετρικού υλικού TruView™ και Οπτικής Τομογραφίας. Έμφαση δόθηκε στα ΣΣΘ που ενσωματώνουν αλγορίθμους εξατομικευμένης δοσιμετρίας (MBDCAs). Επιπλέον, λόγω έλλειψης σχετικών δεδομένων στη βιβλιογραφία σχετικά με το καινοφανές δοσιμετρικό υλικό TruView™, πραγματοποιήθηκε ο χαρακτηρισμός του και εκτιμήθηκε η καταλληλότητά του για χρήση σε πειραματικούς ελέγχους αποδοχής που αφορούν στην HDR βραχυθεραπεία.

B.4.2 Υλικά και Μέθοδοι

B.4.2.1 Ομοίωμα – Δοσίμετρο

Ένα πρότυπος φορέας τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου (PETE) πλήρους ραδιοχρωμικής γέλης TruView™ αποτέλεσε αφ' ενός ομοίωμα ισοδύναμο του νερού και αφ' ετέρου δοσίμετρο κατάλληλο για διεξαγωγή 3D μετρήσεων της δόσης. Ο συνοδευόμενος από καπάκι κυλινδρικός φορέας (κατά προσέγγιση διαστάσεις: 9.6 cm διάμετρος και 16 cm ύψος) είναι πλήρως συμβατός με τον Vista™ (Modus Medical Devices Inc, London, ON, Canada) CCD (Charge-Coupled Display) οπτικό σαρωτή κωνικής δέσμης (cone beam Optical Computed Tomography – OCT) [150]. Ένα flap βραχυθεραπείας (όμοιο με αυτό που χρησιμοποιείται στη θεραπεία σαρκώματος του δέρματος) προσδέθηκε στον φορέα τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου που περιείχε το TruView™ για να διευκολύνει τη χορήγηση της δόσης. Συγκεκριμένα, το flap (AYT ~290) φέρει 18 παράλληλους πλαστικούς καθετήρες που έχουν ενσωματωθεί σε ένα ορθογώνιο bolus μεγέθους $18 \times 22.5 \text{ cm}^2$ και πάχους 0.8 cm (**Εικόνα B.4.1**). Το flap, αν και είναι σχετικά μη συμπίεστο, είναι εύκαμπτο και εύκολα τυλίγεται γύρω από τον φορέα (**Εικόνα B.4.1**). Το flap τοποθετήθηκε με τρόπο τέτοιο ώστε η απόληξη των καθετήρων να είναι πιο κοντά στη βάση του φορέα με τις αντίστοιχες πλευρές να

εφάπτονται στο τραπέζι, εξασφαλίζοντας επαναληψιμότητα της θέσης σε σχέση με τον κεντρικό άξονα του φορέα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η περιοχή του flap σημειώθηκε κατάλληλα πάνω στο φορέα με μαρκαδόρο του δοσιμέτρου ώστε να είναι δυνατή η χωρική συνταύτιση των συντεταγμένων του Οπτικού Τομογράφου με αυτών του Υπολογιστικού Τομογράφου.

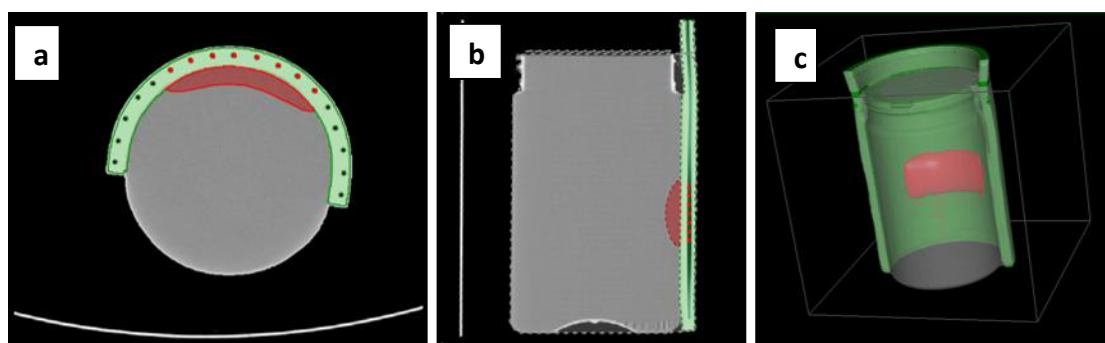


Εικόνα B.4.1. (a,b) Ο φορέας PETE ενός λίτρου που περιέχει τη ραδιοχρωμική γέλη TruView™ και το flap βραχυθεραπείας που χρησιμοποιήθηκε για τη χορήγηση της δόσης. Ένα δεύτερο flap από την ίδια παρτίδα ακτινοβολήθηκε σε ένα μονό πεδίο ηλεκτρονίων για την εξασφάλιση της καμπύλης δόσης-απόκρισης (c).

B.4.2.2 Πλάνο Θεραπείας

Αρχικά πραγματοποιήθηκε σάρωση του ομοιώματος σε Υπολογιστικό Τομογράφο με μέγεθος εικονοστοιχείου $0.3633 \times 0.3633 \times 1 \text{ mm}^3$ ($512 \times 512 \times 177$ DICOM εικόνες ΥΤ). Οι εικόνες ΥΤ εισήχθησαν στη συνέχεια στο OncentraBrachy v.4.5 ΣΣΘ. Χρησιμοποιώντας τα ενσωματωμένα εργαλεία του ΣΣΘ, δημιουργήθηκε ένα σετ δομών το οποίο περιλαμβάνει το εξωτερικό περίγραμμα, το flap και ένα PTV που παρομοιάζει σάρκωμα δέρματος μεγέθους $7 \times 4 \text{ cm}^2$ και πάχους 0.7 cm (**Εικόνα B.4.2**). Στη συνέχεια, προετοιμάστηκε ένα πλάνο θεραπείας χρησιμοποιώντας τη microSelectron v.2 πηγή ^{192}Ir για εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας.

Πραγματοποιήθηκε ανακατασκευή των καθετήρων και δημιουργήθηκαν σημεία αναφοράς εντός του PTV σε απόσταση 1 cm από τους κεντρικούς 6 καθετήρες, τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για την κανονικοποίηση της δόσης. Εν συνεχεία, εφαρμόστηκε γεωμετρική βελτιστοποίηση με στόχο το 100% της συνταγογραφηθείσας δόσης να καλύπτει τουλάχιστον το 90% του όγκου-στόχου, βελτιστοποιώντας παράλληλα τη χορήγηση της δόσης στο δοσίμετρο σύμφωνα με την εμβέλεια της δοσιμετρικής βαθμονόμησής του. Συνταγογραφηθείσα δόση ίση με 8 Gy στην 100% ισοδοσική γραμμή, χορηγούμενη σε ένα κλάσμα, βρέθηκε να ικανοποιεί τους βασικούς στόχους του πλάνου θεραπείας. Αυτό κατέληξε σε ένα πλάνο που περιλαμβάνει 56 θέσεις παραμονής της πηγής στους 8 κεντρικούς καθετήρες και ένα συνολικό TRAK ίσο με $3282 \text{ cGy} \times \text{cm}^2$ (**Εικόνα B.4.1**).



Εικόνα B.4.2. Επιλεγμένη (α) εγκάρσια και (β) οβελιαία τομή και (γ) 3D αναπαράσταση των εικόνων YT με υπερτιθέμενα τα περιγράμματα του flap (πράσινο), του PTV (κόκκινο) και του φορέα PETE (γκρι) όπως φαίνονται στο OncentraBrachy ΣΣΘ.

B.4.2.3 Χαρακτηρισμός δόσης-απόκρισης

Λόγω έλλειψης σχετικών δεδομένων στη βιβλιογραφία, προηγήθηκε ο χαρακτηρισμός του καινοτόμου δοσιμετρικού υλικού TruView™ και εκτιμήθηκε η καταλληλότητά του για χρήση σε πειραματικούς ελέγχους αποδοχής που αφορούν στην HDR βραχυθεραπεία. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η γραμμικότητα της δόσης-απόκρισης, να καθορισθεί η ευαισθησία του δοσιμέτρου και να υπολογιστεί η

καμπύλη βαθμονόμησης, ένας πανομοιότυπος φορέας PETE ενός λίτρου που φέρει FX γέλη TruView™ από την ίδια παρτίδα ακτινοβολήθηκε σε πεδίο ηλεκτρονίων ενέργειας 18 MeV και διαμέτρου 5 cm (δόση έως και 12 Gy), έχοντας αφαιρέσει το καπάκι (**Εικόνα B.4.1.a**). Κατόπιν, πραγματοποιήθηκε σάρωσή του σε Οπτικό Τομογράφο και η μεταβολή της οπτικής πυκνότητας συσχετίστηκε με τιμές δόσης στο νερό, μέσω των τιμών αναφοράς δόσης-βάθους που αντιστοιχούν σε μετρήσεις θαλάμου ιονισμού [38], [151], [152]. Η μέση μεταβολή της οπτικής πυκνότητας υπολογίστηκε σε κάθε τομή σε μία περιοχή ενδιαφέροντος 2.5 x 2.5 mm² γύρω από τον κεντρικό άξονα της δέσμης, χρησιμοποιώντας ειδικά σχεδιασμένες ρουτίνες σε περιβάλλον MATLAB. Τα αντίστοιχα αποτελέσματα προσαρμόστηκαν στη μετρούμενη καμπύλη δόσης-βάθους του θαλάμου ιονισμού ώστε να αποδοθεί η βαθμονόμηση της δόσης-απόκρισης και η ευαισθησία.

Η δοσιμετρική ισοδυναμία του TruView™ δοσιμέτρου με το νερό εκτιμήθηκε χρησιμοποιώντας τον κώδικα MCNP v6.1 [153] της Monte Carlo προσομοίωσης. Συγκεκριμένα, μία σημειακή πηγή ¹⁹²Ir τοποθετήθηκε στο κέντρο σφαίρας γέλης TruView™ ακτίνας 15 cm. Η ατομική σύσταση και η πυκνότητα που χρησιμοποιήθηκαν για τους Monte Carlo υπολογισμούς εξασφαλίστηκαν από τον κατασκευαστή. Η απορροφούμενη δόση προσεγγίστηκε με το Collision Kerma και το Kerma στο νερό εντός του υλικού TruView™ καταγράφηκε χρησιμοποιώντας το F4 tally. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα αποτελέσματα του Collision Kerma στο νερό εντός νερού.

Εκτός από το χαρακτηρισμό της απόκρισης του δοσιμέτρου, το ολοκληρωμένο δοσιμετρικό πρωτόκολλο (πειραματική διάταξη, ακτινοβολήση, απόκριση του δοσιμέτρου, χωρική συνταύτιση, βαθμονόμηση, ανάλυση των δεδομένων και ρουτίνες σύγκρισης των αποτελεσμάτων) εκτιμήθηκε συγκρίνοντας τις 3D κατανομές των μετρήσεων με αντίστοιχες που υπολογίστηκαν με Monte Carlo προσομοίωση για τη συγκεκριμένη γεωμετρία και το πλάνο ακτινοβολήσης. Η σύγκριση των μετρούμενων και Monte Carlo δοσιμετρικών κατανομών επέτρεψε το διαχωρισμό μεταξύ των διαφορών που οφείλονται σε πειραματικές αβεβαιότητες και σε εκείνες που πηγάζουν από δοσιμετρικές ανακρίβειες του ΣΣΘ. Η λεπτομέρειες που αφορούν στους Monte Carlo υπολογισμούς παρατίθενται στην **Ενότητα B.4.2.5**.

B.4.2.4 Πρωτόκολλο δοσιμετρίας

Για την ποσοτικοποίηση της χωρικής κατανομής της μεταβολής οπτικής πυκνότητας λόγω ακτινοβολίας, αναπτύχθηκε ένα δοσιμετρικό πρωτόκολλο που περιλαμβάνει σάρωση στον οπτικό σαρωτή πριν και μετά την ακτινοβολή (στα 589 nm) με 512 προβολές (0.7032° βήμα στροφής) και μία εικόνα σκοτεινού πεδίου. Ένας ελάχιστος χρόνος προθέρμανσης τριών ωρών επέτρεψε τη σταθεροποίηση της πηγής φωτός πριν από τις σαρώσεις, βάσει του πρωτοκόλλου των Olding *et al.* [39]. Κατά τη λήψη των εικόνων, κάθε γέλη βυθίστηκε σε μία δεξαμενή που περιέχει διάλυμα παρόμοιου δείκτη διάθλασης με αυτόν του TruView™. Συγκεκριμένα, το διάλυμα αυτό περιέχει 11% κατά βάρος προπυλενική γλυκόλη [150]. Η μεταφορά των δοσιμέτρων TruView™ πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας ένα μεγάλο δοχείο νερού ώστε να εξασφαλιστεί σταθερότητα στη θερμοκρασία. Προηγουμένως, το διάλυμα παρόμοιου δείκτη διάθλασης και το δοχείο νερού που χρησιμοποιήθηκε για τη μεταφορά αφέθηκαν σε κατάλληλο χώρο ώστε να σταθεροποιηθεί η θερμοκρασία τους στους 20.2 °C. Το βήμα αυτό εξασφάλισε μέγιστο έλεγχο της θερμοκρασίας μεταξύ των σαρώσεων στον οπτικό τομογράφο και των ακτινοβολήσεων.

Οι συνθήκες και παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για όλες τις σαρώσεις, το χειρισμό, την αποθήκευση και τη μεταφορά ήταν ίδιες και για τα δύο TruView™ δοσίμετρα, προκειμένου να εξασφαλιστεί μέγιστη συνέπεια μεταξύ τους [136]. Συγκεκριμένα, τα δύο δοσίμετρα μεταφέρθηκαν μαζί χρησιμοποιώντας το ίδιο δοχείο νερού, ενώ οι ακτινοβολήσεις πραγματοποιήθηκαν ταυτόχρονα και στην ίδια θερμοκρασία. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι έμφαση δόθηκε στην πραγματοποίηση των σαρώσεων και των δύο δοσιμέτρων σε κοντινές χρονικές στιγμές [39] και με την ίδια έκθεση φωτός. Τα φαινόμενα αυτό-οξειδωσης [38] δεν αντιμετωπίστηκαν ιδιαίτερα, αλλά λήφθηκαν υπόψη από την καμπύλη βαθμονόμησης δόσης-απόκρισης.

Η λήψη των εικόνων και η ανακατασκευή των οπτικών πυκνοτήτων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό πρόγραμμα Vista Scan, έχοντας ολοκληρώσει προηγουμένως όλες τις διαδικασίες βαθμονόμησης σχετικά με τη γεωμετρία και τον άξονα περιστροφής, σύμφωνα με τις συστάσεις του κατασκευαστή. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όλες οι παράμετροι που σχετίζονται με τη λήψη εικόνων, όπως η

ταχύτητα του κλείστρου, ο ρυθμός λήψης και η ενίσχυση ήταν ταυτόσημες σε όλες τις σαρώσεις. Το μέγεθος του voxel ανακατασκευής των μεταβολών της οπτικής πυκνότητας ήταν $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ mm}^3$ και εξασφαλίστηκε χρησιμοποιώντας τη μέθοδο οπισθοπροβολής με χρήση του φίλτρου Hamming, όπως εκτελείται στο εργαλείο λογισμικού Vista 3D Recon. Στη συνέχεια, τα 3D δεδομένα εισήχθησαν στο MATLAB για περαιτέρω ανάλυση.

B.4.2.5 Δοσιμετρικοί υπολογισμοί

Οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί στο OncentraBrachy ΣΣΘ πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τον TG-43 και τον ACE αλγόριθμο σε Επίπεδο Υψηλής Ακρίβειας. Για τον ACE υπολογισμό, ο καθορισμός της πυκνότητας πραγματοποιήθηκε με την επιλογή που διαθέτει το ΣΣΘ σύμφωνα με την οποία οι ΑΥΤ κάθε δομής μετατρέπονται σε πυκνότητα μέσω της καμπύλης βαθμονόμησης του συστήματος, ενώ οι ατομικές συστάσεις του νερού και του μέσου δέρματος επιλέχθηκαν για το PTV και το flap, αντίστοιχα. Η χωρική διακριτική ικανότητα των RT dose δεδομένων και για τους δύο αλγόριθμους υπολογισμού της δόσης ήταν $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$.

Η Monte Carlo προσομοίωση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας τον MCNP v.6.1. κώδικα και το BrachyGuide (βλ. **Κεφάλαιο B.2**) για την προετοιμασία του αρχείου εισροής δεδομένων που αντιστοιχεί στα πλάνα θεραπείας του OncentraBrachy ΣΣΘ. Συγκεκριμένα, η δημιουργία της γεωμετρίας πλέγματος για την Monte Carlo προσομοίωση πραγματοποιήθηκε μέσω υπο-δειγματοληψίας της εγκάρσιας χωρικής διακριτικής ικανότητας των εισαγόμενων εικόνων ΥΤ κατά έναν παράγοντα 2, καταλήγοντας σε χωρική διακριτική ικανότητα πλέγματος ίση με $0.7266 \times 0.7266 \times 1 \text{ mm}^3$. Επιπλέον, ο καθορισμός της πυκνότητας κάθε στοιχείου της γεωμετρίας πλέγματος υπολογίστηκε βάσει της επιλογής που διαθέτει το BrachyGuide να μετατρέπει τους ΑΥΤ των εισαγόμενων εικόνων ΥΤ σε πυκνότητα ακρίβειας δύο δεκαδικών ψηφίων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η μετατροπή των ΑΥΤ σε πυκνότητα πραγματοποιήθηκε εισάγοντας στο BrachyGuide την καμπύλη βαθμονόμησης του Oncentra Brachy ΣΣΘ, ώστε οι ACE και Monte Carlo δοσιμετρικοί

υπολογισμοί να πραγματοποιηθούν με ταυτόσημη πυκνότητα σε κάθε voxel της γεωμετρίας. Η απορροφούμενη δόση προσεγγίστηκε από το Collision Kerma και το Kerma στο υλικό εντός υλικού (Km, m) καταγράφηκε σε κάθε στοιχείο πλέγματος της γεωμετρίας με χρήση του F6 tally. Όπως αναλύθηκε στην **Ενότητα B.2.2.1**, τα αποτελέσματα του F6 tally μετατράπηκαν σε Gy, για άμεσες συγκρίσεις με τα αποτελέσματα του ΣΣΘ, λαμβάνοντας υπόψη το TRAK κάθε πλάνου θεραπείας καθώς επίσης και τον πίνακα πυκνοτήτων της γεωμετρίας που υπολογίζεται και αποθηκεύεται κατά τη δημιουργία του αντίστοιχου MCNP αρχείου εισροής δεδομένων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ένα κοινό MCNP αρχείο εισροής δεδομένων δημιουργήθηκε και για τους δύο δοσιμετρικούς αλγόριθμους που χρησιμοποιήθηκαν στο ΣΣΘ, εφόσον πραγματοποιήθηκαν με το ίδιο TRAK. Η προσομοίωση πραγματοποιήθηκε για τον αριθμό φωτονίων που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη δημιουργία του αρχείου φάσης-χώρου της πηγής (8×10^7), καταλήγοντας σε στατιστική αβεβαιότητα μικρότερη από 3.3% για τα σημεία της γεωμετρίας που βρίσκονται εντός της 10% ισοδοσικής γραμμής.

B.4.2.6 Ανάλυση των δεδομένων

Οι μετρούμενες και υπολογισμένες 3D κατανομές δόσης, καθώς επίσης οι εικόνες ΥΤ και τα DICOM αρχεία που αφορούν στο σετ δομών (RT structure set) του ΣΣΘ εισήχθησαν στο πρόγραμμα MATLAB για περαιτέρω ανάλυση και σύγκριση. Στις εικόνες που περιλαμβάνουν τις μετρούμενες οπτικές πυκνότητες, τα σημάδια από μαρκαδόρο αναγνωρίστηκαν σαν περιοχές πολύ υψηλής οπτικής πυκνότητας, οι οποίες κείνται στις κορυφές του φορέα. Για τις πέντε αυτές περιοχές υπολογίστηκαν τα κέντρα μάζας, καταλήγοντας σε πέντε θέσεις σήμανσης (fiducial positions) στο σύστημα συντεταγμένων του οπτικού τομογράφου. Γνωρίζοντας τη θέση του κάθε μαρκαδόρου ως προς τα χαρακτηριστικά γεωμετρικά σημεία του δοχείου (πώμα και πυθμένας), πραγματοποιήθηκε στη συνέχεια αναγνώριση των θέσεων του μαρκαδόρου στις εικόνες ΥΤ. Η χωρική συνταύτιση μεταξύ του συστήματος συντεταγμένων της Υπολογιστικής και της Οπτικής Τομογραφίας πραγματοποιήθηκε

με έναν συμπαγή μετασχηματισμό μεταξύ των αντίστοιχων ζευγαριών θέσεων. Ο έλεγχος της ακρίβειας της χωρικής συνταύτισης πραγματοποιήθηκε οπτικά και επιβεβαιώθηκε συγκρίνοντας τις κορυφές του φορέα, οι οποίες είναι ορατές στην Οπτική Τομογραφία λόγω του τεχνουργήματος κορυφής (edge artifact).

Η κατανομή των μετρούμενων οπτικών πυκνοτήτων στο TruView™ δοσίμετρο μετατράπηκε σε απόλυτη δόση στο νερό, εφαρμόζοντας την καμπύλη βαθμονόμησης δόσης-απόκρισης. Προκειμένου να μειωθεί ο θόρυβος των αποτελεσμάτων, εφαρμόστηκε στη συνέχεια ένα 3D Gaussian φίλτρο στην κατανομή δόσης που υπολογίστηκε. Οι μετρούμενες και υπολογισμένες κατανομές της δόσης συγκρίθηκαν σε όρους 3D δείκτη γάμα με κριτήρια αποδοχής που καθορίστηκαν από την ανάλυση των αβεβαιοτήτων. Σε κάθε περίπτωση, η μετρούμενη κατανομή της δόσης θεωρήθηκε κατανομή δόσης αναφοράς. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η γάμα ανάλυση πραγματοποιήθηκε κατόπιν γραμμικής παρεμβολής όλων των αποτελεσμάτων σε χωρική διακριτική ικανότητα $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ mm}^3$.

B.4.3 Αποτελέσματα

B.4.3.1 Ανάλυση αβεβαιοτήτων

Ο **Πίνακας B.4.1** παρουσιάζει μία εκτίμηση των πειραματικών αβεβαιοτήτων που σχετίζονται με την ενότητα αυτή. Οι Olding *et al.* [150] καθόρισαν μία εξάρτηση από τη θερμοκρασία της τάξης του $2.5\%/^{\circ}\text{C}$ για ένα FXG δοσίμετρο. Λόγω έλλειψης σχετικών δεδομένων στη βιβλιογραφία για τη συγκεκριμένη διαμόρφωση του TruView™ δοσιμέτρου, οι αβεβαιότητες που καταγράφηκαν υιοθετήθηκαν ως οι καλύτερες δυνατές εκτιμήσεις. Ο οπτικός τομογράφος και το σύστημα μεταφόρτωσης της πηγής ^{192}Ir δε βρίσκονται στον ίδιο χώρο. Κατά συνέπεια, μία συντηρητική εκτίμηση των αβεβαιοτήτων που σχετίζονται με τη μεταβολή της θερμοκρασίας ανέρχεται στους 1.5% . Η αβεβαιότητα ανακατασκευής των καθετήρων στο ΣΣΘ θεωρήθηκε ίση με το μισό του πάχους τομής των εικόνων ΥΤ. Η αβεβαιότητα που σχετίζεται με τη χωρική συνταύτιση πηγάζει από την αβεβαιότητα καθορισμού της θέσης και του κέντρου μάζας όλων των θεωρούμενων σημάνσεων.

Επαναληψιμότητα της καθαρής οπτικής πυκνότητας (net optical density) ορίστηκε η μία τυπική απόκλιση των μετρούμενων μεταβολών της οπτικής πυκνότητας εντός της περιοχής ομοιογενούς δόσης γύρω από τον κεντρικό άξονα του πεδίου ηλεκτρονίων.

Πίνακας Β.4.1. Ανάλυση αβεβαιοτήτων.

Πηγή αβεβαιότητας	Τύπος	Χωρική	Δοσιμετρική	Αναφορά
		Αβεβαιότητα (mm)	Αβεβαιότητα (%)	
Χωρική συνταύτιση	B	1.5		
Ανακατασκευή καθετήρων	B	0.5		
Γραμμική προσαρμογή της καμπύλης βαθμονόμησης	B		0.9	
Βαθμονόμηση γραμμικού επιταχυντή	B		2.1	[154]
Ισχύς Air Kerma της πηγής	B		1.5	[130]
Μεταβολές θερμοκρασίας ($\pm 1.5^{\circ}\text{C}$)	B		3.75	[39]
Επαναληψιμότητα μεταβολής της οπτικής πυκνότητας	A		1.5	
Total standard ($k=1$)		1.8	4.9	
Total expanded ($k=2$)		-	9.8	

B.4.3.2 Δοσιμετρικός χαρακτηρισμός

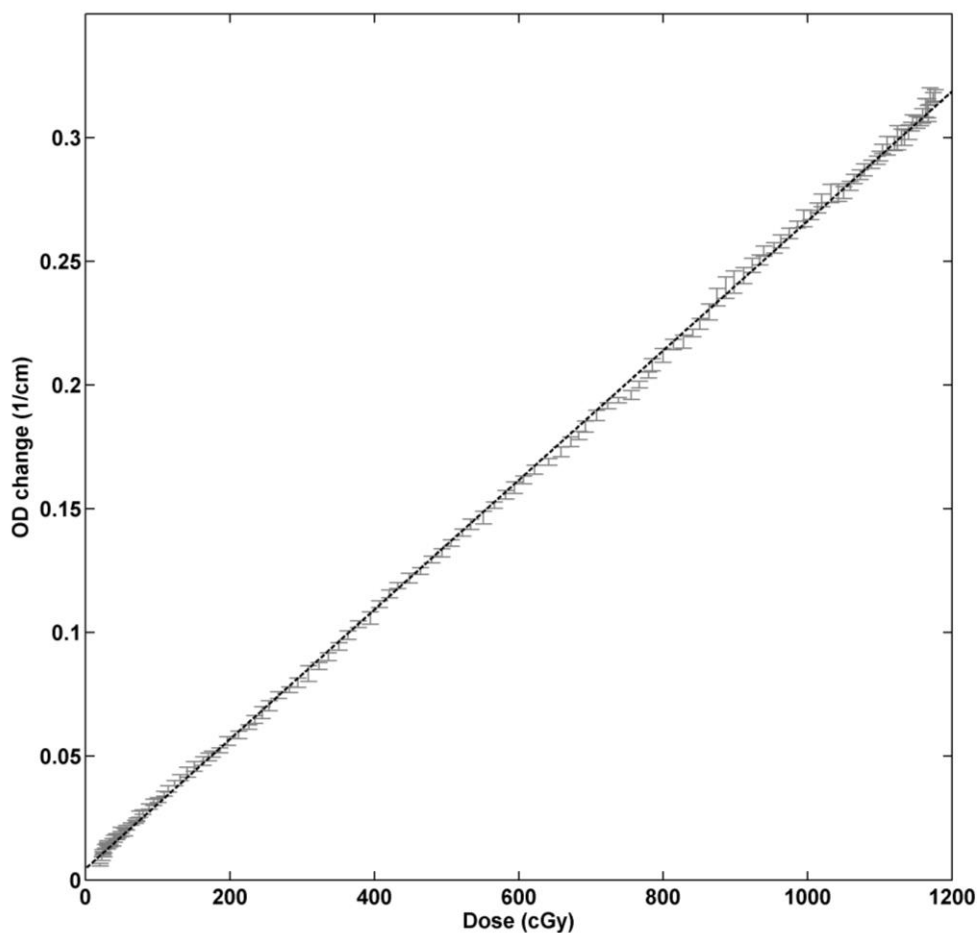
Στην **Εικόνα B.4.3** παρουσιάζεται η καμπύλη βαθμονόμησης της δόσης-απόκρισης που εξασφαλίστηκε από την ακτινοβόληση του δεύτερου φορέα PETE στο πεδίο ηλεκτρονίων. Όπως παρατηρείται, η γραμμική προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα απέδωσε άριστη γραμμικότητα δόσης-απόκρισης ($R^2=0.9996$) στην περιοχή δόσεων που εξετάστηκε, καταλήγοντας σε γραμμική καμπύλη βαθμονόμησης με κλίση $S = (37.90 \pm 0.05) \text{ (Gy}\cdot\text{cm)}$ και σημείο τομής $I = (0.125 \pm 0.009) \text{ Gy}$.

Οι Monte Carlo υπολογισμοί που πραγματοποιήθηκαν για τον έλεγχο της δοσιμετρικής ισοδυναμίας του TruView™ δοσιμέτρου με το νερό κατέληξαν σε μέγιστη απόκλιση μικρότερη από 0.01% (εντός της αβεβαιότητας Τύπου A), υποδηλώνοντας ότι η συγκεκριμένη διαμόρφωση του TruView™ μπορεί να θεωρηθεί δοσιμετρικά ισοδύναμη του νερού.

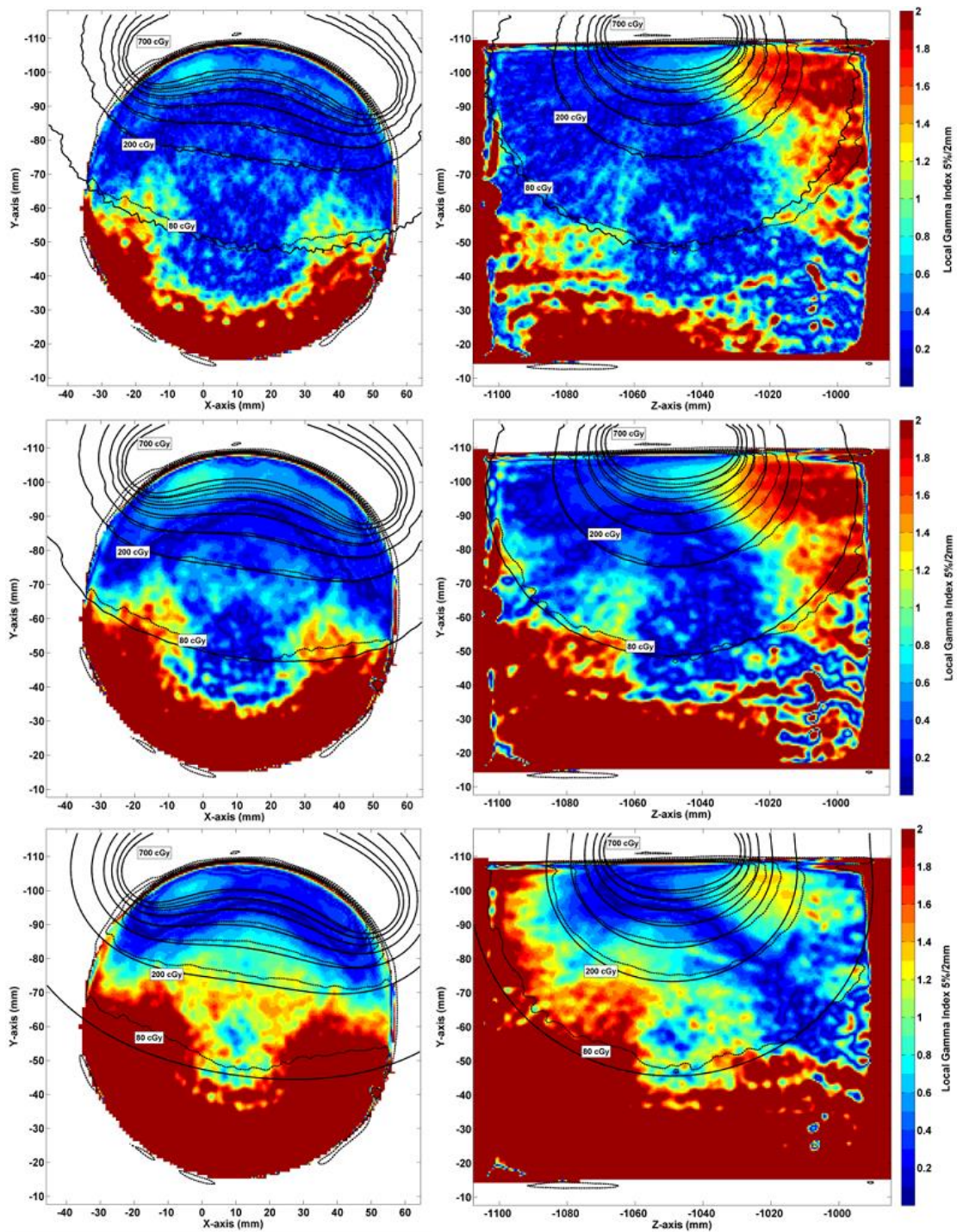
B.4.3.3 Επιβεβαίωση του δοσιμετρικού πρωτοκόλλου

Προκειμένου να επιβεβαιωθεί συνολικά το δοσιμετρικό πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε, τα πειραματικά αποτελέσματα που σχετίζονται με το TruView™ δοσίμετρο συγκρίθηκαν με τους αντίστοιχους Monte Carlo υπολογισμούς. Στις **Εικόνες B.4.4.a** και **B.4.4.b** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της σύγκρισης σε όρους ισοδοσικών γραμμών που υπερτίθενται στην χωρική κατανομή του 3D τοπικού δείκτη γάμα σε μία ενδεικτική εγκάρσια και οβελιαία τομή, αντίστοιχα. Όπως παρατηρείται, η συντριπτική πλειοψηφία των σημείων που βρίσκονται εκτός της ισοδοσικής των 80cGy (10% της συνταγογραφηθείσας δόσης) δεν πληροί τα κριτήρια αποδοχής που τέθηκαν στη γάμα ανάλυση (5%, 2mm). Επιπλέον, σε έναν σχετικά μεγάλο όγκο γέλης που κείται στις περιοχές υψηλής δόσης προς το καπάκι του φορέα (προς τον θετικό z-άξονα) παρατηρείται μία υπερεκτίμηση της δόσης από το δοσίμετρο σε σχέση με τα αποτελέσματα της Monte Carlo προσομοίωσης (**Εικόνα B.4.4.b**). Όπως φαίνεται, η υπερεκτίμηση αυτή κατέληξε σε σημεία που αποτυγχάνουν στο τεστ σύγκρισης του δείκτη γάμα. Αποκλείοντας την περιοχή αυτή, τα κριτήρια της γάμα ανάλυσης εντός

της 10% ισοδοσικής γραμμής πληρούνται από ποσοστό 97% των σημείων. Για το λόγο αυτό, η περιοχή αυτή επιλέχτηκε για την ανάπτυξη της πειραματικής δοκιμασίας ελέγχου.



Εικόνα Β.4.3. Αποτελέσματα δόσης-απόκρισης κατόπιν ακτινοβόλησης του δεύτερου δοσιμέτρου στο πεδίο ηλεκτρονίων και η αντίστοιχη γραμμική προσαρμογή (διακεκομμένη γραμμή) σε αυτά. Τα error bars αντιστοιχούν σε μία τυπική απόκλιση της μεταβολής της μετρούμενης οπτικής πυκνότητας ανά μονάδα μήκους διαδρομής φωτός στην περιοχή ενδιαφέροντος.

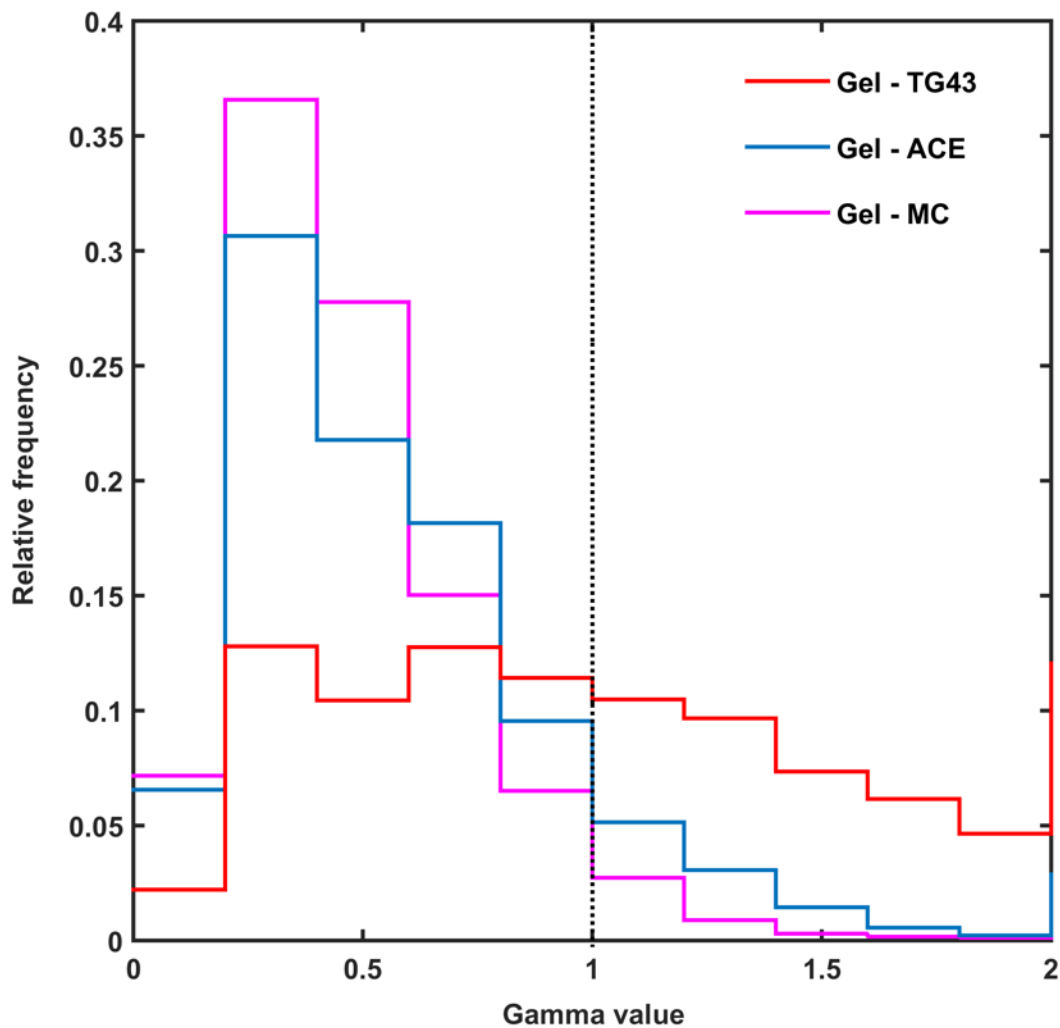


Εικόνα Β.4.4. Ισοδοσικές γραμμές (μετρούμενες: διακεκομμένες, υπολογισμένες: συνεχείς) που υπερτίθενται στη χωρική κατανομή του 3D τοπικού δείκτη γάμα της σύγκρισης TrueView-MC (πάνω), TrueView-ACE (κέντρο) και TrueView-TG-43 (κάτω) σε μία επιλεγμένη εγκάρσια (αριστερά) και οβελιαία (δεξιά) τομή του δοσίμετρου.

B.4.3.4 Πειραματική δοκιμασία ελέγχου

Οι *Εικόνες B.4.4.c* και *B.4.4.d* παρουσιάζουν την ίδια εγκάρσια και οβελιαία τομή της σύγκρισης του δείκτη γάμα, χρησιμοποιώντας τον ACE δοσιμετρικό υπολογισμό ως εκτιμώμενη κατανομή της δόσης. Σε συμφωνία με τα ευρήματα της σύγκρισης των πειραματικών και Monte Carlo υπολογισμών, μία μεγάλη περιοχή του δοσίμετρου κοντά στο καπάκι του φορέα δεν πληροί τα κριτήρια αποδοχής της γάμα ανάλυσης, λόγω της προαναφερθείσας υπερεκτίμησης της δόσης από το δοσίμετρο. Ο ACE υπολογισμός επιδεικνύει μία καλή συμφωνία με τα πειραματικά αποτελέσματα εντός της 10% ισοδοσικής γραμμής, με ποσοστό 92% των σημείων να επιτυγχάνουν στο τεστ σύγκρισης του 3D δείκτη γάμα (*Εικόνα B.4.5*).

Τα αντίστοιχα αποτελέσματα της σύγκρισης των TG-43 και πειραματικών υπολογισμών σε όρους δείκτη γάμα επιδεικνύονται στις *Εικόνες B.4.4.e* και *B.4.4.f*. Όπως φαίνεται, η συμφωνία χειροτερεύει σημαντικά συγκριτικά με τους ACE και Monte Carlo υπολογισμούς. Η συντριπτική πλειοψηφία των σημείων που κείνται σε περιοχές δόσης μικρότερης από 200 cGy (25% της συνταγογραφηθείσας δόσης) δεν πληρούν τα κριτήρια της γάμα ανάλυσης. Κατά συνέπεια, το ποσοστό των σημείων που επιτυγχάνουν στο τεστ σύγκρισης του δείκτη γάμα εντός του όγκου που ορίστηκε παραπάνω περιορίστηκε στο 59% (*Εικόνα B.4.5*). Η ασυμφωνία αυτή οφείλεται αφενός στις διαφορετικές δοσιμετρικές ιδιότητες του νερού συγκριτικά με το δέρμα, λόγω της εγγενούς διαφοράς στην πυκνότητά τους κατά 9% και αφετέρου στις διαφορετικές συνθήκες σκέδασης που θεωρούνται στην TG-43 δοσιμετρία, οι οποίες καταλήγουν στην αναμενόμενη γνωστή υπερεκτίμηση της δόσης στα όρια της γεωμετρίας [147].



Εικόνα Β.4.5. Ιστόγραμμα των τιμών του 3D δείκτη γάμα για τον όγκο που κείται εντός της 10% ισοδοσικής γραμμής, αποκλείοντας την περιοχή που το δοσίμετρο υπερεκτιμάει τη δόση κοντά στο καπάκι του φορέα.

B.4.4 Συζήτηση

Τα εργαλεία που αναπτύχθηκαν στη διατριβή αυτή χρησιμοποιήθηκαν για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη διαδικασίας ελέγχου ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCAs για εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας με ^{192}Ir , βασισμένη σε πειραματική δοσιμετρία. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε ο καινοτόμος πρότυπος φορέας τερεφθαλικού πολυαιθυλενίου (PETE) πλήρους ραδιοχρωμικής γέλης TruView™, ο οποίος αποτέλεσε ομοίωμα ισοδύναμο του νερού και δοσίμετρο κατάλληλο για διεξαγωγή

τριδιάστατων μετρήσεων της δόσης. Λόγω έλλειψης σχετικών δεδομένων στη βιβλιογραφία, προηγήθηκε η επιβεβαίωση γραμμικότητας δόσης-απόκρισης, ο καθορισμός ευαισθησίας του δοσιμέτρου και ο υπολογισμός της καμπύλης βαθμονόμησης, ενώ εκτιμήθηκε παράλληλα η καταλληλότητά του για χρήση σε πειραματικούς ελέγχους αποδοχής της HDR βραχυθεραπείας. Το δοσιμετρικό πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε χρησιμοποιήθηκε στη συνέχεια για τον δοσιμετρικό έλεγχο του TG-43 και ACE δοσιμετρικού αλγόριθμου του OncentraBrachy ΣΣΘ σε ένα ρεαλιστικό κλινικό σενάριο θεραπείας σαρκώματος του δέρματος.

Τα αποτελέσματα της διατριβής αυτής επέδειξαν ότι το δοσίμετρο TruView™ είναι ισοδύναμο δοσιμετρικά με το νερό και παρουσιάζει γραμμικότητα της δόσης-απόκρισης σε μία ευρεία περιοχή τιμών δόσης. Τα ευρήματα αυτά, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι το δοσιμετρικό πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε κατέληξε σε συμφωνία, σε όρους 3D τοπικού δείκτη γάμα, με τους αντίστοιχους Monte Carlo υπολογισμούς για το 97% των σημείων που κείνται εντός της περιοχής που θεωρείται κλινικά σημαντική στις εφαρμογές βραχυθεραπείας, καθιστούν το TruView™ κατάλληλο για την ανάπτυξη δοκιμασιών ελέγχου των ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCΑ για εφαρμογές βραχυθεραπείας με ¹⁹²Ir. Ωστόσο, δε θα πρέπει να παραληφθούν κάποια μειονεκτήματα που δυσχεραίνουν τη διεκπεραίωση των δοκιμασιών ελέγχου με χρήση του TruView™: απαιτείται η ύπαρξη οπτικού τομογράφου για τη σάρωση του δοσιμέτρου, ο οποίος δεν είναι διαθέσιμος σε πολλά τμήματα βραχυθεραπείας, δυσκολία επάγεται από την ανάγκη σάρωσης του δοσιμέτρου πριν και μετά την ακτινοβολήση εντός χρονικού διαστήματος 90 min σε συνθήκες αυστηρού ελέγχου της θερμοκρασίας για τη μείωση των δοσιμετρικών αβεβαιοτήτων, τα φαινόμενα αυτό-οξειδωσης επιβάλλουν αυστηρά χρονικά όρια εκτέλεσης της δοκιμασίας ελέγχου, το δοσίμετρο λήγει εντός ενός μήνα από την ημερομηνία παραγωγής του. Επιπλέον, αν και η υπερεκτίμηση της δόσης του δοσιμέτρου που παρατηρήθηκε κοντά στο καπάκι του φορέα οφείλεται πιθανά σε έλλειψη μηχανικής ακεραιότητας, περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται για την αποσαφήνιση της σχετικής δοσιμετρικής ανακρίβειας.

Πειραματικές μελέτες που σχετίζονται με 3D δοσιμετρία σε φυσικά ομοιώματα κατάλληλα για τη διεξαγωγή διαδικασιών ελέγχων ΣΣΘ που

ενσωματώνουν MBDCAs για εφαρμογές βραχυθεραπείας με ^{192}Ir είναι σπάνιες στη βιβλιογραφία. Οι Petrokokkinos *et al.* [27] πραγματοποίησαν 3D δοσιμετρία για ένα πλάνο HDR βραχυθεραπείας με ^{192}Ir χρησιμοποιώντας έναν μερικά θωρακισμένο κυλινδρικό εφαρμογέα σε ένα φυσικό ομοίωμα, η οποία ενίσχυσε τα ευρήματα της σύγκρισης των αντίστοιχων Monte Carlo και MBDCAs υπολογισμών. Η καταλληλότητα της χρησιμοποιούμενης μεθόδου δοσιμετρίας (γέλη πολυμερισμού-MRI) στην κλινική πρακτική ωστόσο, συμβιβάζεται από τον αυξημένο χρόνο που απαιτείται για την κατασκευή της γέλης πολυμερισμού και τη σάρωση του δοσιμέτρου στο MRI. Στην εργασία των Palmer *et al.* [155] εκτιμήθηκε η καταλληλότητα των 3D δοσιμετρικών συστημάτων για τη μέτρηση κατανομών δόσης σε εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας με χρήση του PRESAGE[®]. Αν και η εργασία αυτή επέδειξε ότι η χρήση του PRESAGE[®] και της οπτικής τομογραφίας κατέληξε σε υποσχόμενα αποτελέσματα για τη μέτρηση των πραγματικών 3D κατανομών δόσης, περαιτέρω διερεύνηση απαιτείται σχετικά με την παρουσία αυξημένου θορύβου, ομόκεντρων τεχνουργημάτων δαχτυλιδιού και σημαντικών τεχνουργημάτων στα όρια της γεωμετρίας [155]–[158].

Τα εργαλεία που παρουσιάζονται στη διατριβή αυτή χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη μια διαδικασίας αποδοχής και ποιοτικού ελέγχου των ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCAs βασισμένη σε πειραματική δοσιμετρία. Τα αποτελέσματα της ενότητας αυτής επέδειξαν ότι ο ACE δοσιμετρικός αλγόριθμος εξασφαλίζει βελτιωμένη δοσιμετρική ακρίβεια συγκριτικά με τον καθολικά χρησιμοποιούμενο TG-43, σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία [18], [42] ωστόσο μεγαλύτερη ασυμφωνία παρατηρήθηκε σε σχέση με τα πειραματικά αποτελέσματα συγκριτικά με την Monte Carlo προσομοίωση σε σχετικά μεγάλες αποστάσεις από τις πηγές. Η Monte Carlo προσομοίωση παραμένει ανυπέρβλητη όσον αφορά στη δυνατότητά της για διεξαγωγή ποιοτικών ελέγχων και ελέγχων αποδοχής των MBDCAs. Ωστόσο, η πειραματική επιβεβαίωση αποτελεί ένα σημαντικό τεστ τόσο για τους MBDCAs όσο και για και τη Monte Carlo προσομοίωση που πραγματοποιείται σε υπολογιστικά μοντέλα βάσει της πληροφορίας που φέρουν τα πλάνα θεραπείας που εξέρχονται από τα ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM-RT. Οι πειραματικές μέθοδοι, όπως αυτή που αναπτύχθηκε στην παρούσα διατριβή, θα

επωφεληθούν από περαιτέρω διερεύνηση προς την κατεύθυνση του πλήρους χαρακτηρισμού των δοσιμέτρων σχετικά με την εξάρτηση της απόκρισης από την ενέργεια και τον ρυθμό δόσης για την HDR βραχυθεραπεία με ^{192}Ir , και της μείωσης των πειραματικών αβεβαιοτήτων.

B.4.5 Συμπεράσματα

Τα εργαλεία που παρουσιάζονται στη διατριβή αυτή χρησιμοποιήθηκαν για το σχεδιασμό και την ανάπτυξη μια διαδικασίας αποδοχής και ποιοτικού ελέγχου των ΣΣΘ που ενσωματώνουν MBDCAs για εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας με ^{192}Ir , βασισμένη σε πειραματική δοσιμετρία. Στο πλαίσιο αυτό χρησιμοποιήθηκε η ραδιοχρωμική γέλη TruView™, η οποία αποτέλεσε ομοίωμα ισοδύναμο του νερού και δοσίμετρο κατάλληλο για διεξαγωγή τρισδιάστατων μετρήσεων της δόσης. Λόγω έλλειψης σχετικών δεδομένων στη βιβλιογραφία πραγματοποιήθηκε αρχικά ο χαρακτηρισμός του δοσιμέτρου και εκτιμήθηκε η καταλληλότητά του για χρήση σε πειραματικούς ελέγχους αποδοχής που αφορούν στην HDR βραχυθεραπεία. Προς την κατεύθυνση αυτή πραγματοποιήθηκαν δοσιμετρικοί υπολογισμοί Monte Carlo προσομοίωσης με χρήση του λογισμικού BrachyGuide και επιβεβαιώθηκε το δοσιμετρικό πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε. Τα ευρήματα της διατριβής αυτής επέδειξαν ότι το TruView™, αν και ανώριμο στην παρούσα φάση, θα μπορούσε να θεωρηθεί κατάλληλο για την ανάπτυξη δοκιμασιών ελέγχου ΣΣΘ για εφαρμογές HDR βραχυθεραπείας. Στη συνέχεια, το δοσιμετρικό πρωτόκολλο που αναπτύχθηκε χρησιμοποιήθηκε για τον δοσιμετρικό έλεγχο ΣΣΘ που ενσωματώνει MBDCAs για κλινικό σενάριο HDR βραχυθεραπείας σαρκώματος του δέρματος. Τα αποτελέσματα της ενότητας αυτής επέδειξαν ότι ο ACE δοσιμετρικός αλγόριθμος εξασφαλίζει βελτιωμένη δοσιμετρική ακρίβεια συγκριτικά με τον καθολικά χρησιμοποιούμενο TG-43, σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία.

**B.5 Μελέτη της επίδρασης
εξατομικευμένης δοσιμετρίας
σε εφαρμογές HDR
βραχυθεραπείας με ^{192}Ir**

B.5.1 Στόχος

Στόχος της ενότητας αυτής είναι η σύγκριση των αποτελεσμάτων της συμβατικής TG-43 δοσιμετρίας με αντίστοιχα δεδομένα αναφοράς εξατομικευμένης δοσιμετρίας που υπολογίστηκαν με Monte Carlo προσομοίωση για τα δείγματα των 57, 22, και 3 εφαρμογών βραχυθεραπείας καρκίνου του μαστού, της κεφαλής-τραχήλου, και του χείλους, αντίστοιχα που συγκροτήθηκαν.

B.5.2 Υλικά και Μέθοδοι

B.5.2.1 Δείγμα ασθενών

Στη διατριβή αυτή συμπεριλήφθηκαν πλάνα βραχυθεραπείας τριών ομάδων ασθενών που θεραπεύτηκαν στο Τμήμα Ακτινοθεραπείας του Εθνικού Ινστιτούτου Ακτινοθεραπείας της Βουδαπέστης. Τα δεδομένα αυτά εξήχθησαν από τα εμπορικά συστήματα σχεδιασμού θεραπείας συνεργαζόμενων κλινικών φορέων σε διαμόρφωση ανωνυμοποιημένων αρχείων DICOM-RT στα οποία έχει εξαιρεθεί το περιεχόμενο ορισμών αντικειμένων πληροφορίας (Information Object Definitions) που περιλαμβάνουν προσωπικά δεδομένα ώστε να αποτελούν «μη ταυτοποιήσιμα προσωπικά δεδομένα» και να μην εγείρονται ζητήματα τήρησης του απορρήτου, της αρχής της ανωνυμίας και της αρχής της συναίνεσης.

Η πρώτη ομάδα αφορά σε πλάνα 57 ασθενών με καρκίνο στο μαστό που έχουν θεραπευτεί με Επιταχυνόμενη Μερική Ακτινοβολήση του Μαστού (Accelerated Partial Breast Irradiation-APBI), η δεύτερη συνίσταται από 22 ασθενείς με όγκους κεφαλής-τραχήλου που εντοπίζονται στο έδαφος του στόματος, στη βάση της γλώσσας και στη γλώσσα, ενώ η τρίτη ομάδα περιλαμβάνει πλάνα 3 ασθενών με όγκο στο χείλος. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε HDR βραχυθεραπεία, χρησιμοποιώντας την πηγή ¹⁹²Ir microSelectron v1 [159] ή v2 [109]. Τα πλάνα βραχυθεραπείας υλοποιήθηκαν στο PLATO v.14.6. ΣΣΘ (Nucletron, Veenendaal, The Netherlands).

Αν και οι λεπτομέρειες που αφορούν στη χορήγηση και βελτιστοποίηση της δόσης στα πλάνα θεραπείας δεν έχουν επίδραση στα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, τα παρακάτω αναφέρονται για χάρη πληρότητας. Σχετικά με τους ασθενείς με

καρκίνο στο μαστό, λεπτομέρειες όσον αφορά στην ομάδα των ασθενών και στην τεχνική εμφύτευσης έχουν καταγραφεί σε προηγούμενες μελέτες [136], [137]. Η δόση που συνταγογραφήθηκε (Planning Aim Dose, D_{PA}) ήταν 4.3 Gy ανά κλάσμα για επτά κλάσματα (συνολική δόση ίση με 30.1 Gy). Η διάμεση τιμή του αριθμού των εύκαμπτων καθετήρων που εμφυτεύθηκαν στο μαστό ήταν 17 (εμβέλεια, 9-30), αντιστοιχώντας σε ένα διάμεσο αριθμό 88 θέσεων παραμονής της πηγής (εμβέλεια, 12-427). Όσον αφορά στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, η διάμεση τιμή του αριθμού των καθετήρων που εμφυτεύθηκαν ήταν 5 (εμβέλεια, 4-11), ενώ η συνταγογραφούμενη δόση ήταν 45 και 15 Gy για την αποκλειστική και boost βραχυθεραπεία, αντίστοιχα, με κλάσματα των 3 Gy. Για τους ασθενείς με καρκίνο στο χείλος, χορηγήθηκε δόση ίση με 27 Gy σε κλάσματα των 3 Gy, χρησιμοποιώντας 2 ή 3 καθετήρες με ένα διάμεσο αριθμό 30 θέσεων παραμονής της πηγής (εμβέλεια, 27-45). Σε όλες τις ομάδες ασθενών η θεραπεία χορηγήθηκε δύο φορές τη μέρα με ένα χρονικό διάστημα 6 h.

Γεωμετρικές και γραφικές βελτιστοποιήσεις πραγματοποιήθηκαν σε κάθε πλάνο με στόχο το 100% της χορηγούμενης δόσης να καλύπτει τουλάχιστον το 90% του όγκου-στόχου, ο δείκτης Dose Non-uniformity Ratio (DNR) να είναι μικρότερος από 0.35 και η μέγιστη δόση στο δέρμα να είναι μικρότερη από 70% της χορηγούμενης δόσης.

B.5.2.2 Δημιουργία σετ δομών ενδιαφέροντος

Οι δομές που περιλαμβάνονταν στα αρχεία RT structure set των αρχικών πλάνων θεραπείας και για τις τρεις ομάδες ασθενών περιορίζονταν στο PTV και σε ένα μικρό αριθμό κρίσιμων οργάνων (OARs). Προκειμένου να αυξηθούν οι δομές ενδιαφέροντος που θα μελετηθούν στην διατριβή αυτή, τα πλάνα θεραπείας των ασθενών εισήχθησαν αρχικά στο Oncentra Brachy v.4.5. ΣΣΘ σε διαμόρφωση DICOM RT και νέες περιοχές ενδιαφέροντος δημιουργήθηκαν με χρήση των ενσωματωμένων εργαλείων του ΣΣΘ.

Για την ομάδα ασθενών με καρκίνο στο μαστό, το περίγραμμα του δέρματος των ασθενών δεν ήταν διαθέσιμο στα αρχικά πλάνα θεραπείας και δύο διαφορετικά πάχη τοιχώματος για το δέρμα κατασκευάστηκαν με μορφολογική επεξεργασία εικόνας, αφαιρώντας 2 και 5 mm από το εξωτερικό περίγραμμα κάθε ασθενούς προτού εισαχθεί στο Oncentra Brachy ΣΣΘ. Τα συγκεκριμένα πάχη θεωρήθηκαν επειδή αφενός το πάχος της επιδερμίδας του μαστού εκτείνεται σε βάθος 2mm από το εξωτερικό περίγραμμα [160]–[162], και αφετέρου, επειδή τα αιμοφόρα αγγεία, η καταστροφή των οποίων σχετίζεται με την τοξικότητα στο δέρμα, βρίσκονται σε βάθος 5 mm από το περίγραμμα του μαστού [140]. Κατόπιν εισαγωγής των πλάνων θεραπείας στο Oncentra Brachy ΣΣΘ, δημιουργήθηκε επιπλέον το περίγραμμα για τα πλευρά που εκτίθενται περισσότερο στην ακτινοβολία, βάσει παρατήρησης των ισοδοσικών γραμμών. Το τελικό σετ δομών για τους ασθενείς με καρκίνο στο μαστό περιλαμβάνει το PTV, τον υγιή σύστοιχο μαστό, δέρμα πάχους 2 και 5 mm, τα πλευρά (σαν μία δομή), το σύστοιχο πνεύμονα και την καρδιά.

Όμοια με τους ασθενείς με καρκίνο στο μαστό, στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου κατασκευάστηκε αρχικά δομή δέρματος με μορφολογική επεξεργασία εικόνας αφαιρώντας 4 mm από το εξωτερικό περίγραμμα προτού εισαχθούν στο Oncentra Brachy ΣΣΘ. Στη συνέχεια, πέραν του PTV και του δέρματος, συμπεριλήφθηκε στο σετ δομών η κάτω γνάθος, η δεξιά και η αριστερή παρωτίδα και ο νωτιαίος μυελός.

Για τους ασθενείς με καρκίνο στο χείλος, κατόπιν εισαγωγής των πλάνων θεραπείας στο Oncentra Brachy ΣΣΘ, κατασκευάστηκε επιπλέον δομή δέρματος πάχους τοιχώματος 4 mm, αφαιρώντας την περιοχή του δέρματος που βρίσκεται εντός του PTV. Το τελικό σετ δομών περιλαμβάνει το PTV, το δέρμα και την κάτω γνάθο.

B.5.2.3 Δοσιμετρικοί υπολογισμοί ΣΣΘ

Και για τις τρεις ομάδες ασθενών, οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν σε όλο τον όγκο των εικόνων ΥΤ του ασθενούς ανά 1 mm ισοτροπικά, χρησιμοποιώντας τον TG-43 αλγόριθμο του ΣΣΘ.

Στη βραχυθεραπεία καρκίνου του χείλους οι συνθήκες σκέδασης που θεωρούνται στον TG-43 φορμαλισμό μεταβάλλονται σημαντικά λόγω της εγγύτητας των θέσεων παραμονής της πηγής στο περίγραμμα του ασθενούς [4]. Αυτό σημαίνει ότι οι διαφορές εντός του PTV μεταξύ των TG-43 υπολογισμών και της Monte Carlo προσομοίωσης αναμένεται να είναι μεγαλύτερες από την αβεβαιότητα Τύπου Α των Monte Carlo υπολογισμών. Οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί για την ομάδα ασθενών με καρκίνο στο χείλος πραγματοποιήθηκαν, πέραν του TG-43, και με τον ACE αλγόριθμο του ΣΣΘ, ώστε να διερευνηθεί η επίδραση της βελτιωμένης δοσιμετρικής ακρίβειας που εξασφαλίζουν οι εξελιγμένοι αλγόριθμοι δοσιμετρίας των ΣΣΘ σε συνθήκες σκέδασης που παρεκκλίνουν σημαντικά από τις θεωρήσεις του TG-43. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι TG-43 και ACE δοσιμετρικοί υπολογισμοί για κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας ταυτόσημους χρόνους παραμονής της πηγής (ίδιο TRAK και όχι ίδια κανονικοποίηση της δόσης), ώστε να δοθεί έμφαση στις δοσιμετρικές διαφορές που σχετίζονται με τις θεωρήσεις και τη φυσική των δύο αλγορίθμων. Όμοια με τους TG-43 υπολογισμούς, οι ACE δοσιμετρικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν σε όλο τον όγκο των εικόνων ΥΤ του ασθενούς ανά 1 mm ισοτροπικά, χρησιμοποιώντας την επιλογή Υψηλού Επιπέδου Ακρίβειας του ΣΣΘ. Ο καθορισμός της πυκνότητας των δομών ενδιαφέροντος πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την επιλογή που διαθέτει η παρούσα έκδοση του ΣΣΘ για μετατροπή των ΑΥΤ εντός των δομών ενδιαφέροντος σε πυκνότητα. Επιπλέον, η ατομική σύσταση του νερού, του μέσου δέρματος και του φλοιώδους οστού θεωρήθηκαν για το PTV, το δέρμα και την κάτω γνάθο, αντίστοιχα.

Οι Εικόνες ΥΤ καθώς επίσης και τα αρχεία RT structure, RT plan και RT dose κάθε ασθενή εξήχθησαν στη συνέχεια από το Oncentra Brachy ΣΣΘ και εισήχθησαν στο BrachyGuide για την αυτοματοποιημένη μετατροπή τους σε αρχεία εισροής δεδομένων για την εκτέλεση Monte Carlo υπολογισμών.

B.5.2.4 Δοσιμετρικοί υπολογισμοί Monte Carlo

Η κατανομή δόσης αναφοράς εξατομικευμένης δοσιμετρίας που λαμβάνει υπόψη τη γεωμετρία και τις ανομοιογένειες κάθε ασθενή των δειγμάτων κλινικών πλάνων βραχυθεραπείας που διαμορφώθηκαν υπολογίστηκε με χρήση του MCNP v.6.1 [36] κώδικα της Monte Carlo προσομοίωσης με τη βιβλιοθήκη ενεργών διατομών EPDL97 (<https://www-nds.iaea.org/epdl97/>).

Το MCNP αρχείο εισροής δεδομένων κάθε ασθενή προετοιμάστηκε αυτόματα με χρήση του BrachyGuide, βάσει της διαδικασίας που αναπτύχθηκε στην **Ενότητα B.2.2.1**. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο καθορισμός της πυκνότητας κάθε στοιχείου της γεωμετρίας πλέγματος υπολογίστηκε βάσει της επιλογής που διαθέτει το BrachyGuide να μετατρέπει τους ΑΥΤ των εισαγόμενων εικόνων ΥΤ σε πυκνότητα ακρίβειας δύο δεκαδικών ψηφίων. Για τις ομάδες ασθενών με καρκίνο στο μαστό και καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, η μετατροπή των ΑΥΤ σε πυκνότητα πραγματοποιήθηκε με χρήση της καμπύλης βαθμονόμησης που διαθέτει το BrachyGuide. Αντίθετα, για την ομάδα ασθενών με καρκίνο στο χείλος εισήχθη στο λογισμικό η καμπύλη βαθμονόμησης που χρησιμοποιείται στο Oncentra Brachy ΣΣΘ, ώστε οι ACE και Monte Carlo δοσιμετρικοί υπολογισμοί να πραγματοποιηθούν με ταυτόσημη πυκνότητα σε κάθε voxel της γεωμετρίας του ασθενούς. Η απορροφούμενη δόση προσεγγίστηκε από το Collision Kerma και το Kerma στο υλικό εντός υλικού (Km,m) καταγράφηκε σε κάθε στοιχείο πλέγματος της γεωμετρίας με χρήση του F6 tally. Όπως αναλύθηκε στην **Ενότητα B.2.2.1**, τα αποτελέσματα του F6 tally μετατράπηκαν σε Gy, για άμεσες συγκρίσεις με τα αποτελέσματα του ΣΣΘ, λαμβάνοντας υπόψη το TRAK κάθε πλάνου θεραπείας καθώς επίσης και τον πίνακα πυκνοτήτων της γεωμετρίας του ασθενούς που υπολογίζεται και αποθηκεύεται κατά τη δημιουργία του αντίστοιχου MCNP αρχείου εισροής δεδομένων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ένα κοινό MCNP αρχείο εισροής δεδομένων δημιουργήθηκε για κάθε ασθενή με καρκίνο στο χείλος, ανεξάρτητα από το δοσιμετρικό αλγόριθμο που χρησιμοποιήθηκε, εφόσον, όπως προαναφέρθηκε, οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί των ACE και TG-43 αλγόριθμων πραγματοποιήθηκαν με το ίδιο TRAK.

Η ανάλυση των αβεβαιοτήτων αποτελεί ένα αναπόσπαστο μέρος οποιασδήποτε δοσιμετρικής μελέτης, όπως τονίζεται σε πρόσφατες αναφορές [113],

[163]. Η διάδοση των αβεβαιοτήτων οδηγεί στην καλύτερη περίπτωση σε αβεβαιότητα στη δόση ίση με 3.4% ($k=1$) στο 1 cm στο εγκάρσιο επίπεδο πηγής βραχυθεραπείας υψηλής ενέργειας [113]. Η αβεβαιότητα στη χορήγηση της δόσης, η οποία εξαρτάται από την περιοχή που γίνεται η θεραπεία, θα πρέπει επιπλέον να συμπεριλαμβάνεται προκειμένου να καθοριστεί η συνολική αβεβαιότητα [163]. Ωστόσο, η μελέτη διερεύνησης της κλινικής επίδρασης της εισαγωγής εξατομικευμένης δοσιμετρίας στην ενδοϊστική βραχυθεραπεία με ^{192}Ir εναλλακτικά του TG-43 αλγόριθμου, δεν είναι ευαίσθητη στη συνολική αβεβαιότητα, αλλά στις πηγές αβεβαιότητας που θα μπορούσαν να προδιαθέσουν τη σύγκριση των TG-43 και των αντίστοιχων Monte Carlo υπολογισμών. Οι συνιστώσες της Monte Carlo αβεβαιότητας στη βραχυθεραπεία έχουν αναλυθεί από τους DeWerd *et al.* [113]. Η αβεβαιότητα Τύπου Β λόγω των λεπτομερειών κατασκευής της πηγής δεν επηρεάζει τις συγκρίσεις των Monte Carlo και TG-43 υπολογισμών της ενότητας αυτής, καθώς οι λεπτομέρειες της πηγής που χρησιμοποιήθηκαν στις Monte Carlo προσομοιώσεις για τον υπολογισμό των αρχείων φάσης-χώρου λήφθηκαν από τις δημοσιεύσεις που αναφέρουν τις δοσιμετρικές παραμέτρους του TG-43 φορμαλισμού που χρησιμοποιούνται στα ΣΣΘ για τις συγκεκριμένες πηγές [159], [109]. Το ίδιο ισχύει για την αβεβαιότητα Τύπου Β λόγω εκπομπής ακτινοβολίας της πηγής. Η τυπική αβεβαιότητα που σχετίζεται με τον κώδικα μετάδοσης της ακτινοβολίας είναι 0.2% και 0.3% για αποστάσεις από πηγή βραχυθεραπείας υψηλής ενέργειας 1 και 5 cm [113]. Οι διαφορές λόγω της EPDL97 βιβλιοθήκης ενεργών διατομών, που χρησιμοποιήθηκε στην εργασία αυτή, και της DLC99, που χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό της TG-43 δοσιμετρίας μονής θέσης πηγής, αναμένεται να είναι μικρές για τις ενέργειες του ^{192}Ir , με αντίστοιχη αβεβαιότητα Τύπου Β της τάξης του 0.12% στα 5 cm από την πηγή [113].

Δεδομένων των παραπάνω παρατηρήσεων, η αβεβαιότητα Τύπου Α των Monte Carlo υπολογισμών αναμένεται να αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα στη σύγκριση των δοσιμετρικών υπολογισμών της Monte Carlo προσομοίωσης και του TG-43 αλγόριθμου. Οι προσομοιώσεις πραγματοποιήθηκαν για αριθμό φωτονίων ίσο με τον αριθμό των φωτονίων που χρησιμοποιούνται στα αρχεία φάσης-χώρου (8×10^7). Η στατιστική (Τύπου Α) αβεβαιότητα των Monte Carlo υπολογισμών, όπως

υπολογίστηκε από τον κώδικα, ήταν μικρότερη από 0.5% εντός του PTV και μικρότερη από 1% για αποστάσεις από το εμφύτευμα έως και 5 cm φτάνοντας το 4% στα όρια της γεωμετρίας.

B.5.2.5 Σύγκριση TG-43 και εξατομικευμένης δοσιμετρίας

Τα TG-43 δεδομένα σε διαμόρφωση DICOM RT κάθε ασθενή και οι αντίστοιχοι Monte Carlo υπολογισμοί (εξατομικευμένη δοσιμετρία αναφοράς) εισήχθησαν στη δεύτερη έκδοση του BrachyGuide (BrachyGuide v2.0), η οποία επιτρέπει τη σύγκριση διαφορετικών κατανομών δόσης δεδομένου ασθενή. Ύστερα από επισκόπηση των 2D χρωματικών απεικονίσεων της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων δοσιμετρικών διαφορών που υπερτίθενται στα αντίστοιχα επίπεδα των εικόνων ΥΤ, υπολογίστηκαν τα σχετικά αθροιστικά DVHs για το PTV και τα θεωρούμενα κρίσιμα όργανα χρησιμοποιώντας σχετικά διαστήματα δόσης 1%. Η σύγκριση των αποτελεσμάτων για κάθε δομή διεξήχθη περαιτέρω σε όρους DVH μετρικών που χρησιμοποιούνται συνηθέστερα στην κλινική πράξη. Η επίδραση των διαφορών μεταξύ της TG-43 και της εξατομικευμένης δοσιμετρίας αναφοράς σε όρους κλινικού αποτελέσματος εκτιμήθηκε επιπλέον μέσω του υπολογισμού ραδιοβιολογικών δεικτών βάσει των αντίστοιχων διαφορικών DVHs.

I. Ομάδα ασθενών με καρκίνο στο μαστό

• Ανάλυση δεικτών Ιστογράμματος Δόσης-Όγκου

Οι δείκτες Ιστογράμματος Δόσης-Όγκου που επιλέχτηκαν στην εργασία αυτή συνιστούν μέρος ενός πρωτοκόλλου που αναπτύχθηκε από τους Major *et al.* [137], σε μία προσπάθεια συσχέτισης των φυσικών δοσιμετρικών μεγεθών με το κλινικό αποτέλεσμα.

Σχετικά με τον PTV, υπολογίστηκε το ποσοστό του όγκου του PTV που λαμβάνει τουλάχιστον 90%, 100%, 150% και 200% (V90, V100, V150 and V200) της χορηγούμενης δόσης. Η παράμετρος V90 περιγράφει την κάλυψη του όγκου-στόχου, ενώ οι δείκτες V150 και V200 σχετίζονται με την ανάπτυξη

συμπτωματικής νέκρωσης του λίπους [164]. Επιπλέον, υπολογίστηκαν η ελάχιστη δόση που εναποτίθεται σε ποσοστό 90% και 100% του όγκου του PTV (D90 και D100), καθώς επίσης και η μέγιστη δόση (D_{max}), σαν ποσοστά της χορηγηθείσας δόσης.

Για τον σύστοιχο πνεύμονα υπολογίστηκαν οι απόλυτοι όγκοι, σε κυβικά εκατοστά, που λαμβάνουν τουλάχιστον 3, 5, 10 και 15 Gy (V_{3Gy} , V_{5Gy} , V_{10Gy} , V_{15Gy}), καθώς επίσης και η μέγιστη δόση. Παράμετροι που σχετίζονται με σχετικούς όγκους δεν συμπεριλήφθηκαν στην εργασία αυτή, καθώς στους περισσότερους ασθενείς ποσοστό του όγκου των πνευμόνων-και όχι ολόκληροι οι πνεύμονες- απεικονιζόταν στις εικόνες ΥΤ. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι δείκτες V_{3Gy} και V_{10Gy} είναι ισοδύναμοι με τους δείκτες V10 και V30, αντίστοιχα, που θεωρήθηκαν στην εργασία των Major *et al.*

Η ανάλυση δεικτών ιστογράμματος δόσης-όγκου για την καρδιά, και συγκεκριμένα για τους ασθενείς με καρκίνο στον αριστερό μαστό, αφορά στον υπολογισμό των απόλυτων όγκων που λαμβάνουν τουλάχιστον 1.5, 5 και 10 Gy ($V_{1.5Gy}$, V_{5Gy} , V_{10Gy}), καθώς επίσης και της μέγιστης δόσης.

Οι δείκτες δόσης-όγκου που υπολογίστηκαν και για τις δύο δομές δέρματος περιλαμβάνουν την ελάχιστη δόση, σαν ποσοστό της χορηγηθείσας δόσης, που εναποτίθεται σε 0.1, 1 και 10cc όγκο δέρματος ($D_{0.1cc}$, D_{1cc} , D_{10cc}), καθώς επίσης και τη μέγιστη δόση [162].

Η παράμετρος V50 θεωρήθηκε για τον υγιή μαστό, εφόσον ο δείκτης αυτός σχετίζεται με το επιτρεπτό όριο δόσης-όγκου του υγιή μαστού [165].

Οι σκελετικές επιπτώσεις λόγω ακτινοβολίας σε ασθενείς με καρκίνο στο μαστό, περιλαμβανομένου του κατάγματος των πλευρών, έχουν μελετηθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία [166]. Οι δείκτες δόσης-όγκου που υπολογίστηκαν για το δέρμα θεωρήθηκαν και στην περίπτωση των πλευρών, εκτός από το δείκτη D10cc [162].

Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση του αλγόριθμου υπολογισμού της δόσης στην ομοιογένεια και τη συμμόρφωση, υπολογίστηκαν τα μεγέθη Dose Non-uniformity Ratio (DNR) [167], Dose-Homogeneity Index (DHI) [168] και Conformal Index (COIN) [169].

- **Ραδιοβιολογική ανάλυση**

Για τη ραδιοβιολογική ανάλυση, οι κατανομές της δόσης μετατράπηκαν αρχικά σε κατανομές δόσης που αντιστοιχούν στην ίδια Βιολογικά Ενεργό Δόση (Biologically Effective Dose-BED), αλλά με τη συμβατική κλασματοποίηση των 2 Gy (EQD2). Σχετικά με το PTV, χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο της κατανομής Poisson σε συνδυασμό με την Ισοδύναμη Ομοιογενή Δόση (EUD) [170]. Το μέσο κλάσμα επιβίωσης (S), η ισοδύναμη ομοιογενής δόση και η πιθανότητα ελέγχου της νόσου (Tumor Control Probability – TCP) υπολογίστηκαν ακολουθώντας τον φορμαλισμό και τις υποθέσεις που έχουν υιοθετηθεί στην εργασία των Boni *et al.* [171]. Οι υπολογισμοί της Ισοδύναμης Ομοιογενούς Βιολογικά Ενεργούς Δόσης (Equivalent Uniform Biologically Effective Dose–EUBED) [172] πραγματοποιήθηκαν θεωρώντας $\alpha = 0.3 \text{ Gy}^{-1}$ [173].

Σχετικά με τα κρίσιμα όργανα, τρεις δομές συμπεριλήφθηκαν στη ραδιοβιολογική σύγκριση: ο πνεύμονας, η καρδιά και τα πλευρά. Ο υπολογισμός της πιθανότητας επιπλοκής των υγιών ιστών (Normal Tissue Complication Probability –NTCP) πραγματοποιήθηκε με κατάλληλο κώδικα που αναπτύχθηκε σε περιβάλλον MATLAB. Για τον πνεύμονα και την καρδιά χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο του Lyman, σε συνδυασμό με την εξίσωση του Niemierko για τη γενικευμένη EUD (gEUD), που συχνά αναφέρεται σαν LKB μοντέλο [174]. Το μοντέλο αυτό λαμβάνει υπόψη την ανομοιογένεια της δόσης εντός του κρίσιμου οργάνου και καθορίζει την πιθανότητα επιπλοκής υπό συνθήκες ισοδύναμης ομοιογενούς ακτινοβολήσης. Για την ακτινική πνευμονίτιδα θεωρήθηκε α/β ίσο με 4 Gy [175], ενώ το LKB σετ των παραμέτρων λήφθηκε από τη βιβλιογραφία ($n = 1$, $m = 0.35$, $TD_{50} = 37.6 \text{ Gy}$) [176]. Το ίδιο ραδιοβιολογικό μοντέλο εφαρμόστηκε για περικαρδίτιδα ($\alpha/\beta = 2.5 \text{ Gy}$) [177] για τους ασθενείς με όγκο στον αριστερό μαστό, χρησιμοποιώντας το σετ παραμέτρων που προτείνεται από τους Martel *et al.* [177]. Προκειμένου να ποσοτικοποιηθεί το ρίσκο για κάταγμα των πλευρών λόγω ακτινοβολίας, πραγματοποιήθηκαν NTCP υπολογισμοί με χρήση του λογιστικού μοντέλου, όπως αναφέρεται στους Pattersson *et al.* [178], ενώ οι απαιτούμενες παράμετροι ($D_{50} = 49.8 \text{ Gy}$, $\gamma_{50} = 2.05$) λήφθηκαν με

προσαρμογή (fitting) της λογιστικής συνάρτησης στα δεδομένα δόσης-απόκρισης για κάταγμα των πλευρών, χρησιμοποιώντας την ελάχιστη δόση που λαμβάνει όγκος 2 cm^3 πλευρών ως το μέγεθος που χαρακτηρίζει το ραδιοβιολογικό μοντέλο. Για τις ραδιοβιολογικές συγκρίσεις που αφορούν στα πλευρά, οι κατανομές δόσης μετατράπηκαν στις ισοδύναμες τριών κλασμάτων, προκειμένου να συμμορφωθούν με τις παραμέτρους του μοντέλου.

II. Ομάδα ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου

- **Ανάλυση δεικτών Ιστογράμματος Δόσης-Όγκου**

Σχετικά με το PTV, οι δείκτες δόσης-όγκου που αναλύθηκαν περιλαμβάνουν την ελάχιστη δόση που εναποτίθεται σε ποσοστό 90% του όγκου του PTV (D_{90}) και το ποσοστό του όγκου του PTV που λαμβάνει τουλάχιστον 100%, 150% και 200% (V_{100} , V_{150} και V_{200}) της χορηγούμενης δόσης [179]–[181].

Η οστεοραδιονέκρωση της κάτω γνάθου αποτελεί την πιο σοβαρή επιπλοκή σε ασθενείς με καρκίνο της γλώσσας που υποβάλλονται σε βραχυθεραπεία [182]–[185]. Η ανάλυση του Ιστογράμματος Δόσης-Όγκου σχετικά με την κάτω γνάθο συμπεριέλαβε τον υπολογισμό της μέσης δόσης (D_{mean}), της μέγιστης δόσης (D_{max}) και της ελάχιστης δόσης που εναποτίθεται σε 0.1cc, 1cc, 30% και 50% ($D_{0.1\text{cc}}$, $D_{1\text{cc}}$, D_{30} , D_{50}) του όγκου της γνάθου, σε ποσοστά της δόσης αναφοράς, καθώς επίσης και τον υπολογισμό του δείκτη V_{100} [186], [187].

Μία από τις πιο συνηθισμένες επιπλοκές κατόπιν βραχυθεραπείας της στοματικής κοιλότητας αποτελεί η βλάβη των σιελογόνων αδένων, η οποία εκδηλώνεται με τη μορφή άμεσης και όψιμης ξηροστομίας [185], [188], [189]. Για κάθε παρωτίδα θεωρήθηκαν οι δείκτες που υπολογίστηκαν και στην περίπτωση της γνάθου, εκτός από τους D_{50} και V_{100} [186].

Η δοσιμετρική ανάλυση των αποτελεσμάτων σχετικά με το δέρμα συμπεριέλαβε τις παραμέτρους που θεωρήθηκαν στην προηγούμενη ενότητα για τους ασθενείς με καρκίνο στο μαστό.

Η μερική μυελίτιδα του νωτιαίου μυελού τραχήλου συνιστά μία από τις πιο σοβαρές -ωστόσο όχι κοινές- επιπτώσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε βραχυθεραπεία της στοματικής κοιλότητας [185]. Οι ίδιοι δείκτες δόσης-όγκου όπως και στην περίπτωση του δέρματος θεωρήθηκαν για το νωτιαίο μυελό, εκτός από τον D10cc.

Η επίδραση του αλγόριθμου υπολογισμού της δόσης στην ομοιογένεια και τη συμμόρφωση διερευνήθηκε υπολογίζοντας τα μεγέθη Dose-Homogeneity Index (DHI) και Conformal Index (COIN).

Για λόγους συσχέτισης των διαφορετικών σχημάτων θεραπείας, υπολογίστηκαν περαιτέρω τα αντίστοιχα διάμεσα, ελάχιστα και μέγιστα Ιστογράμματα Ισοδύναμης Δόσης-Όγκου. Για το σκοπό αυτό, οι φυσικές τιμές δόσης που διαμορφώνουν τις TG-43 και Monte Carlo κατανομές δόσης του PTV και της άνω γνάθου κάθε ασθενή μετατράπηκαν σε κατανομές Ισοδύναμης Δόσης για το συμβατικό σχήμα των 2Gy/κλάσμα. Η μετατροπή αυτή πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας λόγο α/β ίσο με 10 Gy για το PTV και 3.5 Gy για τη γνάθο [190]. Οι κατανομές Ισοδύναμης Δόσης κάθε ασθενή κανονικοποιήθηκαν στη συνέχεια στην αντίστοιχη Ισοδύναμη Δόση αναφοράς και τα σχετικά Ιστογράμματα Ισοδύναμης Δόσης-Όγκου αναλύθηκαν σε διαστήματα Ισοδύναμης Δόσης 1%.

- **Ραδιοβιολογική ανάλυση**

Η ραδιοβιολογική ανάλυση για το PTV στους ασθενείς με όγκο κεφαλής-τραχήλου ήταν ταυτόσημη με εκείνη που διεξήχθη για τις περιπτώσεις μαστού, χρησιμοποιώντας τις αντίστοιχες παραμέτρους/σταθερές ($\alpha/\beta = 10.5$ Gy [190], $\alpha = 0.22$ Gy⁻¹ [191], χρόνο διπλασιασμού των κλωνογόνων κυττάρων $T = 4.5$ days [192] και αριθμό των αρχικών κλωνογόνων κυττάρων $k = 200$ [171]). Μία περίληψη του μοντέλου και των εξισώσεων που χρησιμοποιήθηκαν μπορούν να βρεθούν στην εργασία των Boni *et al.* [172] Η ραδιοβιολογική ανάλυση επεκτάθηκε περαιτέρω και συμπεριλήφθηκαν υπολογισμοί της Ισοδύναμης Ομοιογενούς Βιολογικά Ενεργούς Δόσης (EUBED) [193]. Μία σημαντική υποεκτίμηση της πραγματικής τιμής του TCP αναμένεται για τους ασθενείς που λαμβάνουν boost βραχυθεραπεία, καθώς

η συνεισφορά της δόσης από την προηγούμενη εξωτερική ακτινοβολήση δε λήφθηκε υπόψη. Αυτό, ωστόσο, δεν πρόκειται να επηρεάσει τις συγκρίσεις που θα πραγματοποιηθούν στην ενότητα αυτή.

Για τα κρίσιμα όργανα, το κλασικό Lyman-Kutcher-Burman μοντέλο [194], [170] χρησιμοποιήθηκε για τον υπολογισμό του NTCP και της γενικευμένης EUD (gEUD) [176] από τα TG-43 και Monte Carlo DVHs. Όσον αφορά στις παρωτίδες, οι παράμετροι του μοντέλου που υιοθετήθηκαν ($n = 1$, $m = 0.53$ $TD50 = 31.4$ Gy) [195] αντιστοιχούν στην επιπλοκή 4^{ου} βαθμού ξηροστομίας (μείωση της παραγωγής σιέλου στο 25%) σε διάστημα μέχρι και 6 μήνες μετά την ακτινοβολήση. Η οστεοραδιονέκρωση με επαγωγή δυσλειτουργίας της γναθοκροταφικής άρθρωσης επιλέχτηκε σαν καταληκτικό σημείο για την κάτω γνάθο, με αντίστοιχες LKB παραμέτρους ($n = 0.07$, $m = 0.10$, $TD50 = 72$ Gy) [196], [183].

III. Ομάδα ασθενών με καρκίνο χείλους

Η σύγκριση των TG-43 αποτελεσμάτων και των αντίστοιχων Monte Carlo υπολογισμών σε όρους DVH δεικτών για την ομάδα ασθενών με καρκίνο στο χείλος περιλαμβάνει τους δείκτες που υπολογίστηκαν για την ομοιογένεια, τη συμμόρφωση, το PTV και την κάτω γνάθο για το δείγμα ασθενών με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου. Επιπλέον, υπολογίστηκε ο όγκος που λαμβάνει δόση μεγαλύτερη ή ίση από 85% της χορηγούμενης δόσης, καθώς η παράμετρος αυτή σχετίζεται με την ανάπτυξη νέκρωσης του μαλακού ιστού, η οποία αποτελεί την πιο σοβαρή επιπλοκή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε βραχυθεραπεία του χείλους [197].

Προκειμένου να διερευνηθεί η επίδραση της βελτιωμένης δοσιμετρικής ακρίβειας που εξασφαλίζουν οι εξελιγμένοι αλγόριθμοι δοσιμετρίας των ΣΣΘ σε συνθήκες σκέδασης που διαφέρουν σημαντικά από τις θεωρήσεις του TG-43, οι ACE υπολογισμοί συγκρίθηκαν με τα αντίστοιχα αποτελέσματα εξατομικευμένης δοσιμετρίας αναφοράς της Monte Carlo προσομοίωσης. Στο πλαίσιο αυτό, τα πλάνα θεραπείας που αντιστοιχούν στον ACE δοσιμετρικό υπολογισμό εισήχθησαν σε διαμόρφωση DICOM RT στη

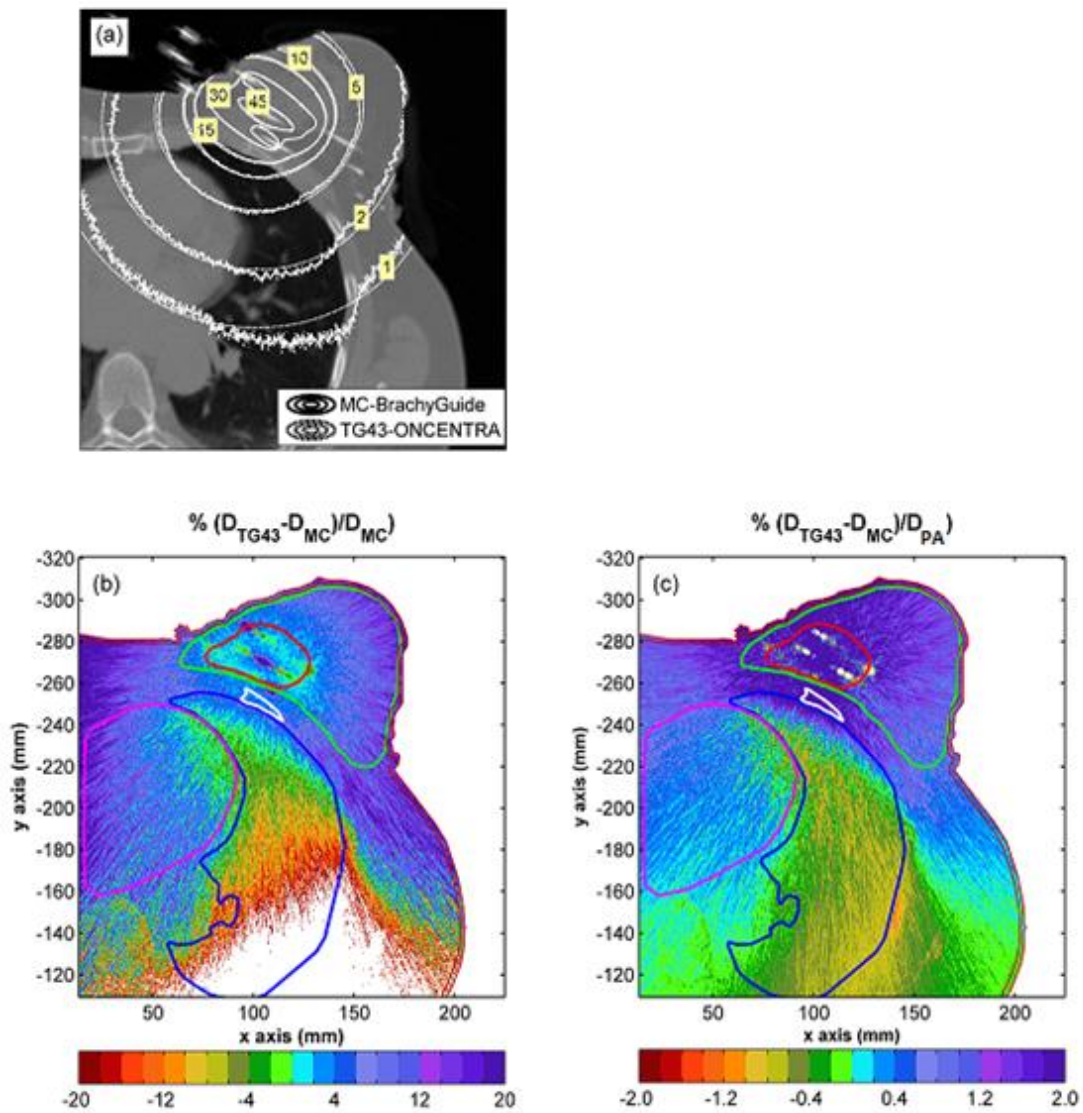
δεύτερη έκδοση του BrachyGuide, σε συνδυασμό με τους αντίστοιχους Monte Carlo υπολογισμούς. Όμοια με τη σύγκριση της TG-43 και Monte Carlo δοσιμετρίας, ύστερα από επισκόπηση των 2D χρωματικών απεικονίσεων της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων δοσιμετρικών διαφορών, υπολογίστηκαν τα σχετικά αθροιστικά DVHs για το PTV και τα θεωρούμενα κρίσιμα όργανα, χρησιμοποιώντας σχετικά διαστήματα δόσης 1%. Στη συνέχεια υπολογίστηκαν οι θεωρούμενοι DVH δείκτες για την ομοιογένεια, τη συμμόρφωση το PTV, την κάτω γνάθο και το δέρμα.

Για τις ομάδες ασθενών με καρκίνο μαστού και κεφαλής-τραχήλου, οι υπολογισμένοι δείκτες δόσης-όγκου και οι ραδιοβιολογικές παράμετροι που σχετίζονται με τον TG-43 φορμαλισμό συγκρίθηκαν στατιστικά με τα αντίστοιχα Monte Carlo αποτελέσματα χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη. Για την εκτέλεση των στατιστικών υπολογισμών χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό πρόγραμμα MATLAB (MathWorks, Natick, MA). Στατιστικό επίπεδο σημαντικότητας θεωρήθηκε το 95% και κατ' επέκταση p -τιμή μικρότερη από ή ίση με 0.05. Για την ομάδα ασθενών με καρκίνο στο χείλος δεν πραγματοποιήθηκε στατιστική ανάλυση των διαφορών, καθώς το μέγεθος του δείγματος ήταν πολύ μικρό. Αντ' αυτού, ενδεικτικές συγκρίσεις πραγματοποιήθηκαν για τη διάμεσο τιμή των υπολογισμένων DVH δεικτών μεταξύ των TG-43 και ACE αποτελεσμάτων με τους Monte Carlo υπολογισμούς. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί, ότι οι διαφορές που παρατηρήθηκαν ήταν σταθερές και συστηματικές για όλους τους ασθενείς, ανεξαρτήτως του δοσιμετρικού αλγόριθμου που χρησιμοποιήθηκε.

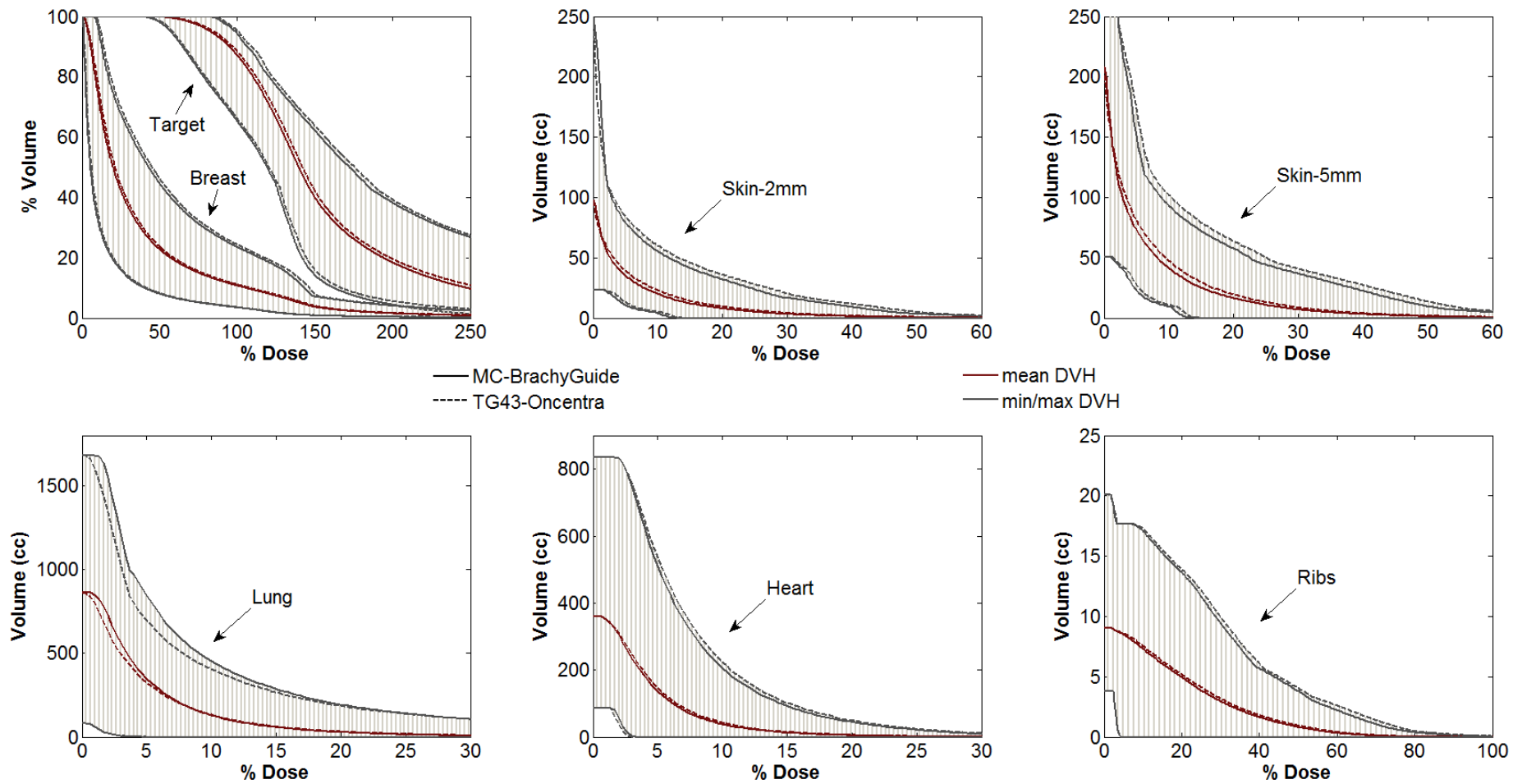
B.5.3 Αποτελέσματα

B.5.3.1 Ομάδα ασθενών με καρκίνο στο μαστό

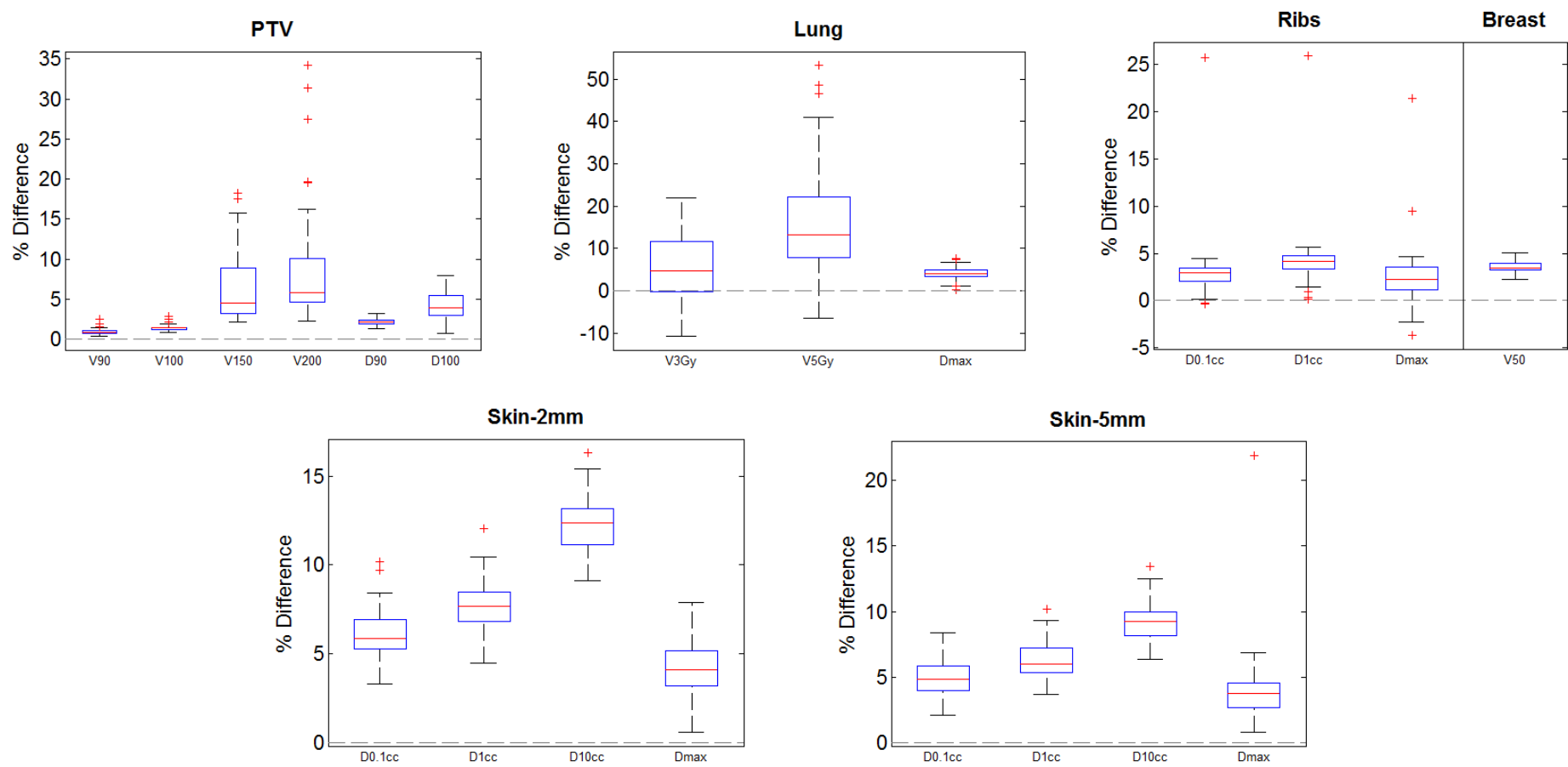
Η **Εικόνα B.5.1** παρουσιάζει τη σύγκριση μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo δοσιμετρικών υπολογισμών για έναν ενδεικτικό ασθενή με καρκίνο στον αριστερό μαστό. Στην **Εικόνα B.5.1.α** φαίνεται ότι τα TG-43 και Monte Carlo αποτελέσματα είναι σε καλή συμφωνία για τις ισοδοσικές γραμμές που είναι μεγαλύτερες από 50% της χορηγούμενης δόσης. Σημαντικές διαφορές μπορούν να παρατηρηθούν για χαμηλότερες ισοδοσικές γραμμές, οι οποίες εξαρτώνται από την απόσταση σχετικά με το εμφύτευμα και το περίγραμμα του ασθενούς και από το πάχος του ιστού του πνεύμονα που βρίσκεται μεταξύ των σημείων ενδιαφέροντος και του εμφυτεύματος. Στις **Εικόνες B.5.1.β** και **B.5.1.γ**, παρουσιάζονται οι χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των τοπικών και γενικών (που έχουν κανονικοποιηθεί στη χορηγούμενη δόση, D_{PA}) διαφορών μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo δοσιμετρικών αποτελεσμάτων. Η **Εικόνα B.5.1.β** δείχνει ότι ο TG-43 αλγόριθμος υπερεκτιμάει τη δόση σε σημεία που βρίσκονται εντός του PTV, του υγιούς μαστού, των πλευρών και του δέρματος. Η υπερεκτίμηση αυτή είναι της τάξης του 2% για το PTV, ενώ για τα κρίσιμα όργανα μεταβάλλεται με την απόσταση από το εμφύτευμα και το περίγραμμα του ασθενούς, και είναι της τάξης του 10% κοντά στο εμφύτευμα φτάνοντας μέχρι και 30% στα σημεία μακριά από αυτό. Εντός του πνεύμονα, ο TG-43 αλγόριθμος υπερεκτιμάει τη δόση μέχρι και 10% κοντά στο εμφύτευμα και υποεκτιμάει ουσιαστικά τη δόση, μέχρι και 30%, σε αυξημένες αποστάσεις. Για την καρδιά, οι τοπικές δοσιμετρικές διαφορές εξαρτώνται από το μέγεθος του πνεύμονα που κείται μεταξύ του PTV και της καρδιάς, καθώς επίσης και από την απόστασή της από το εμφύτευμα ή/και τον πνεύμονα. Όλες οι παραπάνω διαφορές, ωστόσο, είναι σημαντικές στην περιοχή χαμηλών δόσεων (<50%) και παρά τις υψηλές τοπικές τιμές (>5%), αντιστοιχούν σε λιγότερο από 2% της χορηγούμενης δόσης σε όλη τη γεωμετρία του ασθενούς (**Εικόνα B.5.1.γ**).



Εικόνα Β.5.1. Σύγκριση TG-43 και εξατομικευμένης (Monte Carlo) δοσιμετρίας στην κεντρική εγκάρσια τομή του PTV για έναν αντιπροσωπευτικό ασθενή. (a) TG-43 και Monte Carlo ισοδοσιμές γραμμές σε Gy που υπερτίθενται στην αντίστοιχη εικόνα ΥΤ (b) χρωματική αναπαράσταση της χωρικής κατανομής των % τοπικών διαφορών μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo αποτελεσμάτων και (c) χρωματική αναπαράσταση της χωρικής κατανομής των % γενικών διαφορών μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo αποτελεσμάτων (διαφορές κανονικοποιημένες στη χορηγούμενη δόση D_{PA}).



Εικόνα Β.5.2. Μέσα, ελάχιστα και μέγιστα ολοκληρωτικά DVH αποτελέσματα που υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τις 3D κατανομές δόσης σε όλους τους ασθενείς για το PTV και τα κρίσιμα όργανα.



Εικόνα Β.5.3. Διαγράμματα πλαισίου-απολήξεων (box και whisker plots) που επιδεικνύουν τις τοπικές ποσοστιαίες διαφορές των θεωρούμενων δεικτών για το PTV και τα κρίσιμα όργανα ($(\text{Δείκτης}_{(TG-43)} - \text{Δείκτης}_{(MC)}) / \text{Δείκτης}_{(MC)} \times 100$).

Δοσιμετρία σχετική με το PTV και το εμφύτευμα

Ο **Πίνακας B.5.1** συνοψίζει τη σύγκριση των δεικτών DVH που υπολογίστηκαν από τις TG-43 και Monte Carlo κατανομές δόσης. Ο TG-43 αλγόριθμος υπερεκτιμάει τις μέσες τιμές για όλους τους δείκτες που σχετίζονται με το PTV. Η κάλυψη του PTV υπερεκτιμάται κατά ~2% κατά μέσο όρο, ενώ η ελάχιστη δόση που λαμβάνεται στο PTV (D100) υπερεκτιμάται κατά ~4%. Διαφορές μέχρι και 4% παρατηρούνται επιπλέον στους δείκτες που διερευνήθηκαν σχετικά με την ποιότητα του πλάνου. Οι διαφορές που σχετίζονται με τα μέσα DVHs συνοδεύονται από μία ευρεία εμβέλεια των TG-43 και Monte Carlo τιμών, όπως φαίνεται στις **Εικόνες B.5.2** και **B.5.3**. Στην **Εικόνα B.5.2**, επιδεικνύονται τα ελάχιστα, μέσα και μέγιστα DVHs, τα οποία σχετίζονται με τις μέσες τιμές και εμβέλειες των αποτελεσμάτων που παρουσιάζονται στον **Πίνακα B.5.1**, ενώ στην **Εικόνα B.5.3** παρουσιάζονται τα αντίστοιχα διαγράμματα πλαισίου-απολήξεων (box plots) των τοπικών ποσοστιαίων διαφορών μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo υπολογισμένων δεικτών ($(\text{Δείκτης}_{(TG-43)} - \text{Δείκτης}_{(MC)}) / \text{Δείκτης}_{(MC)} \times 100$) για όλα τα πλάνα, ώστε να εκτιμηθεί η μεταβλητότητα των διαφορών. Όπως φαίνεται, ο TG-43 αλγόριθμος υπερεκτιμάει τους δείκτες που σχετίζονται με το PTV για όλα τα πλάνα που διερευνήθηκαν. Η υπερεκτίμηση αυτή είναι της τάξης μεγέθους του 2% για τους δείκτες που σχετίζονται με την κάλυψη του PTV, ενώ σημαντικές διαφορές (μέχρι και 30-35% για συγκεκριμένους ασθενείς) παρατηρούνται στις περιοχές υψηλών δόσεων. Οι διαφορές αυτές, ωστόσο, αντιστοιχούν σε πλάνα ασθενών με σχετικά μικρές V150 και V200 τιμές, και επομένως δεν επηρεάζουν ουσιαστικά τους δείκτες ομοιογένειας.

Πίνακας Β.5.1. Σύγκριση των DVH παραμέτρων και δοσιμετρικών δεικτών που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για το PTV για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο στο μαστό. Η στατιστική σημαντικότητα ($p \leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.

Δοσιμετρικό χαρακτηριστικό		TG-43		Monte Carlo		p-value
		Μέση Τιμή	Εμβέλεια	Μέση Τιμή	Εμβέλεια	
PTV (%)	V90	93.2	72.9 – 99.0	92.3	72.0 - 98.4	< 0.05
	V100	88.3	66.1 - 95.3	87.1	65.2 - 94.2	< 0.05
	V150	42.1	15.9 - 63.7	39.9	14.2 - 62.1	< 0.05
	V200	19.6	5.6 - 39.3	18.4	4.4 - 38.2	< 0.05
	D90	97.3	65.9 - 109.4	95.2	64.7 - 106.5	< 0.05
	D100	53.5	32.1 - 79.7	51.3	30.1 - 77.4	< 0.05
Ομοιογένεια	DHI	0.52	0.32 - 0.78	0.54	0.33 - 0.80	< 0.05
	DNR	0.42	0.21 - 0.59	0.41	0.19 - 0.59	< 0.05
Συμμόρφωση	COIN	0.71	0.37 - 0.86	0.71	0.37 - 0.86	> 0.05

Δοσιμετρία κρίσιμων οργάνων

Οι DVH δείκτες για τα κρίσιμα όργανα συνοψίζονται στον **Πίνακα Β.5.2**. Σχετικά με τις δομές του δέρματος που μελετήθηκαν, τα DVH δεδομένα που αναλύθηκαν για τους TG-43 υπολογισμούς ήταν σημαντικά υψηλότερα (μέχρι και 15%) από τα αντίστοιχα Monte Carlo αποτελέσματα (**Πίνακας Β.5.2**, **Εικόνα Β.5.2** και **Εικόνα Β.5.3**). Η δόση στο δέρμα χαρακτηρίζεται από μία ευρεία εμβέλεια τιμών, επειδή εξαρτάται έντονα από τη θέση του PTV. Η συστηματικότητα της υπερεκτίμησης της δόσης από τον TG-43 αλγόριθμο φαίνεται στην **Εικόνα Β.5.3**, όπου αρνητικές τιμές διαφορών δεν καταγράφηκαν. Όσον αφορά στον σύστοιχο πνεύμονα, η δοσιμετρία που βασίζεται στον TG-43 αλγόριθμο υπερεκτιμάει ελαφρώς τις μέσες τιμές όλων των θεωρούμενων δεικτών, κυρίως λόγω της υπερεκτίμησης της δόσης στη πιο εκτεθειμένη περιοχή του πνεύμονα που βρίσκεται κοντά στο εμφύτευμα. Για τις χαμηλότερες τιμές της δόσης (<15% της χορηγούμενης δόσης), ωστόσο, τα TG-43 DVHs για τον πνεύμονα παρουσιάζουν μία μετατόπιση προς χαμηλότερες τιμές

(**Εικόνα Β.5.2**). Όθεν, εκτός της στατιστικής σημαντικότητας της TG-43 υπερεκτίμησης (**Πίνακας Β.5.2**), παρατηρούνται επιπλέον αρνητικές διαφορές μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo τιμών για τους δείκτες V3Gy και V5Gy στα διαγράμματα πλαισίου-απολήξεων της **Εικόνας Β.5.3**.

Πίνακας Β.5.2. Σύγκριση των DVH παραμέτρων που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για τα κρίσιμα όργανα για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο στο μαστό. Η στατιστική σημαντικότητα ($p \leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.

Δοσιμετρικό χαρακτηριστικό		TG-43		Monte Carlo		p-value
		Μέση Τιμή	Εμβέλεια	Μέση Τιμή	Εμβέλεια	
Σύστοιχος πνεύμονας	V _{3Gy} (cc)	133.9	0-405.9	131.2	0-454.9	< 0.05
	V _{5Gy} (cc)	50.4	0-235.4	46.2	0-251.8	< 0.05
	V _{10Gy} (cc)	6.7	0-89.9	5.6	0-89.1	< 0.05
	V _{15Gy} (cc)	1.06	0-39.0	0.9	0-36.2	< 0.05
	D _{max} (%)	44.4	5.3-98.0	42.7	4.9-94.9	< 0.05
Καρδιά (n=22)	V _{10Gy} (cc)	0.41	0-5.9	0.3	0-4.7	> 0.05
	D _{max} (%)	23.2	3.1-53.8	22.9	3.5-51.9	> 0.05
Δέρμα_2mm (%)	D _{0.1cc} (%)	48.1	13.5-80.1	45.4	12.5-77.2	< 0.05
	D _{1cc} (%)	39.1	12.7-65.1	36.4	11.6-61.8	< 0.05
	D _{10cc} (%)	18.7	6.1-42.5	16.7	5.3-38.9	< 0.05
	D _{max} (%)	54.2	13.9-93.4	52.1	13.3-91.1	< 0.05
Δέρμα_5mm (%)	D _{0.1cc} (%)	53.6	14.2-93.8	51.1	13.4-91.2	< 0.05
	D _{1cc} (%)	45.1	13.5-75.9	42.5	12.5-73.0	< 0.05
	D _{10cc} (%)	26.8	10.6-53.4	24.6	9.6-49.7	< 0.05
	D _{max} (%)	62.3	14.8-54.2	59.7	14.2-126.5	< 0.05
Μαστός (n=25)	V50	23.8	8.2-46.3	23.0	8.0-44.5	< 0.05
Πλευρά	D _{0.1cc} (%)	55.7	3.0-135.2	54.1	3.0-132.6	< 0.05
	D _{1cc} (%)	44.7	2.6-113.7	42.9	2.6-110.8	< 0.05
	D _{max} (%)	64.2	3.1-197.6	62.3	3.2-180.5	< 0.05

Σχετικά με την καρδιά, τα TG-43 και Monte Carlo αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα όσον αφορά στη μέγιστη δόση και στις V10Gy τιμές, ενώ για τον σύστοιχο υγιή μαστό, τα TG-43 αποτελέσματα κατέληξαν σε ελαφρώς υψηλότερες V50 τιμές με διαφορές μικρότερες από 5% για όλα τα πλάνα που διερευνήθηκαν. Τέλος, όπως φαίνεται στον **Πίνακα B.5.2**, οι διαφορές για όλες τις μέσες τιμές των DVH δεικτών για τα πλευρά είναι μικρές (εντός του 4%), αλλά στατιστικά σημαντικές. Υπάρχουν ωστόσο συγκεκριμένες περιπτώσεις (ακραίες τιμές στην **Εικόνα B.5.3**) που σχετίζονται με πλάνα ασθενών που τα πλευρά βρίσκονται εκτός της περιοχής υψηλών δόσεων, όπου παρατηρούνται διαφορές μέχρι και 25%.

Ραδιοβιολογική ανάλυση

Ο **Πίνακας B.5.3** συνοψίζει τη ραδιοβιολογική ανάλυση που πραγματοποιήθηκε για το PTV και τα κρίσιμα όργανα. Η TG-43 υπereκτίμηση της δόσης που συζητήθηκε παραπάνω επιφέρει στατιστικά σημαντικές διαφορές για όλους τους ραδιοβιολογικούς δείκτες που υπολογίστηκαν σχετικά με το PTV. Οι ασυμφωνίες που εμφανίστηκαν, ωστόσο είναι ελάχιστες. Ενδεικτικά, τα TG-43 και Monte Carlo αποτελέσματα διαφέρουν μόνο κατά 0.8 Gy σε όρους της μέσης τιμής της EUD. Όσον αφορά στο TCP, η μέση απόλυτη διαφορά είναι μικρότερη από 0.2%, το οποίο υποδεικνύει ότι η επιλογή του δοσιμετρικού αλγόριθμου που χρησιμοποιείται δεν είναι κλινικής σημασίας. Όμοια ευρήματα παρατηρήθηκαν για την καρδιά και τον πνεύμονα με διαφορές στην gEUD μικρότερες από 0.2 Gy και αμελητέες επακόλουθες NTCP διαφορές.

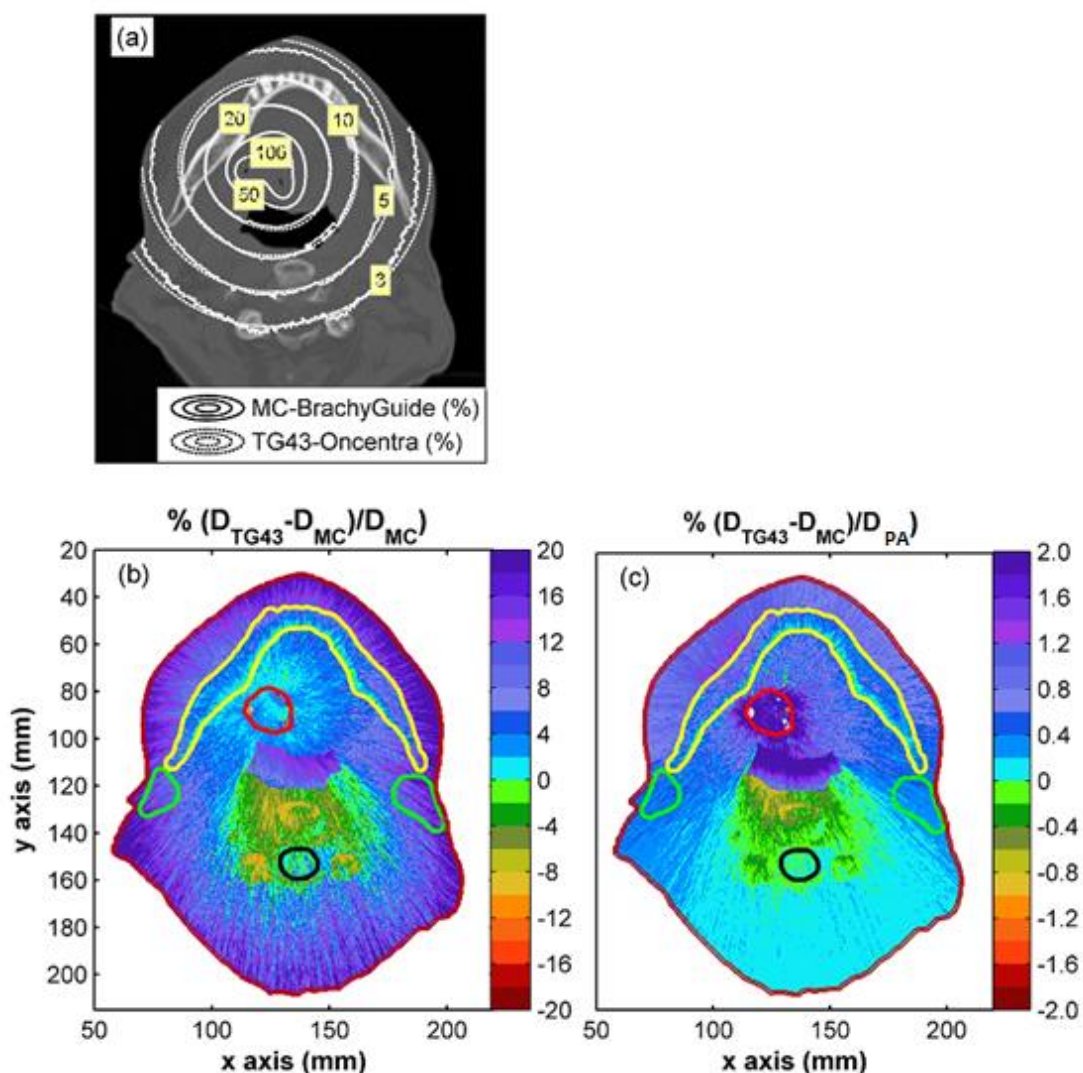
Σχετικά με το ενδεχόμενο κατάγματος στα πλευρά, σοβαρές μεταβολές καταγράφηκαν στη D2cc, με τιμές από 2% έως 102%, σε συμφωνία με τις παρατηρήσεις της προαναφερθείσας DVH ανάλυσης. Οι NTCP τιμές για τα πλευρά είναι περιορισμένες εντός του 4% για όλες τις περιπτώσεις που μελετήθηκαν. Οι NTCP διαφορές μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo υπολογισμών, αν και ελάχιστες (μέση απόλυτη διαφορά <0.2%), ήταν συστηματικές και επομένως στατιστικά σημαντικές.

Πίνακας Β.5.3 . Σύγκριση των ραδιοβιολογικών παραμέτρων που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για το PTV και τα κρίσιμα όργανα για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο στο μαστό. Η στατιστική σημαντικότητα ($p \leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.

Ραδιοβιολογικός δείκτης	TG-43		Monte Carlo		p-value	
	Μέση Τιμή	Εμβέλεια	Μέση Τιμή	Εμβέλεια		
PTV	TCP (%)	99.3	94.1-99.98	99.2	93.1 -99.98	< 0.05
	EUD (Gy)	32.6	23.2-40.0	31.8	27.77-39.3	< 0.05
	EUBED (Gy)	37.9	27.0-46.5	37.0	26.44-45.6	< 0.05
	S (*10 ⁻⁵)	3.3	0.09-30.5	4.2	0.11-35.9	< 0.05
Σύστοιχος πνεύμονας	NTCP (%)	0.75	0.6-1.2	0.75	0.6-1.2	> 0.05
	gEUD (Gy)	1.39	0.4-3.4	1.41	0.3-3.5	> 0.05
Καρδιά	NTCP (%)	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	-
	gEUD (Gy)	1.1	0.28-2.1	1.08	0.3-1.9	< 0.05
Πλευρά	NTCP (%)	1.51	1.18-3.36	1.49	1.18-3.18	< 0.05

B.5.3.2 Ομάδα ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου

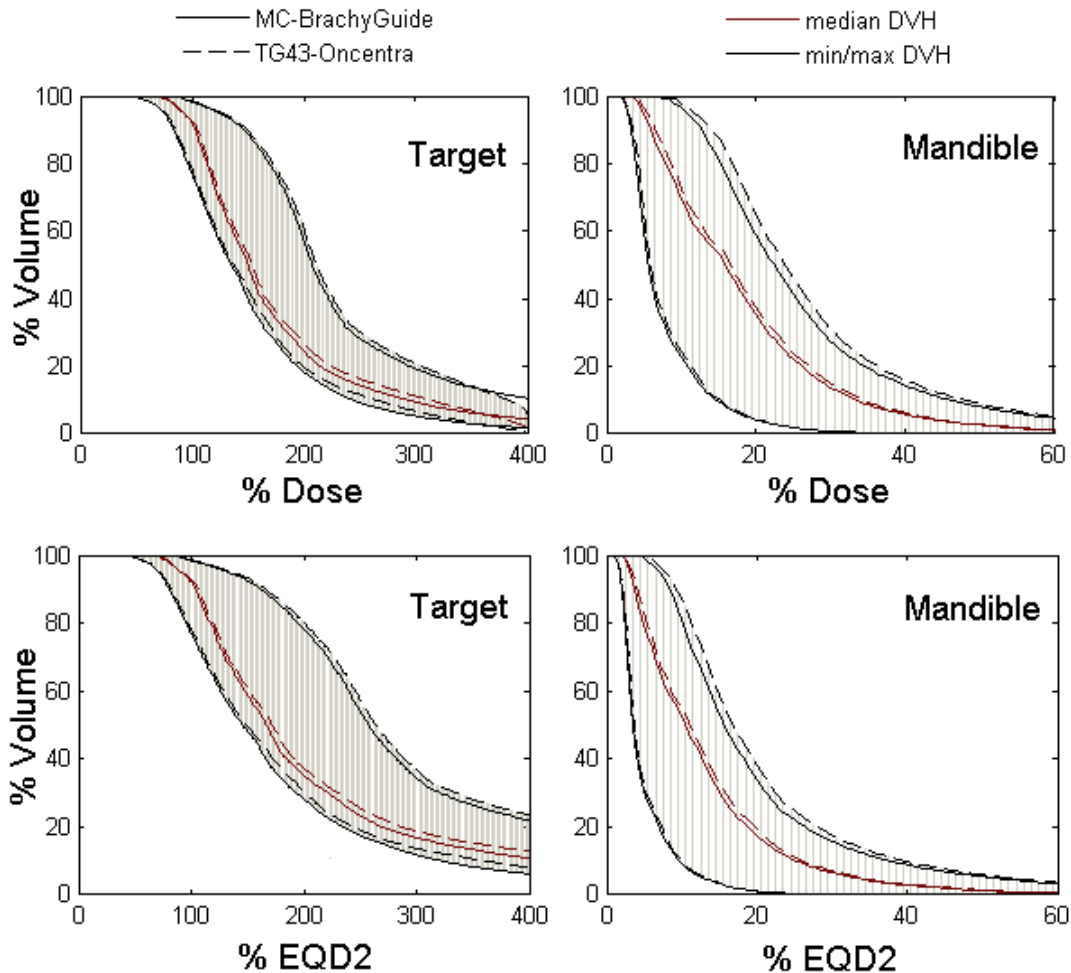
Διευκρινιστικά αποτελέσματα της σύγκρισης μεταξύ της TG-43 και Monte Carlo δοσιμετρίας παρουσιάζονται στην **Εικόνα Β.5.4**. Εκτός από τη σπονδυλική στήλη, όπου ο TG-43 αλγόριθμος υποεκτιμά τη δόση μέχρι και 10% λόγω της μεσολάβησης του αέρα στην ανατομία, και τον νωτιαίο μυελό, όπου οι διαφορές είναι εντός της στατιστικής αβεβαιότητας, η **Εικόνα Β.5.4.b** δείχνει μία γενική TG-43 υπερεκτίμηση της δόσης, η οποία φτάνει το 20% για το δέρμα. Οι διαφορές μειώνονται εντός του 2% στην **Εικόνα Β.5.4.c**, όπου παρουσιάζονται σαν κλάσματα της χορηγούμενης δόσης για να ληφθεί υπόψη η απότομη βαθμίδα δόσης με την απόσταση από το εμφύτευμα που ενυπάρχει στη βραχυθεραπεία και για να συμμορφώνονται με την κοινή χρήση των σχετικών DVHs.



Εικόνα B.5.4. Σύγκριση TG-43 και εξατομικευμένης (Monte Carlo) δοσιμετρίας στην κεντρική εγκάρσια τομή του PTV για έναν αντιπροσωπευτικό ασθενή. (a) TG-43 και Monte Carlo ισοδοσικές γραμμές που υπερτίθενται στην αντίστοιχη εικόνα ΥΤ (b) χρωματική αναπαράσταση της χωρικής κατανομής των % τοπικών διαφορών μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo αποτελεσμάτων και (c) χρωματική αναπαράσταση της χωρικής κατανομής των % γενικών διαφορών μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo αποτελεσμάτων (διαφορές κανονικοποιημένες στη χορηγούμενη δόση D_{PA}).

Οι παρατηρήσεις στην **Εικόνα B.5.4.c** εξηγούν τη διαφορά στη σύγκριση των DVH αποτελεσμάτων από την TG-43 και Monte Carlo δοσιμετρία στο δείγμα των ασθενών. Η σύγκριση αυτή συνοψίζεται στην **Εικόνα B.5.5** για το PTV και το πιο κρίσιμο όργανο (κάτω γνάθος). Η μείωση των TG-43 DVH δεδομένων για το PTV στις υψηλές σχετικές δόσεις στην **Εικόνα B.5.5** οφείλεται στο ανώτερο όριο δόσης που έχει οριστεί από το

ΣΣΘ (400%). Τα DVH αποτελέσματα σε όρους των σχετικών EQD2 στην **Εικόνα B.5.5** δείχνουν όμοια συμπεριφορά για τις διαφορές.



Εικόνα B.5.5. Διάμεσα, ελάχιστα και μέγιστα αθροιστικά DVHs για το PTV (αριστερά) και την κάτω γνάθο (δεξιά) που υπολογίστηκαν από την TG-43 και την εξατομικευμένη (Monte Carlo) δοσιμετρία στο δείγμα των ασθενών που μελετήθηκε.

Η σύγκριση των DVH αποτελεσμάτων για το PTV και όλα τα κρίσιμα όργανα επεκτείνεται περαιτέρω στους **Πίνακες B.5.4** και **B.5.5**. Μία στατιστικά σημαντική TG-43 υπερεκτίμηση όλων των κλινικά σημαντικών DVH δεικτών μπορεί να παρατηρηθεί, με εξαίρεση τη D_{max} της κάτω γνάθου και του νωτιαίου μυελού. Οι διαφορές, ωστόσο, είναι γενικά μικρές. Οι κατανομές των ποσοστιαίων διαφορών σε επιλεγμένους DVH

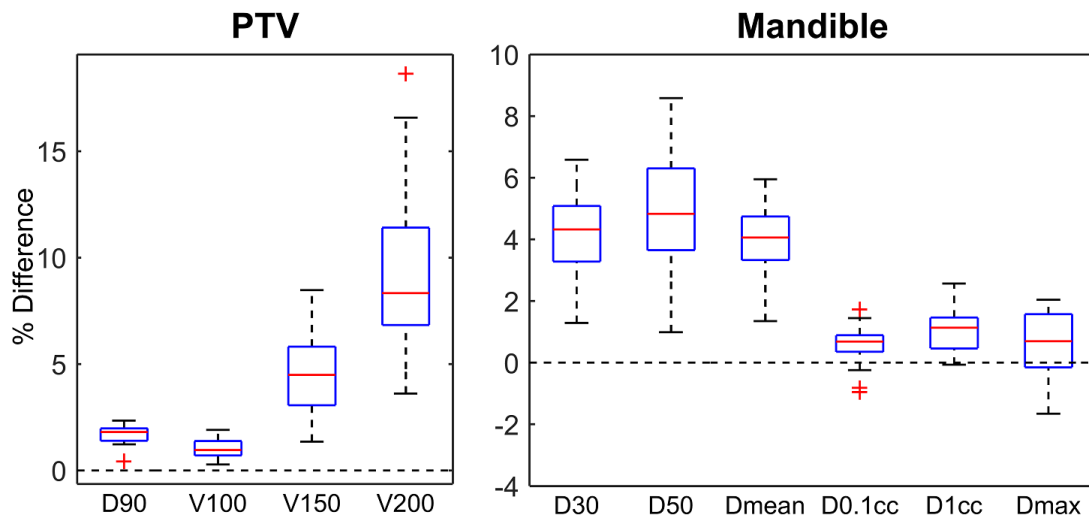
δείκτες συνοψίζονται επιπλέον στην **Εικόνα B.5.6** για το PTV και την κάτω γνάθο. Η ανάλυση των σχετικών EQD2 DVHs απέδωσε διαφορές μεταξύ της TG-43 και Monte Carlo δοσιμετρίας σε κοντινή συμφωνία (εντός του 0.5%) με τις αντίστοιχες διαφορές που παρατηρήθηκαν κατά την ανάλυση των σχετικών ιστογραμμάτων φυσικής δόσης-όγκου, εκτός από τον δείκτη D90 του PTV όπου η TG-43 υπερεκτίμηση βρέθηκε 1% υψηλότερη.

Πίνακας B.5.4. Σύγκριση των DVH παραμέτρων και δοσιμετρικών δεικτών που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για το PTV για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η στατιστική σημαντικότητα ($p \leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.

Δοσιμετρικό χαρακτηριστικό	TG-43		Monte Carlo		p- value
	Διάμεσος	Εμβέλεια	Διάμεσος	Εμβέλεια	
PTV (%)					
V100	93.02	78.41-98.78	92.43	77.11-98.50	< 0.05
V150	53.50	43.02-90.04	50.84	39.76-88.84	< 0.05
V200	27.58	19.86-60.86	25.29	18.34-57.04	< 0.05
D90	105.32	85.19-150.12	103.91	83.78-147.01	< 0.05
Ομοιογένεια					
DHI	0.52	0.42-0.63	0.53	0.42-0.65	< 0.05
Συμμόρφωση					
COIN	0.65	0.41-0.81	0.64	0.43-0.82	< 0.05

Πίνακας Β.5.5. Σύγκριση των DVH παραμέτρων που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για τα κρίσιμα όργανα για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η στατιστική σημαντικότητα ($p \leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.

Δοσιμετρικό χαρακτηριστικό (%)	TG-43		Monte Carlo		<i>p</i> - value
	Διάμεσος	Εμβέλεια	Διάμεσος	Εμβέλεια	
Κάτω γνάθος					
V100	0.00	0.00-0.57	0.00	0.00-0.44	> 0.05
D30	22.60	8.45-30.48	21.70	8.08-29.01	< 0.05
D50	16.60	5.97-23.89	15.86	5.69-22.47	< 0.05
D _{0.1cc}	75.48	34.35-123.23	75.82	34.43-122.30	< 0.05
D _{1cc}	55.11	23.73-84.54	55.14	23.33-82.42	< 0.05
D _{mean}	18.52	7.97-26.76	17.69	7.62-25.38	< 0.05
D _{max}	93.15	43.89-124.36	92.59	43.23-121.82	> 0.05
Δεξιά παρωτίδα					
D30	3.68	2.09-12.91	3.15	1.65-11.86	< 0.05
D _{0.1cc}	5.71	3.08-23.45	5.20	2.70-22.34	< 0.05
D _{1cc}	4.93	2.68-18.51	4.00	2.23-17.36	< 0.05
D _{mean}	3.38	1.92-11.51	2.84	1.51-10.48	< 0.05
D _{max}	6.25	3.24-28.81	5.85	3.01-28.05	< 0.05
Αριστερή παρωτίδα					
D30	4.17	2.04-9.22	3.61	1.67-8.35	< 0.05
D _{0.1cc}	6.65	3.05-17.38	6.08	2.74-16.37	< 0.05
D _{1cc}	5.28	2.44-12.37	4.47	2.11-11.42	< 0.05
D _{mean}	3.75	1.87-8.32	3.24	1.52-7.47	< 0.05
D _{max}	7.58	3.24-22.14	7.11	3.01-28.05	< 0.05
Δέρμα					
D _{0.1cc}	14.06	5.31-61.26	12.91	4.66-59.72	< 0.05
D _{1cc}	12.51	5.03-35.79	11.50	4.40-33.90	< 0.05
D _{10cc}	8.32	3.69-18.08	7.31	3.16-16.16	< 0.05
D _{max}	14.94	5.43-78.21	13.84	5.03-78.39	< 0.05
Νωτιαίος μυελός					
D _{0.1cc}	4.78	2.79-9.91	4.37	2.47-8.98	< 0.05
D _{1cc}	4.23	2.45-8.15	3.94	2.24-7.28	< 0.05
D _{max}	4.96	2.70-10.67	4.56	2.49-9.74	> 0.05



Εικόνα B.5.6. Διαγράμματα πλαισίου-απολήξεων (box plots) των κατανομών των ποσοστιαίων διαφορών για επιλεγμένους DVH δείκτες του PTV (αριστερά) και της κάτω γνάθου (δεξιά) όπως υπολογίστηκαν από την TG-43 και εξατομικευμένη (Monte Carlo) δοσιμετρία ($(\text{Δείκτης}_{(TG-43)} - \text{Δείκτης}_{(MC)}) / \text{Δείκτης}_{(MC)} \times 100$).

Τα αποτελέσματα των ραδιοβιολογικών δεικτών που υπολογίστηκαν από τα DVHs για τις δύο δοσιμετρικές μεθόδους παρουσιάζονται στον **Πίνακα B.5.6**. Σε συμφωνία με την DVH ανάλυση, τα ραδιοβιολογικά μεγέθη EUD2 και BED_{eff} υπερεκτιμώνται συστηματικά όταν βασίζονται στον TG-43 αλγόριθμο. Αν και στατιστικά σημαντικές, οι επαγόμενες διαφορές δεν ξεπερνούν τα 1.7 Gy, με διάμεση τιμή περίπου τα 0.6 Gy και για τα δύο μεγέθη. Παρόμοια είναι και η συμπεριφορά του TCP, όπου η εν λόγω υπερεκτίμηση της δόσης μεταφράζεται σε συστηματική αύξησή του με διάμεση τιμή 0.7% και μέγιστη 3.7%. Αξίζει να σημειωθεί ότι επειδή το δείγμα συμπεριελάμβανε και ασθενείς που υπεβλήθησαν σε βραχυθεραπεία μόνο κατά τη δεύτερη φάση (boost), το TCP καταλαμβάνει μεγάλο εύρος τιμών ξεκινώντας από πολύ χαμηλά, περίπου 40%, καθώς συνεισφορά από προγενέστερες εξωτερικές ακτινοβολήσεις έχει αγνοηθεί. Συνεπώς, στην παρούσα ανάλυση τα αποτελέσματα θα πρέπει να αξιολογούνται μόνο συγκριτικά. Οι δύο παρωτίδες συμβαδίζουν με την παραπάνω συμπεριφορά, ακολουθώντας την ίδια τάση υπερεκτίμησης από το TG-43 πρωτόκολλο. Τόσο σε επίπεδο gEUD, όσο και σε επίπεδο NTCP οι διαφορές μεταξύ των δύο μεθόδων υπολογισμού της κατανομής δόσης είναι μεν στατιστικά

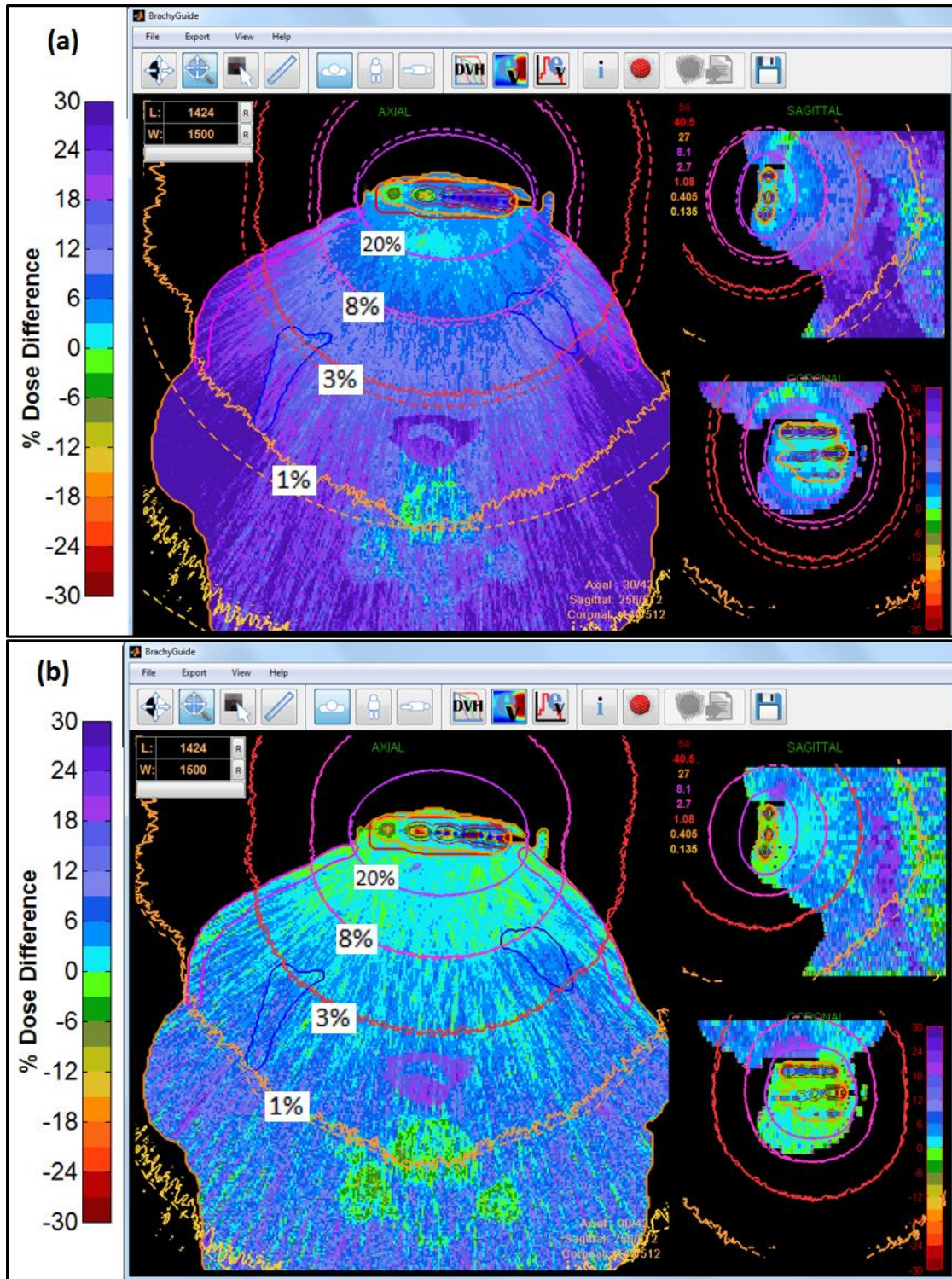
σημαντικές αλλά σχετικά μικρές. Χαρακτηριστικά αναφέρεται ότι η διάμεση τιμή των διαφορών στο gEUD είναι μόλις 0.1 Gy, η οποία επάγει απόκλιση στο NTCP περίπου 0.1%. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα για την κάτω γνάθο, με διαφορές στο gEUD με διάμεσο μόλις στα 0.16 Gy. Λόγω της έντονης σειριακής συμπεριφοράς του οργάνου ($n=0.07$ στο LKB μοντέλο), μικρές αποκλίσεις στη μέγιστη δόση θα μεταφράζονται σε έντονες μεταβολές στο gEUD. Έτσι, σε ορισμένες περιπτώσεις οι διαφορές ήταν αρκετά μεγαλύτερες, φτάνοντας μέχρι και τα 1.19 Gy. Θα πρέπει ωστόσο να σημειωθεί ότι το NTCP ήταν πρακτικά μηδενικό ($<<0.01\%$) σε όλο το εύρος του δείγματος, ανεξαρτήτως του τρόπου υπολογισμού της δόσης.

Πίνακας Β.5.6. Σύγκριση των ραδιοβιολογικών παραμέτρων που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για το PTV και τα κρίσιμα όργανα για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η στατιστική σημαντικότητα ($p \leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.

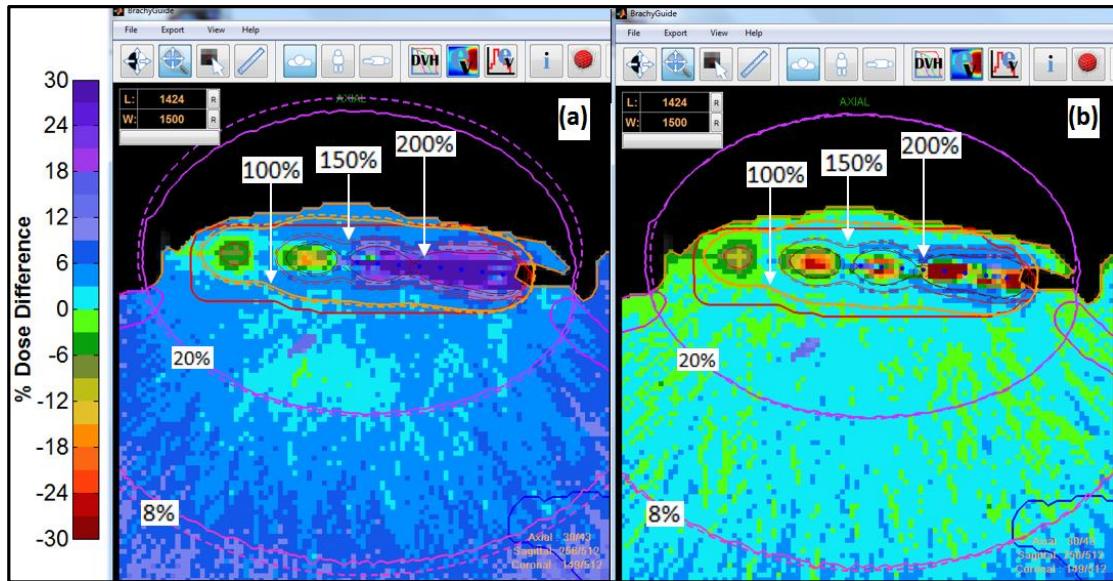
Ραδιοβιολογικός δείκτης	TG-43		Monte Carlo		p-value
	Διάμεσος	Εμβέλεια	Διάμεσος	Εμβέλεια	
PTV					
TCP (%)	96.20	42.01-99.99	95.49	38.53-99.98	< 0.05
EUD (Gy)	38.27	24.35-63.64	37.49	23.93-62.00	< 0.05
EUBED (Gy)	38.86	24.73-64.62	38.07	24.30-62.96	< 0.05
S ($\cdot 10^{-5}$)	19.38	0.07-434	23.06	0.10-477	< 0.05
Δεξιά παρωτίδα					
NTCP (%)	7.99	7.75-11.75	7.90	7.71-11.25	< 0.05
gEUD (Gy)	0.54	0.32-3.51	0.46	0.28-3.17	< 0.05
Αριστερή παρωτίδα					
NTCP (%)	8.07	7.71-10.26	7.97	7.66-9.92	< 0.05
gEUD (Gy)	0.62	0.28-2.45	0.53	0.23-2.18	< 0.05
Κάτω γνάθος					
NTCP (%)	< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01	-
gEUD (Gy)	16.19	4.46-38.30	16.03	4.42-37.11	< 0.05

B.5.3.3 Ομάδα ασθενών με καρκίνο χείλους

Η **Εικόνα B.5.7.α** παρουσιάζει τη σύγκριση μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo δοσιμετρικών υπολογισμών για έναν αντιπροσωπευτικό ασθενή με καρκίνο χείλους, όπως υπολογίστηκε με χρήση της δεύτερης έκδοσης του BrachyGuide, σε όρους ισοδοσικών γραμμών που υπερτίθενται σε 2D χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων τοπικών διαφορών στην κεντρική εγκάρσια τομή του PTV. Μία συνολική TG-43 υπερεκτίμηση της δόσης μπορεί να παρατηρηθεί, η οποία αυξάνεται με την απόσταση από το εμφύτευμα, φτάνοντας μέχρι και 30% εντός του δέρματος και της κάτω γνάθου. Η υπερεκτίμηση αυτή οφείλεται κυρίως στις διαφορετικές συνθήκες σκέδασης που δημιουργούνται λόγω της εγγύτητας των θέσεων παραμονής της πηγής στο όριο του ασθενούς, καθώς επίσης και στις ανομοιογένειες των ιστών, παράγοντες που αγνοούνται στην TG-43 δοσιμετρία. Οι αντίστοιχες συγκρίσεις μεταξύ των ACE και Monte Carlo υπολογισμών στην **Εικόνα B.5.7.β**, δείχνουν ότι οι διαφορές είναι γενικά εντός της αβεβαιότητας Τύπου Α της Monte Carlo προσομοίωσης για αποστάσεις από το εμφύτευμα έως και 5 cm. Μία πιο λεπτομερής παρατήρηση ωστόσο των διαφορών εντός του PTV (**Εικόνα B.5.8**) επιδεικνύει ότι αν και ο ACE υπολογισμός βελτιώνει τη δοσιμετρική ακρίβεια κοντά στις θέσεις παραμονής της πηγής (**Εικόνα B.5.8.α**) σχετικά με τους αντίστοιχους TG-43 υπολογισμούς που υπερεκτιμούν σημαντικά τη δόση έως και 30% (**Εικόνα B.5.8.β**), σημαντικές διαφορές μπορούν να παρατηρηθούν εντός του PTV και για τους δύο δοσιμετρικούς αλγόριθμους. Δεδομένου του μεγάλου όγκου του PTV (η διάμεση τιμή του όγκου του PTV στο δείγμα των ασθενών που μελετήθηκε ήταν 8.6 cm³) που κείται κοντά στις θέσεις παραμονής της πηγής, οι ασυμφωνίες αυτές φαίνεται να επηρεάζουν τη δοσιμετρική ακρίβεια κλινικά σχετικών ισοδοσικών γραμμών.



Εικόνα Β.5.7. Σύγκριση μεταξύ των (α) TG-43 και (β) ACE με τους αντίστοιχους υπολογισμούς της εξατομικευμένης δοσιμετρίας αναφοράς (Monte Carlo) για έναν αντιπροσωπευτικό ασθενή με καρκίνο χείλους, όπως υπολογίστηκε με χρήση της δεύτερης έκδοσης του BrachyGuide, σε όρους σχετικών ισοδοσικών γραμμών που υπερτίθενται σε 2D χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων τοπικών διαφορών στην κεντρική εγκάρσια, στεφανιαία και οβελιαία τομή του PTV.

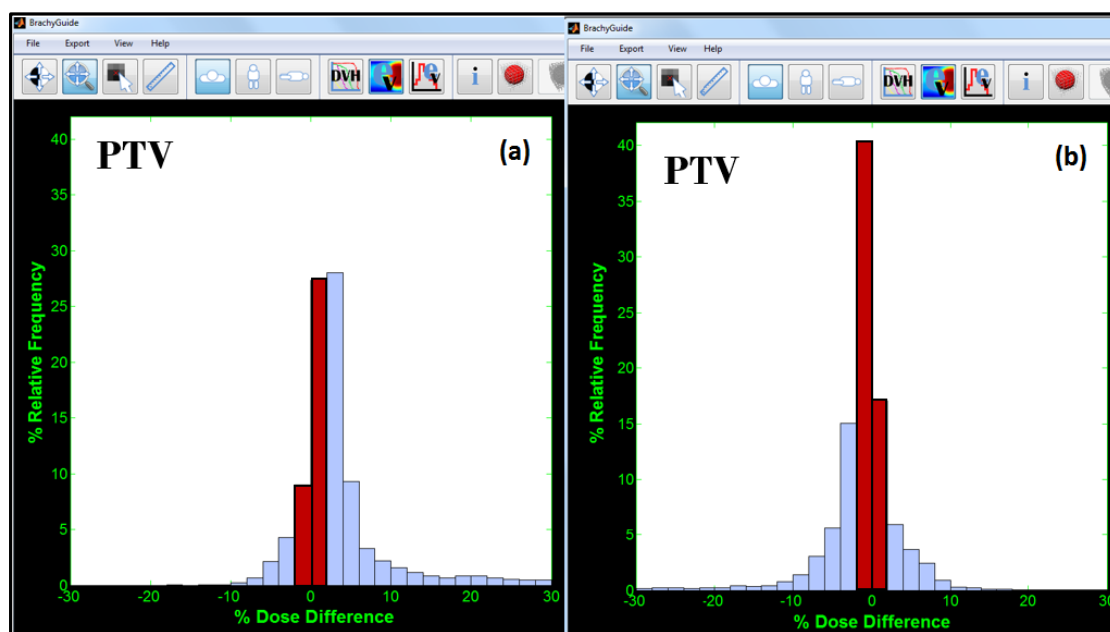


Εικόνα B.5.8. Σύγκριση μεταξύ των (α) TG-43 και (β) ACE με τους αντίστοιχους υπολογισμούς της εξατομικευμένης δοσιμετρίας αναφοράς (Monte Carlo) για έναν αντιπροσωπευτικό ασθενή με καρκίνο χείλους, όπως υπολογίστηκε με χρήση της δεύτερης έκδοσης του BrachyGuide, σε όρους σχετικών ισοδοσικών γραμμών που υπερτίθενται σε 2D χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων τοπικών διαφορών στην κεντρική εγκάρσια τομή του PTV, σε περιοχή γύρω από αυτό.

Τα αποτελέσματα αυτά αντανακλώνται στα 3D ιστογράμματα των ποσοστιαίων τοπικών διαφορών μεταξύ των TG-43 και ACE υπολογισμών (**Εικόνα B.5.9.a** και **B.5.9.b**, αντίστοιχα) με τα αποτελέσματα της εξατομικευμένης δοσιμετρίας αναφοράς της Monte Carlo προσομοίωσης για το PTV, όπως υπολογίστηκαν με χρήση της δεύτερης έκδοσης του BrachyGuide. Ενώ μία σχεδόν κανονική κατανομή μπορεί να παρατηρηθεί για τα ACE αποτελέσματα στην **Εικόνα B.5.9.b**, η αντίστοιχη κατανομή για τα TG-43 αποτελέσματα στην **Εικόνα B.5.9.a** έχει μετατοπιστεί προς υψηλότερες τιμές, όπως ήταν αναμενόμενο. Οι ποσοστιαίες διαφορές εντός του 2% αντιστοιχούν σε ποσοστό 36% του όγκου του PTV για τον TG-43 αλγόριθμο και 57% για τον ACE.

Στην **Εικόνα B.5.10** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των ολοκληρωτικών DVHs που υπολογίστηκαν από τις TG-43, ACE και Monte Carlo κατανομές δόσης. Σχετικά με το PTV, τα ACE και Monte Carlo DVH αποτελέσματα είναι σε καλή συμφωνία, με μία ασήμαντη υποεκτίμηση να παρατηρείται για τους ACE

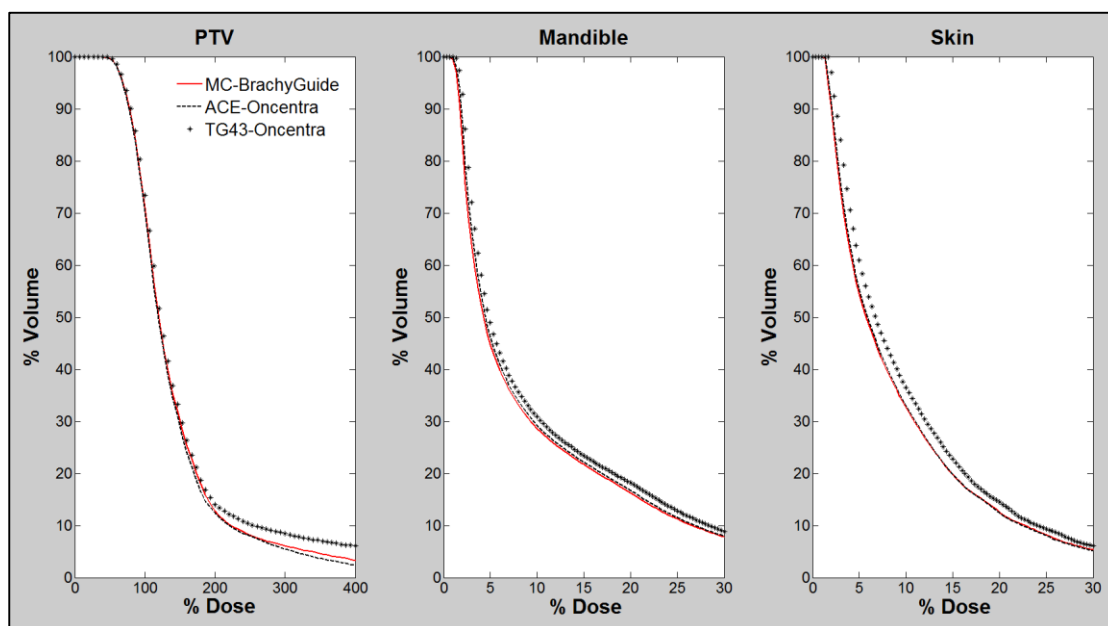
υπολογισμούς σε σχετικά αυξημένες ποσοστιαίες δόσεις. Η σημαντική TG-43 υπερεκτίμηση της δόσης κοντά στις θέσεις παραμονής της πηγής, ωστόσο, δείχνει να επηρεάζει σημαντικά τα αντίστοιχα TG-43 DVH αποτελέσματα στις αυξημένες σχετικές δόσεις. Όσον αφορά στα κρίσιμα όργανα, τα ACE και Monte Carlo DVH αποτελέσματα είναι, όμοια με το PTV, σε καλή συμφωνία, με μία συστηματική υπερεκτίμηση να διακρίνεται για τους TG-43 υπολογισμούς.



Εικόνα B.5.9. 3D ιστογράμματα των ποσοστιαίων τοπικών διαφορών μεταξύ των (α) TG-43 και (β) ACE υπολογισμών με τα αποτελέσματα της εξατομικευμένης δοσιμετρίας αναφοράς της Monte Carlo προσομοίωσης για το PTV.

Η σύγκριση των διάμεσων τιμών των DVH δεικτών μεταξύ των TG-43 και ACE υπολογισμών με τα αντίστοιχα Monte Carlo αποτελέσματα στον **Πίνακα B.5.7** είναι σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα. Σχετικά με το PTV, σημαντικές διαφορές μέχρι και ~10% παρατηρούνται και για τους δύο δοσιμετρικούς αλγόριθμους του ΣΣΘ στην περιοχή υψηλών δόσεων (V150 και V200). Οι διαφορές αυτές, ωστόσο φαίνεται να επηρεάζουν μόνο τις DHI διαφορές για τους ACE υπολογισμούς, όπου παρατηρήθηκε μία διαφορά της τάξης του 2.3%. Όσον αφορά στα κρίσιμα όργανα, σημαντικές διαφορές έως και ~14% παρατηρήθηκαν μόνο μεταξύ της TG-43 και

Monte Carlo δοσιμετρίας για τους δείκτες D30, D50 και D_{mean} της κάτω γνάθου, D10cc του δέρματος και V85. Οι διαφορές αυτές, ωστόσο, αντιστοιχούν σε τιμές δόσης μικρότερες από 13% της χορηγούμενης δόσης και κατά συνέπεια μπορεί να μην είναι κλινικής σημασίας.



Εικόνα Β.5.10. Αθροιστικά DVHs για το PTV (αριστερά), την κάτω γνάθο (κέντρο) και το δέρμα (δεξιά) που υπολογίστηκαν από την TG-43, την ACE και την εξατομικευμένη δοσιμετρία αναφοράς (Monte Carlo) στο δείγμα των ασθενών που μελετήθηκε.

Πίνακας Β.5.7. Σύγκριση των διάμεσων τιμών των DVH παραμέτρων που αντλήθηκαν από τους TG-43, ACE και Monte Carlo υπολογισμούς για το PTV και τα κρίσιμα όργανα της ομάδας ασθενών με καρκίνο χείλους. Οι διαφορές είναι εκφρασμένες ως προς τα Monte Carlo αποτελέσματα.

Δοσιμετρικό χαρακτηριστικό	TG-43	ACE	MC	% TG-43-MC	% ACE- MC
PTV (%)					
D90	80.07	77.20	77.81	2.91	-0.79
V100	73.43	70.34	70.93	3.52	-0.83
V150	31.50	28.97	30.16	4.43	-3.95
V200	14.07	12.35	12.80	9.87	-3.52
Ομοιογένεια					
DHI	0.57	0.59	0.57	-0.65	2.33
Συμμόρφωση					
COIN	0.63	0.62	0.63	1.25	-1.10
Κάτω γνάθος (%)					
D30	10.43	9.64	9.42	10.70	2.31
D50	4.85	4.47	4.27	13.79	4.84
D _{0.1cc}	72.93	69.66	70.61	3.29	-1.34
D _{1cc}	44.70	42.70	42.90	4.20	-0.47
D _{mean}	10.76	10.06	9.91	8.54	1.51
D _{max}	104.14	100.46	100.38	3.75	0.08
Δέρμα (%)					
D _{0.1cc}	71.23	68.63	69.55	2.41	-1.33
D _{1cc}	41.21	38.90	39.33	4.78	-1.08
D _{10cc}	14.29	13.01	12.92	10.63	0.66
D _{max}	80.48	78.14	78.95	1.93	-1.04
Μαλακός ιστός (cc)					
V85	12.59	11.76	11.95	5.31	-1.58

B.5.4 Συζήτηση

Η δοσιμετρία με χρήση MBDCAs που λαμβάνουν υπόψη τη λεπτομερή ανατομία του ασθενούς συμπεριλαμβανομένων των ανομοιογενειών των ιστών αποτελεί τη στάνταρντ πρακτική στη θεραπεία με ακτινοβολία εξωτερικής δέσμης, ιδιαίτερα στις εξελιγμένες τεχνικές χορήγησης της θεραπείας και σε σχεδιασμούς υποκλασματοποίησης της δόσης, όπου απαιτείται μία πιο ρεαλιστική εκτίμηση της δόσης που χορηγείται στον ασθενή [198]. Αντιθέτως, ο αλγόριθμος TG-43 εξακολουθεί να αποτελεί την προσέγγιση για τον υπολογισμό της δόσης σε εφαρμογές βραχυθεραπείας, αν και οι αλγόριθμοι εξατομικευμένης δοσιμετρίας έχουν πρόσφατα ενσωματωθεί σε ΣΣΘ για βραχυθεραπεία με ^{192}Ir [4]. Η προσέγγιση TG-43 βασίζεται στην υπέρθεση κατανομών δόσης μονής θέσης πηγής που έχουν εξασφαλιστεί με την πηγή τοποθετημένη στο κέντρο σφαιρικού ομοιώματος νερού, αγνοώντας ενδεχόμενη επίδραση από τις ανομοιογένειες των ιστών και τις περιορισμένες διαστάσεις του ασθενούς [80].

B.5.4.1 Ομάδα ασθενών με καρκίνο στο μαστό

Οι εφαρμογές βραχυθεραπείας στο μαστό περιλαμβάνουν ανομοιογένειες ιστών (πλευρά και πνεύμονας) καθώς επίσης και περιορισμένες διαστάσεις ασθενούς, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη δοσιμετρική ακρίβεια σημαντικά. Στη διατριβή αυτή, ακριβής καθορισμός της δόσης στο υλικό εντός υλικού ($D_{m,m}$) πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας Monte Carlo προσομοίωση σε 57 πλάνα ασθενών που θεραπεύτηκαν με ενδοϊστική βραχυθεραπεία πολλαπλών καθετήρων (Multicatheter Interstitial Brachytherapy – MIBT) και το πρωτόκολλο της Επιταχυνόμενης Μερικής Ακτινοβολίας του μαστού [149]. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν με τους αντίστοιχους υπολογισμούς της δόσης στο νερό εντός νερού ($D_{w,w}$) του TG-43 φορμαλισμού της AAPM που χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία των ασθενών. Η σύγκριση επέδειξε ότι ο TG-43 αλγόριθμος υπερεκτιμάει την κατανομή της δόσης σε όλη τη γεωμετρία του ασθενούς εκτός από τον πνεύμονα, όπου οι δοσιμετρικές διαφορές εντός αυτού αντιστρέφονται, με το πρόσημο να εξαρτάται

από το πάχος του ιστού του πνεύμονα που κείται μεταξύ του σημείου ενδιαφέροντος και του εμφυτεύματος. Η υπερεκτίμηση αυτή εξαρτάται από τη θέση και είναι μη σημαντική (της τάξης μεγέθους του 2%) για την περιοχή σχετικά υψηλών δόσεων (> από 50% της χορηγούμενης δόσης) και αυξάνει με την απόσταση από το εμφύτευμα και κοντά στο εξωτερικό περίγραμμα, κυρίως λόγω των διαφορετικών συνθηκών σκέδασης μεταξύ του ασθενούς και της γεωμετρίας του ομοιώματος νερού που θεωρείται για τον υπολογισμό των TG-43 δεδομένων. Η σχετική TG-43 υπερεκτίμηση φτάνει μέχρι και 30% σε αποστάσεις μακριά από το PTV. Όσον αφορά στην ανομοιογένεια του πνεύμονα, ο TG-43 αλγόριθμος παρουσιάζει μία υπερεκτίμηση στην περιοχή του οργάνου που βρίσκεται κοντά στον όγκο-στόχο. Καθώς κανείς προχωράει εντός του πνεύμονα, μία σημαντική υποεκτίμηση της δόσης (υπερβαίνοντας το 30% στις αποστάσεις μακριά από τον όγκο-στόχο) παρατηρείται, κυρίως λόγω της μειωμένης εξασθένησης που παρουσιάζει η ανομοιογένεια του πνεύμονα σε σύγκριση με το νερό που θεωρείται στον TG-43 φορμαλισμό. Οι διαφορές μεταξύ της δόσης στο υλικό και της δόσης στο νερό, λόγω των αντίστοιχων διαφορών του λόγου μ_{en}/ρ , ήταν εντός του -1% για τον πνεύμονα, ενώ ήταν της τάξης του +2% για τα πλευρά που βρίσκονται κοντά στο εμφύτευμα, φτάνοντας μέχρι και +4% για τα πλευρά σε μεγαλύτερες αποστάσεις λόγω της μείωσης της μέσης ενέργειας του φάσματος του ^{192}Ir . Παρά τις υψηλότερες τιμές της δόσης στο υλικό σε σχέση με τη δόση στο νερό για τα πλευρά, ωστόσο, ο TG-43 φορμαλισμός εξακολουθεί να υπερεκτιμάει τη δόση στη δομή αυτή ειδικά μακριά από το εμφύτευμα, λόγω της ανικανότητάς του να χειριστεί τη σκεδαζόμενη ακτινοβολία. Σχετικά με το δέρμα, το οποίο αποτελεί δομή μείζονος σημασίας στη βραχυθεραπεία του μαστού, ο TG-43 φορμαλισμός παρουσιάζει μία σημαντική υπερεκτίμηση για την D_{max} (της τάξης του 5%, φτάνοντας μέχρι και το 15% όσο ο εκτιμώμενος όγκος του δέρματος αυξάνει και μικρότερες τιμές δόσης συμπεριλαμβάνονται) και τους άλλους DVH δείκτες που σχετίζονται με την τοξικότητα του δέρματος και το αισθητικό αποτέλεσμα. Ο βαθμός της υπερεκτίμησης αυτής δεν εξαρτάται σημαντικά από την απόσταση δέρματος-όγκου και οφείλεται κυρίως στην αδυναμία του TG-43 φορμαλισμού να λάβει υπόψη επακριβώς τις συνθήκες σκέδασης στα σημεία που βρίσκονται κοντά στα όρια της γεωμετρίας. Από απόψεως κλινικής σημασίας, ωστόσο, η υπερεκτίμηση αυτή βρίσκεται από την ασφαλή πλευρά. Σημαντικές

διαφορές (>5%) μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo υπολογισμών που παρατηρήθηκαν για δομές εκτός του δέρματος αντιστοιχούν σε χαμηλότερες δόσεις (<50%) και επομένως παρουσιάζουν ελάχιστο κλινικό ενδιαφέρον. Επιπλέον, οι διαφορές αυτές οδηγούν σε ασήμαντες διαφορές σε όρους DVH δεικτών που χρησιμοποιούνται κλινικά για την εκτίμηση του πλάνου θεραπείας και των αντίστοιχων TCP και NTCP τιμών. Για συγκεκριμένες περιπτώσεις, που συμπεριλαμβάνουν ασθενείς που επανακτινοβολούνται ή/και κατά τη σύγκριση διαφορετικών προσεγγίσεων θεραπείας, η ακριβής δοσιμετρία στο δέρμα και άλλα ζωτικά όργανα που λαμβάνουν χαμηλότερες δόσεις θα μπορούσε να είναι πολύτιμη για τον καθορισμό της μακροπρόθεσμης τοξικότητας. Επιπλέον, η βελτιωμένη δοσιμετρία στην περιοχή χαμηλών δόσεων θα μπορούσε να είναι πολύτιμη και για την εκτίμηση της πιθανότητας επαγωγής δευτεροπαθούς καρκίνου.

Τα αποτελέσματα της διατριβής αυτής είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες στις οποίες διερευνάται η επίδραση των ανομοιογενειών των ιστών και οι ειδικές συνθήκες σκέδασης του ασθενούς στην HDR βραχυθεραπεία του μαστού [4], [21], [80], [149]. Στην εργασία των Pantelis *et al.* [4] χρησιμοποιήθηκε ένα μαθηματικό ομοίωμα ισοδύναμο ασθενούς για την προσομοίωση MIBT θεραπείας, καταλήγοντας σε TG-43 υπερεκτίμηση της δόσης στον πνεύμονα και στο δέρμα από 5 έως 10%. Οι Poen και Verhaegen [80] σύγκριναν TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς σε γεωμετρικές ασθενών βασισμένες σε YT και ανέφεραν μία TG-43 υπερεκτίμηση της δόσης για τον όγκο-στόχο, το δέρμα και τον πνεύμονα, αποτελέσματα που είναι συμβατά με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των Zourari *et al.* [21], [149], που χρησιμοποίησαν γεωμετρικές ασθενών βασισμένες σε YT για να συγκρίνουν υπολογισμούς TG-43 και MBDCAs που ενσωματώνονται σε δύο κοινά χρησιμοποιούμενα εμπορικά διαθέσιμα ΣΣΘ για βραχυθεραπεία με ¹⁹²Ir. Οι Zourari *et al.* ανέφεραν όμοιες διαφορές με αυτές που παρατηρούνται στην παρούσα διατριβή χρησιμοποιώντας Monte Carlo προσομοίωση.

B.5.4.2 Ομάδα ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου

Αξιοσημείωτες ποσοστιαίες διαφορές υπάρχουν μεταξύ των κατανομών δόσης που υπολογίστηκαν για τους 22 ασθενείς κεφαλής και τραχήλου της HDR βραχυθεραπείας χρησιμοποιώντας τον συμβατικό TG-43 αλγόριθμο και την Monte Carlo προσομοίωση, η οποία συνιστά τη μέθοδο αναφοράς που λαμβάνει υπόψη τη διαθέσιμη μέσω απεικόνισης ανατομία κάθε ασθενούς. Οι διαφορές αυτές αυξάνονται με την απόσταση από το εμφύτευμα καθώς επίσης και σε σημεία που βρίσκονται στο περίγραμμα του ασθενούς ή πίσω από δομές που περιέχουν αέρα. Η κλινική τους σημασία πρέπει επομένως να εκτιμηθεί κάτω από το φως της πραγματικής δόσης που χορηγείται σε κάθε σημείο.

Η ανάλυση των σχετικών DVH δεικτών για το PTV δείχνει ότι οι διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές λόγω της συστηματικής TG-43 υπερεκτίμησης της δόσης. Είναι τόσο μικρές σε όρους μεγέθους και εμβέλειας, ωστόσο, για να δικαιολογήσουν οποιαδήποτε αλλαγή στην πρακτική σχεδιασμού του πλάνου ή για να αποδειχτούν σημαντικές σε όρους κλινικού αποτελέσματος, όπως φαίνεται από τα TCP και EUD αποτελέσματα.

Τα ίδια ευρήματα παρατηρούνται και στη δοσιμετρία της κάτω γνάθου. Η οστεοραδιονέκρωση της κάτω γνάθου είναι η πιο σοβαρή επιπλοκή που θα μπορούσε να εμφανιστεί μετά από τη βραχυθεραπεία της στοματικής κοιλότητας [183]. Οι διαφορές στις διάμεσες τιμές της D_{max} και της gEUD είναι ωστόσο μικρές και το NTCP βρέθηκε αμελητέο και για τις δύο μεθόδους. Το κλειδί για να ελαχιστοποιήσει την πιθανότητα δυσμενούς επακόλουθου σχετίζεται με την αυστηρή τήρηση των κλινικών συστάσεων [199] περισσότερο από τη βελτιωμένη δοσιμετρική ακρίβεια. Αν τα Monte Carlo αποτελέσματα της διατριβής αυτής ήταν δόση στο νερό εντός του οστού αντί για δόση στο οστό, οι διαφορές από την TG-43 δοσιμετρία θα ήταν ακόμη χαμηλότερες, καθώς η επίδραση της πυκνότητας του οστού στο φάσμα της ακτινοβολίας των φωτονίων του ^{192}Ir που διαδίδεται στην ανατομία αντισταθμίζεται από την επίδραση της ατομικής του σύστασης [200]. Καμία από τις δύο συμβάσεις καταγραφής της δόσης δε συνδέεται άμεσα με την απόκριση των ιστών στην ακτινοβολία για την εμβέλεια των ενεργειών των φωτονίων στη βραχυθεραπεία [201]. Όπως έχει ήδη αναγνωριστεί στη βιβλιογραφία, ωστόσο, ο

ακριβής καθορισμός του μεγέθους της δόσης σε μία εργασία είναι ουσιαστικός και θα επιτρέψει την ανίχνευση των συνολικών μορφών δόσης-απόκρισης [200].

Σχετικά με τις παρωτίδες, λόγω της σχετικά αυξημένης απόστασής τους από το εμφύτευμα, η δόση είναι χαμηλή και η συστηματική TG-43 υπερεκτίμηση εντός του 1% της χορηγούμενης δόσης δεν κρίνεται κλινικά σημαντική.

Η TG-43 δοσιμετρία υπερεκτιμάει επίσης τη δόση στο δέρμα λόγω της υπερεκτίμησης της συνεισφοράς της σκεδαζόμενης δόσης στην περιορισμένη ανατομία του ασθενούς [4], [21]. Η περιοχή του δέρματος που εκτίθεται στην υψηλότερη δόση καθορίζεται από την εγγύτητά της στο εμφύτευμα, όπως φαίνεται και από την εμβέλεια της μέγιστης δόσης στο δείγμα ασθενών της διατριβής αυτής. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι η TG-43 δοσιμετρία στο δέρμα μπορεί να θεωρηθεί ότι βρίσκεται στην ασφαλή μεριά και είναι πιο ακριβής όσο η απόσταση από το εμφύτευμα, και ο λόγος της σκεδαζόμενης προς την πρωτογενή δόση, μειώνεται.

Η στατιστικά σημαντική, ωστόσο μικρή, υπερεκτίμηση των δεικτών D0.1cc και D1cc του νωτιαίου μυελού που παρατηρήθηκε στην διατριβή αυτή για την TG-43 δοσιμετρία δεν κρίνεται σημαντική, καθώς η δόση που απορροφάται είναι χαμηλή και η μερική μυελίτιδα δεν αποτελεί κοινή επιπλοκή στη βραχυθεραπεία της στοματικής κοιλότητας.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της διατριβής αυτής προτείνουν ότι για την ομάδα ασθενών με καρκίνο που εντοπίζεται στο έδαφος του στόματος, στη βάση της γλώσσας και στη γλώσσα, ο ρόλος της βελτιωμένης δοσιμετρικής ακρίβειας ίσως είναι λιγότερο σημαντικός από τον έλεγχο άλλων πιθανών πηγών αβεβαιότητας [163].

B.5.4.3 Ομάδα ασθενών με καρκίνο χείλους

Η σύγκριση των TG-43 δοσιμετρικών υπολογισμών και της Monte Carlo προσομοίωσης, που αποτελεί τη μέθοδο αναφοράς για εξατομικευμένη δοσιμετρία,

για τους 3 ασθενείς με καρκίνο χείλους επέδειξε μία σημαντική TG-43 υπερεκτίμηση της δόσης, η οποία αυξανόμενη της απόστασης από το εμφύτευμα φτάνει μέχρι και το 30%. Εντός του PTV, σε αντίθεση με τις άλλες δύο ομάδες των ασθενών που μελετήθηκαν, παρατηρήθηκαν σημαντικές αποκλίσεις, οι οποίες οφείλονται κυρίως στις πολύ διαφορετικές συνθήκες σκέδασης της πραγματικής γεωμετρίας του ασθενούς σε σχέση με τις παραδοχές του TG-43 αλγόριθμου λόγω της εμφύτευσης των καθετήρων δίπλα στο περίγραμμα του ασθενούς. Ωστόσο, αν οι διαφορετικές συνθήκες σκέδασης ήταν ο μόνος παράγοντας ασυμφωνίας μεταξύ των δύο μεθόδων οι διαφορές θα αυξάνονταν προς το όριο της γεωμετρίας. Αντιθέτως, οι μεγαλύτερες διαφορές παρατηρούνται κοντά στις θέσεις παραμονής της πηγής. Οι αντίστοιχες συγκρίσεις μεταξύ των ACE και Monte Carlo υπολογισμών επέδειξαν ότι αν και ο αλγόριθμος εξατομικευμένης δοσιμετρίας του ΣΣΘ βελτιώνει σημαντικά τη δοσιμετρική ακρίβεια εντός του PTV συγκριτικά με τους TG-43 υπολογισμούς, σημαντικές αποκλίσεις παραμένουν γύρω από τις θέσεις παραμονής της πηγής. Οι αποκλίσεις αυτές δείχνουν να είναι κλινικής σημασίας, καθώς επηρεάζουν τη δοσιμετρική ακρίβεια κλινικά σχετικών ισοδοσικών γραμμών. Η μειωμένη δοσιμετρική ακρίβεια των TG-43 και MBDCΑ υπολογισμών των ΣΣΘ κοντά στους καθετήρες, αν και όχι στην έκταση αυτή, έχει παρατηρηθεί σε προηγούμενες μελέτες στη βιβλιογραφία [21]. Η περίπτωση της HDR βραχυθεραπείας στο χείλος, ωστόσο, αποτελεί μία ακραία περίπτωση όπου μεγάλος αριθμός θέσεων παραμονής της πηγής χρησιμοποιείται σε μικρούς PTV όγκους (της τάξης των 3-4 θέσεων παραμονής ανά cc όγκου PTV). Αυτό θα μπορούσε ίσως να οφείλεται σε σημαντικά σφάλματα της υπέρθεσης των TG-43 δεδομένων κοντά στις θέσεις παραμονής της πηγής λόγω της ενυπάρχουσας υψηλής βαθμίδας δόσης. Η δοσιμετρική ακρίβεια του TG-43 και των αλγόριθμων εξατομικευμένης δοσιμετρίας των ΣΣΘ κοντά στους καθετήρες αποτελεί αντικείμενο περαιτέρω διερεύνησης.

Σημαντικές δοσιμετρικές διαφορές παρατηρήθηκαν μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo υπολογισμών και εντός του δέρματος και της κάτω γνάθου. Αν και οι ACE δοσιμετρικοί υπολογισμοί εξασφάλισαν βελτιωμένη ακρίβεια εντός των κρίσιμων οργάνων, η σημαντική TG-43 υπερεκτίμηση εντός της κάτω γνάθου και του δέρματος δεν εγείρει ανησυχία, καθώς οι σημαντικές δοσιμετρικές διαφορές

σχετίζονται με περιοχές που η δόση είναι μικρότερη από 13% της χορηγούμενης δόσης. Επιπλέον θα πρέπει να σημειωθεί ότι η διαφορά στη διάμεσο τιμή της παραμέτρου V85, που αντιστοιχεί σε περιοχή υψηλών δόσεων, μεταξύ της TG-43 και Monte Carlo δοσιμετρίας, αν και της τάξης του 5%, δεν είναι κλινικά σημαντική γιατί αντιστοιχεί σε τιμές όγκου της τάξης των 12 cc, τη στιγμή που η πιθανότητα εμφάνισης νέκρωσης του μαλακού ιστού συνδέεται με τιμές για το V85 μεγαλύτερες από 27 cc [197].

B.5.5 Συμπεράσματα

Δοσιμετρικοί υπολογισμοί πραγματοποιήθηκαν στη διατριβή αυτή για 57 ασθενείς που θεραπεύτηκαν με ενδοϊστική Επιταχυνόμενη Μερική Ακτινοβόληση του μαστού με χρήση πολλαπλών καθετήρων, χρησιμοποιώντας τον TG-43 αλγόριθμο και Monte Carlo προσομοίωση. Τα αποτελέσματα συγκρίθηκαν σε όρους DVH μετρικών και δεικτών κλινικής ποιότητας του πλάνου, καθώς επίσης και ραδιοβιολογικών παραμέτρων. Παρά την ευρεία εμβέλεια αυτών των δεικτών μεταξύ των πλάνων των ασθενών που μελετήθηκαν, ο αλγόριθμος TG-43 παρουσίασε μία στατιστικά σημαντική υπερεκτίμηση κυρίως λόγω της αδυναμίας του να χειριστεί με ακρίβεια την ακτινοβολία σκέδασης. Αυτή η υπερεκτίμηση της δόσης είναι μικρότερη από 2% της χορηγούμενης δόσης σε όλη την ανατομία του ασθενούς και έτσι συνεισφέρει μία ασήμαντη επίδραση στους DVH δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση του πλάνου και στις αντίστοιχες τιμές των TCP και NTCP. Σημαντικές διαφορές (> 5% της τοπικής τιμής της δόσης) μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo υπολογισμών παρατηρήθηκαν στην περιοχή χαμηλών δόσεων (< 50% της χορηγούμενης δόσης), φτάνοντας μέχρι και το 30% σε σημεία μακριά από το εμφύτευμα. Αν και οι διαφορές αυτές μπορεί να μη θεωρούνται μείζονος κλινικής σημασίας σε όρους αποδοχής του πλάνου, η βελτιωμένη δοσιμετρική ακρίβεια που προσφέρεται από τους MBDCAs θα μπορούσε να είναι χρήσιμη σε περιπτώσεις επαναακτινοβόλησης του ασθενούς ή/και σύγκρισης διαφορετικών τεχνικών ακτινοβόλησης για τον καθορισμό της μακροπρόθεσμης τοξικότητας και του ρίσκου επαγωγής δευτεροπαθούς καρκίνου,

όπου η ακριβής δοσιμετρία στα κρίσιμα όργανα μακριά από τον στόχο είναι απαραίτητη.

Η εξατομικευμένη δοσιμετρία στην HDR βραχυθεραπεία κεφαλής και τραχήλου επιβεβαιώνει το πλεονέκτημα της τεχνικής σχετικά με τη χαμηλή περιφερική δόση. Στατιστικά σημαντικές διαφορές από τη στάνταρντ TG-43 δοσιμετρία υπάρχουν, αλλά δεν επηρεάζουν τον έλεγχο της νόσου και τις πιθανότητες επιπλοκών. Οι εξελιγμένοι αλγόριθμοι υπολογισμού της δόσης που έχουν εισαχθεί στην κλινική πρακτική μπορούν να δοκιμαστούν χρησιμοποιώντας τις τοπικές δοσιμετρικές διαφορές για να αναδείξουν τις υποκείμενες παραδοχές, όμως η κλινική σημασία των ευρημάτων θα πρέπει να εκτιμάται λαμβάνοντας υπόψη τα επίπεδα δόσης και τη ραδιοβιολογική ανάλυση. Η βελτιωμένη δοσιμετρία αποτελεί μία χρήσιμη εξέλιξη, ιδιαίτερα για την αποκλειστική ή boost βραχυθεραπεία. Για την ομάδα ασθενών της διατριβής αυτής με καρκίνο στο έδαφος του στόματος, στη βάση της γλώσσας και στη γλώσσα που υποβλήθηκαν σε HDR βραχυθεραπεία, ωστόσο, η τήρηση των κλινικών συστάσεων σχετικά με την επιλογή των ασθενών και την καλή ποιότητα του εμφυτεύματος, ακολουθούμενη από βελτιστοποίηση και σχεδιασμό θεραπείας βάσει απεικόνισης, παραμένει ο καθοριστικός παράγοντας για την ποιότητα της θεραπείας.

Σχετικά με τους ασθενείς με καρκίνο στο χείλος, σημαντικές διαφορές βρέθηκαν μεταξύ της TG-43 και Monte Carlo δοσιμετρίας, οι οποίες μπορεί να υποδηλώνουν ότι η ποιότητα του πλάνου της HDR βραχυθεραπείας για τον καρκίνο του χείλους συμβιβάζεται από τους TG-43 υπολογισμούς. Οι δοσιμετρικοί υπολογισμοί που σχετίζονται με τον ACE αλγόριθμο επέδειξαν ότι ο αλγόριθμος εξατομικευμένης δοσιμετρίας του ΣΣΘ δείχνει γενικά να λαμβάνει σωστά υπόψη τις ανομοιογένειες και τις ειδικές συνθήκες σκέδασης του ασθενούς στις κλινικά σχετικές αποστάσεις από το εμφύτευμα, εξασφαλίζοντας ακρίβεια συγκρίσιμη με την Monte Carlo προσομοίωση. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η υιοθέτηση της MBDCΑ δοσιμετρίας στην HDR βραχυθεραπεία του καρκίνου του χείλους μπορεί να είναι μείζονος σημασίας. Ωστόσο, η δοσιμετρική ακρίβεια του TG-43 και του ACE αλγόριθμου κοντά στις θέσεις παραμονής της πηγής χρήζει περαιτέρω διερεύνησης.

Βιβλιογραφία

- [1] R. Nath, L. L. Anderson, G. Luxton, K. A. Weaver, J. F. Williamson, and A. S. Meigooni, "Dosimetry of interstitial brachytherapy sources: recommendations of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 43. American Association of Physicists in Medicine.," *Med. Phys.*, vol. 22, no. 2, pp. 209–34, Feb. 1995.
- [2] M. J. Rivard, B. M. Coursey, L. A. Dewerd, W. F. Hanson, M. S. Huq, G. S. Ibbott, M. G. Mitch, R. Nath, and J. F. Williamson, "Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations."
- [3] P. Papagiannis, A. Angelopoulos, E. Pantelis, L. Sakelliou, D. Baltas, P. Karaiskos, P. Sandilos, and L. Vlachos, "Dosimetry comparison of ¹⁹²Ir sources.," *Med. Phys.*, vol. 29, no. 10, pp. 2239–46, Oct. 2002.
- [4] E. Pantelis, P. Papagiannis, P. Karaiskos, A. Angelopoulos, G. Anagnostopoulos, D. Baltas, N. Zamboglou, and L. Sakelliou, "The effect of finite patient dimensions and tissue inhomogeneities on dosimetry planning of ¹⁹²Ir HDR breast brachytherapy: A Monte Carlo dose verification study," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 61, no. 5, pp. 1596–1602, 2005.
- [5] G. Lymperopoulou, E. Pantelis, P. Papagiannis, H. Rozaki-Mavrouli, L. Sakelliou, D. Baltas, and P. Karaiskos, "A Monte Carlo dosimetry study of vaginal [sup ¹⁹²Ir] brachytherapy applications with a shielded cylindrical applicator set," *Med. Phys.*, vol. 31, no. 11, p. 3080, 2004.
- [6] G. Lymperopoulou, P. Papagiannis, A. Angelopoulos, P. Karaiskos, E. Georgiou, and D. Baltas, "A dosimetric comparison of ¹⁶⁹Yb and ¹⁹²Ir for HDR brachytherapy of the breast, accounting for the effect of finite patient dimensions and tissue inhomogeneities," *Med. Phys.*, vol. 33, no. 12, p. 4583, 2006.
- [7] G. Anagnostopoulos, D. Baltas, P. Karaiskos, E. Pantelis, P. Papagiannis, and L. Sakelliou, "An analytical dosimetry model as a step towards accounting for inhomogeneities and bounded geometries in ¹⁹²Ir brachytherapy treatment planning.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, no. 11, pp. 1625–47, Jun. 2003.
- [8] G. Anagnostopoulos, D. Baltas, E. Pantelis, P. Papagiannis, and L. Sakelliou, "The effect of patient inhomogeneities in oesophageal ¹⁹²Ir HDR brachytherapy: a Monte Carlo and analytical dosimetry study.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, no. 12, pp. 2675–85, Jun. 2004.
- [9] B. R. Thomadsen, J. F. Williamson, M. J. Rivard, and A. S. Meigooni, "Anniversary Paper: Past and current issues, and trends in brachytherapy physics," *Med. Phys.*, vol. 35, no. 10, pp. 4708–4723, Oct. 2008.
- [10] M. J. Rivard, J. L. M. Venselaar, and L. Beaulieu, "The evolution of brachytherapy treatment planning.," *Med. Phys.*, vol. 36, no. 2009, pp. 2136–2153, 2009.
- [11] P. Papagiannis, E. Pantelis, and P. Karaiskos, "Current state of the art brachytherapy treatment planning dosimetry algorithms.," *Br. J. Radiol.*, vol. 87, no. February, p. 20140163, 2014.
- [12] G. M. Daskalov, R. S. Baker, D. W. O. Rogers, and J. F. Williamson, "Dosimetric modeling of the microselectron high-dose rate [sup ¹⁹²Ir] source by the multigroup discrete

- ordinates method," *Med. Phys.*, vol. 27, no. 10, p. 2307, 2000.
- [13] G. M. Daskalov, R. S. Baker, D. W. O. Rogers, and J. F. Williamson, "Multigroup discrete ordinates modeling of [sup 125]I 6702 seed dose distributions using a broad energy-group cross section representation," *Med. Phys.*, vol. 29, no. 2, p. 113, 2002.
- [14] K. A. Gifford, M. J. Price, J. L. Horton, T. A. Wareing, and F. Mourtada, "Optimization of deterministic transport parameters for the calculation of the dose distribution around a high dose-rate [sup 192]Ir brachytherapy source," *Med. Phys.*, vol. 35, no. 6, p. 2279, 2008.
- [15] K. A. Gifford, J. L. Horton, T. A. Wareing, G. Failla, and F. Mourtada, "Comparison of a finite-element multigroup discrete-ordinates code with Monte Carlo for radiotherapy calculations," *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, no. 9, pp. 2253–65, May 2006.
- [16] A. K. Carlsson and A. Ahnesjö, "The collapsed cone superposition algorithm applied to scatter dose calculations in brachytherapy," *Med. Phys.*, vol. 27, no. 10, p. 2320, 2000.
- [17] A. Carlsson Tedgren and A. Ahnesjö, "Optimization of the computational efficiency of a 3D, collapsed cone dose calculation algorithm for brachytherapy," *Med. Phys.*, vol. 35, no. 4, p. 1611, 2008.
- [18] L. Beaulieu, Y. Ma, and B. van Veelen, "White Paper," pp. 1–16.
- [19] K. Zourari, E. Pantelis, a Moutsatsos, L. Petrokokkinos, P. Karaiskos, L. Sakelliou, E. Georgiou, and P. Papagiannis, "Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based 192Ir brachytherapy treatment planning system. Part I: single sources and bounded homogeneous geometries.," *Med. Phys.*, vol. 37, no. 2009, pp. 649–661, 2010.
- [20] L. Petrokokkinos, K. Zourari, E. Pantelis, a Moutsatsos, P. Karaiskos, L. Sakelliou, I. Seimenis, E. Georgiou, and P. Papagiannis, "Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based 192Ir brachytherapy treatment planning system. Part II: Monte Carlo and experimental verification of a multiple source dwell position plan employing a shielded applicator.," *Med. Phys.*, vol. 38, no. 2009, pp. 1981–1992, 2011.
- [21] K. Zourari, E. Pantelis, a Moutsatsos, L. Sakelliou, E. Georgiou, P. Karaiskos, and P. Papagiannis, "Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based (192)Ir brachytherapy treatment planning system. Part III. Comparison to Monte Carlo simulation in voxelized anatomical computational models.," *Med. Phys.*, vol. 40, no. 2013, p. 11712, 2013.
- [22] Y. Ma, F. Lacroix, M.-C. Lavallée, and L. Beaulieu, "Validation of the Oncentra Brachy Advanced Collapsed cone Engine for a commercial (192)Ir source using heterogeneous geometries.," *Brachytherapy*, vol. 14, no. 6, pp. 939–52.
- [23] J. F. Williamson, "Current brachytherapy quality assurance guidance: does it meet the challenges of emerging image-guided technologies?," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 71, no. 1 Suppl, pp. S18-22, 2008.
- [24] L. Beaulieu, Å. C. Tedgren, J.-F. Carrier, S. D. Davis, F. Mourtada, M. J. Rivard, R. M. Thomson, F. Verhaegen, T. A. Wareing, and J. F. Williamson, "Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism : Current status and recommendations for clinical implementation," *Med. Phys.*, vol. 39, no. October, pp. 6208–6236, 2012.
- [25] A. L. Palmer, C. Lee, A. J. Ratcliffe, D. Bradley, and A. Nisbet, "Design and

- implementation of a film dosimetry audit tool for comparison of planned and delivered dose distributions in high dose rate (HDR) brachytherapy.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 19, pp. 6623–40, Oct. 2013.
- [26] a L. Palmer, D. a Bradley, and a Nisbet, "Dosimetric audit in brachytherapy.," *Br. J. Radiol.*, vol. 87, no. 1041, p. 20140105, Sep. 2014.
- [27] L. Petrokokkinos, K. Zourari, E. Pantelis, A. Moutsatsos, P. Karaiskos, L. Sakelliou, I. Seimenis, E. Georgiou, and P. Papagiannis, "Dosimetric accuracy of a deterministic radiation transport based [sup 192]Ir brachytherapy treatment planning system. Part II: Monte Carlo and experimental verification of a multiple source dwell position plan employing a shielded applicator," *Med. Phys.*, vol. 38, no. 4, p. 1981, 2011.
- [28] A. L. Palmer, P. Diez, L. Gandon, A. Wynn-Jones, P. Bownes, C. Lee, E. Aird, M. Bidmead, G. Lowe, D. Bradley, and A. Nisbet, "A multicentre 'end to end' dosimetry audit for cervix HDR brachytherapy treatment," *Radiother. Oncol.*, vol. 114, no. 2, pp. 264–271, 2015.
- [29] E. S. Moura, J. a. Micka, C. G. Hammer, W. S. Culberson, L. a. DeWerd, M. E. C. M. Rostelato, and C. a. Zeituni, "Development of a phantom to validate high-dose-rate brachytherapy treatment planning systems with heterogeneous algorithms," *Med. Phys.*, vol. 42, no. 4, pp. 1566–1574, 2015.
- [30] K. Tanderup, S. Beddar, C. E. Andersen, G. Kertzscher, and J. E. Cygler, "In vivo dosimetry in brachytherapy.," *Med. Phys.*, vol. 40, no. 7, p. 70902, 2013.
- [31] J. K. Mikell and F. Mourtada, "Dosimetric impact of an [sup 192]Ir brachytherapy source cable length modeled using a grid-based Boltzmann transport equation solver," *Med. Phys.*, vol. 37, no. 9, p. 4733, 2010.
- [32] L. Beaulieu, A. A. Carlsson Tedgren, J.-F. J.-F. Carrier, S. D. Davis, F. Mourtada, M. J. Rivard, R. M. Thomson, F. Verhaegen, T. A. Wareing, J. F. Williamson, L. Beaulieu, A. A. Carlsson Tedgren, J.-F. J.-F. Carrier, S. D. Davis, F. Mourtada, M. J. Rivard, R. M. Thomson, F. Verhaegen, T. A. Wareing, and J. F. Williamson, "Report of the Task Group 186 on model-based dose calculation methods in brachytherapy beyond the TG-43 formalism: current status and recommendations for clinical implementation.," *Med. Phys.*, vol. 39, no. 10, pp. 6208–36, Oct. 2012.
- [33] H. Afsharpour, G. Landry, and M. D'Amours, "ALGEBRA: ALgorithm for the heterogeneous dosimetry based on GEANT4 for BRACHytherapy," *Phys. Med. Biol.*, vol. 57, no. 11, pp. 3273–3280, Jun. 2012.
- [34] E. Poon, Y. Le, J. F. Williamson, F. Verhaegen, C. O. T. D. S. J. and W. J. F. Le Y, C. O. and W. J. F, Y. G. and R. D. W. O. Taylor R E P, W. J. F, P. E. and V. F, R. B. D. S. V. T. and V. F. Poon E, and W. B. R. B. and R. D. W. O, "BrachyGUI: an adjunct to an accelerated Monte Carlo photon transport code for patient-specific brachytherapy dose calculations and analysis," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 102, no. 1, p. 12018, Feb. 2008.
- [35] G. P. Fonseca, B. Reniers, G. Landry, S. White, M. Bellezzo, P. C. G. Antunes, C. P. de Sales, E. Weltman, H. Yoriyaz, and F. Verhaegen, "A medical image-based graphical platform -- features, applications and relevance for brachytherapy.," *Brachytherapy*, vol. 13, no. 6, pp. 632–9, Jan. 2014.
- [36] T. Goorley, M. James, T. Booth, F. Brown, J. Bull, J. Cox, and J. Durkee, "Initial MCNP6 Release Overview," *Nucl. Technol.*, vol. 180, no. 3, pp. 298–315, Dec. 2012.

- [37] F. Ballester, Å. Carlsson Tedgren, D. Granero, A. Haworth, F. Mourtada, G. P. Fonseca, K. Zourari, P. Papagiannis, M. J. Rivard, F.-A. Siebert, R. S. Sloboda, R. L. Smith, R. M. Thomson, F. Verhaegen, J. Vijande, Y. Ma, and L. Beaulieu, "A generic high-dose rate ^{192}Ir brachytherapy source for evaluation of model-based dose calculations beyond the TG-43 formalism," *Med. Phys.*, vol. 42, no. 6, pp. 3048–3062, Jun. 2015.
- [38] S. Babic, J. Battista, and K. Jordan, "Three-Dimensional Dose Verification for Intensity-Modulated Radiation Therapy in the Radiological Physics Centre Head-and-Neck Phantom Using Optical Computed Tomography Scans of Ferrous Xylenol-Orange Gel Dosimeters," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 70, no. 4, pp. 1281–1291, 2008.
- [39] T. Olding and L. J. Schreiner, "Cone-beam optical computed tomography for gel dosimetry II: imaging protocols," *Phys. Med. Biol.*, vol. 56, no. 5, pp. 1259–79, Mar. 2011.
- [40] L. N. de Oliveira, F. G. A. Sampaio, M. V. Moreira, and A. de Almeida, "Measurements of the Fe^{3+} diffusion coefficient in Fricke xylenol gel using optical density measurements," *Appl. Radiat. Isot.*, vol. 90, pp. 241–4, Aug. 2014.
- [41] L. Nonato de Oliveira, A. de Almeida, and L. V. E. Caldas, "Measuring output factors and beam profiles formed by multileaf collimators using Fricke gel dosimeter," *Phys. Med.*, vol. 30, no. 7, pp. 854–7, Nov. 2014.
- [42] Y. Ma, F. Lacroix, M. C. Lavallee, and L. Beaulieu, "Validation of the Oncentra Brachy Advanced Collapsed cone Engine for a commercial ^{192}Ir source using heterogeneous geometries," *Brachytherapy*, vol. 14, 2015.
- [43] M. J. Rivard, B. M. Coursey, L. a. DeWerd, W. F. Hanson, M. Saiful Huq, G. S. Ibbott, M. G. Mitch, R. Nath, and J. F. Williamson, "Update of AAPM Task Group No. 43 Report: A revised AAPM protocol for brachytherapy dose calculations," *Med. Phys.*, vol. 31, no. 3, p. 633, 2004.
- [44] P. Karaiskos, L. Sakelliou, P. Sandilos, and L. Vlachas, "Limitations of the point and line source approximations for the determination of geometry factors around brachytherapy sources," *Med. Phys.*, vol. 27, no. 1, pp. 124–8, Jan. 2000.
- [45] M. J. Rivard, "Refinements to the geometry factor used in the AAPM Task Group Report No. 43 necessary for brachytherapy dosimetry calculations. American Association of Physicists in Medicine," *Med. Phys.*, vol. 26, no. 11, pp. 2445–50, Nov. 1999.
- [46] C. S. Melhus and M. J. Rivard, "Approaches to calculating AAPM TG-43 brachytherapy dosimetry parameters for [¹³⁷Cs], [¹²⁵I], [¹⁹²Ir], [¹⁰³Pd], and [¹⁶⁹Yb] sources," *Med. Phys.*, vol. 33, no. 6, p. 1729, 2006.
- [47] J. Pérez-Calatayud, D. Granero, and F. Ballester, "Phantom size in brachytherapy source dosimetric studies," *Med. Phys.*, vol. 31, no. 7, pp. 2075–81, Jul. 2004.
- [48] R. Santos, A. Colonias, D. Parda, M. Trombetta, R. H. Maley, R. Macherey, S. Bartley, T. Santucci, R. J. Keenan, and R. J. Landreneau, "Comparison between sublobar resection and ^{125}I brachytherapy after sublobar resection in high-risk patients with Stage I non-small-cell lung cancer," *Surgery*, vol. 134, no. 4, p. 691–7; discussion 697, Oct. 2003.
- [49] G. Voynov, D. E. Heron, C. J. Lin, S. Burton, A. Chen, A. Quinn, R. Santos, A. Colonias, and R. J. Landreneau, "Intraoperative ^{125}I Vicryl mesh brachytherapy after sublobar resection for high-risk stage I nonsmall cell lung cancer," *Brachytherapy*, vol. 4, no. 4,

- pp. 278–285, Jan. 2005.
- [50] Y. Yang and M. J. Rivard, “Evaluation of brachytherapy lung implant dose distributions from photon-emitting sources due to tissue heterogeneities,” *Med. Phys.*, vol. 38, no. 11, pp. 5857–62, Nov. 2011.
- [51] D. Y. Huang, M. C. Schell, K. A. Weaver, and C. C. Ling, “Dose distribution of ¹²⁵I sources in different tissues,” *Med. Phys.*, vol. 17, no. 5, pp. 826–32.
- [52] A. S. Meigooni and R. Nath, “Tissue inhomogeneity correction for brachytherapy sources in a heterogeneous phantom with cylindrical symmetry,” *Med. Phys.*, vol. 19, no. 2, pp. 401–7.
- [53] B. Reniers, F. Verhaegen, and S. Vynckier, “The radial dose function of low-energy brachytherapy seeds in different solid phantoms: comparison between calculations with the EGSnrc and MCNP4C Monte Carlo codes and measurements,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, no. 8, pp. 1569–82, Apr. 2004.
- [54] M. Bethesda, “ICRU. International Commission on Radiation Units and Measurements. Photon, electron, proton and neutron interaction data for body tissues. Bethesda, MD: ICRU Report 46; 1992.” .
- [55] P. Mobit and I. Badragan, “Dose perturbation effects in prostate seed implant brachytherapy with I-125,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 49, no. 14, pp. 3171–8, Jul. 2004.
- [56] J.-F. Carrier, M. D’Amours, F. Verhaegen, B. Reniers, A.-G. Martin, E. Vigneault, and L. Beaulieu, “Postimplant dosimetry using a Monte Carlo dose calculation engine: a new clinical standard,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 68, no. 4, pp. 1190–8, Jul. 2007.
- [57] J.-F. Carrier, L. Beaulieu, F. Therriault-Proulx, and R. Roy, “Impact of interseed attenuation and tissue composition for permanent prostate implants,” *Med. Phys.*, vol. 33, no. 3, pp. 595–604, Mar. 2006.
- [58] O. Chibani, J. F. Williamson, and D. Todor, “Dosimetric effects of seed anisotropy and interseed attenuation for ¹⁰³Pd and ¹²⁵I prostate implants,” *Med. Phys.*, vol. 32, no. 8, pp. 2557–66, Aug. 2005.
- [59] O. Chibani and J. F. Williamson, “MCPI: a sub-minute Monte Carlo dose calculation engine for prostate implants,” *Med. Phys.*, vol. 32, no. 12, pp. 3688–98, Dec. 2005.
- [60] H. Afsharpour, J.-P. Pignol, B. Keller, J.-F. Carrier, B. Reniers, F. Verhaegen, and L. Beaulieu, “Influence of breast composition and interseed attenuation in dose calculations for post-implant assessment of permanent breast ¹⁰³Pd seed implant,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, no. 16, pp. 4547–61, Aug. 2010.
- [61] C. Furstoss, B. Reniers, M. J. Bertrand, E. Poon, J.-F. Carrier, B. M. Keller, J. P. Pignol, L. Beaulieu, and F. Verhaegen, “Monte Carlo study of LDR seed dosimetry with an application in a clinical brachytherapy breast implant,” *Med. Phys.*, vol. 36, no. 5, pp. 1848–58, May 2009.
- [62] G. Landry, B. Reniers, L. Murrer, L. Lutgens, E. B.-V. Gulp, J.-P. Pignol, B. Keller, L. Beaulieu, and F. Verhaegen, “Sensitivity of low energy brachytherapy Monte Carlo dose calculations to uncertainties in human tissue composition,” *Med. Phys.*, vol. 37, no. 10, pp. 5188–98, Oct. 2010.
- [63] G. Landry, B. Reniers, J.-P. Pignol, L. Beaulieu, and F. Verhaegen, “The difference of scoring dose to water or tissues in Monte Carlo dose calculations for low energy

- brachytherapy photon sources," *Med. Phys.*, vol. 38, no. 3, p. 1526, 2011.
- [64] S.-T. Chiu-Tsao, D. R. Schaart, C. G. Soares, R. Nath, and AAPM Therapy Physics Committee Task Group No 149, "Dose calculation formalisms and consensus dosimetry parameters for intravascular brachytherapy dosimetry: recommendations of the AAPM Therapy Physics Committee Task Group No. 149.," *Med. Phys.*, vol. 34, no. 11, pp. 4126–57, Nov. 2007.
- [65] M. A. Astrahan, "Improved treatment planning for COMS eye plaques.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 61, no. 4, pp. 1227–42, Mar. 2005.
- [66] S.-T. Chiu-Tsao, M. A. Astrahan, P. T. Finger, D. S. Followill, A. S. Meigooni, C. S. Melhus, F. Mourtada, M. E. Napolitano, R. Nath, M. J. Rivard, D. W. O. Rogers, and R. M. Thomson, "Dosimetry of (125)I and (103)Pd COMS eye plaques for intraocular tumors: report of Task Group 129 by the AAPM and ABS.," *Med. Phys.*, vol. 39, no. 10, pp. 6161–84, Oct. 2012.
- [67] A. Ahnesjö, M. M. Aspradakis, J. J. Janssen, E. W. Korevaar, R. M. Storchi, I. Kawrakow, M. Fippel, M. Åsell, S. Hyödynmaa, A. Gustafsson, L. J. Van Battum, H. Huizenga, J. Sempau, A. F. Bielajew, and C. Börgers, "Complexity of Monte Carlo and deterministic dose-calculation methods," *Phys. Med. Biol. Phys. Med. Biol.*, vol. 43, no. 43, pp. 517–528, 1998.
- [68] K. A. Gifford, T. A. Wareing, G. Failla, J. L. Horton, P. J. Eifel, and F. Mourtada, "Comparison of a 3-D multi-group SN particle transport code with Monte Carlo for intracavitary brachytherapy of the cervix uteri.," *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 11, no. 1, p. 3103, 2010.
- [69] T. Han, J. K. Mikell, M. Salehpour, and F. Mourtada, "Dosimetric comparison of Acuros XB deterministic radiation transport method with Monte Carlo and model-based convolution methods in heterogeneous media.," *Med. Phys.*, vol. 38, no. 5, pp. 2651–64, May 2011.
- [70] D. W. Nigg, P. D. Randolph, and F. J. Wheeler, "Demonstration of three-dimensional deterministic radiation transport theory dose distribution analysis for boron neutron capture therapy.," *Med. Phys.*, vol. 18, no. 1, pp. 43–53.
- [71] A. Shapiro, B. Schwartz, J. P. Windham, and J. G. Kereiakes, "Calculated neutron dose rates and flux densities from implantable californium-252 point and line sources.," *Med. Phys.*, vol. 3, no. 4, pp. 241–7.
- [72] O. N. Vassiliev, T. A. Wareing, I. M. Davis, J. McGhee, D. Barnett, J. L. Horton, K. Gifford, G. Failla, U. Titt, and F. Mourtada, "Feasibility of a Multigroup Deterministic Solution Method for Three-Dimensional Radiotherapy Dose Calculations," *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 72, no. 1, pp. 220–227, Sep. 2008.
- [73] W. Miller and E. Lewis, *Computational Methods of Neutron Transport*. American Nuclear Society, 1990.
- [74] J. M. Moran, D. W. Nigg, F. J. Wheeler, and W. F. Bauer, "Macroscopic geometric heterogeneity effects in radiation dose distribution analysis for boron neutron capture therapy.," *Med. Phys.*, vol. 19, no. 3, pp. 723–32.
- [75] G. M. Daskalov, R. S. Baker, D. W. Rogers, and J. F. Williamson, "Dosimetric modeling of the microselectron high-dose rate 192Ir source by the multigroup discrete ordinates method.," *Med. Phys.*, vol. 27, no. 10, pp. 2307–19, Oct. 2000.

- [76] G. M. Daskalov, R. S. Baker, D. W. O. Rogers, and J. F. Williamson, "Multigroup discrete ordinates modeling of 125I 6702 seed dose distributions using a broad energy-group cross section representation.," *Med. Phys.*, vol. 29, no. 2, pp. 113–24, Feb. 2002.
- [77] K. A. Gifford, J. L. Horton, T. A. Wareing, G. Failla, and F. Mourtada, "Comparison of a finite-element multigroup discrete-ordinates code with Monte Carlo for radiotherapy calculations.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, no. 9, pp. 2253–65, May 2006.
- [78] T. A. Wareing, J. M. McGhee, J. E. Morel, and S. D. Pautz, "Discontinuous Finite Element SN Methods on Three-Dimensional Unstructured Grids," *Nucl. Sci. Eng.*, vol. 138, no. 3, pp. 256–268, Jul. 2001.
- [79] L. J. J. Lorence, J. E. Morel, G. D. Valdez, and N. Albuquerque, "Physics guide to CEPXS: A multigroup coupled electron-photon cross-section generating code."
- [80] E. Poon and F. Verhaegen, "Development of a scatter correction technique and its application to HDR [sup 192]Ir multicatheter breast brachytherapy," *Med. Phys.*, vol. 36, no. 8, p. 3703, 2009.
- [81] K. R. Russell, A. K. C. Tedgren, and A. Ahnesjö, "Brachytherapy source characterization for improved dose calculations using primary and scatter dose separation.," *Med. Phys.*, vol. 32, no. 9, pp. 2739–52, Sep. 2005.
- [82] A. S. Kirov and J. F. Williamson, "Two-dimensional scatter integration method for brachytherapy dose calculations in 3D geometry.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 42, no. 11, pp. 2119–35, Nov. 1997.
- [83] M. Sandborg, D. R. Dance, J. Persliden, and G. A. Carlsson, "A Monte Carlo program for the calculation of contrast, noise and absorbed dose in diagnostic radiology.," *Comput. Methods Programs Biomed.*, vol. 42, no. 3, pp. 167–80, Mar. 1994.
- [84] J. F. Williamson, "Monte Carlo evaluation of kerma at a point for photon transport problems.," *Med. Phys.*, vol. 14, no. 4, pp. 567–76.
- [85] J. K. Mikell and F. Mourtada, "Dosimetric impact of an 192Ir brachytherapy source cable length modeled using a grid-based Boltzmann transport equation solver.," *Med. Phys.*, vol. 37, no. 9, pp. 4733–43, Sep. 2010.
- [86] R. E. P. Taylor and D. W. O. Rogers, "EGSncr Monte Carlo calculated dosimetry parameters for 192Ir and 169Yb brachytherapy sources.," *Med. Phys.*, vol. 35, no. 11, pp. 4933–44, Nov. 2008.
- [87] D. Granero, J. Vijande, F. Ballester, and M. J. Rivard, "Dosimetry revisited for the HDR 192Ir brachytherapy source model mHDR-v2.," *Med. Phys.*, vol. 38, no. 1, pp. 487–94, Jan. 2011.
- [88] A. S. Meigooni, C. Wright, R. A. Koon, S. B. Awan, D. Granero, J. Perez-Calatayud, and F. Ballester, "TG-43 U1 based dosimetric characterization of model 67-6520 Cs-137 brachytherapy source.," *Med. Phys.*, vol. 36, no. 10, pp. 4711–9, Oct. 2009.
- [89] A. Ahnesjö and M. M. Aspradakis, "Dose calculations for external photon beams in radiotherapy.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 44, no. 11, pp. R99-155, Nov. 1999.
- [90] K. R. Russell and A. Ahnesjö, "Dose calculation in brachytherapy for a 192Ir source using a primary and scatter dose separation technique.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 41, no. 6, pp. 1007–24, Jun. 1996.
- [91] A. K. Carlsson and A. Ahnesjö, "Point kernels and superposition methods for scatter

- dose calculations in brachytherapy.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 45, no. 2, pp. 357–82, Feb. 2000.
- [92] A. K. C. Tedgren and A. Ahnesjö, "Accounting for high Z shields in brachytherapy using collapsed cone superposition for scatter dose calculation.," *Med. Phys.*, vol. 30, no. 8, pp. 2206–17, Aug. 2003.
- [93] and A. A. Russell, K. Åsa K. Carlsson Tedgren, "Brachytherapy source characterization for improved dose calculations using primary and scatter dose separation," *Med. Phys.*, vol. 32, p. 2739, 2005.
- [94] A. Carlsson Tedgren and A. Ahnesjö, "Optimization of the computational efficiency of a 3D, collapsed cone dose calculation algorithm for brachytherapy.," *Med. Phys.*, vol. 35, no. 4, pp. 1611–8, Apr. 2008.
- [95] R. E. P. Taylor and D. W. O. Rogers, "An EGSnrc Monte Carlo-calculated database of TG-43 parameters.," *Med. Phys.*, vol. 35, no. 9, pp. 4228–41, Sep. 2008.
- [96] S. T. Chiu-Tsao, L. L. Anderson, K. O'Brien, and R. Sanna, "Dose rate determination for 125I seeds.," *Med. Phys.*, vol. 17, no. 5, pp. 815–25.
- [97] R. Nath, A. S. Meigooni, and J. A. Meli, "Dosimetry on transverse axes of 125I and 192Ir interstitial brachytherapy sources.," *Med. Phys.*, vol. 17, no. 6, pp. 1032–40.
- [98] K. A. Weaver, V. Smith, D. Huang, C. Barnett, M. C. Schell, and C. Ling, "Dose parameters of 125I and 192Ir seed sources.," *Med. Phys.*, vol. 16, no. 4, pp. 636–43.
- [99] R. E. P. Taylor, G. Yegin, and D. W. O. Rogers, "Benchmarking brachydose: Voxel based EGSnrc Monte Carlo calculations of TG-43 dosimetry parameters.," *Med. Phys.*, vol. 34, no. 2, pp. 445–57, Feb. 2007.
- [100] S. Hissoiny, B. Ozell, P. Després, and J.-F. Carrier, "Validation of GPUMCD for low-energy brachytherapy seed dosimetry.," *Med. Phys.*, vol. 38, no. 7, pp. 4101–7, Jul. 2011.
- [101] G. Pratz and L. Xing, "GPU computing in medical physics: A review," *Med. Phys.*, vol. 38, no. 5, pp. 2685–2697, May 2011.
- [102] I. Kawrakow and D. W. O. Rogers, "The EGSnrc code system: Monte Carlo simulation of electron and photon transport," 2000.
- [103] E. T. Booth, "MCNP — A General Monte Carlo N-Particle Transport Code, Version 5," *LA-UR-03-1987*.
- [104] S. Agostinelli, J. Allison, and K. Amako, "Geant4—a simulation toolkit ARTICLE IN PRESS," *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. A*, vol. 506, no. 506, pp. 250–303, 2003.
- [105] J. Sempau, E. Acosta, J. Baro, J. M. Fernández-Varea, and F. Salvat, "An algorithm for Monte Carlo simulation of coupled electron-photon transport," *Nucl. Instruments Methods Phys. Res. Sect. B Beam Interact. with Mater. Atoms*, vol. 132, no. 3, pp. 377–390, Nov. 1997.
- [106] P. Karaiskos, A. Angelopoulos, P. Baras, L. Sakelliou, P. Sandilos, K. Dardoufas, and L. Vlachos, "A Monte Carlo investigation of the dosimetric characteristics of the VariSource 192Ir high dose rate brachytherapy source.," *Med. Phys.*, vol. 26, no. 8, pp. 1498–502, Aug. 1999.
- [107] F. Ballester, J. Pérez-Calatayud, V. Puchades, J. L. Lluch, M. A. Serrano-Andrés, Y.

- Limami, F. Lliso, and E. Casal, "Monte Carlo dosimetry of the Buchler high dose rate ^{192}Ir source.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 46, no. 3, pp. N79-90, Mar. 2001.
- [108] A. Angelopoulos, P. Baras, L. Sakelliou, P. Karaiskos, and P. Sandilos, "Monte Carlo dosimetry of a new ^{192}Ir high dose rate brachytherapy source," *Med. Phys.*, vol. 27, no. 11, p. 2521, 2000.
- [109] G. M. Daskalov, E. Loffler, and J. F. Williamson, "Monte Carlo-aided dosimetry of a new high dose-rate brachytherapy source," *Med. Phys.*, vol. 25, no. 11, pp. 2200–2208, 1998.
- [110] P. Papagiannis, A. Angelopoulos, E. Pantelis, L. Sakelliou, P. Karaiskos, and Y. Shimizu, "Monte Carlo dosimetry of ^{60}Co HDR brachytherapy sources.," *Med. Phys.*, vol. 30, no. 4, pp. 712–21, Apr. 2003.
- [111] R. Wang and R. S. Sloboda, "Influence of source geometry and materials on the transverse axis dosimetry of ^{192}Ir brachytherapy sources.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 43, no. 1, pp. 37–48, Jan. 1998.
- [112] P. Papagiannis, A. Angelopoulos, E. Pantelis, L. Sakelliou, D. Baltas, P. Karaiskos, P. Sandilos, and L. Vlachos, "Dosimetry comparison of ^{192}Ir sources.," *Med. Phys.*, vol. 29, no. 10, pp. 2239–46, Oct. 2002.
- [113] L. A. DeWerd, G. S. Ibbott, A. S. Meigooni, M. G. Mitch, M. J. Rivard, K. E. Stump, B. R. Thomadsen, and J. L. M. Venselaar, "A dosimetric uncertainty analysis for photon-emitting brachytherapy sources: report of AAPM Task Group No. 138 and GEC-ESTRO.," *Med. Phys.*, vol. 38, no. 2, pp. 782–801, Feb. 2011.
- [114] M. J. Rivard, D. Granero, J. Perez-Calatayud, and F. Ballester, "Influence of photon energy spectra from brachytherapy sources on Monte Carlo simulations of kerma and dose rates in water and air.," *Med. Phys.*, vol. 37, no. 2, pp. 869–76, Feb. 2010.
- [115] G. P. Glasgow and L. T. Dillman, "Specific gamma-ray constant and exposure rate constant of ^{192}Ir .," *Med. Phys.*, vol. 6, no. 1, pp. 49–52.
- [116] J. H. Hubbell, C. Q. Tran, C. T. Chantler, Z. Barnea, P. Andreo, D. T. Burns, F. Salvat, J. J. Demarco, R. E. Wallace, K. Boedeker, H. Buhr, L. Büermann, and M. Gerlach, "Review and history of photon cross section calculations," *Phys. Med. Biol.*, vol. 51, 2006.
- [117] L. Alamos and M. C. White, "Photoatomic Data Library MCPLIB04: A New Photoatomic Library Based On Data from ENDF/B-VI Release 8 SUBJECT:," 2002.
- [118] J. Perez-Calatayud, F. Ballester, R. K. Das, L. A. DeWerd, G. S. Ibbott, A. S. Meigooni, Z. Ouhib, M. J. Rivard, R. S. Sloboda, and J. F. Williamson, "Dose calculation for photon-emitting brachytherapy sources with average energy higher than 50 keV: Report of the AAPM and ESTRO," *Med. Phys.*, vol. 39, no. 5, pp. 2904–2929, May 2012.
- [119] J. G. H. Sutherland, K. M. Furutani, Y. I. Garces, and R. M. Thomson, "Model-based dose calculations for ^{125}I lung brachytherapy," *Med. Phys.*, vol. 39, no. 7, p. 4365, 2012.
- [120] B. L. Enger SA, Ahnesjö A, Verhaegen F, "Dose to tissue medium or water cavities as surrogate for the dose to cell nuclei at brachytherapy photon energies.," *Phys Med Biol*, 2012. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722477>.
- [121] H. Q. Woodard and D. R. White, "The composition of body tissues.," *Br. J. Radiol.*, vol. 59, no. 708, pp. 1209–18, Dec. 1986.
- [122] "ICRP. ICRP Publication 23. Reference man: anatomical physiolog- ical and metabolic

- characteristics. Oxford, UK: Pergamon Press; 1975.”
- [123] H. D. Kubo, G. P. Glasgow, T. D. Pethel, B. R. Thomadsen, and J. F. Williamson, “High dose-rate brachytherapy treatment delivery: report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 59.,” *Med. Phys.*, vol. 25, no. 4, pp. 375–403, 1998.
- [124] G. J. Kutcher, L. Coia, M. Gillin, W. F. Hanson, S. Leibel, R. J. Morton, J. R. Palta, J. A. Purdy, L. E. Reinstein, and G. K. Svensson, “Comprehensive QA for radiation oncology: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 40.,” *Med. Phys.*, vol. 21, no. 4, pp. 581–618, Apr. 1994.
- [125] R. Nath, L. L. Anderson, J. a. Meli, A. J. Olch, J. A. Stitt, and J. F. Williamson, “Code of practice for brachytherapy physics: Report of the AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 56,” *Med. Phys.*, vol. 24, no. 10, p. 1557, 1997.
- [126] Y. Yu, L. L. Anderson, Z. Li, D. E. Mellenberg, R. Nath, M. C. Schell, F. M. Waterman, A. Wu, and J. C. Blasko, “Permanent prostate seed implant brachytherapy: report of the American Association of Physicists in Medicine Task Group No. 64.,” *Med. Phys.*, vol. 26, no. 10, pp. 2054–76, Oct. 1999.
- [127] M. J. Rivard, L. Beaulieu, and F. Mourtada, “Enhancements to commissioning techniques and quality assurance of brachytherapy treatment planning systems that use model-based dose calculation algorithms.,” *Med. Phys.*, vol. 37, no. 2010, pp. 2645–2658, 2010.
- [128] M. A. Perez-Calatayud J, Ballester F, Das RK, Dewerd LA, Ibbott GS, “Dose Calculation for Photon-Emitting Brachytherapy Sources with Average Energy Higher than 50 keV: Full Report of the AAPM and ESTRO Report of the High Energy Brachytherapy Source Dosimetry (HEBD) Working Group,” *Med Phys*, vol. 39, pp. 2904–29, 2012.
- [129] E. Poon and F. Verhaegen, “A CT-based analytical dose calculation method for HDR [sup 192]Ir brachytherapy,” *Med. Phys.*, vol. 36, no. 9, p. 3982, 2009.
- [130] L. A. DeWerd, G. S. Ibbott, A. S. Meigooni, M. G. Mitch, M. J. Rivard, K. E. Stump, B. R. Thomadsen, and J. L. M. Venselaar, “A dosimetric uncertainty analysis for photon-emitting brachytherapy sources: Report of AAPM Task Group No. 138 and GEC-ESTRO,” *Med. Phys.*, vol. 38, no. 2, pp. 782–801, 2011.
- [131] F. Ballester, Å. Carlsson Tedgren, D. Granero, A. Haworth, F. Mourtada, G. P. Fonseca, K. Zourari, P. Papagiannis, M. J. Rivard, F.-A. Siebert, R. S. Sloboda, R. L. Smith, R. M. Thomson, F. Verhaegen, J. Vijande, Y. Ma, and L. Beaulieu, “A generic high-dose rate 192Ir brachytherapy source for evaluation of model-based dose calculations beyond the TG-43 formalism,” *Med. Phys.*, vol. 42, no. 6, pp. 3048–3062, 2015.
- [132] W. Schneider, T. Bortfeld, and W. Schlegel, “Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 459, no. 45, pp. 459–478, 2000.
- [133] G. P. Glasgow and L. T. Dillman, “Specific γ -ray constant and exposure rate constant of 192Ir,” *Med. Phys.*, vol. 6, no. 1, p. 49, 1999.
- [134] D. I. Thwaites, “Bragg’s Rule of Stopping Power Additivity: A Compilation and Summary of Results,” *Radiat. Res.*, vol. 95, no. 3, pp. 495–518, 1983.
- [135] ICRU, “International Commission on Radiation Units and Measurements. Photon, Electron, proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues. ICRU Report 46,” Bethesda, MD, 1992.

- [136] T. Major, G. Fröhlich, K. Lövey, J. Fodor, and C. Polgár, “Dosimetric experience with accelerated partial breast irradiation using image-guided interstitial brachytherapy.,” *Radiother. Oncol.*, vol. 90, no. 1, pp. 48–55, Jan. 2009.
- [137] T. Major, C. Polgár, K. Lövey, and G. Fröhlich, “Dosimetric characteristics of accelerated partial breast irradiation with CT image–based multicatheter interstitial brachytherapy: a single institution’s experience.,” *Brachytherapy*, vol. 10, no. 5, pp. 421–6, 2011.
- [138] E. Van Limbergen, E. Briot, and M. Drijckoningen, “The source-skin distance measuring bridge: A method to avoid radiation teleangiectasia in the skin after interstitial therapy for breast cancer,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 18, no. 5, pp. 1239–1244, May 1990.
- [139] S. Lettmaier, S. Kreppner, M. Lotter, M. Walser, O. J. Ott, R. Fietkau, and V. Strnad, “Radiation exposure of the heart, lung and skin by radiation therapy for breast cancer: a dosimetric comparison between partial breast irradiation using multicatheter brachytherapy and whole breast teletherapy.,” *Radiother. Oncol.*, vol. 100, no. 2, pp. 189–94, Aug. 2011.
- [140] D. Berger, D. Kauer-Dorner, W. Seitz, R. Pötter, and C. Kirisits, “Concepts for critical organ dosimetry in three-dimensional image-based breast brachytherapy.,” *Brachytherapy*, vol. 7, no. 4, pp. 320–6, 2008.
- [141] B. van Veelen, Y. Ma, and L. Beaulieu, “ACE Advanced Collapsed cone Engine,” *white paper*. pp. 1–16, 2014.
- [142] ICRP, “ICRP Publication 23. Reference Man: Anatomical Physiological and Metabolic Characteristics.,” Oxford, UK: Pergamon Press, 1975.
- [143] V. Peppas, K. Zourari, E. Pantelis, and P. Papagiannis, “Tissue segmentation significance for individualized ¹⁹²Ir brachytherapy dosimetry,” *Radiother. Oncol.*, vol. 106, no. Suppl.2, p. S371, 2013.
- [144] T. Goorley, M. James, T. Booth, F. Brown, J. Bull, L. J. Cox, J. Durkee, J. Elson, M. Fensin, R. A. Forster, J. Hendricks, H. G. Hughes, R. Johns, B. Kiedrowski, R. Martz, S. Mashnik, G. McKinney, D. Pelowitz, R. Prael, J. Sweezy, L. Waters, T. Wilcox, and T. Zukaitis, “Initial MCNP6 Release Overview,” *Nucl. Technol.*, vol. 180, no. 3, pp. 298–315, 2012.
- [145] E. Pantelis, V. Peppas, V. Lahanas, E. Pappas, and P. Papagiannis, “BrachyGuide: A brachytherapy-dedicated DICOM RT viewer and interface to Monte Carlo simulation software,” *J. Appl. Clin. Med. Phys.*, vol. 16, no. 1, pp. 208–218, Jan. 2015.
- [146] Å. C. Tedgren, M. Plamondon, and L. Beaulieu, “The collapsed cone algorithm for (¹⁹²)Ir dosimetry using phantom-size adaptive multiple-scatter point kernels.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 13, pp. 5313–23, Jul. 2015.
- [147] E. Pantelis, P. Papagiannis, P. Karaiskos, A. Angelopoulos, G. Anagnostopoulos, D. Baltas, N. Zamboglou, and L. Sakelliou, “The effect of finite patient dimensions and tissue inhomogeneities on dosimetry planning of ¹⁹²Ir HDR breast brachytherapy: A Monte Carlo dose verification study,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 61, no. 5, pp. 1596–1602, 2005.
- [148] C. Shi, B. Guo, C.-Y. Cheng, T. Eng, and N. Papanikolaou, “Applications of tissue heterogeneity corrections and biologically effective dose volume histograms in assessing the doses for accelerated partial breast irradiation using an electronic brachytherapy source.,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, pp. 5283–5297, 2010.

- [149] K. Zourari, T. Major, A. Herein, V. Peppas, C. Polg??r, and P. Papagiannis, "A retrospective dosimetric comparison of TG43 and a commercially available MBDCa for an APBI brachytherapy patient cohort," *Phys. Medica*, vol. 31, no. 7, pp. 669–676, 2015.
- [150] T. Olding, O. Holmes, and L. J. Schreiner, "Cone beam optical computed tomography for gel dosimetry I: scanner characterization.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, pp. 2819–2840, 2010.
- [151] Y. Xu, C.-S. Wu, and M. J. Maryanski, "Sensitivity calibration procedures in optical-CT scanning of BANG 3 polymer gel dosimeters.," *Med. Phys.*, vol. 37, no. 2, pp. 861–868, 2010.
- [152] C.-S. Wu, S. J. Hoogcarspel, K. Deh, W.-Y. Hsu, and J. Adamovics, "3-D dose verification by cone-beam optical CT scanning of PRESAGE dosimeter," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 444, p. 12044, Jun. 2013.
- [153] J. T. Goorley, M. R. James, T. E. Booth, and *et al.*, "Initial MCNP6 release overview," *Nucl Technol*, vol. 180, no. 3, pp. 298–315, 2012.
- [154] S. V. P. Andreo, D.T. Burns, K. Hohlfield, M.S. Huq, T. Kanai, F. Laitano, V. Smyth, "Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of Absorbed Dose to Water.," no. June, p. 183, 2006.
- [155] A. L. Palmer, P. Di Pietro, S. Alobaidli, F. Issa, S. Doran, D. Bradley, and A. Nisbet, "Comparison of methods for the measurement of radiation dose distributions in high dose rate (HDR) brachytherapy: Ge-doped optical fiber, EBT3 Gafchromic film, and PRESAGE® radiochromic plastic.," *Med. Phys.*, vol. 40, no. 6, p. 61707, Jun. 2013.
- [156] S. Doran, "How to perform an optical CT scan: an illustrated guide," *J. Phys. Conf. Ser.*, vol. 444, no. 1, p. 12004, Jun. 2013.
- [157] P. Guo, J. Adamovics, and M. Oldham, "A practical three-dimensional dosimetry system for radiation therapy.," *Med. Phys.*, vol. 33, no. 10, pp. 3962–72, Oct. 2006.
- [158] M. Oldham, H. Sakhalkar, P. Guo, and J. Adamovics, "An investigation of the accuracy of an IMRT dose distribution using two- and three-dimensional dosimetry techniques.," *Med. Phys.*, vol. 35, no. 5, pp. 2072–80, May 2008.
- [159] J. F. Williamson and Z. Li, "Monte Carlo aided dosimetry of the microselectron pulsed and high dose-rate ¹⁹²Ir sources," *Med. Phys.*, vol. 22, no. 6, p. 809, 1995.
- [160] K. a Gifford, O. Pacha, A. a Hebert, C. L. Nelson, S. M. Kirsner, M. T. Ballo, and E. S. Bloom, "A new paradigm for calculating skin dose.," *Brachytherapy*, vol. 12, no. 2, pp. 114–9, 2013.
- [161] S.-Y. Huang, J. M. Boone, K. Yang, A. L. C. Kwan, and N. J. Packard, "The effect of skin thickness determined using breast CT on mammographic dosimetry," *Med. Phys.*, vol. 35, no. 4, p. 1199, 2008.
- [162] T. Liu, J. Zhou, E. J. Yoshida, S. a Woodhouse, P. B. Schiff, T. J. C. Wang, Z. F. Lu, E. Pile-Spellman, P. Zhang, and G. J. Kutcher, "Quantitative ultrasonic evaluation of radiation-induced late tissue toxicity: pilot study of breast cancer radiotherapy.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 78, no. 3, pp. 811–20, Nov. 2010.
- [163] C. Kirisits, M. J. Rivard, D. Baltas, F. Ballester, M. De Brabandere, R. van der Laarse, Y. Niatsetski, P. Papagiannis, T. P. Hellebust, J. Perez-Calatayud, K. Tanderup, J. L. M.

- Venselaar, and F.-A. Siebert, "Review of clinical brachytherapy uncertainties: analysis guidelines of GEC-ESTRO and the AAPM.," *Radiother. Oncol.*, vol. 110, no. 1, pp. 199–212, Jan. 2014.
- [164] D. A. E. W. Wazer, D. A. L. Owther, T. E. B. Oyle, K. E. U. Lin, A. N. N. Euschatz, R. O. R. Uthazer, and T. H. A. D. I. P. Etrillo, "Clinically evident fat necrosis in women treated with high-dose-rate brachytherapy alone for early-stage breast cancer," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 50, no. 1, pp. 107–111, 2001.
- [165] K. . Baglan, M. B. Sharpe, D. Jaffray, Frazier R.C., J. Fayad, K. L.L., V. Remouchamps, A. A. Martinez, J. Wong, and A. A. Vicini, "Accelerated partial breast irradiation using 3D conformal radiation therapy (3D-CRT)," vol. 55, no. 2, pp. 302–311, 2003.
- [166] M. J. Mitchell and P. M. Logan, "Radiation-induced Changes in Bone1," *Radiographics*, pp. 1125–1136, 1998.
- [167] C. B. Saw, N. Suntharalingam, and A. Wu, "Concept of dose nonuniformity in interstitial brachytherapy.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 26, no. 3, pp. 519–27, Jun. 1993.
- [168] A. Wu, K. Ulin, and E. S. Sternick, "A dose homogeneity index for evaluating 192Ir interstitial breast implants," *Med. Phys.*, vol. 15, no. 1, p. 104, 1988.
- [169] D. Baltas, C. Kolotas, K. Geramani, R. F. Mould, G. Ioannidis, M. Kekchidi, and N. Zamboglou, "A conformal index (COIN) to evaluate implant quality and dose specification in brachytherapy.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 40, no. 2, pp. 515–24, Jan. 1998.
- [170] A. Niemierko, "A Generalized Concept of Equivalent Uniform Dose ({EUD})," *Med Phys*, vol. 26, 1999.
- [171] J. Bovi, X. S. Qi, J. White, and X. A. Li, "Comparison of three accelerated partial breast irradiation techniques: treatment effectiveness based upon biological models.," *Radiother. Oncol.*, vol. 84, no. 3, pp. 226–32, Sep. 2007.
- [172] R. G. Dale, I. P. Coles, C. Deehan, and J. a O'Donoghue, "Calculation of integrated biological response in brachytherapy.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 38, no. 3, pp. 633–42, Jun. 1997.
- [173] M. Guerrero and X. A. Li, "Analysis of a large number of clinical studies for breast cancer radiotherapy: estimation of radiobiological parameters for treatment planning.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 48, no. 20, pp. 3307–26, Oct. 2003.
- [174] L. B. Marks, E. D. Yorke, A. Jackson, R. K. Ten Haken, L. S. Constine, A. Eisbruch, S. M. Bentzen, J. Nam, and J. O. Deasy, "Use of normal tissue complication probability models in the clinic.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 76, no. 3 Suppl, pp. S10-9, Mar. 2010.
- [175] S. M. Bentzen and S. Dische, "Morbidity related to axillary irradiation in the treatment of breast cancer.," *Acta Oncol.*, vol. 39, no. 3, pp. 337–47, Jan. 2000.
- [176] V. A. Semenenko and X. A. Li, "Lyman-Kutcher-Burman NTCP model parameters for radiation pneumonitis and xerostomia based on combined analysis of published clinical data.," *Phys. Med. Biol.*, vol. 53, no. 3, pp. 737–55, Feb. 2008.
- [177] M. K. Martel, W. M. Sahijdak, R. K. Ten Haken, M. L. Kessler, A. T. Turrisi, and M. M. P. D, "Fraction size and dose parameters related to the incidence of pericardial effusions.," *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 40, no. 1, pp. 155–61, Jan. 1998.

- [178] N. Pettersson, J. Nyman, and K.-A. Johansson, "Radiation-induced rib fractures after hypofractionated stereotactic body radiation therapy of non-small cell lung cancer: a dose- and volume-response analysis," *Radiother. Oncol.*, vol. 91, no. 3, pp. 360–8, Jun. 2009.
- [179] S. Nag, "Inter-society standards for the performance of brachytherapy: a joint report from ABS, ACMP and ACRO," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, vol. 48, no. 1, pp. 1–17, Oct. 2003.
- [180] N. Tselis, M. Ratka, H.-G. Vogt, C. Kolotas, M. Baghi, D. Baltas, G. Fountzilas, V. Georgoulas, H. Ackermann, and N. Zamboglou, "Hypofractionated accelerated CT-guided interstitial ¹⁹²Ir-HDR-Brachytherapy as re-irradiation in inoperable recurrent cervical lymphadenopathy from head and neck cancer.," *Radiother. Oncol.*, vol. 98, no. 1, pp. 57–62, Jan. 2011.
- [181] Z. Takácsi-Nagy, F. Oberna, P. Koltai, E. Hitre, T. Major, J. Fodor, and C. Polgár, "Long-term outcomes with high-dose-rate brachytherapy for the management of base of tongue cancer.," *Brachytherapy*, vol. 12, no. 6, pp. 535–41, 2013.
- [182] C. Glanzmann and K. W. Grätz, "Radionecrosis of the mandibula: a retrospective analysis of the incidence and risk factors.," *Radiother. Oncol.*, vol. 36, no. 2, pp. 94–100, Aug. 1995.
- [183] L. Lozza, a Cerrotta, G. Gardani, M. De Marie, a Di Russo, R. Kenda, S. Tana, F. Valvo, and R. Zucali, "Analysis of risk factors for mandibular bone radionecrosis after exclusive low dose-rate brachytherapy for oral cancer.," *Radiother. Oncol.*, vol. 44, no. 2, pp. 143–7, Aug. 1997.
- [184] M. Umeda, H. Komatsubara, N. Nishimatsu, S. Yokoo, Y. Shibuya, and T. Komori, "High-dose rate interstitial brachytherapy for stage I-II tongue cancer.," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, vol. 90, no. 5, pp. 667–70, Nov. 2000.
- [185] C. N. Fein DA, Mendenhall WM, Parsons JT, McCarty PJ, Stringer SP, Million RR, D. a Fein, W. M. Mendenhall, J. T. Parsons, P. J. McCarty, S. P. Stringer, R. R. Million, and N. J. Cassisi, "Carcinoma of the oral tongue: A comparison of results and complications of treatment with radiotherapy and/or surgery," *Head Neck*, vol. 16, no. 4, pp. 358–365, 1994.
- [186] R. L. Bhalavat, S. Vyas, S. V Jamema, R. Upreti, S. Talole, and S. Medhi, "Quantitative estimation of doses to salivary glands from using brachytherapy in head and neck cancers.," *Brachytherapy*, vol. 10, no. 1, pp. 81–6, 2011.
- [187] B. A. Jereczek-fossa, C. Garibaldi, G. Catalano, T. De Pas, C. Bocci, M. Ciocca, F. Depaoli, and R. Orecchia, "Analysis of mandibular dose distribution in radiotherapy for oropharyngeal cancer : dosimetric and clinical results in 18 patients," *Radiother. Oncol.*, vol. 66, pp. 49–56, 2003.
- [188] W. M. Mendenhall, S. P. Stringer, R. J. Amdur, R. W. Hinerman, G. J. Moore-Higgs, and N. J. Cassisi, "Is radiation therapy a preferred alternative to surgery for squamous cell carcinoma of the base of tongue?," *J. Clin. Oncol.*, vol. 18, no. 1, pp. 35–42, Jan. 2000.
- [189] O. W. Barrs DM, DeSanto LW, "Squamous cell carcinoma of the tonsil and tongue base region.," *Arch Otolaryngol*, vol. 105, pp. 479–485, 1979.
- [190] M. Stuschke and H. D. Thames, "Fractionation sensitivities and dose-control relations of head and neck carcinomas: analysis of the randomized hyperfractionation trials,"

- Radiother. Oncol.*, vol. 51, no. 2, pp. 113–121, May 1999.
- [191] X. S. Qi, Q. Yang, S. P. Lee, X. A. Li, and D. Wang, “An Estimation of Radiobiological Parameters for Head-and-Neck Cancer Cells and the Clinical Implications,” *Cancers (Basel)*, vol. 4, no. 2, pp. 566–80, Jan. 2012.
- [192] D. A. Rew and G. D. Wilson, “Cell production rates in human tissues and tumours and their significance. Part II: clinical data,” *Eur. J. Surg. Oncol.*, vol. 26, no. 4, pp. 405–17, Jun. 2000.
- [193] J. T. Lyman, “Complication probability as assessed from dose-volume histograms,” *Radiat. Res. Suppl.*, vol. 8, pp. S13-9, Jan. 1985.
- [194] G. J. Kutcher and C. Burman, “Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 16, no. 6, pp. 1623–30, Jun. 1989.
- [195] B. Emami, J. Lyman, A. Brown, L. Coia, M. Goitein, J. E. Munzenrider, B. Shank, L. J. Solin, and M. Wesson, “Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 21, no. 1, pp. 109–22, May 1991.
- [196] C. Burman, G. J. Kutcher, B. Emami, and M. Goitein, “Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function,” *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, vol. 21, no. 1, pp. 123–35, May 1991.
- [197] W. J. Melzner, M. Lotter, R. Sauer, and V. Strnad, “Quality of interstitial PDR-brachytherapy-implants of head-and-neck-cancers: Predictive factors for local control and late toxicity?,” *Radiother. Oncol.*, vol. 82, no. 2, pp. 167–173, 2007.
- [198] N. Papanikolaou, J. J. Battista, A. L. Boyer, C. Kappas, E. Klein, and T. R. Mackie, *AAPM report 85: Tissue Inhomogeneity Corrections for Megavoltage Photon Beams. Report of the AAPM radiation therapy committee task group 65*. 2004.
- [199] J.-J. Mazeron, J.-M. Ardiet, C. Haie-Méder, G. Kovács, P. Levendag, D. Peiffert, A. Polo, A. Rovirosa, and V. Strnad, “GEC-ESTRO recommendations for brachytherapy for head and neck squamous cell carcinomas,” *Radiother. Oncol.*, vol. 91, no. 2, pp. 150–6, May 2009.
- [200] G. P. Fonseca, Å. C. Tedgren, B. Reniers, J. Nilsson, M. Persson, H. Yoriyaz, and F. Verhaegen, “Dose specification for 192Ir high dose rate brachytherapy in terms of dose-to-water-in-medium and dose-to-medium-in-medium,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 60, no. 11, pp. 4565–79, Jun. 2015.
- [201] R. M. Thomson, Å. C. Tedgren, and J. F. Williamson, “On the biological basis for competing macroscopic dose descriptors for kilovoltage dosimetry: cellular dosimetry for brachytherapy and diagnostic radiology,” *Phys. Med. Biol.*, vol. 58, no. 4, pp. 1123–50, Feb. 2013.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΥΡΕΤΗΡΙΟ ΕΙΚΟΝΩΝ/ΠΙΝΑΚΩΝ

Εικόνα A.1.1. Σχεδιάγραμμα υποθετικής πηγής που δείχνει την γεωμετρία που χρησιμοποιείται στο πρωτόκολλο δοσιμετρίας TG-43. Η γωνία β είναι η γωνία με την οποία φαίνεται η πηγή από το σημείο ενδιαφέροντος $P(r,\theta)$, ενώ $P(r_0,\theta_0)$ είναι το σημείο αναφοράς.	29
Εικόνα A.1.2. Διαίρεση ενεργειακού εύρους σε G ενεργειακά γκρουπ.....	41
Εικόνα A.1.3. Από αριστερά προς τα δεξιά: Διακριτοποίηση με 224 γωνίες, με 360 γωνίες και με 528 γωνίες. Στην περίπτωση των 360 γωνιών η διακύμανση της δόσης λόγω των ακτινικών φαινομένων είναι λιγότερο από 1.5% ως τα 6cm από πηγή ^{192}Ir σε νερό.	45
Πίνακας A.1.1. Εύρος πυκνοτήτων των υλικών που χρησιμοποιούνται από τον δοσιμετρικό αλγόριθμο Acuros.....	49
Πίνακας A.1.2. Στοιχειομετρική σύσταση των υλικών του Πίνακα A.1.1 που χρησιμοποιούνται από τον δοσιμετρικό αλγόριθμο Acuros.	49
Εικόνα A.1.4. Γραμμές μετάδοσης (βέλη) διά μέσου ενός πλέγματος από voxels (τετράγωνα) για μία συγκεκριμένη διεύθυνση.	57
Εικόνα A.1.5. Παράδειγμα σφαιρικής ψηφιοποίησης [18].....	62
Πίνακας A.1.3. Αριθμός των διευθύνσεων μετάδοσης για τον υπολογισμό της πρωτογενούς και πολλαπλής σκεδαζόμενης δόσης για τα δύο επίπεδα ακρίβειας του ACE δοσιμετρικού υπολογισμού [18].....	62
Εικόνα A.1.6. (αριστερά και κέντρο) Προετοιμασία των υπολογιστικών όγκων. Ο χώρος που ορίζεται από το εμφύτευμα με τις θέσεις παραμονής της πηγής επεκτείνεται προσθέτοντας ένα περιθώριο Δd σε κάθε διεύθυνση. (δεξιά) Πολλαπλοί υπερτιθέμενοι χώροι με διαφορετικά μεγέθη voxel. Κάθε χώρος παριστάνει ένα επίπεδο λεπτομέρειας βάσει της οποίας πραγματοποιείται ο δοσιμετρικός υπολογισμός [18].....	63
Πίνακας A.1.4. Περιθώρια που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό των χώρων οριοθέτησης με διαφορετικά μεγέθη voxel για τα διαφορετικά επίπεδα ακρίβειας [18].	64
Εικόνα A.1.7. Σχετική συχνότητα εμφάνισης ενός τυχαίου αριθμού, RN, στο διάστημα [0, 1] μετά από $N = 102, 103$ και 106 προσπάθειες.	68
Εικόνα A.1.8. Αποτελέσματα προσομοίωσης ισότροπης εκπομπής φωτονίων ενέργειας 50 keV από σημειακή πηγή για 10 και 10^3 αρχικά φωτόνια.	71
Εικόνα A.1.9. Monte Carlo αποτελέσματα της απόστασης που διανύουν 103 φωτόνια τα οποία έχουν ενέργεια στην ενεργειακή περιοχή από 20 keV έως 600 keV και εκπέμπονται από σημειακή πηγή τοποθετημένη σε νερό.	72
Εικόνα A.1.10. Monte Carlo αποτελέσματα για την πλήρη τροχιά στο νερό, 15 αρχικών φωτονίων που εκπέμπονται από σημειακή πηγή ^{125}I (αριστερά) και ^{192}Ir (δεξιά).....	74
Πίνακας A.2.1. Ορισμός των υλικών. Τα δεδομένα για το νερό δίνονται για λόγους σύγκρισης [24].	83
Εικόνα A.2.1. Ροή εργασίας για τις δοκιμασίες ελέγχου των MBDCAs που αφορούν σε ανομοιογενείς κατανομές δόσης που έχουν υπολογιστεί στο ΣΣΘ.....	89
Πίνακας B.1.1. Συσχέτιση HU και πυκνότητας των ιστών σύμφωνα με τους Schneider et al.	100

Εικόνα B.1.1.	Λόγος $Km, m/Kw, w$ σε διάφορες αποστάσεις από την πηγή για (a) τον αέρα, τον πνεύμονα και τους μαλακούς ιστούς και (b) τους σκελετικούς ιστούς για τις ατομικές συστάσεις των Schneider et al [132].	102
Εικόνα B.1.2.	Λόγος $Kw, m/Kw, w$ σε διάφορες αποστάσεις από την πηγή για (a) τον αέρα, τον πνεύμονα και τους μαλακούς ιστούς και (b) τους σκελετικούς ιστούς για τις ατομικές συστάσεις των Schneider et al [132].	103
Πίνακας B.1.2	Ποσοστιαίες διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων Km, m και Kw, m σε σύγκριση το Kw, w σε αποστάσεις 1 και 10cm από την πηγή για τις ατομικές συστάσεις που προτείνονται στην εργασία των Schneider et al. [132].	107
Πίνακας B.1.3	Ποσοστιαίες διαφορές μεταξύ των αποτελεσμάτων Km, m και Kw, m σε σύγκριση το Kw, w σε αποστάσεις 1 και 10cm από την πηγή για τις ατομικές συστάσεις που προτείνονται στο ICRU Report 46 [54].	108
Πίνακας B.1.4.	Ατομική σύσταση και αντίστοιχες πυκνότητες για τον αέρα, τον πνεύμονα και τους μαλακούς ιστούς.	109
Πίνακας B.1.5.	Ατομική σύσταση και αντίστοιχες πυκνότητες για τους σκελετικούς ιστούς.	110
Εικόνα B.2.1.	Απεικόνιση του γραφικού περιβάλλοντος του BrachyGuide και σχολιασμός των βασικών λειτουργιών του.	115
Εικόνα B.2.2.	Σύγκριση των δοσιμετρικών υπολογισμών του Oncentra Brachy ΣΣΘ και των αντίστοιχων Monte Carlo προσομοιώσεων με χρήση του BrachyGuide για το TG-43 πλάνο της σφαίρας νερού σε όρους (a) χρωματικής αναπαράστασης της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων δοσιμετρικών διαφορών ($100\%(\Sigma\Theta-MC /MC)$), (b) αποτελεσμάτων για την ακτινική συνάρτηση της δόσης, $g(r)$, (c) 2D αποτελεσμάτων για τη συνάρτηση ανισοτροπίας, $F(r = 1 \text{ cm}, \theta)$, (d) 2D αποτελεσμάτων για τη συνάρτηση ανισοτροπίας, $F(r = 5 \text{ cm}, \theta)$. Αντίστοιχα Monte Carlo αποτελέσματα των Dascalov et al. [109] παρουσιάζονται για σύγκριση από το (b) έως το (d).	123
Εικόνα B.2.3.	Σύγκριση των δοσιμετρικών υπολογισμών του BrachyVision ΣΣΘ και των αντίστοιχων Monte Carlo προσομοιώσεων με χρήση του BrachyGuide για το TG-43 πλάνο της σφαίρας νερού σε όρους (a) χρωματικής αναπαράστασης της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων δοσιμετρικών διαφορών ($100\%(\Sigma\Theta-MC /MC)$), (b) αποτελεσμάτων για την ακτινική συνάρτηση της δόσης, $g(r)$, (c) 2D αποτελεσμάτων για τη συνάρτηση ανισοτροπίας, $F(r = 1 \text{ cm}, \theta)$, (d) 2D αποτελεσμάτων για τη συνάρτηση ανισοτροπίας, $F(r = 5 \text{ cm}, \theta)$. Αντίστοιχα Monte Carlo αποτελέσματα των Angelopoulos et al. [108] παρουσιάζονται για σύγκριση από το (b) έως το (d).	125
Εικόνα B.2.4.	Σύγκριση των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων του (α) Oncentra Brachy και (c) BrachyVision με τους αντίστοιχους MC υπολογισμούς με χρήση του BrachyGuide για το TG-43 πλάνο του ασθενούς σε όρους ισοοσικών καμπυλών που υπερτίθενται σε χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων διαφορών ($100\%(\Sigma\Theta-MC/MC)$) στην κεντρική εγκάρσια εικόνα ΥΤ του ασθενούς. Ιστογράμματα συχνότητας των ποσοστιαίων δοσιμετρικών διαφορών του (b) Oncentra Brachy και του (d) BrachyVision με τους αντίστοιχους MC υπολογισμούς για όλο το υπολογιστικό μοντέλο.	127
Εικόνα B.2.5.	Σύγκριση των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων του (α) Oncentra ACE και (c) BrachyVision Acuros με τους αντίστοιχους MC υπολογισμούς με χρήση του BrachyGuide για το ανομοιογενές πλάνο του ασθενούς σε όρους ισοοσικών καμπυλών που υπερτίθενται σε χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων διαφορών ($100\%\Sigma\Theta-MCMC$) στην κεντρική εγκάρσια εικόνα ΥΤ του ασθενούς. DVH δεδομένα σύγκρισης του (b) Oncentra ACE και (d) BrachyVision Acuros με τους αντίστοιχους MC υπολογισμούς για τον όγκο στόχο και επιλεγμένα κρίσιμα όργανα.	128

Εικόνα Β.2.6. Σύγκριση των δοσιμετρικών αποτελεσμάτων του Oncentra ACE με τους αντίστοιχους MC υπολογισμούς με χρήση του BrachyGuide για το TG-43 πλάνο της σφαίρας νερού σε όρους ισοσοικών καμπυλών που υπερτίθενται σε χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων διαφορών (100%(ΣΣΘ-MC)/MC) στην κεντρική εγκάρσια εικόνα ΥΤ του υπολογιστικού μοντέλου.	129
Εικόνα Β.3.1. Το περιβάλλον διασύνδεσης με το χρήστη του λογισμικού BrachyGuide. Σε αυτό απεικονίζονται η κεντρική αξονική εικόνα CT των υπολογιστικών μοντέλων 2 (αριστερά) και 3 (δεξιά)	137
Εικόνα Β.3.2. Αποτελέσματα δόσης υπολογισμένα με τη μέθοδο (a) Monte Carlo, (b) ACUROS και (c) ACE για τη δοκιμασία 1b (μονή θέση πηγής τοποθετημένη 5 cm έκκεντρα εντός ομοιογενούς σφαίρας νερού) για την κεντρική αξονική εικόνα CT του υπολογιστικού μοντέλου. Όλα τα αποτελέσματα έχουν πολλαπλασιαστεί με το τετράγωνο της απόστασης από την πηγή. Παρουσιάζονται επίσης τα ιστογράμματα της σχετικής συχνότητας ποσοστιαίων (τοπικών) διαφορών, $\%(\frac{D_{TPS}}{D_{MC}} - 1)$, στην υπολογιστική γεωμετρία για (d) το ACUROS και (e) το ACE.....	145
Εικόνα Β.3.3. Αποτελέσματα δόσης υπολογισμένα με τη μέθοδο (a) Monte Carlo, (b) ACUROS και (c) ACE για τη δοκιμασία 2 για την κεντρική αξονική εικόνα CT του υπολογιστικού μοντέλου, πολλαπλασιασμένα με το τετράγωνο της απόστασης από το κέντρο της κατανομής των θέσεων πηγής. Παρουσιάζονται επίσης: η χωρική κατανομή των ποσοστιαίων (τοπικών) διαφορών μεταξύ (d) ACUROS και MC και (e) ACE και MC, $\%(\frac{D_{TPS}}{D_{MC}} - 1)$, όπως αποδίδεται με χρήση κατάλληλης χρωματικής κλίμακας στο ίδιο επίπεδο, με υπερτιθέμενες επιλεγμένες ισοδοσικές καμπύλες των υπολογισμών με τα ΣΣΘ και τη μέθοδο MC. (f) αποτελέσματα αθροιστικού DVH για την άνω ανομοιογένεια οστού και πνεύμονα βάσει των 3D κατανομών δόσης που υπολογίστηκαν με τη μέθοδο MC, ACUROS και ACE.....	147
Εικόνα Β.3.4. Αποτελέσματα δόσης υπολογισμένα με τη μέθοδο (a) Monte Carlo, (b) ACUROS και (c) ACE για τη δοκιμασία 3 για την κεντρική αξονική εικόνα CT του υπολογιστικού μοντέλου, πολλαπλασιασμένα με το τετράγωνο της απόστασης από το κέντρο της κατανομής των θέσεων πηγής. Παρουσιάζονται επίσης: η χωρική κατανομή των ποσοστιαίων (τοπικών) διαφορών μεταξύ (d) ACUROS και MC και (e) ACE και MC, $\%(\frac{D_{TPS}}{D_{MC}} - 1)$, όπως αποδίδεται με χρήση κατάλληλης χρωματικής κλίμακας στο ίδιο επίπεδο, με υπερτιθέμενες επιλεγμένες ισοδοσικές καμπύλες των υπολογισμών με τα ΣΣΘ και τη μέθοδο MC. (f) αποτελέσματα αθροιστικού DVH για το στόχο, τις σύστοιχες πλευρές, το δέρμα και τον σύστοιχο πνεύμονα βάσει των 3D κατανομών δόσης που υπολογίστηκαν με τη μέθοδο MC, ACUROS και ACE.....	150
Εικόνα Β.4.1. (a,b) Ο φορέας PETE ενός λίτρου που περιέχει τη ραδιοχρωμική γέλη TruView™ και το flap βραχυθεραπείας που χρησιμοποιήθηκε για τη χορήγηση της δόσης. Ένα δεύτερο flap από την ίδια παρτίδα ακτινοβολήθηκε σε ένα μονό πεδίο ηλεκτρονίων για την εξασφάλιση της καμπύλης δόσης-απόκρισης (c).	156
Εικόνα Β.4.2. Επιλεγμένη (α) εγκάρσια και (β) οβελιαία τομή και (γ) 3D αναπαράσταση των εικόνων ΥΤ με υπερτιθέμενα τα περιγράμματα του flap (πράσινο), του PTV (κόκκινο) και του φορέα PETE (γκρι) όπως φαίνονται στο OncentraBrachy ΣΣΘ.	157
Πίνακας Β.4.1. Ανάλυση αβεβαιοτήτων.....	163
Εικόνα Β.4.3. Αποτελέσματα δόσης-απόκρισης κατόπιν ακτινοβόλησης του δεύτερου δοσιμέτρου στο πεδίο ηλεκτρονίων και η αντίστοιχη γραμμική προσαρμογή (διακεκομμένη γραμμή) σε αυτά. Τα error bars αντιστοιχούν σε μία τυπική απόκλιση της μεταβολής της	

μετρούμενης οπτικής πυκνότητας ανά μονάδα μήκους διαδρομής φωτός στην περιοχή ενδιαφέροντος.	165
Εικόνα Β.4.4. Ισοδοσικές γραμμές (μετρούμενες: διακεκομμένες, υπολογισμένες: συνεχείς) που υπερτίθενται στη χωρική κατανομή του 3D τοπικού δείκτη γάμα της σύγκρισης TrueView-MC (πάνω), TrueView-ACE (κέντρο) και TrueView-TG-43 (κάτω) σε μία επιλεγμένη εγκάρσια (αριστερά) και οβελιαία (δεξιά) τομή του δοσίμετρου.	166
Εικόνα Β.4.5. Ιστόγραμμα των τιμών του 3D δείκτη γάμα για τον όγκο που κείται εντός της 10% ισοδοσικής γραμμής, αποκλείοντας την περιοχή που το δοσίμετρο υπερεκτιμάει τη δόση κοντά στο καπάκι του φορέα.	168
Εικόνα Β.5.1. Σύγκριση TG-43 και εξατομικευμένης (Monte Carlo) δοσιμετρίας στην κεντρική εγκάρσια τομή του PTV για έναν αντιπροσωπευτικό ασθενή. (a) TG-43 και Monte Carlo ισοδοσιμές γραμμές σε Gy που υπερτίθενται στην αντίστοιχη εικόνα YT (b) χρωματική αναπαράσταση της χωρικής κατανομής των % τοπικών διαφορών μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo αποτελεσμάτων και (c) χρωματική αναπαράσταση της χωρικής κατανομής των % γενικών διαφορών μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo αποτελεσμάτων (διαφορές κανονικοποιημένες στη χορηγούμενη δόση D_{PA}).	187
Εικόνα Β.5.2. Μέσα, ελάχιστα και μέγιστα ολοκληρωτικά DVH αποτελέσματα που υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τις 3D κατανομές δόσης σε όλους τους ασθενείς για το PTV και τα κρίσιμα όργανα.	188
Εικόνα Β.5.3. Διαγράμματα πλαισίου-απολήξεων (box και whisker plots) που επιδεικνύουν τις τοπικές ποσοστιαίες διαφορές των θεωρούμενων δεικτών για το PTV και τα κρίσιμα όργανα ($(\Delta\epsilon\acute{\iota}\kappa\tau\eta\varsigma_{(TG-43)}-\Delta\epsilon\acute{\iota}\kappa\tau\eta\varsigma_{(MC)})/\Delta\epsilon\acute{\iota}\kappa\tau\eta\varsigma_{(MC)}\times 100$).	189
Πίνακας Β.5.1. Σύγκριση των DVH παραμέτρων και δοσιμετρικών δεικτών που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για το PTV για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο στο μαστό. Η στατιστική σημαντικότητα ($p\leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.	191
Πίνακας Β.5.2. Σύγκριση των DVH παραμέτρων που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για τα κρίσιμα όργανα για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο στο μαστό. Η στατιστική σημαντικότητα ($p\leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.	192
Πίνακας Β.5.3 . Σύγκριση των ραδιοβιολογικών παραμέτρων που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για το PTV και τα κρίσιμα όργανα για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο στο μαστό. Η στατιστική σημαντικότητα ($p\leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.	194
Εικόνα Β.5.4. Σύγκριση TG-43 και εξατομικευμένης (Monte Carlo) δοσιμετρίας στην κεντρική εγκάρσια τομή του PTV για έναν αντιπροσωπευτικό ασθενή. (a) TG-43 και Monte Carlo ισοδοσικές γραμμές που υπερτίθενται στην αντίστοιχη εικόνα YT (b) χρωματική αναπαράσταση της χωρικής κατανομής των % τοπικών διαφορών μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo αποτελεσμάτων και (c) χρωματική αναπαράσταση της χωρικής κατανομής των % γενικών διαφορών μεταξύ των TG-43 και Monte Carlo αποτελεσμάτων (διαφορές κανονικοποιημένες στη χορηγούμενη δόση D_{PA}).	195
Εικόνα Β.5.5. Διάμεσα, ελάχιστα και μέγιστα αθροιστικά DVHs για το PTV (αριστερά) και την κάτω γνάθο (δεξιά) που υπολογίστηκαν από την TG-43 και την εξατομικευμένη (Monte Carlo) δοσιμετρία στο δείγμα των ασθενών που μελετήθηκε.	196
Πίνακας Β.5.4. Σύγκριση των DVH παραμέτρων και δοσιμετρικών δεικτών που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για το PTV για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η στατιστική σημαντικότητα ($p\leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.	197

Πίνακας B.5.5. Σύγκριση των DVH παραμέτρων που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για τα κρίσιμα όργανα για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η στατιστική σημαντικότητα ($p \leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.....	198
Εικόνα B.5.6. Διαγράμματα πλαισίου-απολήξεων (box plots) των κατανομών των ποσοστιαίων διαφορών για επιλεγμένους DVH δείκτες του PTV (αριστερά) και της κάτω γνάθου (δεξιά) όπως υπολογίστηκαν από την TG-43 και εξατομικευμένη (Monte Carlo) δοσιμετρία ($(\text{Δείκτης}_{(TG-43)} - \text{Δείκτης}_{(MC)}) / \text{Δείκτης}_{(MC)} \times 100$).....	199
Πίνακας B.5.6. Σύγκριση των ραδιοβιολογικών παραμέτρων που αντλήθηκαν από τους TG-43 και Monte Carlo υπολογισμούς για το PTV και τα κρίσιμα όργανα για όλη την ομάδα των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Η στατιστική σημαντικότητα ($p \leq 0.05$) ελέγχθηκε χρησιμοποιώντας ένα μη παραμετρικό Wilcoxon τεστ κατά ζεύγη.....	200
Εικόνα B.5.7. Σύγκριση μεταξύ των (α) TG-43 και (β) ACE με τους αντίστοιχους υπολογισμούς της εξατομικευμένης δοσιμετρίας αναφοράς (Monte Carlo) για έναν αντιπροσωπευτικό ασθενή με καρκίνο χείλους, όπως υπολογίστηκε με χρήση της δεύτερης έκδοσης του BrachyGuide, σε όρους σχετικών ισοδοσικών γραμμών που υπερτίθενται σε 2D χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων τοπικών διαφορών στην κεντρική εγκάρσια, στεφανιαία και οβελιαία τομή του PTV.....	202
Εικόνα B.5.8. Σύγκριση μεταξύ των (α) TG-43 και (β) ACE με τους αντίστοιχους υπολογισμούς της εξατομικευμένης δοσιμετρίας αναφοράς (Monte Carlo) για έναν αντιπροσωπευτικό ασθενή με καρκίνο χείλους, όπως υπολογίστηκε με χρήση της δεύτερης έκδοσης του BrachyGuide, σε όρους σχετικών ισοδοσικών γραμμών που υπερτίθενται σε 2D χρωματικές απεικονίσεις της χωρικής κατανομής των ποσοστιαίων τοπικών διαφορών στην κεντρική εγκάρσια τομή του PTV, σε περιοχή γύρω από αυτό.....	203
Εικόνα B.5.9. 3D ιστογράμματα των ποσοστιαίων τοπικών διαφορών μεταξύ των (α) TG-43 και (β) ACE υπολογισμών με τα αποτελέσματα της εξατομικευμένης δοσιμετρίας αναφοράς της Monte Carlo προσομοίωσης για το PTV.....	204
Εικόνα B.5.10. Αθροιστικά DVHs για το PTV (αριστερά), την κάτω γνάθο (κέντρο) και το δέρμα (δεξιά) που υπολογίστηκαν από την TG-43, την ACE και την εξατομικευμένη δοσιμετρία αναφοράς (Monte Carlo) στο δείγμα των ασθενών που μελετήθηκε.....	205
Πίνακας B.5.7. Σύγκριση των διάμεσων τιμών των DVH παραμέτρων που αντλήθηκαν από τους TG-43, ACE και Monte Carlo υπολογισμούς για το PTV και τα κρίσιμα όργανα της ομάδας ασθενών με καρκίνο χείλους. Οι διαφορές είναι εκφρασμένες ως προς τα Monte Carlo αποτελέσματα.....	206