



# ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής

*Διδακτορική Διατριβή*

**„ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΟΗΓΜΕΝΩΝ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΗΝ  
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ  
ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ,,**

υπό

**ΘΩΜΑ ΚΥΛΙΝΔΡΗ**

Ηλεκτρολόγου Μηχανικού & Μηχανικού Υπολογιστών

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

**ΛΑΡΙΣΑ 2016**

© 2016 Θωμάς Κυλινδρός

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**

- 1<sup>ος</sup> Εξεταστής**  
**(Επιβλέπων)** Κωνσταντίνος **Κάππας**  
*Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 2<sup>ος</sup> Εξεταστής** Ιωάννης **Φεζουλίδης**  
*Καθηγητής Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 3<sup>ος</sup> Εξεταστής** Κυριακή **Θεοδώρου**  
*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσικής & Πληροφορικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 4<sup>ος</sup> Εξεταστής** Αλκιβιάδης **Ακρίτας**  
*Καθηγητής, Τμήμα Ηλεκτρολόγων Μηχανικών & Μηχανικών Υπολογιστών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 5<sup>ος</sup> Εξεταστής** Γεώργιος **Κύργιας**  
*Αναπληρωτής Καθηγητής Ακτινοθεραπείας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 6<sup>ος</sup> Εξεταστής** Ιωάννης **Τσούγκος**  
*Επίκουρος Καθηγητής Ιατρικής Φυσικής, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*
- 7<sup>ος</sup> Εξεταστής** Ευτυχία **Καψαλάκη**  
*Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ακτινολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας*

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστώ τον καθηγητή κ. Κωνσταντίνο Κάππα για την ευκαιρία που μου έδωσε να εργαστώ ερευνητικά στο πεδίο της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας καθώς και την αναπληρώτρια καθηγήτρια κα Κυριακή Θεοδώρου για την καθοδήγηση, συμπαράσταση και ενθάρρυνση στην ολοκλήρωση της ερευνητικής αυτής περιήγησης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλα τα μέλη της επταμελούς εξεταστικής επιτροπής.

Τέλος ευχαριστώ την οικογένεια μου Έφη, και Βασίλη για την υποστήριξή τους και τους γονείς μου για όλα όσα μου πρόσφεραν.



## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. **T. Kilindris** and K. Theodorou. Combining Geometry and Image in Biomedical systems: the RT TPS Case. In: *Advanced Techniques in Diagnostic Imaging and Biomedical Applications*, 2009. DOI: 10.4018/978-1-60566-314-2.ch013
2. **T. Kilindris** and K. Theodorou. Dose calculation optimization in intracranial stereotactic radiotherapy using implicit surface modeling. In: *Advanced Techniques in Diagnostic Imaging and Biomedical Applications*, 2009. DOI: 10.4018/978-1-60566-314-2.ch013
3. **T. Kilindris** and K. Theodorou. Automatic optimization of multi-isocenter SRT/SRS treatment planning process. *Physica Medica* 30:e107, 2014.
4. **T. Kilindris**, K. Theodorou, C. Kappas. Independent 3D dose calculation software for stereotactic brain radiosurgery based on implicit modeling. *Physica Medica* 30:e107, 2014.

**ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΡΟΗΓΜΕΝΩΝ ΑΛΓΟΡΙΘΜΩΝ ΥΠΟΛΟΓΙΣΤΙΚΗΣ ΓΕΩΜΕΤΡΙΑΣ ΣΤΗΝ  
ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΗ ΕΝΔΟΕΓΚΕΦΑΛΙΚΩΝ ΟΓΚΩΝ ΚΑΙ ΣΤΗ ΒΕΛΤΙΣΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ  
ΣΤΕΡΕΟΤΑΚΤΙΚΗΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ**

**ΘΩΜΑΣ ΚΥΛΙΝΔΡΗΣ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. **Κωνσταντίνος Κάππας**, Καθηγητής, Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας  
(επιβλέπων)
2. **Ιωάννης Φεζουλίδης**, Καθηγητής, Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Κυριακή Θεοδώρου**, Αν. Καθηγήτρια Τμήματος Ιατρικής, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας





## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία αποτελεί αναίμακτη θεραπευτική μέθοδο που προσφέρει σε υψηλό βαθμό σύμμορφη δόση ακτινοβολίας καθ' όλο τον όγκο, δυσπρόσιτων με χειρουργική πρόσβαση, ενδοεγκεφαλικών δυσπλασιών. Ο σχεδιασμός του θεραπευτικού πλάνου είναι καθοριστικής σημασίας καθώς παρέχει το σύνολο των παραμέτρων που αφορούν τόσο στη χορήγηση της θεραπευτικής δόσης ακτινοβολίας όσο και στις απαραίτητες λειτουργικές παραμέτρους του εξοπλισμού που παρέχει την ακτινοβολία στον ασθενή. Η διαδικασία της σχεδίασης του πλάνου θεραπείας είναι από τη φύση της απαιτητική καθώς πρέπει να γίνουν αρκετοί υπολογισμοί για την εκτίμηση της δόσης που θα λάβει τόσο η βλάβη όσο και ο υγιής ιστός που την περιβάλλει. Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία έχει ως αρχή τον κατακερματισμό της δόσης συνεδρίας σε επιμέρους δόσεις που εισέρχονται στην κεφαλή του ασθενή από δέσμες διαφορετικών κατευθύνσεων. Όλες οι δέσμες τέμνονται σε κοινό χωρικό σφαιρικό σημείο του οποίου το κέντρο ονομάζεται ισόκεντρο. Το κοινό χωρικό σημείο από το οποίο διέρχονται όλες οι δέσμες λαμβάνει συνολική δόση ίση με το άθροισμα των επιμέρους δόσεων των δεσμών ακτινοβολίας, ενώ τα μέρη του παρακείμενου υγιούς ιστού λαμβάνουν ένα σημαντικά μικρότερο μέρος της συνολικής θεραπευτικής δόσης που χορηγείται. Ο υπολογισμός της δόσης στο στερεοτακτικό πλάνο είναι, κατά συνέπεια, και δη πολλαπλάσιος, των δεσμών ακτινοβολίας. Οι απαιτήσεις σε εποπτικά μέσα των ανατομικών δομών είναι επίσης αυξημένες και υπάρχει ανάγκη για τρισδιάστατη απεικόνιση τόσο των ανατομικών δομών όσο και των δοσιμετρικών δεδομένων με σκοπό την ασφαλή και ταυτόχρονα θεραπευτικά επιτυχημένη χορήγηση της δόσης ακτινοβολίας.

Κατά την εκπόνηση της εργασίας αυτής, στο πρώτο μέρος περιγράφεται η διαδικασία δημιουργίας μαθηματικών μοντέλων με τη βοήθεια τρισδιάστατων ομογενών επιφανειών (implicit surface) των φυσικών οντοτήτων που λαμβάνουν μέρος στη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία. Στη συνέχεια με τη χρήση αυτών των μοντέλων αναπτύχθηκαν και περιγράφονται αλγόριθμοι, αυτόνομες λειτουργικές μονάδες κώδικα (DoseEngineX) και δομές δεδομένων που προσφέρονται τόσο στην επιτάχυνση όσο και στον εποπτικό έλεγχο του υπολογισμού της δόσης. Οι αλγόριθμοι ενσωματώθηκαν στο οικείο πειραματικό περιβάλλον

σχεδιασμού στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας (xsting) όπου και αξιολογούνται ως προς τη λειτουργία τους.

Το δεύτερο μέρος της εργασίας έχει στόχο την υποβοήθηση από υπολογιστή της διαδικασίας επιλογής των θέσεων και των συντελεστών βαρύτητας των ισοκέντρων. Διατυπώθηκαν προγράμματα μη γραμμικού μαθηματικού προγραμματισμού σε γλώσσα AMPL και εφαρμόστηκαν διαφορετικές στρατηγικές για την συνδυασμένη εύρεση ενός πιθανού συνόλου βέλτιστων χωρικών θέσεων τοποθέτησης ισοκέντρων. Ενδιάμεσα και για τις ανάγκες του μαθηματικού προγράμματος προτάθηκε και αξιολογήθηκε ένα προσεγγιστικό αναλυτικό μοντέλο υπολογισμού δόσης που δέχεται κάθε σημείο από δεδομένο ισόκεντρο στον τρισδιάστατο χώρο με τη χρήση αθροίσματος σιγμοειδών συναρτήσεων.

Τα αποτελέσματα της εργασίας αυτής δείχνουν τη λειτουργία αλγορίθμων και λειτουργικών μονάδων κώδικα με εφαρμογή μεθόδων υπολογιστικής γεωμετρίας στην πρακτική εφαρμογή της δημιουργίας ακτινοθεραπευτικού πλάνου. Επιπλέον, μια τοπικά βέλτιστη τοποθέτηση και στάθμιση πολλαπλών ισοκέντρων είναι πολλές φορές εφικτή με τη βοήθεια μη γραμμικού προγραμματισμού.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	13
1.1. Εισαγωγικές έννοιες.....	13
Φωτοηλεκτρικό .....	16
Φαινόμενο Compton.....	17
Δίδυμος γένεση.....	19
Μεταφορά ενέργειας.....	20
Υπολογισμός δόσης ακτινοβολίας .....	29
Ακτινοθεραπεία – Σύμμορφη Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία .....	33
Σύμμορφη ακτινοθεραπεία (conformal radiotherapy).....	33
Θεωρία Βελτιστοποίησης.....	42
Κυρτότητα Συνόλου – Κυρτότητα συνάρτησης .....	42
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ .....	50
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	51
Υπολογιστική μοντελοποίηση ανατομικών δομών και ανάπτυξη αλγορίθμου υπολογισμού δόσης ακτινοβολίας για τον γρήγορο υπολογισμό δόσης στο σχεδιασμό θεραπευτικού πλάνου στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας.....	51
Εισαγωγή - Σύμμορφη Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία κρανίου. ....	51
Περιγραφή της «κατασκευαστικής» γεωμετρίας .....	52
Περιγραφή του αλγορίθμου υπολογισμού δόσης.....	56
Υλικά και Μέθοδοι .....	62
Αποτελέσματα.....	65
Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	68
Υπολογισμός προσεγγιστικού μοντέλου περιγραφής χωρικής κατανομής δόσης στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας μη συνεπίπεδων ομόκεντρων τόξων .....	70
Σύντομη εισαγωγή .....	70
Υλικά και Μέθοδοι .....	70
Προσδιορισμός χαρακτηριστικών ελλειψοειδών με παλινδρόμηση .....	72
Αποτελέσματα.....	77
Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	79
Ανάπτυξη και αξιολόγηση μαθηματικών προγραμμάτων βελτιστοποίησης στην αυτόματη τοποθέτηση και στάθμιση πολλαπλών ισοκέντρων σε θεραπευτικά πλάνα στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας.....	82
Σύντομη εισαγωγή - Βελτιστοποίηση στην ακτινοθεραπεία.....	82

Υλικά και Μέθοδοι .....	85
Αποτελέσματα.....	92
Συζήτηση – Συμπεράσματα.....	100
2.4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	102

## 1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 1.1. Εισαγωγικές έννοιες

Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία διαδίδεται ως ηλεκτρομαγνητικό κύμα στο κενό, δηλαδή σε κάθε σημείο του χώρου, κάθε χρονική στιγμή, υπάρχει συνδυασμένη μεταβολή της έντασης του ηλεκτρικού και του μαγνητικού πεδίου. Τα διανύσματα της έντασης του ηλεκτρικού πεδίου και της έντασης του μαγνητικού πεδίου είναι κάθετα τόσο ως προς τη διεύθυνση διάδοσης του κύματος όσο και μεταξύ τους. Το διαδιδόμενο ηλεκτρομαγνητικό κύμα έχει μήκος κύματος  $\lambda$  και διαδίδεται στο κενό με την ταχύτητα του φωτός  $c$ . Η συχνότητα του κύματος ορίζεται ως  $\nu = c / \lambda$ . Οι εξισώσεις του Maxwell περιγράφουν πλήρως τη διάδοση του ηλεκτρομαγνητικού κύματος στο κενό και στην ύλη ωστόσο αδυνατούν να εξηγήσουν υποατομικά φαινόμενα (πχ. φωτοηλεκτρικό φαινόμενο) που παρατηρούνται κατά την αλληλεπίδραση του ηλεκτρομαγνητικού πεδίου με τα στοιχειώδη δομικά συστατικά της ύλης. Η ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία που διαθέτει την ικανότητα να δημιουργεί ιονισμό της ύλης δηλαδή δημιουργία ηλεκτρικών ιόντων κατά μήκος του μετώπου διάδοσης του κύματος ονομάζεται ιονίζουσα ακτινοβολία. Η ελάχιστη ενέργεια που απαιτείται για να δημιουργηθεί ιόν ατόμου είναι ίση με την ενέργεια που απαιτείται για την απομάκρυνση ενός ηλεκτρονίου της στοιβάδας σθένους του ατόμου. Η ενέργεια αυτή είναι διαφορετική για κάθε άτομο, το εύρος της δε κυμαίνεται από 4 – 25 eV ανάλογα με το αριθμό  $Z$  του ατόμου. Τα φαινόμενα αλληλεπίδρασης της ιονίζουσας ακτινοβολίας περιγράφονται και εξηγούνται με την κβαντική θεώρηση της ηλεκτρομαγνητικής ακτινοβολίας. Σύμφωνα με αυτή, το ηλεκτρομαγνητικό κύμα μεταφέρει ενέργεια η οποία μεταφέρεται με τη ροή στοιχειωδών σωματιδίων χωρίς μάζα, των φωτονίων. Η ενέργεια που μεταφέρει κάθε φωτόνιο ισούται με  $h\nu$ . Η μελέτη της αλληλεπίδρασης της ακτινοβολίας καθίσταται μελέτη της αλληλεπίδρασης των προσπιπτόντων φωτονίων με τις ατομικές - υποατομικές δομές (σύμφωνα με τα διαγράμματα Feynman). Κατά την αλληλεπίδραση αυτή υπάρχει μεταφορά ενέργειας καθώς και μετασχηματισμός ενέργειας σε ύλη. Σε κάθε περίπτωση όμως συντελείται μεταφορά ενέργειας προς την ύλη.

Καθώς ένα φωτόνιο διαπερνά ένα υλικό σώμα υπάρχει πιθανότητα είτε να αλληλεπιδράσει με αυτό, είτε όχι. Μακροσκοπικά, η αρχική ροή φωτονίων (πλήθος φωτονίων που διέρχεται από μια στοιχειώδη διατομή) φθίνει κατά μήκος του υλικού σώματος εξαιτίας της αλληλεπίδρασης των φωτονίων με τα άτομα του υλικού σώματος. Η φθίνουσα ροή φωτονίων περιγράφεται συνήθως ως φαινόμενο σκέδασης. Έτσι, συσχετίζεται η απώλεια του πλήθους των φωτονίων από την αρχική δέσμη με τη διατομή σκέδασης  $\sigma$  κάθε άτομου του υλικού. Η πιθανότητα απορρόφησης ενός φωτονίου κατά μήκος του υλικού είναι συνάρτηση του αριθμού  $Z$  του υλικού και της ενέργειας  $h\nu$  του φωτονίου και ανάλογη αυτής της διατομής σκέδασης ή αλληλεπίδρασης  $\sigma$ . Η ροή φωτονίων στο κενό που κατευθύνεται κάθετα σε μια λεπτή επιφάνεια υλικού, πάχους  $dx$ , και τη διαπερνά θα έχει σε ικανή απόσταση από το σημείο εξόδου ροή ίση με  $\Phi_1 < \Phi_0$ . Τότε το πλήθος των φωτονίων που απορροφήθηκαν από τη λεπτή επιφάνεια προς το αρχικό πλήθος, θα είναι ανάλογο του μήκους της επιφάνειας που διαπεράστηκε και ενός συντελεστή  $\mu$  που ονομάζεται γραμμικός συντελεστής απορρόφησης:

$$\frac{\Phi_1 - \Phi_0}{\Phi_0} = -\mu dx \quad (1.1)$$

Ο γραμμικός συντελεστής εξασθένισης  $\mu [m^{-1}]$  μπορεί να θεωρηθεί ως η πιθανότητα να συμβεί αλληλεπίδραση του φωτονίου ανά μονάδα μήκους του υλικού. Κατά συνέπεια

$$\frac{d\Phi}{\Phi(x)} = -\mu dx \quad (1.2)$$

Ο συντελεστής  $\mu$  εξαρτάται τόσο από την πυκνότητα  $\rho$  και το  $Z$  του υλικού όσο και από την ενέργεια του φωτονίου

$$\mu = \mu(\rho, Z, h\nu) \quad (1.3)$$

Υποθέτοντας ότι ο συντελεστής  $\mu$  είναι σταθερός κατά μήκος του υλικού και ότι όλα τα φωτόνια έχουν την ίδια ενέργεια τότε η ροή φωτονίων κατά μήκος ενός υλικού θα είναι:

$$\Phi(x) = \Phi(0)e^{-\mu x} \quad (1.4)$$

Θεωρώντας ότι ο συντελεστής  $\mu$  είναι η πιθανότητα να συμβεί αλληλεπίδραση φωτονίου ανά μονάδα μήκους υλικού μπορεί να γραφεί με όρους ατομικών διατομών αλληλεπίδρασης ως

$$\mu = \alpha\sigma \frac{N}{V} = \alpha\sigma \frac{N_A m}{VA} = \alpha\sigma \frac{N_A}{A} \rho \quad (1.5)$$

$$\frac{\mu}{\rho} = \alpha\sigma \frac{N_A}{A} \quad (1.6)$$

Όπου  $\alpha\sigma$  η διατομή αλληλεπίδρασης του ατόμου του υλικού και  $N/V$  το πλήθος των ατόμων ανά μονάδα όγκου του υλικού,  $N_A$  ο αριθμός Avogadro, και  $A$  το ατομικό βάρος του στοιχείου του υλικού. Ο συντελεστής  $\mu/\rho$  ονομάζεται μαζικός συντελεστής εξασθένισης ή μακροσκοπική διατομή σκέδασης του στοιχείου που αποτελείται το υλικό και είναι ανεξάρτητος της πυκνότητας του υλικού.

Η διαδικασία αλληλεπίδρασης, σε επίπεδο ατόμου, είναι στη φύση της στοχαστική καθώς δεν μπορεί να καθοριστεί ακριβώς για ένα φωτόνιο τι θα συμβεί, αλλά μπορεί να συσχετιστεί η πιθανότητα εμφάνισης και περαιτέρω το είδος της αλληλεπίδρασης που είναι πιθανόν να συμβεί. Οι πιθανές αλληλεπιδράσεις είναι: η φωτοηλεκτρική απορρόφηση ή φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, ελαστική σκέδαση (σκέδαση Rayleigh Thomson), ανελαστική σκέδαση η σκέδαση Compton, δίδυμος γένεση (pair production), τριπλή γένεση (triple production) και φωτοδιάσπαση (nuclear photo-effect). Στο πεδίο εφαρμογής των ακτινοθεραπευτικών ακτινοβολιών εμπίπτουν μόνο η φωτοηλεκτρική απορρόφηση, ο σκεδασμός Compton και η δίδυμη γένεση. Η φωτοδιάσπαση παρατηρείται για πολύ υψηλότερες ενέργειες φωτονίων που δεν απαντούν στην ακτινοθεραπεία, ενώ η ελαστική σκέδαση δεν προκαλεί μεταφορά ενέργειας προς το υλικό σώμα.

Γενικευμένη θεώρηση της αλληλεπίδρασης ως σκέδαση.

Το μέτρο της πιθανότητας να πραγματοποιηθεί κάποιο από τα πιθανά είδη αλληλεπίδρασης εξαρτάται τόσο από την προσπίπτουσα ενέργεια  $[E]$  όσο και από την υφή του υλικού σώματος  $[Z,A]$ .

### **Φωτοηλεκτρικό**

Το φωτοηλεκτρικό φαινόμενο, ή φωτοηλεκτρική απορρόφηση, είναι κυρίαρχο σε χαμηλές ενέργειες φωτονίων. Η αλληλεπίδραση αυτή λαμβάνει χώρα μεταξύ φωτονίου και ενός ηλεκτρονίου στοιβάδας του ατόμου του υλικού. Η απόσπαση ηλεκτρονίου στοιβάδας απαιτεί ενέργεια τουλάχιστον ίση με την ενέργεια σύνδεσης,  $E_b$ , της συγκεκριμένης στοιβάδας. Η αρχή διατήρησης της ορμής αποτρέπει την αλληλεπίδραση αυτή για τα ελεύθερα ηλεκτρόνια. Έτσι, το μεγαλύτερο μέρος της ενέργειας του φωτονίου ουσιαστικά μεταβιβάζεται στο ηλεκτρόνιο που αποσπάται από κάποια στοιβάδα του ατόμου. Το ηλεκτρόνιο που αποσπάται ονομάζεται φωτοηλεκτρόνιο. Η ενέργεια του φωτοηλεκτρονίου είναι, σύμφωνα με την εξίσωση που πρώτος διατύπωσε, ο Einstein:

$$T_e = h\nu - E_b \quad (1.7)$$

Η κενή τροχιακή θέση που δημιουργείται έχει ως αποτέλεσμα το άτομο να μεταβεί σε διαφορετική ενεργειακή κατάσταση από την αρχική. Στην κατάσταση αυτή το άτομο ονομάζεται διεγερμένο. Η επαναφορά στην αρχική ενεργειακή κατάσταση του ατόμου γίνεται, ανάλογα με τον ατομικό αριθμό  $Z$ , με δύο διαφορετικούς τρόπους. Για άτομα με σχετικά μεγάλο  $Z$  η κατάληψη της κενής τροχιακής θέσης γίνεται από ηλεκτρόνιο που βρίσκεται σε κάποια από τις ανώτερες τροχιακές θέσεις. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να υπάρξει μια μετάδοση αυτού του κενού τροχιακής θέσης προς τις εξώτερες στοιβάδες του ατόμου. Σε κάθε πλήρωση της κενής στοιβάδας από ηλεκτρόνιο ανώτερης στοιβάδας εκλύεται ενέργεια υπό μορφή φωτονίων ίση με τη διαφορά των ενεργειών σύνδεσης των εμπλεκόμενων στοιβάδων. Τα φωτόνια αυτά ονομάζονται και χαρακτηριστικές ακτίνες  $X$  καθώς χαρακτηρίζονται μοναδικά από το είδος του ατόμου αλλά και τη συγκεκριμένη θέση στοιβάδας που πληρώθηκε καθώς και τη θέση που παρείχε το ηλεκτρόνιο πλήρωσης. Η ενέργεια που έχει το φωτόνιο που



εκπέμπεται κατά την πλήρωση της στοιβάδας  $i$  είναι  $E = W_i$  (όπου  $W_i$  η ενέργεια σύνδεσης της στοιβάδας  $i$ ). Στα άτομα με μικρό  $Z$  η διαδικασία επαναφοράς στην αρχική κατάσταση γίνεται με διαφορετικό μηχανισμό. Η απομάκρυνση της περίσσειας ενέργειας δεν γίνεται με εκπομπή φωτονίου αλλά με αποβολή ηλεκτρονίου εξωτερικής στοιβάδας. Στην περίπτωση αυτή εάν  $W_i$  είναι η ενέργεια σύνδεσης για την πλήρωση της οπής με ελεύθερο ηλεκτρόνιο τότε η ενέργεια που αποβάλλεται με μορφή ηλεκτρονίου Auger θα είναι  $T = W_i - W_x$  (όπου  $W_x$  η ενέργεια σύνδεσης της εξωτερικής στοιβάδας  $x$ ).

Η ατομική διατομή αλληλεπίδρασης του φωτοηλεκτρικού φαινομένου είναι:

$$\alpha\sigma_{\tau} \propto \begin{cases} \frac{Z^4}{(h\nu)^{3.5}}, & h\nu \ll m_0c^2 \\ \frac{Z^5}{h\nu}, & h\nu \gg m_0c^2 \end{cases} \quad (1.8)$$

### Φαινόμενο Compton

Το φαινόμενο Compton είναι ουσιαστικά είναι φαινόμενο σκέδασης. Στη σκέδαση παρατηρείται μεταβολή της διεύθυνσης κίνησης του φωτονίου κατά την αλληλεπίδρασή του με ένα ηλεκτρόνιο στοιβάδας ή με ολόκληρο το άτομο. Στην περίπτωση που η μεταβολή στη διεύθυνση κίνησης συνοδεύεται και με ελάττωση της κινητικής ενέργειας του φωτονίου η σκέδαση καλείται ανελαστική ή σκέδαση Compton διαφορετικά αποτελεί ελαστική σκέδαση ή σκέδαση Rayleigh και η αρχική κινητική ενέργεια παραμένει αμετάβλητη.

Κατά τη σκέδαση Compton θεωρείται συνήθως ότι η αλληλεπίδραση γίνεται με «ελεύθερο» ηλεκτρόνιο που βρίσκεται σε κατάσταση ηρεμίας, δηλαδή η συνολική του ενέργεια είναι η ενέργεια ηρεμίας,  $m_0c^2 = 0.511 \text{ MeV}$ . Τότε το προσπίπτον φωτόνιο έχει ενέργεια  $h\nu$  και το σκεδασμένο ενέργεια  $h\nu'$  και γωνία  $\theta$  ως προς την διεύθυνση του προσπίπτοντος φωτονίου, ενώ το αποσπώμενο ηλεκτρόνιο (ή ηλεκτρόνιο Compton) αποκτά κινητική ενέργεια  $T$  και διεύθυνση που σχηματίζει γωνία  $\varphi$  ως προς την διεύθυνση του προσπίπτοντος φωτονίου. Σύμφωνα με τη σχέση Compton ισχύει:

$$\lambda' - \lambda = \frac{h}{m_0 c^2} (1 - \cos\theta) \quad (1.9)$$

Κατά συνέπεια:

$$E' = \frac{E}{1 + \alpha(1 - \cos\theta)} \quad (1.10)$$

Όπου  $\alpha$  είναι η ποσότητα  $h\nu/(m_0 c^2)$  ως αδιάστατο μέγεθος, που εκφράζει την ενέργεια του προσπίπτοντος φωτονίου αναγόμενη προς την ενέργεια ηρεμίας του φωτονίου.

Σύμφωνα με την αρχή διατήρησης της ενέργειας, η ενέργεια που μεταφέρεται στο ηλεκτρόνιο αλληλεπίδρασης με τη μορφή κινητικής ενέργειας θα είναι:

$$T = E - E' \quad (1.11)$$

οπότε

$$T = E \frac{\alpha(1 - \cos\theta)}{1 + \alpha(1 - \cos\theta)} \quad (1.12)$$

Από την αρχή διατήρησης της ορμής στο σύστημα προκύπτει ότι η γωνία που σχηματίζει η διεύθυνση κίνησης του ηλεκτρονίου γωνία  $\varphi$  θα είναι:

$$\tan\varphi = \frac{1}{1 + \alpha} \cot \frac{\theta}{2} \quad (1.13)$$

Ας σημειωθεί ότι, η υπόθεση ότι το ηλεκτρόνιο βρίσκεται «ελεύθερο» και σε κατάσταση ηρεμίας δεν ισχύει πρακτικά. Η εφαρμογή των αρχών διατήρησης ενέργειας και ορμής στο

σύστημα με τη σχετικιστική έννοια θα οδηγήσει στη διατύπωση των πραγματικών σχέσεων για τις ενέργειες και γωνίες που θα έχουν τα αλληλεπιδρώντα σωματίδια. Η διατομή αλληλεπίδρασης όπως προκύπτει από την σχέση των Klein-Nishina είναι:

$$\sigma_C \propto \frac{Z^0}{h\nu} \ln(h\nu) \quad (1.14)$$

Είναι δηλαδή ανεξάρτητη του ατομικού αριθμού του υλικού του ατόμου.

### Δίδυμος γένεση

Όταν η ενέργεια  $h\nu$  του προσπίπτοντος φωτονίου ξεπερνά την χαρακτηριστική τιμή  $2m_0c^2$  (1.02 MeV) τότε μπορεί να συμβεί δίδυμος γένεση σωματιδίων στην εγγύτητα του πυρήνα ενός ατόμου. Κατά την αλληλεπίδραση αυτή η ενέργεια του φωτονίου απορροφάται από το ηλεκτρικό πεδίο του πυρήνα του ατόμου και στο σημείο αλληλεπίδρασης εμφανίζονται ένα ηλεκτρόνιο και ένα ποζιτρόνιο που διαθέτουν συνολική κινητική ενέργεια ίση με:

$$T_{e^+} + T_{e^-} = h\nu - 2m_0c^2 \quad (1.15)$$

Στην περίπτωση αυτή μέρος της αρχικής ενέργειας του φωτονίου ισοκατανέμεται συνήθως μεταξύ των δύο δίδυμων σωματιδίων (ηλεκτρόνιο-ποζιτρόνιο), ενώ μέρος της ορμής παραλαμβάνεται από τον πυρήνα του ατόμου συμβάλλοντας έτσι στη διατήρηση της ορμής του συστήματος των αλληλεπιδρώντων σωμάτων. Σε περίπτωση που η ενέργεια ξεπερνά το κατώφλι των  $4m_0c^2$  (2.04 MeV) τότε στην εγγύτητα του πεδίου ενός ηλεκτρονίου στοιβάδας μπορεί να συμβεί δίδυμος γένεση και μέρος της αρχικής ορμής του φωτονίου να παραληφθεί από το ηλεκτρόνιο στοιβάδας το οποίο αποσπάται από το σημείο αλληλεπίδρασης αναχωρούν τρία σωματίδια, το ζεύγος ηλεκτρονίου –ποζιτρονίου και το ηλεκτρόνιο στοιβάδας, η αλληλεπίδραση αυτή ονομάζεται τριπλή γένεση. Η διατομή αλληλεπίδρασης είναι ανάλογη του τετραγώνου του ατομικού αριθμού του στοιχείου και μιας συνάρτησης P (50) που φαίνεται στην εξίσωση (1.16)

$$\sigma_{PP} \propto Z^2 P(Z, hv), \begin{cases} P \propto \ln(2 * hv), & m_0 c^2 \frac{1}{\alpha Z^{1/3}} \gg hv \gg m_0 c^2 \\ P \propto k \frac{1}{Z^{1/3}}, & hv \gg m_0 c^2 \frac{1}{\alpha Z^{1/3}} \end{cases} \quad (1.17)$$

Όπου α η σταθερά λεπτής υφής (1/137) και k σταθερά.

Σύμφωνα με τα παραπάνω η συνολική διατομή αλληλεπίδρασης ενός ατόμου που καθορίζει το μαζικό συντελεστή εξασθένισης ενός στοιχείου μπορεί να γραφεί ως το άθροισμα των ατομικών διατομών των επιμέρους αλληλεπιδράσεων:

$$\alpha\sigma = \alpha\sigma_{\tau} + \alpha\sigma_C + \alpha\sigma_{PP} \quad (1.18)$$

Με αναγωγή στη μάζα του υλικού σύμφωνα με τη σχέση (1.19)

$$\frac{A}{N_A \rho} \mu = \frac{A}{N_A \rho} (\sigma_{\tau} + \sigma_C + \sigma_{PP}) \quad (1.20)$$

Προκύπτει ο μαζικός συντελεστής εξασθένισης του υλικού ως

$$\frac{\mu}{\rho} = \frac{\sigma_{\tau}}{\rho} + \frac{\sigma_C}{\rho} + \frac{\sigma_{PP}}{\rho} \quad (1.21)$$

### Μεταφορά ενέργειας

Κατά την αλληλεπίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας με την ύλη συντελείται μεταφορά ενέργειας. Η μεταφερόμενη ενέργεια στην ύλη κατά την αλληλεπίδραση λαμβάνει τη μορφή της κινητικής ενέργειας φορτισμένων σωματιδίων (ηλεκτρονίων, ποζιτρονίων) η οποία είτε εναποτίθεται σταδιακά στην ύλη εξ ολοκλήρου είτε επανακτινοβολείται (Bremsstrahlung) με τη μορφή φωτονίων. Στη δεύτερη περίπτωση, είτε διαφεύγει του υλικού σώματος είτε ξεκινά εκ νέου μια διαδικασία αλληλεπίδρασης με το υλικό σώμα. Η μέση τιμή της ενέργειας που

μεταφέρεται στην ύλη (σε φορτισμένα σωματίδια) είναι ίση προς το άθροισμα των μέσων τιμών της ενέργειας που μεταφέρεται στην ύλη σε κάθε αλληλεπίδραση.

$$\bar{E}_{tr} = \bar{E}_{tr}^{\tau} + \bar{E}_{tr}^C + \bar{E}_{tr}^{PP} \quad (1.22)$$

$$(\bar{E}_{tr}^{\tau} + \bar{E}_{tr}^C + \bar{E}_{tr}^{PP})/h\nu = \mu_{tr}/\rho \quad (1.23)$$

$$= \bar{f}_{\tau} \frac{\sigma_{\tau}}{\rho} + \bar{f}_C \frac{\sigma_C}{\rho} + \bar{f}_{PP} \frac{\sigma_{PP}}{\rho} \quad (1.24)$$

Όπου

$$\bar{f}_{\tau} = \frac{h\nu - \overline{XE_b}}{h\nu} \quad (1.25)$$

$$\bar{f}_C = \frac{h\nu - \overline{XE_c} - \overline{h\nu'}}{h\nu} \quad (1.26)$$

$$\bar{f}_{PP} = \frac{h\nu - 2m_0c^2 - \overline{XE_{PP}}}{h\nu} \quad (1.27)$$

Και  $\overline{XE_b}$ ,  $\overline{XE_c}$ ,  $\overline{XE_{PP}}$  είναι η μέση τιμή της ενέργειας που επανακτινοβολείται.

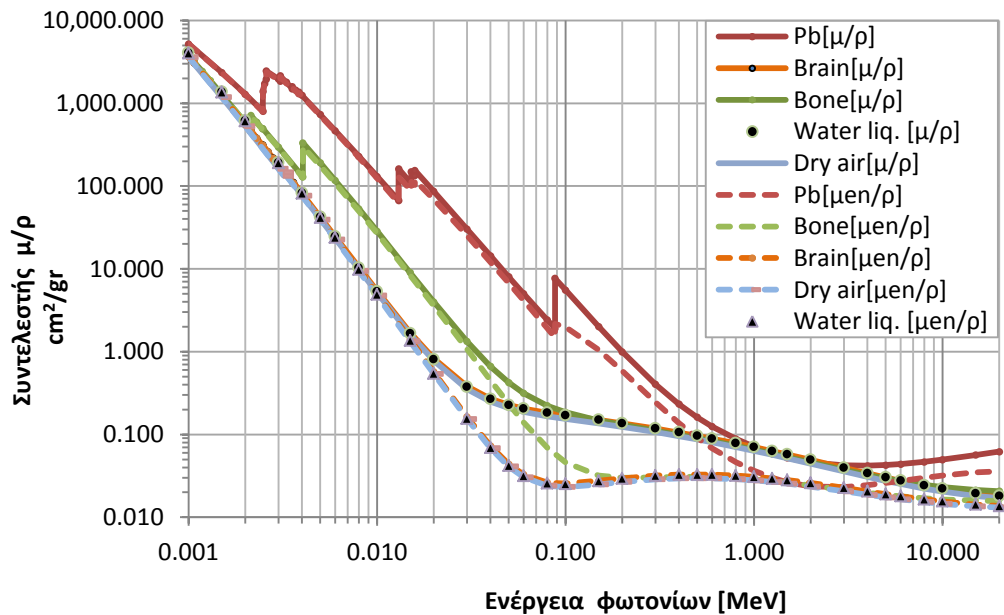
Επιπλέον η ενέργεια που μεταφέρεται στα φορτισμένα σωματίδια του υλικού μπορεί να γραφεί και

$$E_{tr} = \frac{\mu_{tr}}{\rho} \Phi E \quad (1.28)$$

Όπου  $\mu_{tr}/\rho$  ο μαζικός συντελεστής μεταφοράς ενέργειας,  $\Phi$  και  $E$  η ροή και η ενέργεια των φωτονίων, αντίστοιχα. Ένα μέρος των φορτισμένων σωματιδίων θα απολέσει την κινητική τους ενέργεια με τη μορφή ακτινοβολίας (Bremsstrahlung) οπότε η ενέργεια που ουσιαστικά απορροφήθηκε από την ύλη θα είναι

$$E_{en} = \frac{\mu_{tr}}{\rho} (1 - g)\Phi E = \frac{\mu_{en}}{\rho} \Phi E \quad (1.29)$$

Ο συντελεστής  $g$  ονομάζεται και «fluorescent yield»



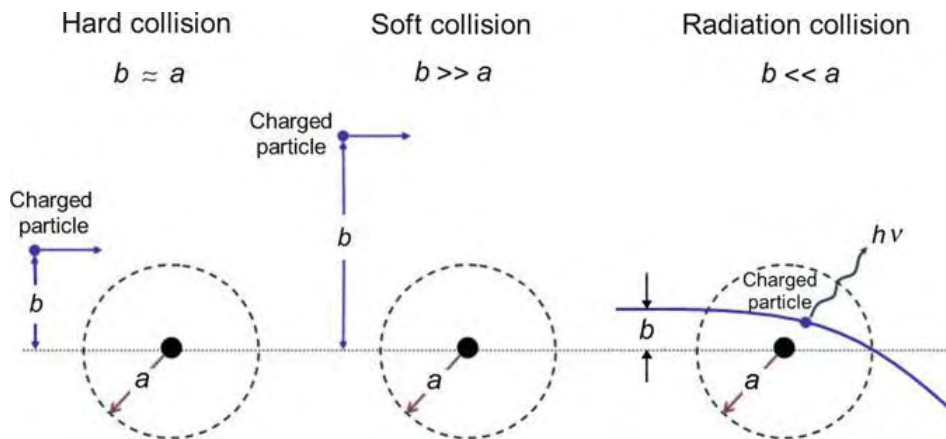
**Σχήμα 1:** Γράφημα του γραμμικού συντελεστή εξασθένισης ( $\mu/\rho$ ) σε σχέση με την ενέργεια φωτονίων

Γράφημα του γραμμικού συντελεστή εξασθένισης ( $\mu/\rho$ ) σε σχέση με την ενέργεια φωτονίων για τα υλικά που φαίνονται στον πίνακα. (Πηγή δεδομένων: [Hubbell and Saltzer 1995] (37) Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients from 1 keV to 20 MeV for Elements  $Z = 1$  to 92 and 48 Additional Substances of Dosimetric Interest).

### Δόση –Κινητική Ενέργεια Φορτισμένων Σωματιδίων

Η προσπίπτουσα ακτινοβολία μεταφέρει μέρος της ενέργειας που διαθέτει στην ύλη με τη μορφή κινητικής ενέργειας σε φορτισμένα σωματίδια συγκεκριμένα ηλεκτρόνια και ποζιτρόνια. Τα σωματίδια αυτά αλληλεπιδρούν τόσο με τους πυρήνες όσο και τα ηλεκτρόνια των ατόμων του υλικού. Οι δυνάμεις που αναπτύσσονται είναι δυνάμεις Coulomb. Η διατομή αλληλεπίδρασης είναι ανάλογη του τετραγώνου του ατομικού αριθμού του υλικού ( $\sigma \propto Z^2$ ). Ανάλογα με την αντικείμενη δομή του ατόμου που μετέχει στην αλληλεπίδραση, οι αλληλεπιδράσεις θεωρούμενες ως ανελαστικές σκεδάσεις, χωρίζονται σε 3 είδη ανάλογα με την παράμετρο κρούσης  $b$  (impact factor) και την ακτίνα  $a$  του ατόμου:

- i) όταν  $b \ll a$ , αλληλεπίδραση με τον πυρήνα, εκπομπή ακτινοβολίας (Bremsstrahlung),
- ii) όταν  $b \approx a$ , άμεση αλληλεπίδραση, κρούση με ηλεκτρόνιο στοιβάδας, απόσπαση ηλεκτρονίου με σημαντική κινητική ενέργεια, δημιουργία δ-ray
- iii) όταν  $b \gg a$ , αλληλεπίδραση με το άτομο ως σύνολο



Σχήμα 2: Αλληλεπιδράσεις κινούμενου φορτισμένου σωματιδίου με τον πυρήνα ατόμου. Πηγή:(63)

Σε όλες τις περιπτώσεις το προσπίπτον ηλεκτρόνιο θα υποστεί απώλεια ενέργειας. Κατά μήκος της διαδρομής του ηλεκτρονίου η επικρατούσα αλληλεπίδραση είναι η (iii) ας σημειωθεί ότι

ένα ηλεκτρόνιο ενέργειας 1MeV θα υποστεί περίπου  $10^5$  αλληλεπιδράσεις μέχρι να απολέσει πλήρως την κινητική του ενέργεια. Η απώλεια ενέργειας του ηλεκτρονίου σε κάθε αλληλεπίδραση θεωρούμε ότι είναι συνεχής και εξαιρετικά μικρή σε σχέση με την αρχική του ενέργεια. Κατά τη διαδρομή του μέσα στο υλικό το ηλεκτρόνιο θα απολέσει το σύνολο της κινητικής του ενέργειας προκαλώντας διέγερση ή ιονισμό των ατόμων του υλικού. Η μεταβολή της κινητικής ενέργειας  $T$  του ηλεκτρονίου στη μονάδα του μήκους της διαδρομής  $l$  του στο υλικό αποτελεί ένα χαρακτηριστικό μέτρο του υλικού, την γραμμική ισχύ ανάσχεσης  $S$  (Linear Stopping Power):

$$S = - \frac{dT}{dl} \quad (1.30)$$

Με αναγωγή στη μάζα του υλικού ορίζεται η μαζική ισχύς ανάσχεσης (Mass Stopping Power):

$$S = - \frac{1}{\rho} \frac{dT}{dl} \quad (1.31)$$

Η συνολική ισχύς ανάσχεσης  $S$  είναι το άθροισμα της ισχύος ανάσχεσης από ακτινοβολία  $S_{rad}$  και της ισχύος ανάσχεσης από κρούσεις  $S_{col}$

$$S = S_{rad} + S_{col} \quad (1.32)$$

Για την ισχύ ανάσχεσης λόγω κρούσεων ισχύει:

$$S_{col} \propto \rho \frac{Z^2}{v^2} \quad (1.33)$$

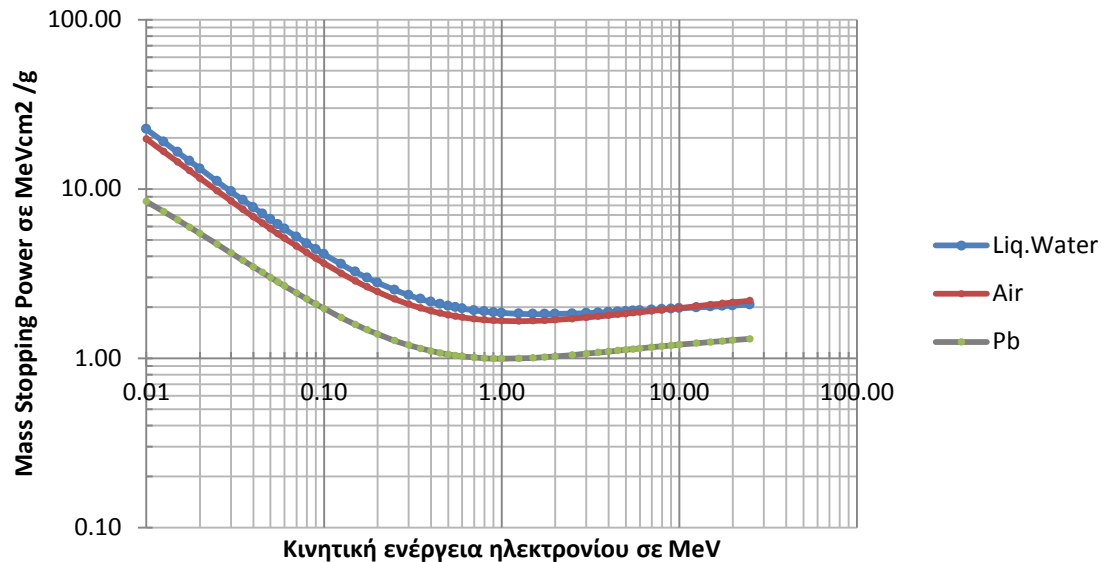
Όπου  $v$  η ταχύτητα του ηλεκτρονίου.



Αντίστοιχα για την ισχύ ανάσχεσης λόγω ακτινοβολίας ισχύει:

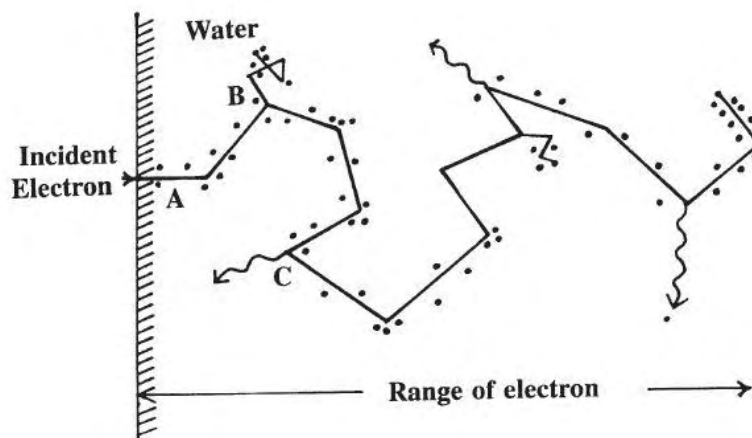
$$S_{rad} \propto \frac{Z^2}{A} EB \quad (1.34)$$

Όπου  $B$  μια συνάρτηση των  $E, Z$



**Σχήμα 3:** Ισχύς ανάσχεσης ηλεκτρονίων σε συνάρτηση με την κινητική τους ενέργεια, για το νερό τον αέρα και το μόλυβδο.

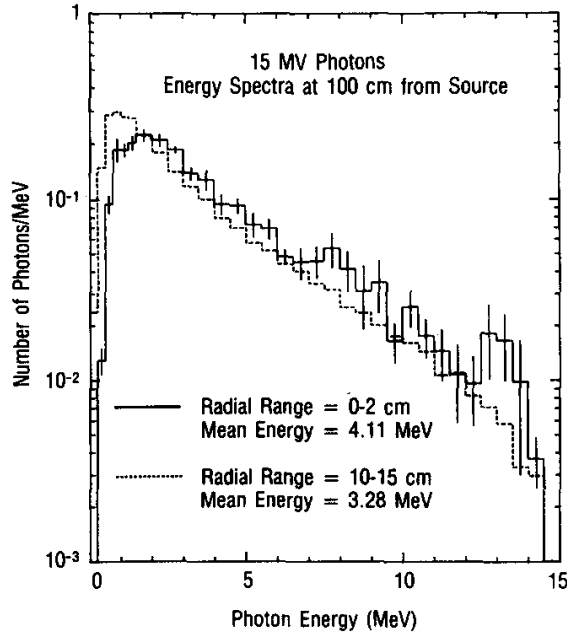
Η τροχιά των ηλεκτρονίων στο υλικό μέσο είναι μια τεθλασμένη γραμμή όπως φαίνεται στο σχήμα (4). Κάθε κουκίδα αποτελεί σημείο ιονισμού ενώ στα σημεία D έχουμε απόσπαση ηλεκτρονίου στοιβάδας υψηλής ενέργειας (delta ray) το οποίο εκκινεί μια πρόσθετη διαδικασία αλληλεπιδράσεων ανεξάρτητη του αρχικού προσπίπτοντος ηλεκτρονίου. Στα σημεία B έχουμε εκπομπή Bremsstrahlung και στη μία περίπτωση έχουμε ιονισμό δευτερογενή.



**Σχήμα 4:** Τυπικό ίχνος zig-zag ενός ηλεκτρονίου κατά την διέλευση υλικού.

Κάθε κουκίδα αναπαριστά φαινόμενο ιοντισμού. Στην περιοχή γύρω από το σημείο A πραγματοποιούνται αλληλεπιδράσεις χαμηλής ενεργειακής απώλειας. Στο σημείο παράγεται ένα δευτερογενές ηλεκτρόνιο υψηλής ενέργειας (delta ray) και στο σημείο C παραγωγή ακτινοβολίας bremsstrahlung. Πηγή: (38)

Η ακτινοθεραπευτική δέσμη φωτονίων αποτελείται από πλήθος φωτονίων με διαφορετικές ενέργειες το καθένα. Η κατανομή του πλήθους των φωτονίων της δέσμης ως προς την ενέργεια τους ονομάζεται ενεργειακό φάσμα της δέσμης (βλ. σχήμα (5)).



Σχήμα 5: Φάσμα φωτονίων 15 MV.

Φάσμα φωτονίων 15MV όπως προκύπτει από εξομοίωση MC. Πηγή: (53)

Η δέσμη φωτονίων αλληλεπιδρά με την ύλη και η ροή φωτονίων  $\Phi_E$  στη θέση  $r$  του υλικού σώματος μεταβάλλεται σύμφωνα με το μαζικό συντελεστή εξασθένισης  $\mu/\rho$  ως

$$\Phi_E(r) = \Phi_E(r_0) \left(\frac{r}{r_0}\right)^2 e^{-\int_{r_0}^r \frac{\mu}{\rho}(E, l) \rho(l) dl} \quad (1.35)$$

Όπου  $r_0$  η θέση εισόδου της δέσμης στο υλικό σώμα,

Η συνολική κινητική ενέργεια των φωτονίων που μεταφέρεται, από την αλληλεπίδραση τους με την ύλη, σε φορτισμένα σωματίδια (ηλεκτρόνια) ονομάζεται kerma (Kinetic Energy Released to Matter) και είναι ίση με:

$$K(r) = \int_{E_{min}}^{E_{max}} \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho}\right)(E, r) E \Phi_E(r) dE \quad (1.36)$$

Όπου  $E_{max}, E_{min}$  η μέγιστη και η ελάχιστη ενέργεια φωτονίων που υπάρχει στη δέσμη των φωτονίων.

Τα φορτισμένα σωματίδια που απελευθερώνονται από την ύλη κατά την επίδραση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας διαθέτουν κινητική ενέργεια ίση με το kerma. Τα φορτισμένα σωματίδια κινούνται μέσα στο υλικό μέχρι να δαπανηθεί το σύνολο της κινητικής του ενέργειας μέχρι την τιμή ενός κατωφλίου ( $E_{min}$ ). Η κατεύθυνση κίνησης υπαγορεύεται από τη σκέδαση που θα υποστούν σε κάθε αλληλεπίδρασή τους μέχρι να δαπανηθεί η κινητική τους ενέργεια. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ενέργεια δαπανάται σε αλληλεπιδράσεις με τα άτομα του υλικού και προκύπτει είτε ιονισμός/διέγερση των ατόμων είτε επανακτινοβολήση ως ακτινοβολία Bremsstrahlung. Στην περίπτωση αυτή η ενέργεια «διαφεύγει» από τον ορίζοντα αναφοράς μέτρησης της ενέργειας που εναποτίθεται. Στην προκειμένη περίπτωση η κινητική ενέργεια  $T$  των ηλεκτρονίων που δαπανάται σε άμεσο ιονισμό είναι:

$$T(r) = \int_{E_{min}}^{E_{max}} \left( \frac{\mu_{en}}{\rho} \right) (E, r) E \Phi_E(r) dE \quad (1.37)$$

Η ενέργεια αυτή ονομάζεται και collision kerma ( $K_c$ ).

Η απελευθέρωση των φορτισμένων σωματιδίων κλιμακώνεται κατά μήκος της διεύθυνσης της δέσμης. Ο ρυθμός μεταβολής των φορτισμένων ανά μονάδα μήκους γίνεται μέγιστος μέχρι ενός σημείου και στη συνέχεια επέρχεται μια δυναμική ισορροπία (transient charged particle equilibrium).

Ορισμός της δόσης

Η δόση ορίζεται ως η μέση ενέργεια που εναποτίθεται από την ιοντίζουσα ακτινοβολία ανά μονάδα μάζας του υλικού

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm} \quad (1.38)$$

Η ενέργεια που εναποτίθεται στη μάζα του υλικού κατά μήκος των τροχιών των φορτισμένων σωματιδίων αποτελεί ουσιαστικά τη δόση και στην περίπτωση που υπάρχει TCPE τότε

$$D = K_c \quad (1.39)$$

### **Υπολογισμός δόσης ακτινοβολίας**

Ο υπολογισμός της δόσης γίνεται με 4 διαφορετικούς τρόπους ανάλογα με το πεδίο εφαρμογής:

α. με την επίλυση ενός γραμμικού συστήματος εξισώσεων μεταφοράς Boltzmann, είτε αναλυτικά με την παραδοχή ορισμένων περιορισμών, είτε διακριτά με τη μέθοδο πεπερασμένων στοιχείων ή πεπερασμένων διαφορών. [10, 74, 75]

β. την εκτέλεση της προσομοίωσης αλληλεπίδρασης - μεταφοράς της ενέργειας με τη χρήση μεθόδων Monte Carlo και την καταγραφή της ενέργειας κάθε σημείου. [66, 48]

γ. με τον υπολογισμό ειδικών πινάκων (πυρήνες συνέλιξης) και στη συνέχεια την εκτέλεση της συνέλιξης της ροής των φωτονίων με τους πυρήνες συνέλιξης [3,4,5,14,16,19,22,46,54].

δ. με την μέτρηση χαρακτηριστικών τιμών της δέσμης σε ομοιώματα (phantom) και την κατάρτιση πινάκων υπολογισμού [23,59,64,65].

Η μέθοδος γ. αποτελεί ειδική εφαρμογή της β. ενώ η β. αποτελεί μια προσεγγιστική λύση της α. Η εξαγωγή των πυρήνων εναπόθεσης δόσης προκύπτει ουσιαστικά από την εξομοίωση Monte Carlo είτε μιας στοιχειώδους δέσμης (pencil beam) είτε μιας στοιχειώδους σημειακής αλληλεπίδρασης και την καταγραφή της εναπόθεσης ενέργειας στο υλικό μέσο [2,3,4,46,47,54]. Σε κάθε περίπτωση, υπάρχουν διαφορετικές παραδοχές που πρέπει να τηρούνται και να εξασφαλίζονται κατά την εφαρμογή τους στον υπολογισμό της δόσης.

α. Υπολογισμός της δόσης με ως λύση γραμμικού συστήματος εξισώσεων μεταφοράς

Η θεωρία μεταφοράς στη γενική της μορφή όπως διατυπώθηκε από τον Boltzmann μπορεί να περιγράψει και τη συμπεριφορά ενός σωματιδίου που αλληλεπιδρά με την ύλη, ειδικά δε η υπόθεση ότι τα σωματίδια της δέσμης δεν αλληλεπιδρούν μεταξύ τους καθιστά την εξίσωση Boltzmann γραμμική και η λύση της μπορεί να προσεγγιστεί με μεθόδους που έχουν μελετηθεί αρκετά.

β. Υπολογισμός της δόσης με προσομοίωση των φαινομένων μεταφοράς με Monte Carlo

Ο ακριβής χωρικός υπολογισμός της δόσης που προκαλεί μια δέσμη φωτονίων σε ένα υλικό σώμα σε πραγματικές συνθήκες προϋποθέτει την παρακολούθηση της ιστορίας (διαδρομής) κάθε φωτονίου χωριστά και την καταγραφή στο χώρο κάθε ενεργειακής μεταβολής τόσο του πρωταρχικού φωτονίου όσο και των δευτερογενών σωματιδίων που μπορεί να προκύψουν κατά τη διάρκεια των αλληπάληλων αλληλεπιδράσεων τους. Η στοχαστική φύση αυτών των αλληλεπιδράσεων καθιστούν αδύνατο τον άμεσο υπολογισμό της δόσης. Για το λόγο αυτό ο υπολογισμός της δόσης θα πρέπει να γίνει σε συνθήκες προσομοίωσης του φαινομένου μεταφοράς των σωματιδίων.

Ο υπολογισμός της δόσης με τη μέθοδο αυτή υλοποιείται με την ιχνηλάτηση ενός μεγάλου πλήθος σωματιδίων ( $>10^6$ ) που έχουν παραχθεί από τη διάταξη ακτινοβολήσης (γραμμικός επιταχυντής) κατά μήκος της διαδρομής τους μέσα στο υλικό σώμα. Το πλήθος των σωματιδίων αυτών λαμβάνεται σε ένα επίπεδο κάθετο προς την διεύθυνση που ορίζει η κεντρική ακτίνα της δέσμης και εφαιπτόμενο στην επιφάνεια του προς μελέτη ομοιώμα. Στο επίπεδο αυτό που λέγεται και χώρος φάσεων (phase space) καταγράφονται ο τύπος του σωματιδίου (φωτόνια, ηλεκτρόνια, ποζιτρόνια) η ενέργειά του, η θέση του, τα συνημίτονα κατεύθυνσης, το στατιστικό βάρος καθώς και βοηθητικές πληροφορίες (πχ. σημείο γένεσης) κάθε σωματιδίου που βρίσκεται στη διατομή αυτή της δέσμης. Για κάθε σωματίδιο του χώρου φάσεων εκτελείται η μεταφορά του και η αλληλεπίδραση με το υλικό που διέρχεται το σωματίδιο. Τόσο το σημείο που θα συμβεί η αλληλεπίδραση όσο και το είδος της

αλληλεπίδρασης που λαμβάνει χώρα ορίζονται από τις αντίστοιχες συναρτήσεις αθροιστικής κατανομής πιθανότητας στις οποίες γίνεται δειγματοληψία. Η μέθοδος αυτή είναι ουσιαστικά στατιστική δηλ υπολογίζει την εκτίμηση της μέσης τιμής της ενέργειας που λαμβάνει ένα ογκοστοιχείο καθώς και το σφάλμα εκτίμησης. Καθώς το σφάλμα υπολογισμού είναι

$$\langle (\hat{E} - E)^2 \rangle = \frac{\sigma^2}{n} \quad (1.40)$$

δεδομένου ότι μεταβλητότητα  $\sigma^2$  μπορεί να θεωρηθεί σταθερή καθ' όλη τη διάρκεια της προσομοίωσης η ταχύτητα σύγκλισης θα είναι της τάξης  $O(n^{-1/2})$ . Είναι φανερό ότι απαιτείται μεγάλος αριθμός δειγμάτων ώστε το σφάλμα υπολογισμού της μέσης τιμής της ενέργειας να βρίσκεται σε αποδεκτά όρια, ενώ ταυτόχρονα ο χρόνος υπολογισμού αυξάνεται απαγορευτικά για την εφαρμογή του στην καθημερινή κλινική πράξη.

#### γ. Υπολογισμός της δόσης με πυρήνες συνέλιξης

Ο υπολογισμός της δόσης με τη χρήση πυρήνων συνίσταται στην εξαγωγή μιας συνάρτησης διαφορικής τοπικής εναπόθεσης δόσης που μπορεί να ολοκληρωθεί σε μια περιοχή του χώρου και να υπολογίσει τη δόση. Οι πυρήνες συνέλιξης υπολογίζονται από εξομοίωση Monte Carlo συνήθως σε ομοιώματα νερού, ωστόσο έχει προταθεί και μια εμπειρική μέθοδος [22] για την προσέγγισή τους με τη χρήση μετρούμενων χαρακτηριστικών των δεσμών [71]. Η κεντρική ιδέα είναι να υπολογιστεί η δόση που προκαλείται στο χώρο όταν η αλληλεπίδραση θεωρηθεί (επιβληθεί μέσω της εξομοίωσης) ότι λαμβάνει χώρα είτε μόνο σε ένα σημείο (point spread) είτε κατά μήκος της ευθείας μια στενής δέσμης (pencil beam). Η προσέγγιση αυτή μπορεί να δώσει έναν σχετικά γρήγορο υπολογισμό για σημεία που βρίσκονται σε ένα επίπεδο ενδιαφέροντας υπολογισμού της δόσης. Επειδή προκύπτουν από συγκεκριμένη γεωμετρία εφαρμογής της εξομοίωσης Monte Carlo, συγκεκριμένα είτε κυλινδρικές γεωμετρίες [54] (pencil beam, collapsed cone) είτε σφαιρικές (point spread) [49] η χρήση τους γίνεται σε αντίστοιχα συστήματα συντεταγμένων είτε σφαιρικών είτε κυλινδρικών [2]:

$$\frac{p}{\rho}(r, z) = \frac{A_z e^{-a_z r}}{r} + \frac{B_z e^{-b_z r}}{r} \quad (1.41)$$

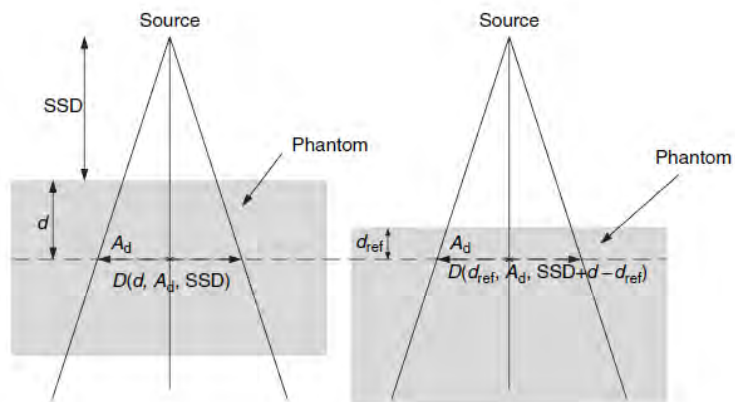
Ως προς τον υπολογισμό τους η κατάτμηση του χώρου γίνεται σε στοιχειώδη ανάλογα με το σύστημα συντεταγμένων ογκοστοιχείων της αυτής γεωμετρίας και εφαρμογή των επιμέρους υπολογισμών, και τελικώς ολοκλήρωση στο σύνολο, των σημείων της περιοχής αναφοράς. Με τους πυρήνες συνέλιξης αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά το πρόβλημα του υπολογισμού της δόσης σε όρια επιφανειών διαφορετικής πυκνότητας με την ανάλογη προς την πυκνότητα του υλικού κλιμάκωση των πυρήνων. Ο τρόπος αυτός απαντά σε όλα τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας.

δ. Υπολογισμός δόσης με τη χρήση χαρακτηριστικών τιμών δεσμών φωτονίων

Η μέθοδος αυτή χαρακτηρίζεται από την σχετικά απλή σχέση υπολογισμού της δόσης και βασίζεται στον υπολογισμό χαρακτηριστικών μεγεθών (TMR/TPR, OAR) αναγωγής της δόσης που διεξάγονται στο πεδίο της δέσμης ακτινοβολήσης με τη βοήθεια ειδικού ομοιώματος [phantom] και δοσιμετρικής διάταξης. Το υλικό του phantom θεωρείται ομοιογενές και αποτελείται συνήθως από νερό ή υλικό που διαθέτει τα ίδια χαρακτηριστικά με του νερού ως προς, την πυκνότητα, το ενεργό ατομικό βάρος και την πυκνότητα ηλεκτρονίων (αριθμός ηλεκτρονίων ανά μονάδα όγκου υλικού). Η επιλογή του νερού γίνεται καθώς διαθέτει πυκνότητα παραπλήσια με τους μαλακούς ιστούς (μυϊκός, νευρικός) στους οποίους αναπτύσσονται οι νεοπλασίες. Ανάλογα με τη δοσιμετρική μέτρηση που πρόκειται να γίνει χρησιμοποιούνται είτε θάλαμος ιονισμού (ionization chamber), είτε δοσιμετρικό φιλμ, είτε TLD's. Σε κάθε περίπτωση, γίνεται μέτρηση της δόσης και αναγωγή ως προς το μέγιστο αυτής ώστε να υπολογιστεί αρχικά η ποσοστιαία δόση ως προς το βάθος pdd (percentage depth dose). Όλα τα παράγωγα μεγέθη που χρησιμοποιούνται είτε για διατάξεις σταθερής απόστασης πηγής επιφάνειας ακτινοβολήσης SSD (Source to Surface Distance) είτε για διατάξεις σταθερής απόστασης πηγής από άξονα (ισοκεντρικές) SAD (Source to Axis Distance)



έχουν ως κεντρικό μέγεθος την παραπάνω τιμή. Ο υπολογισμός της δόσης σε ένα σημείο προκύπτει από την κατάλληλη εφαρμογή



**Σχήμα 6: Σχηματική παράσταση γεωμετρίας ακτινοβολίας (SSD, SAD).**

Χαρακτηριστικά μήκη και θέσεις για τις δύο γεωμετρίες που απαντούν στην ακτινοθεραπεία σταθερής απόστασης πηγής (SSD), ισοκεντρικής (SAD).

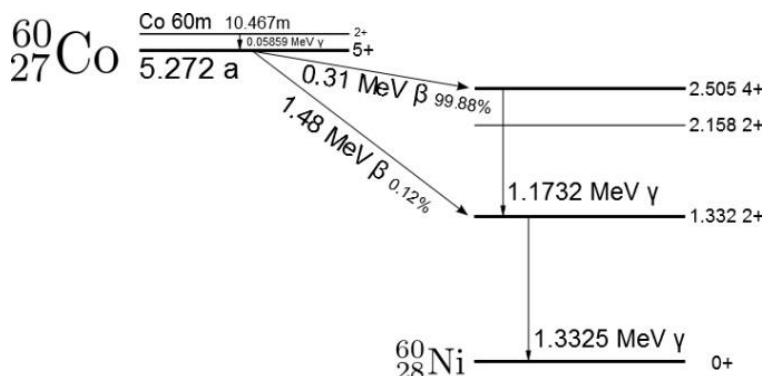
## **Ακτινοθεραπεία – Σύμμορφη Στερεοτακτική Ακτινοθεραπεία**

### **Σύμμορφη ακτινοθεραπεία (conformal radiotherapy)**

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία – ακτινοχειρουργική ουσιαστικά ξεκινά το 1951 όταν Lars Leksell περιγράφει και τεκμηριώνει την τεχνική χρησιμοποιώντας τον δικό του στερεοτακτικό μηχανισμό σε συνδυασμό με πηγή ακτίνων Χ (και ακτίνων γ) για να πλήξει ενδοεγκεφαλικά σημεία αντί των ηλεκτροδίων βελόνας που χρησιμοποιούταν την εποχή εκείνη. Η πρωτότυπη διάταξη που διέθετε πηγή παραγωγής ακτινοβολίας γ που έγινε αργότερα γνωστή ως gamma knife λειτούργησε για πρώτη φορά το 1968.

## Δέσμες φωτονίων ακτινοθεραπείας – Γραμμικοί επιταχυντές

Οι δέσμες φωτονίων που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία παράγονται είτε απευθείας από ραδιενεργές πηγές (γ-knife) είτε από γραμμικούς επιταχυντές (Linac). Στην πρώτη περίπτωση παράγονται φωτόνια 1.1732 MeV και 1.3325 MeV από  $\beta^-$  μετάπτωση



**Σχήμα 7: Ραδιενεργός διάσπαση του  $\text{Co}^{60}$**

Διάγραμμα ραδιενεργούς διάσπασης του  $\text{Co}^{60}$  παραγωγή των χαρακτηριστικών φωτονίων 1.17 και 1.33 MeV.

του ραδιενεργού ισότοπου  $\text{Co}_{27}^{60}$  σε  $\text{Ni}_{28}^{60}$ .

Στην περίπτωση των γραμμικών επιταχυντών τα φωτόνια παράγονται ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μιας δέσμης ηλεκτρονίων υψηλής κινητικής ενέργειας με ένα υλικό – στόχο καταλλήλου πάχους και υψηλού ατομικού αριθμού Z (συνήθως Βολφράμιο  $\text{W}^{74}$ ). Από την αλληλεπίδραση με το υλικό αυτό (κυρίως πέδηση και κατά συνέπεια απώλεια κινητικής ενέργειας), η κινητική τους ενέργεια εκλύεται ως ακτινοβολία Bremsstrahlung, δηλαδή ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία στην περιοχή των ακτίνων X. Οι γραμμικοί επιταχυντές χαρακτηρίζονται από τη μέγιστη ενέργεια ηλεκτρονίων που μπορούν να επιταχύνουν. Ανάλογα με τον κατασκευαστή παράγουν δέσμες φωτονίων σε περισσότερες ονομαστικές στάθμες ενέργειας πχ. 4/6/8/10/15/18/20MV που προκύπτουν από τις ανάλογες δέσμες ηλεκτρονίων. Οι παραγόμενες δέσμες φωτονίων έχουν συνεχές φάσμα ενεργειών από 0.01 MeV έως τη μέγιστη ονομαστική τιμή της κινητικής ενέργειας των ηλεκτρονίων όπως φαίνεται στο σχήμα. Από την κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή εξέρχεται μια δέσμη φωτονίων η οποία διαμορφώνεται με τη βοήθεια του flattening filter και των collimators. Ωστόσο, τα παραχθέντα

φωτόνια μπορούν εκ νέου να αλληλεπιδράσουν με τις διατάξεις μορφοποίησης της δέσμης και είτε να σκεδαστούν, είτε να παράξουν φορτισμένα σωματίδια (κυρίως ηλεκτρόνια), είτε να απορροφηθούν. Η τελική δέσμη φωτονίων που φθάνει στον ασθενή περιέχει ένα φάσμα ενεργειών που κατανέμεται ανάμεσα στα πρωταρχικά παραχθέντα φωτόνια (direct primary photons), τα σκεδασμένα φωτόνια (head scattered photons) και τα φορτισμένα σωματίδια (contaminating charged particles) που παράχθηκαν από τις αλληλεπιδράσεις με το υλικό των διατάξεων μορφοποίησης της δέσμης (κατευθυντήρες, φίλτρο επιπέδωσης) και του ατμοσφαιρικού αέρα.

Τα πρωταρχικά φωτόνια συνεισφέρουν στη συνολική δόση που λαμβάνει ο ασθενής τουλάχιστον κατά 70% ενώ η συνεισφορά από τα σκεδασμένα φωτόνια στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή κυμαίνεται από 5-15% ανάλογα με την ενέργεια της δέσμης. Τα φωτόνια που σκεδάζονται εντός του σώματος του ασθενούς (phantom scattered photons) μπορούν να συνεισφέρουν έως και 30% στη συνολική δόση.

Η δόση που οφείλεται στα φορτισμένα σωματίδια που παράγονται στις διατάξεις διαμόρφωσης δέσμης του γραμμικού επιταχυντή έχουν μεν σημαντική συνεισφορά στη συνολική δόση ανάλογα με την ενέργειά τους ωστόσο η επίδρασή τους περιορίζεται σε ένα βάθος που δεν ξεπερνά τα 4 cm. [51,1]

Υπολογισμός δόσης σε ισοκεντρική γεωμετρία

Η δόση  $D$  σε κάθε σημείο  $P(x,y,z)$  του υλικού σώματος δίνεται για διάταξη ισοκεντρικής ακτινοβολήσης ως [33]:

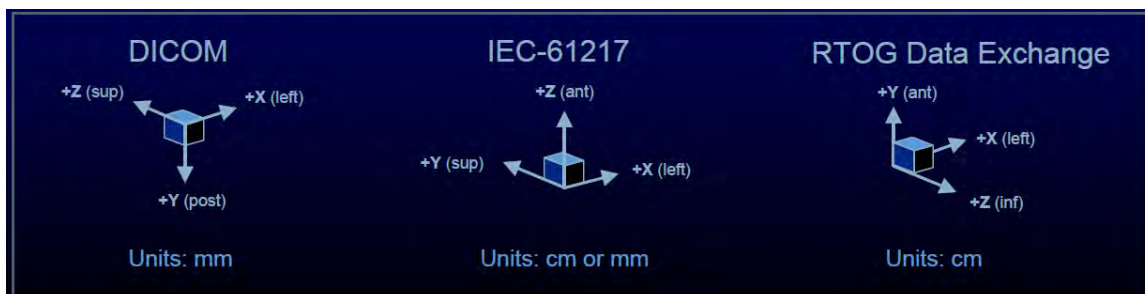
$$D_{Vm}^s(P; E, S, SAD) = MU \cdot \dot{D}_R(E) OF(S) TPR(d(P, S)) OAR(d, d(P, S)) F^2 \quad (1.42)$$

Όπου  $MU$  οι μονάδες ενέργειας (monitor units) που πρέπει να αποδώσει η διάταξη ακτινοβολήσης,  $\dot{D}_R(E)$  ο λόγος δόσης προς  $MU$  για ονομαστική ενέργεια δέσμης  $E$  που αποδίδεται στο ισόκεντρο,  $OF(s)$  ο συντελεστής output factor για πεδίο επιφάνειας  $S$  στο

επίπεδο του ισοκέντρου,  $TPR(d)$  ο λόγος Tissue Phantom Ratio για βάθος  $d$ ,  $OAR(d, d_{off})$  ο συντελεστής Off-axis Ratio σε βάθος  $d$  και μετατόπιση  $d_{off}$  από την κεντρική ακτίνα της δέσμης και  $F^2$  η επίδραση αντιστρόφου τετραγώνου ( $F^2 = (d/SAD)^2$ ). Επιπλέον  $d(P, S)$  είναι η απόσταση του σημείου P από το σημείο εισόδου της δέσμης στην επιφάνεια S του υλικού σώματος,  $d(P, CAX)$  η απόσταση του σημείου P από την ευθεία CAX που ενώνει το ισοκέντρο με το σημείο εισόδου της δέσης, A η επιφάνεια του πεδίου ακτινοβολήσης στο επίπεδο που περνά από το σημείο του ισοκέντρου και είναι κάθετο στην ευθεία CAX και SAD η απόσταση πηγής ισοκέντρου.

### Γεωμετρία συστήματα συντεταγμένων

Ο υπολογισμός της δόσης ακτινοβολίας σε έναν ασθενή αποτελεί τον ακριβή προσδιορισμό της ενέργειας που εναποθέτει η θεραπευτική διαδικασία της ακτινοβολίας στον υλικό όγκο του ασθενούς. Ο προσδιορισμός αφορά στον υπολογισμό του μέτρου της ενέργειας σε κάθε χωρική θέση. Ο ακριβής χωρικός προσδιορισμός των σημείων στον υλικό όγκο του ασθενούς απαιτεί την υιοθέτηση ενός συστήματος συντεταγμένων 3 διαστάσεων. Στην ανατομία υπάρχουν πολλά (τοπικά) συστήματα συντεταγμένων ανάλογα με την ανατομική δομή που πρόκειται να περιγραφεί. Στην ακτινολογία και συγκεκριμένα στο χώρο των αξονικών τομογραφιών έχει θεσπιστεί η χρήση ενός συστήματος συντεταγμένων κατά DICOM που ονομάζεται patient coordinate system (PCS) (σύστημα συντεταγμένων ασθενούς), ενώ στο χώρο της ακτινοθεραπείας χρησιμοποιούνται κυρίως τα συστήματα συντεταγμένων κατά IEC 61217 και το RTOG. [Σχήμα 8]



**Σχήμα 8:** Συστήματα συντεταγμένων που χρησιμοποιούνται στην ακτινοθεραπεία

Απεικόνιση διαφόρων συστημάτων συντεταγμένων που χρησιμοποιούνται στην απεικονιστική και στην ακτινοθεραπεία.

Το σύστημα συντεταγμένων ορίζεται πλήρως από τον καθορισμό του σημείο αρχής των αξόνων (origin), τις διευθύνσεις των αξόνων που αναπαρίστανται με τα συνημίτονα διεύθυνσης (direction cosines) και τα μέτρα μήκους των αξόνων που είναι συνήθως ίσα με τη μονάδα για όλους τους άξονες. Στην παρούσα διατριβή όλα τα σημεία του χώρου θα αναφέρονται σε ένα σύστημα συντεταγμένων κατά DICOM με σημείο αρχής των αξόνων που θα καθορίζεται κατά περίπτωση.

### Στερεοτακτικό πλαίσιο

Στο σύστημα συντεταγμένων DICOM PCS δεν προσδιορίζεται η αρχή του συστήματος με μοναδικό και καθολικό τρόπο καθώς το σημείο αυτό προκύπτει έμμεσα από τις παραμέτρους που χρησιμοποιούνται κάθε φορά στην απεικόνιση. Για την ταύτιση των σημείων του χώρου στον «πραγματικό κόσμο» με εκείνα που απεικονίζονται στις απεικονιστικές εξετάσεις απαιτείται η χρήση είτε ειδικών σημείων αναφοράς (fiducial markers) είτε κατάλληλα σχεδιασμένων στερεοτακτικών πλαισίων (stereotactic frames). Τα εξωτερικά αυτά μέσα τοποθετούνται εξωτερικά με κατάλληλη στήριξη ή εσωτερικά (εμφυτεύονται προσωρινά) στο σώμα του ασθενούς ώστε να απεικονιστούν μαζί με τις ανατομικές δομές που ενδιαφέρουν. Στην περίπτωση των εξωτερικών πλαισίων αναφοράς θα πρέπει να εξασφαλίζεται υψηλή ακρίβεια επαναληψιμότητας κάθε φορά που αναρτάται στον ασθενή το πλαίσιο αναφοράς. Ανάλογη μέριμνα θα πρέπει να λαμβάνεται και στη τοποθέτηση των εσωτερικών σημείων αναφοράς ώστε να μην υπάρχει μετανάστευσή τους.

Η ύπαρξη δευτέρου συστήματος συνταγμένων για την περιγραφή του ίδιου χώρου εισάγει τη χρήση ενός μετασχηματισμού από το ένα σύστημα στο άλλο ο οποίος είναι συνήθως ένας μετασχηματισμός ομοιότητας (affine transformation) των αρχικών συντεταγμένων της μορφής:

$$(x', y', z', 1)^T = T_{tr} \cdot (x, y, z, 1)^T$$

Όπου

$$T_{tr} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & t_x \\ 0 & 1 & 0 & t_y \\ 0 & 0 & 1 & t_z \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

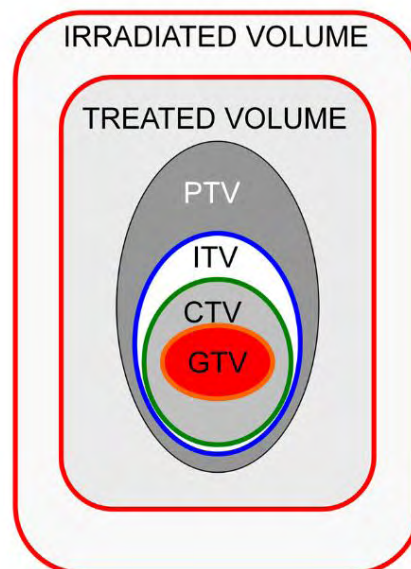
Η συνολική δόση που λαμβάνει ο ασθενής κατά την εκτέλεση του προδιαγεγραμμένου πλάνου ακτινοβολήσης στη διάρκεια της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας είναι το άθροισμα των επιμέρους δόσεων ακτινοβολήσης. Για την επίτευξη των επιμέρους δόσεων καταρτίζεται ένα στερεοτακτικό πλάνο θεραπείας που ορίζεται από τις παρακάτω χαρακτηριστικές τιμές: την ενέργεια της δέσμης, το σημείο ακτινοβολήσης το πεδίο ακτινοβολήσης την έκταση των τόξων και τις θέσεις της κλίνης. Από τις παραπάνω τιμές η **ενέργεια** της δέσμης είναι δεδομένη και επιλέγεται άπαξ μεταξύ των διαθέσιμων ενεργειών που μπορούν να αποδοθούν από το διαθέσιμο γραμμικό επιταχυντή που συνήθως είναι 6/10, 15, 18 MV. Το βάθος της βλάβης προσδιορίζει κατά κύριο λόγο την ενέργεια της δέσμης φωτονίων που πρέπει να επιλεγεί. Οι υπόλοιπες τιμές αποτελούν αντικείμενο επιλογής και κατ'έκταση υπόκεινται σε βελτιστοποίηση. Ωστόσο ισχύουν πρακτικοί περιορισμοί ως προς το σύνολο των επιμέρους τιμών πχ. το πλήθος των επιλεγμένων ισοκέντρων του πλάνου θεραπείας.

Το **πεδίο ακτινοβολήσης** είναι γενικά η διατομή της δέσμης ακτινοβολήσης σε συγκεκριμένη απόσταση από την πηγή ακτινοβολήσης. Η απόσταση αυτή είναι είτε η απόσταση SSD (Source to Surface Distance) όταν εφαρμόζεται η κλασική ακτινοθεραπεία είτε η απόσταση SAD (Source to Axis Distance) όταν πρόκειται να εφαρμοστεί ισοκεντρικά σχεδιασμένη ακτινοθεραπεία. Ειδικά στην περίπτωση της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας, η διατομή αυτή καθορίζεται έμμεσα από τη διατομή του collimator και είναι σχεδόν κυκλική. Η επιλογή της διάστασης της

κυκλικής διατομής και κατ' επέκταση η επιλογή του collimator είναι επίσης μια παράμετρος βελτιστοποίησης όπως θα φανεί στη συνέχεια της εργασίας αυτής.

Η **έκταση και το πλήθος των τόξων** που διαγράφει η σημειακή πηγή ακτινοβολίας, στην περίπτωση που η ενέργεια παρέχεται από διάταξη γραμμικού επιταχυντή, καθώς και **το πλήθος των διαφορετικών θέσεων** της κλίνης του ασθενούς διαμορφώνουν γεωμετρικά την κατανομή της δόσης στο σώμα του ασθενούς. Αρκετοί συνδυασμοί έχουν προταθεί[] στην πάροδο του χρόνου. Ωστόσο και οι 3 παράμετροι (έκταση, πλήθος τόξων, πλήθος θέσεων κλίνης) αποτελούν παραμέτρους επιλογής προς βελτιστοποίηση της δόσης.

Κατά την δημιουργία του πλάνου θεραπείας στη σύμμορφη τρισδιάστατη ακτινοθεραπεία ορίζεται ένα σύνολο χαρακτηριστικών περιοχών που η περιγραφή τους καθορίζεται από διεθνή πρότυπα ICRU Report 50, 62, 83 με σκοπό την εκτίμηση του πλάνου θεραπείας που σχεδιάζεται και την δημιουργία ενός (καθολικά) σταθερού μέτρου σύγκρισης της αποτελεσματικότητας μεταξύ θεραπευτικών πλάνων. Οι περιοχές αυτές έχουν οριστεί να αλληλοπεριέχονται. Σχήμα (9)



**Σχήμα 9: Περιοχές κατά ICRU 62.**

Χαρακτηριστικές περιοχές που χρησιμοποιούνται στο σχεδιασμό ακτινοθεραπευτικού πλάνου.

Gross tumor volume (GTV): είναι περιοχή που καθορίζεται τα όρια του όγκου από τα απεικονιστικά δεδομένα. Η χωρική κατανομή της δυσπλασίας.

Clinical target volume (CTV): Η περιοχή (CTV) αποτελεί τη χωρική έκταση του ιστού που εμπεριέχει την περιοχή GTV μαζί με τις πιθανές μικροδομές που μπορεί να έχουν αναπτυχθεί στη δυσπλασία, αλλά δεν διακρίνονται διαγνωστικά (απεικονιστικά) και πρέπει επίσης να εξαλειφθούν. Η περιοχή αυτή είναι ανατομικά προσδιορίσιμη από τον ακτινοθεραπευτή. Συνήθως αναφέρεται ως ένα σταθερό η μεταβλητό περιθώριο που στην περιοχή GTV (πχ  $CTV = GTV + 1 \text{ cm}$ ).

Treated volume (TV): είναι η περιοχή που εσωκλείεται από την ισοδοσιακή επιφάνεια έτσι ώστε ο όγκος της να λάβει την απαιτούμενη θεραπευτική δόση ακτινοβολίας η οποία είναι συνήθως το 95% της προδιαγεγραμμένης θεραπευτικής δόσης.

Planning Target Volume (PTV) πρέπει οπωσδήποτε να εμπεριέχεται πλήρως στην TV.

Irradiated volume (IRV) – περιοχή αυτή λαμβάνει σημαντική δόση που σχετίζεται με πιθανές επιπλοκές σε υγιείς ιστούς. Συνήθως περιβάλλεται από την ισοδοσιακή επιφάνεια τιμής 50%.

Σύμφωνα με τον κανονισμό ICRU 62 ορίζονται επίσης:

Internal margin (IM) – Η τιμή περιθωρίου που πρέπει να προστεθεί στο στην περιοχή CTV A ώστε να σχηματιστεί η περιοχή PTV η οποία θα εμπεριέχει όποια σφάλματα προσδιορισμού θέσεων υπάρχουν από την εκπόνηση του θεραπευτικού πλάνου.

Internal target volume (ITV): περιοχή που συνυπολογίζει την πιθανή κίνηση του CTV εντός του ασθενούς αλλά δεν συμπεριλαμβάνει σφάλματα τοποθέτησης,  $ITV = CTV + IM$ .

Η περιοχή PTV στην περίπτωση της σύμμορφης ακτινοθεραπείας προσδιορίζεται ως:  $PTV = ITV + \text{σφάλματα ρυθμίσεων}$ .

Planning organ at risk volume (PRV):  $PRV = OAR + \text{περιθώριο (accounts for OAR movements)}$ .

Γενικά οι περιοχές PTV and PRV μπορεί να αλληλεπικαλύπτονται.



Συντελεστής συμμόρφωσης, Conformity index (CI):  $CI = \text{Treated volume} / \text{PTV}$

## Θεωρία Βελτιστοποίησης

### Κυρτότητα Συνόλου – Κυρτότητα συνάρτησης

Η γενική περιγραφή ενός προβλήματος βελτιστοποίησης είναι η ακόλουθη:

$$\begin{aligned} & \text{minimize ή maximize : } f(x), \quad x \in X \subseteq \mathbf{R}^n \\ & \text{subject to: } g_i(x) < b_i \text{ ή } g_i(x) > b_i, \quad i = 1, \dots, m \\ & \quad \quad \quad h_j(x) = d_j \quad j = 1, \dots, p \end{aligned}$$

Η τιμή  $x$  είναι ένα διάνυσμα του χώρου  $\mathbf{R}^n$  και ονομάζεται **μεταβλητή απόφασης** (decision variable), οι συναρτήσεις  $g_i, h_i : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$  ονομάζονται **περιορισμοί** (constraints) και οι τιμές  $b_i, d_i$  όρια (borders, limits). Η συνάρτηση  $f(x) : \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$  ονομάζεται **αντικειμενική συνάρτηση** (objective function), και αποτελεί το αντικείμενο της βελτιστοποίησης. Το σύνολο  $X$  των διανυσμάτων  $x$  που ικανοποιεί όλους τους περιορισμούς ονομάζεται **σύνολο εφικτών τιμών** (feasibility set). Ένα διάνυσμα  $x^*$  του συνόλου των εφικτών τιμών είναι το **βέλτιστο** όταν η τιμή της  $f(x^*)$  είναι η μικρότερη/μεγαλύτερη για κάθε  $\xi$  που ικανοποιεί τους περιορισμούς δηλαδή:

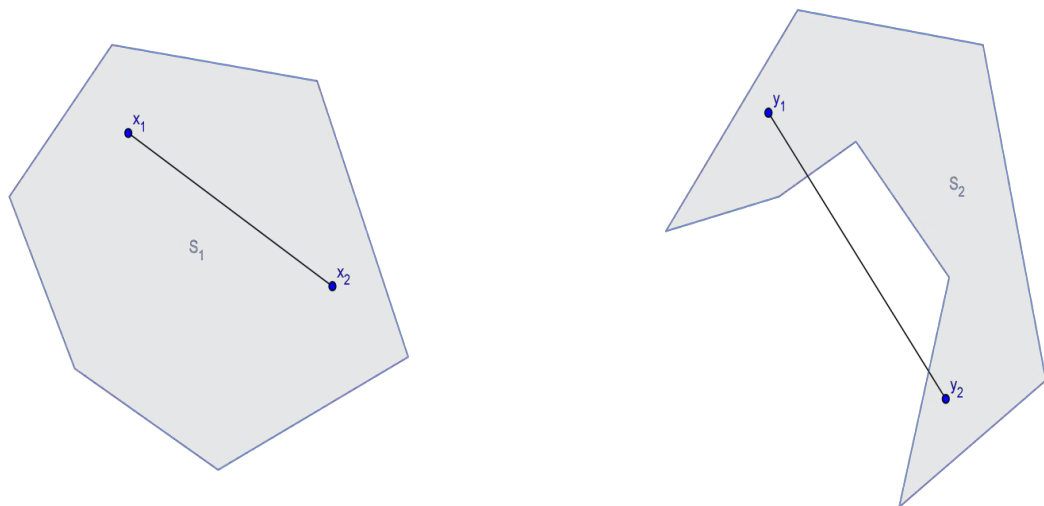
$$\begin{aligned} f(\xi) \geq f(x^*), \quad \xi, x^* \in X, \quad g_i(\xi) \leq b_i \quad h_j(\xi) = d_j, \\ i = 1, \dots, m, j = 1, \dots, p \end{aligned} \tag{1.43}$$

Η διατύπωση ενός προβλήματος βελτιστοποίησης είναι κατά κανόνα απλή, ωστόσο η επίλυση αυτών των προβλημάτων πολλές φορές είναι αδύνατη. Ο μηχανισμός επίλυσης ενός προβλήματος βελτιστοποίησης βασίζεται στην επανάληψη της επιλογής διανυσμάτων  $x$  του συνόλου εφικτών τιμών και στη συνέχεια στον υπολογισμό της αντικειμενικής συνάρτησης αποτιμώντας κάθε φορά την πρόοδο ως προς το κριτήριο βελτιστοποίησης. Τόσο η επιλογή της επόμενης πιθανής βέλτιστης τιμής όσο και η αποτίμηση της βελτιστοποίησης της αντικειμενικής συνάρτησης προκύπτουν από αντίστοιχους αλγόριθμους. Η αδυναμία εύρεσης βέλτιστης λύσης μπορεί να οφείλεται στη μη σύγκλιση (non convergence) ή στην εξαιρετικά αργή σύγκλιση των αλγορίθμων επίλυσης προς τη λύση, στον εγκλωβισμό σε κάποιο τοπικό ακρότατο της συνάρτησης βελτιστοποίησης (local extrema trapped), στη μη εύρεση συνόλου εφικτών τιμών (empty feasibility set), στην αδυναμία ικανοποίησης κριτηρίων παύσης

επανάληψης (stop condition) και σε τεχνικές αδυναμίες που αφορούν στην αναπαράσταση αριθμών με συστήματα πεπερασμένης ακρίβειας (numerical oscillations). Τα προβλήματα βελτιστοποίησης απασχολούν πολλούς κλάδους των θετικών επιστημών και αποτελούν ένα χώρο των μαθηματικών που έχουν μεν αρκετά μελετηθεί και επαρκώς θεμελιωθεί παραμένουν, ωστόσο, διαρκώς επίκαιρα καθώς υπάρχουν πολλά σημεία προς διερεύνηση. Στις περιπτώσεις που το πρόβλημα βελτιστοποίησης μπορεί να αναχθεί σε κυρτό προγραμματισμό (convex programming) τότε το σύνολο εφικτών τιμών είναι μη κενό, οποιοδήποτε τοπικό ακρότατο είναι και καθολικό και πολλές φορές μοναδικό ενώ η συνθήκη περάτωσης μπορεί να προσδιοριστεί με ακρίβεια χάρη στην ιδιότητα της δυαδικότητας του προβλήματος (duality). Η θεμελιώδης ιδέα στην αποτελεσματική εφαρμογή μεθόδων βελτιστοποίησης αποτελούν τα κυρτά σύνολα και οι κυρτές συναρτήσεις. Η ιδιότητα της κυρτότητας μιας συνάρτησης είναι ικανή και αναγκαία ώστε η ακρότατη τιμή της να είναι και η βέλτιστη.

Ένα σύνολο  $C$  ονομάζεται κυρτό (convex) όταν το ευθύγραμμο τμήμα που ενώνει δύο σημεία του συνόλου  $C$  βρίσκεται εξ' ολοκλήρου στο σύνολο  $C$  ισχύει δηλαδή:

$$\theta x_1 + (1 - \theta)x_2 \in C, \quad \forall x_1, x_2 \in C, \quad 0 \leq \theta \leq 1$$



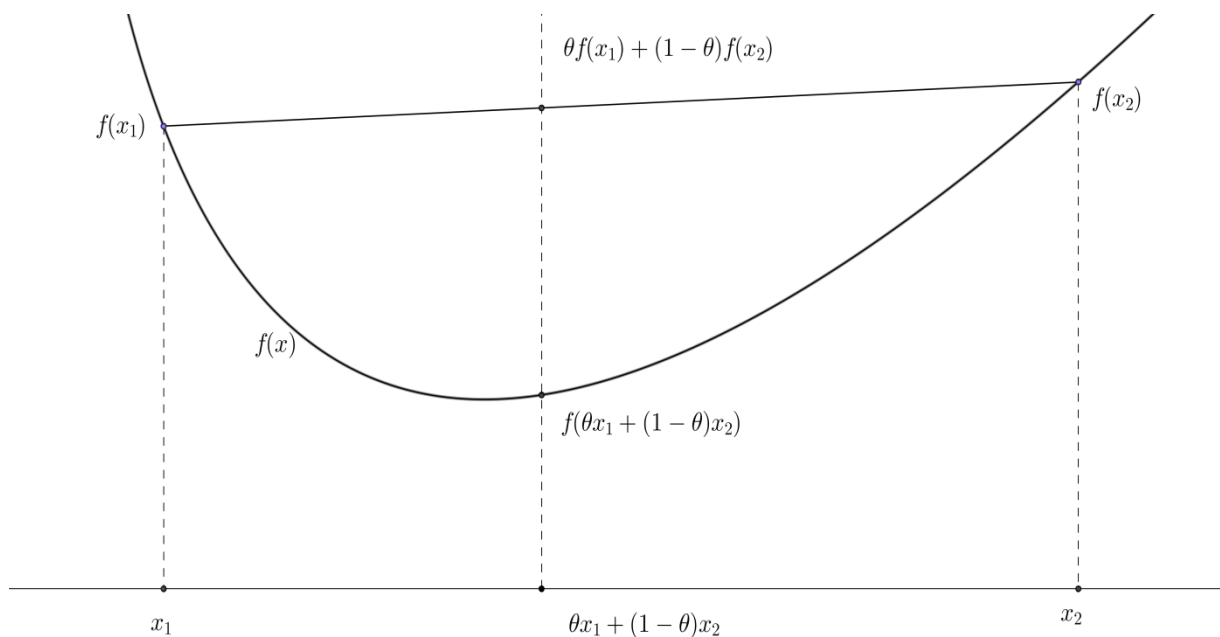
**Σχήμα 10: Χαρακτηρισμός συνόλων.**

Κυρτό ( $S_1$ ) και μη κυρτό σύνολο ( $S_2$ )

Μια συνάρτηση  $f(x): \mathbf{R}^n \rightarrow \mathbf{R}$  ονομάζεται κυρτή όταν το πεδίο ορισμού της  $f$  είναι κυρτό σύνολο και  $\forall x_1, x_2$  που ανήκουν στο (κυρτό) πεδίο ορισμού της  $f$  ισχύει:

$$f(\theta x_1 + (1 - \theta)x_2) \leq \theta f(x_1) + (1 - \theta)f(x_2), \quad 0 \leq \theta \leq 1$$

Η πρακτική σημασία της κυρτότητας της  $f(x)$  είναι ότι για κάθε χορδή που ορίζεται από τα σημεία  $(x_1, f(x_1)), (x_2, f(x_2))$  όλα τα σημεία της βρίσκονται άνωθεν των σημείων της  $f(x)$ ,  $x \in [x_1, x_2]$ .



**Σχήμα 11:** Κυρτή γραμμή και ορισμός της κυρτότητας.

Δηλαδή εάν η  $f$  έχει ένα τοπικό ακρότατο στο  $[x_1, x_2]$  τότε αυτό θα είναι και καθολικό ακρότατο σε περίπτωση δε που ισχύει αποκλειστικά η ανισότητα για κάθε  $x \in [x_1, x_2]$ ,  $x_1 \neq x_2$  και  $0 < \theta < 1$  τότε το ακρότατο αυτό θα είναι και μοναδικό.

## Γραμμικός προγραμματισμός – Γραμμικά προβλήματα

Η επίλυση ενός προβλήματος βελτιστοποίησης ονομάζεται και μαθηματικός προγραμματισμός (mathematical programming). Ανάλογα με το είδος της αντικειμενικής συνάρτησης και των περιορισμών ο μαθηματικός προγραμματισμός διαχωρίζεται σε γραμμικό ή μη γραμμικό. Στην περίπτωση του γραμμικού προγραμματισμού η λύση του προβλήματος βελτιστοποίησης λαμβάνει τη μορφή:

$$\text{minimize } z = f(x) = \sum_j^n c_j x_j, \quad x \in X, c \in \mathbf{R}^n, j = 1, \dots, n$$

$$\text{subject to: } g_i(x) = a_{ij}x_j \leq b_i, \quad a_{ij}, b_i \in \mathbf{R}, i = 1, \dots, m, j = 1, \dots, n$$

Η αντικειμενική συνάρτηση είναι ένας γραμμικός συνδυασμός των τιμών  $x_j$  οι περιορισμοί  $g_i(x), h_j(x)$  είναι επίσης γραμμικοί συνδυασμοί – των τιμών  $x_j$  και στη γενική του μορφή εκφράζονται από γραμμικές άνισο-εξισώσεις.

### Μεθοδολογία επίλυσης γραμμικού προγράμματος

Η επίλυση γραμμικών προγραμμάτων είναι σημαντική καθώς προβλήματα μη γραμμικού προγραμματισμού μπορούν με διαδοχικές αναγωγές να μετατραπούν (relaxation) σε προβλήματα γραμμικού προγραμματισμού και να επιλυθούν. Η ιδιότητα της κυρτότητας ενός γραμμικού προγράμματος εξασφαλίζει την ικανή και αναγκαία συνθήκη για μοναδικότητα της βέλτιστης λύσης δηλαδή η βέλτιστη λύση είναι και καθολικά βέλτιστη. Ένα γραμμικό σύστημα έχει βέλτιστη λύση (εφικτότητα) εάν ισχύουν οι συνθήκες  $x_j$  θετικές τιμές, ύπαρξη θετικών πολλαπλασιαστών Lagrange εξασφαλίζει την εφικτότητα του διττού προβλήματος.

### Επίλυση Προβλημάτων Βελτιστοποίησης

Η επίλυση των προβλημάτων βελτιστοποίησης γίνεται με την διατύπωση του μαθηματικού προγράμματος και την μεταφορά του μαθηματικού συμβολισμού σε ειδική γλώσσα όμοια με τις γλώσσες προγραμματισμού όπου ο μαθηματικός συμβολισμός μετατρέπεται σε λεκτική περιγραφή των περιορισμών των παραμέτρων και της αντικειμενικής συνάρτησης. Οι γλώσσες

αυτές κωδικοποιούν με τυπικό τρόπο το μαθηματικό συμβολισμό και παρέχουν μια προεπεξεργασία (presolve phase) που αφορά στον έλεγχο κριτηρίων και τα όρια διακύμανσης των μεταβλητών απόφασης. Ο καθορισμός στενότερων ορίων διακύμανσης των μεταβλητών έχει σαν συνέπεια την ελάττωση της έκτασης της περιοχής εφικτότητας, του χώρου δηλαδή που αναζητούνται οι βέλτιστες τιμές των μεταβλητών απόφασης που έχουν αρχικά καθοριστεί. Επίσης, ελέγχεται το πρόγραμμα ως προς τη γραμμικότητά του και εφαρμόζονται κριτήρια που μπορούν να επιβάλουν ή να χαλαρώσουν περισσότερο περιορισμούς που από τη λογική διατύπωση του προβλήματος έμμεσα σχετίζονται με άλλους και πολλές φορές περιέχονται σε αυτούς. Πολύ συχνά γίνεται και ελάττωση της διάστασης του προβλήματος με την απαλοιφή πλεοναζόντων μεταβλητών που προκύπτουν ότι είναι αλληλοσχετιζόμενες μεταξύ τους όπως και περιορισμοί που έχουν χαρακτήρα ταυτότητας μπορεί να απαλειφθούν μειώνοντας σημαντικά τις διαστάσεις του προς επίλυση προβλήματος. Σε κάθε περίπτωση, το «ελαχιστοποιημένο» ως προς τη λειτουργική διατύπωση πρόβλημα οδηγείται στο σύστημα λύσης που έχει επιλεγεί για την επίλυση – αναζήτηση της βέλτιστης λύσης. Οι γλώσσες που απαντούν και υποστηρίζονται σε μεγάλο βαθμό από τα συστήματα επίλυσης είναι οι AMPL, GAMS κυρίως και οι MPS CPLEX λιγότερο. Στην παρούσα εργασία όλα τα προβλήματα βελτιστοποίησης γράφτηκαν στη γλώσσα AMPL.

#### Σύντομη περιγραφή της γλώσσας AMPL

Αρχικά θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι η γλώσσα AMPL [32] και οι όμοιες της, δεν είναι γλώσσα προγραμματισμού με την κλασική έννοια του όρου. Αυτό ήδη είναι γνωστό και κατανοητό για τον όρο «μαθηματικός προγραμματισμός» που ουσιαστικά δεν εκτελείται κάποιο πρόγραμμα εντολών χειρισμού δεδομένων με σκοπό την παραγωγή περαιτέρω δεδομένων και εξαγωγής πληροφοριών. Το πρόγραμμα μαθηματικού προγραμματισμού είναι η διαδικασία εύρεσης των τιμών εκείνων που ικανοποιούν όλες τις μαθηματικές συνθήκες του διατυπωμένου προβλήματος. Ένα μαθηματικό πρόγραμμα μπορεί να είναι ανέφικτο δηλαδή όταν δεν υπάρχει η καλύτερα δεν βρέθηκε με την εφαρμογή μεθόδων επίλυσης σημείο που να ικανοποιεί τις διατυπωμένες συνθήκες. Κατ' επέκταση, η γλώσσα μαθηματικού προγραμματισμού είναι μια

γλώσσα διατύπωσης της μαθηματικής γραφής σε σύμβολα κατάλληλα για τη δημιουργία εκείνων των δομών δεδομένων (άλγεβρα πινάκων) που θα περιέχουν τα αριθμητικά δεδομένα του προβλήματος του πραγματικού κόσμου σε μορφή τέτοια που να εφαρμόζονται μετασχηματισμοί και πράξεις που μπορούν να οδηγήσουν στον υπολογισμό της λύσης.

## Χαρακτηριστικά της γλώσσας

Η γλώσσα AMPL διαθέτει ένα σύνολο από λέξεις οι οποίες καθορίζουν:

- τις παραμέτρους και τις μεταβλητές (par, var) πχ. var x, par d1:=0.5
- δομές δεικτοδότησης συνόλων πχ η έκφραση {sum in M} είναι ισοδύναμο του  $\sum_M$
- δομές ορισμού συνόλων πχ  $x \in \{1, \dots, 5\}$   $x \text{ in } \{1..5\}$
- δομές απλές και πολλαπλές εκφράσεις περιορισμών subject to:
- τη διατύπωση της αντικειμενικής συνάρτησης ως maximize ή minimize

Σε κάθε διατυπωμένο πρόβλημα θα πρέπει να υπάρχει μία και μόνο μια εντολή διατύπωσης της αντικειμενικής συνάρτησης εξ ορισμού. Ωστόσο, η αντικειμενική συνάρτηση μπορεί να απουσιάζει οπότε η λύση αναζητείται ως όποια λύση ικανοποιεί τους περιορισμούς. Στην πράξη πολλές φορές είναι θεμιτό να υπάρχουν περισσότερες από μια αντικειμενικές συναρτήσεις. Στις περιπτώσεις αυτές επιχειρείται να επαναδιατυπωθεί έμμεσα όσο είναι δυνατό η δεύτερη αντικειμενική με την κατάλληλη διατύπωση περιορισμών. Η μελέτη τέτοιων προβλημάτων που ονομάζονται και MOLP (multiple objective linear programs) είναι αντικείμενο που μελετάται τελευταία[Ref] και ίσως στο εγγύς μέλλον θα υπάρξει η δυνατότητα διατύπωσης μέσω των προαναφερόμενων γλωσσών και κατ'επέκταση ενσωμάτωση τις λύσης του σε συστήματα βελτιστοποίησης.

## Το δικτυακό σύστημα NEOS

Οι ανάγκες επίλυσης προβλημάτων βελτιστοποίησης που υπάρχουν καθημερινά σε πολλούς τομείς της επιστήμης, αλλά και της οικονομικής δραστηριότητας, είναι μάλλον άμεσα αντιληπτές και από την προσωπική εμπειρία καθενός. Η επίλυση τέτοιων προβλημάτων ανάλογα με τη διάστασή τους (πλήθος μεταβλητών προς εύρεση + πλήθος περιορισμών) απαιτεί σημαντική υπολογιστική ισχύ. Το λογισμικό σύστημα επίλυσης που διατίθεται εμπορικά έχει σημαντικό κόστος (μερικές χιλιάδες ευρώ/δολάρια, προβλήματα επίλυσης χιλίων και άνω μεταβλητών). Στον αντίποδα, βέβαια, υπάρχουν και λύσεις ανοικτού κώδικα προς εφαρμογή σε οικιακά –μικρά υπολογιστικά συστήματα με τις γνωστές εν γένει δυσκολίες των προγραμμάτων ανοικτού κώδικα. Μια λύση που προσφέρεται ιδιαίτερα προς χρήση στα



ακαδημαϊκά ιδρύματα για έρευνα και εκπαίδευση είναι το σύστημα NEOS (Network Operated Optimization Server).

Το σύστημα NEOS [34] αποτελεί συνεργασία πολλών ακαδημαϊκών κέντρων. Βρίσκεται στο Wisconsin Institute for Discovery του University of Wisconsin in Madison. Το σύστημα NEOS παρέχει πρόσβαση σε περισσότερους από 60 state-of-the-art solvers παραμετροποιημένους για πληθώρα κατηγοριών προβλημάτων βελτιστοποίησης. Οι επιμέρους solvers του συστήματος είναι τοπικοί και στεγάζονται στο University of Wisconsin, Madison και εκτελούνται κατανεμημένα από υψηλής απόδοσης υπολογιστικές που αποτελούν πλέγμα μέσω το λογισμικού διαχείρισης HTCondor. Στο σύστημα αυτό παρέχονται απομεμακρυσμένοι solvers που εκτελούνται σε υπολογιστές των Argonne National Laboratory, Arizona State University, University of Klagenfurt της Αυστρίας, και στο University of Minho της Πορτογαλίας. Ο χρήστης κατά την πρόσβαση του δεν αντιλαμβάνεται όπως συμβαίνει σε αυτής της κλίμακας συστημάτων την υποκείμενη αρχιτεκτονική και ουσιαστικά αλληλεπιδρά μέσω μιας web based γραφικής διεπιφάνειας όπου και μεταφορτώνει τα αρχεία του (κώδικας AMPL, αρχείο παραμέτρων, αρχείο εντολών).

## ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Σκοπός της εργασίας ήταν η ανάπτυξη αλγορίθμων υπολογιστικής γεωμετρίας και εφαρμογή στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας xsting για την βελτιστοποίηση της διαδικασίας παραγωγής στερεοτακτικών ακτινοθεραπευτικών πλάνων. Αναπτύχθηκαν αλγόριθμοι χαρακτηρισμού των voxel της ανατομίας του ασθενούς με τη χρήση ομογενών επιφανειών (implicit surface modelling) και παράλληλα προτάθηκε ένας γενικός μηχανισμός υπολογισμού δόσης βασισμένος στις δομές που δημιουργούνται από τη μοντελοποίηση των ομογενών επιφανειών.

Επιπλέον, μελετήθηκε η δυνατότητα αυτόματης στάθμισης και τοποθέτησης ισοκέντρων σε στερεοτακτικό ακτινοθεραπευτικό πλάνο. Διερευνήθηκε η εφικτότητα εξεύρεσης καθολικής λύσης και προτάθηκαν προγράμματα μη γραμμικού προγραμματισμού για την εύρεση τοπικά βέλτιστης λύσης.

## 2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

**Υπολογιστική μοντελοποίηση ανατομικών δομών και ανάπτυξη αλγορίθμου υπολογισμού δόσης ακτινοβολίας για τον γρήγορο υπολογισμό δόσης στο σχεδιασμό θεραπευτικού πλάνου στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας**

### **Εισαγωγή - Σύμμορφη Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία.**

Η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία αποσκοπεί στη κάλυψη της περιοχής δυσπλασίας με τη μεγαλύτερη δυνατή θεραπευτική δόση ακτινοβολίας διατηρώντας ταυτόχρονα, στην περιοχή γύρω της, τη δόση σε εξαιρετικά χαμηλά επίπεδα. Δημιουργείται δηλαδή ένα πεδίο δόσης στο χώρο, που παρουσιάζει υψηλή βαθμίδωση δόσης εντός του περιγράμματος της δυσπλασίας (high dose gradient). Με κατάλληλη επιλογή της γεωμετρίας των δεσμών, δέσμες που διαγράφουν μη συνεπίπεδα τόξα στο χώρο με κοινό κέντρο διαγραφής και ταυτόχρονα διαφορετικά σημεία εισόδου και εξόδου κάθε δέσμης, επιτυγχάνεται η εστίαση της δόσης σε μια περιοχή με υψηλή βαθμίδωση. Η δόση στους παρακείμενους ιστούς παραμένει σε χαμηλά επίπεδα διατηρώντας έτσι την τοξικότητα της ακτινοβολίας στο ελάχιστο. Κατά καιρούς έχουν προταθεί και διάφορες διατάξεις δεσμών [52, 61].

Η μορφή κατανομής της δόσης στο χώρο από τη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία είναι γενικά ελλειψοειδής. Απώτερος σκοπός κατά τη σχεδίαση ενός πλάνου θεραπείας είναι η κάλυψη ολοκλήρου του σχήματος που παρουσιάζει η δυσπλασία με την προδιαγεγραμμένη θεραπευτική δόση. Ο σχηματισμός χωρικής κατανομής δόσης που καλύπτει βέλτιστα τη γεωμετρική δομή της δυσπλασίας στο χώρο αποτελεί το αντικείμενο της σύμμορφης στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας. Επιλέγοντας κατάλληλα, ικανό αριθμό ισοκέντρων εντός της περιοχής δυσπλασίας προκύπτει η επιθυμητή χωρική κατανομή δόσης που υπαγορεύει το εκάστοτε θεραπευτικό σχήμα. Η εισαγωγή περισσότερων του ενός ισοκέντρων στο θεραπευτικό πλάνο επιφέρει πρόσθετη διαμόρφωση στην ομοιομορφία της συνολικής δόσης που λαμβάνει η περιοχή της δυσπλασίας. Ο υπολογισμός της συνολικής 3διάστατης δόσης έχει υπολογιστεί σχετικά γρήγορα με τη χρήση προϋπολογισμένων πεδίων δόσης [9] αλλά και με τη χρήση πυρήνων συνέλιξης [12].

### Περιγραφή της «κατασκευαστικής» γεωμετρίας

Η εναπόθεση της ενέργειας που προκαλεί η αλληλεπίδραση της ακτινοβολίας με την ύλη μπορεί να καταγραφεί στο χώρο, θεωρώντας μια κατάλληλη δομή για την περιοχή μέτρησης – καταγραφής ενσωματωμένη στο γεωμετρικό στερεό που αποτελεί το σώμα του ασθενούς. Η γεωμετρική αυτή δομή καταγραφής της δόσης δημιουργεί μια χωρική κατάτμηση. Κάθε σημείο του τρισδιάστατου χώρου του σώματος του ασθενούς περιλαμβάνεται σε ένα ελάχιστο, σε όγκο, στοιχειώδες στοιχείο που ονομάζεται ογκοστοιχείο (voxel). Κάθε ογκοστοιχείο είναι επίσης γεωμετρικό στερεό σχήμα, και είναι συνήθως είτε κυβικό είτε τετραγωνικό πρίσμα. Με αυτή την κατάτμηση ολόκληρος ο χώρος αποτελείται από voxels που είτε «ανήκουν» στο σώμα του ασθενούς είτε ανήκουν στο χώρο που περιβάλλει τον ασθενή.

Ανακατασκευή τρισδιάστατων επιφανειών στερεών σωμάτων από τις τομές τους

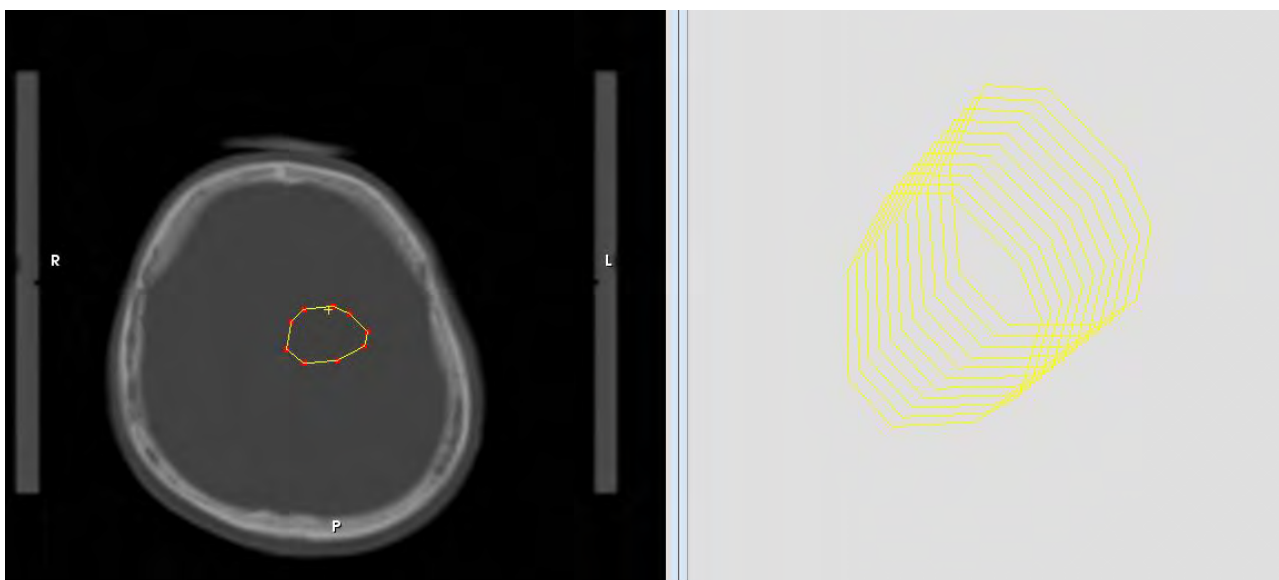
Ως επιφάνεια  $S$  στον τρισδιάστατο ευκλείδειο χώρο  $\mathbf{R}^3$  μπορεί να οριστεί ένα υποσύνολο του χώρου αυτού, που το σύνολο των σημείων  $P(x, y, z)$  ικανοποιούν τη σχέση  $f(x, y, z) = 0$  για  $(x, y, z) \in \mathbf{R}^3$ . Στην προκειμένη περίπτωση η παραπάνω εξίσωση ονομάζεται και **αναλυτική εξίσωση** της επιφάνειας. Η παραπάνω επιφάνεια  $S$  είναι τοπολογικά μια 2 – πολλαπλότητα ενσωματωμένη στο χώρο  $\mathbf{R}^3$

Σε μια κλειστή επιφάνεια  $S$  που διαθέτει αναλυτική εξίσωση  $f(x, y, z)$  ορίζουμε την εξής σύμβαση: ένα σημείο  $P(x, y, z)$  θεωρείται ότι βρίσκεται **εντός** της επιφάνειας όταν και μόνον όταν ισχύει  $f(x, y, z) < 0$  και αντίθετα όταν  $f(x, y, z) > 0$  το σημείο θεωρείται ότι βρίσκεται **εκτός** της επιφάνειας  $S$ .

Ανακατασκευή επιφανειών από διαδοχικά περιγράμμάτα τους

Μια επιφάνεια  $S$  μπορεί να ανακατασκευαστεί – προσεγγιστεί από ικανά σημεία της επιφάνειας χωρίς κάποια πρόσθετη συνάρτηση μεταξύ τους παρά μόνον ότι ανήκουν στην ίδια και αυτή επιφάνεια. (PowerCrust)[6,7]. Κατ' επέκταση είναι ευκολότερη η ανακατασκευή της

επιφάνειας όταν υπάρχουν επίπεδοι κλειστοί βρόγχοι  $C_n$  που περιέχουν τα σημεία που απαρτίζουν το όριο της επιφάνειας κατά τη διεύθυνση του επιπέδου τομής. Στο πεδίο της ακτινοθεραπείας οι επίπεδοι βρόγχοι είναι ουσιαστικά τα όρια των ανατομικών δομών που διακρίνονται στα απεικονιστικά δεδομένα των τομογραφιών των ασθενών. Στην περίπτωση όλων των τομογραφικών δεδομένων τα επίπεδα ισαπέχουν και είναι παράλληλα μεταξύ τους κατά τη διεύθυνση του διαμήκη άξονα του ασθενούς, συνήθως ο άξονας αυτός ονομάζεται z (αξονικές τομές). Τα περιγράμματα αυτά προκύπτουν από τη διαδικασία γραμμικής περιγραφής (delineation) του εξωτερικού ορίου κάθε ανατομικής δομής που εντοπίζεται και μετέχει στο σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου.



**Σχήμα 12:** Στάδιο από πλάνο σχεδιασμό θεραπείας xsting.

Στην αριστερή εικόνα φαίνεται η γραμμική περιγραφή (delineation) της βλάβης. Στην δεξιά εικόνα εικονίζονται οι κλειστοί βρόγχοι που έχουν ήδη περιγραφεί.

Οι επίπεδοι βρόγχοι  $C_n$  είναι συνεχείς, κλειστές, προσανατολισμένες γραμμές. Ορίζονται από ένα πεπερασμένο πλήθος σημείων, τα σημεία ελέγχου. Κάθε σημείο (της γραμμής) του περιγράμματος είναι γραμμική συνάρτηση δύο σημείων ελέγχου που βρίσκονται στο ίδιο ευθύγραμμο τμήμα με το σημείο του περιγράμματος. Επιπλέον, το ευθύγραμμο τμήμα που ενώνει τα δύο σημεία ελέγχου περιλαμβάνει μόνον σημεία του περιγράμματος (δεν

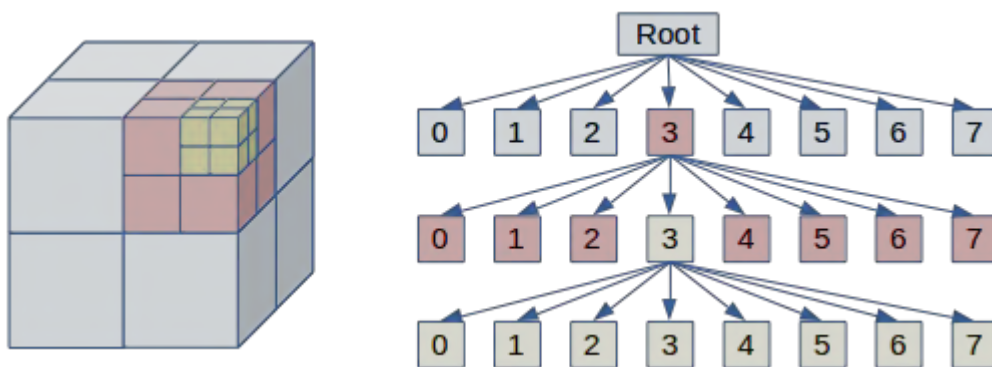
περιλαμβάνει σημεία είτε του εξωτερικού, είτε του εσωτερικού χώρου του βρόγχου). Η διαδικασία σχηματισμού του περιγράμματος των επιμέρους ανατομικών δομών που ενδιαφέρουν στη ακτινοθεραπεία ορίζει και παράγει ουσιαστικά τους επίπεδους βρόγχους. Ο σχηματισμός αυτός γίνεται είτε χειροκίνητα με τον οπτικό καθορισμό κατά μήκος του περιγράμματος των σημείων ελέγχου από το χειριστή στο επίπεδο μιας αξονικής τομής, είτε αυτόματα με την εφαρμογή κάποιου αλγόριθμου εξαγωγής περιγράμματος στο αυτό επίπεδο. Συνήθως για την αυτόματη εξαγωγή χρησιμοποιείται η δισδιάστατη παραλλαγή του αλγορίθμου Marching Cubes [43] καθώς μια αξονική τομογραφία μπορεί να θεωρηθεί ως ένα 2-διάστατο δομημένο βαθμιδωτό πεδίο. Συγκεκριμένα, για το σχηματισμό του περιγράμματος του ασθενούς χρησιμοποιείται η αυτόματη εξαγωγή περιγράμματος, ενώ για την περιγραφή των κρίσιμων οργάνων και της περιοχής της βλάβης η εξαγωγή του περιγράμματος γίνεται χειροκίνητα.

Ο ορισμός και η δημιουργία του εξωτερικού περιγράμματος του ασθενούς είναι εξαιρετικά κρίσιμης σημασίας στον υπολογισμό της δόσης καθώς αποτελεί το χωρικό σημείο που εκκινεί την έναρξη των αλληλεπιδράσεων των φωτονίων της εισερχόμενης δέσμης αλλά και των ηλεκτρονίων/ποζιτρονίων που παρήχθησαν στην κεφαλή του γραμμικού επιταχυντή. Οι επίπεδοι κλειστοί βρόγχοι συνδυάζονται ανά δύο διαδοχικούς  $(C_n, C_{n+1})$  ώστε να δημιουργηθεί μια κλειστή «ταινία» πάχους  $d$ , ίσο με το βήμα λήψης των αξονικών τομογραφιών. Τα σημεία των  $(C_n, C_{n+1})$  συνδυάζονται έτσι ώστε να σχηματίζονται τρίγωνα που περιέχουν δύο διαδοχικά σημεία ελέγχου είτε από το περίγραμμα  $C_n$  και μία κορυφή στο  $C_{n+1}$ , είτε δύο διαδοχικά σημεία από περίγραμμα  $C_{n+1}$  και μία κορυφή από το  $C_n$ , αντίστοιχα. Η επιλογή των σημείων θα πρέπει να δημιουργεί τρίγωνα που δεν τέμνονται μεταξύ τους, έχουν το ελάχιστο δυνατό εμβαδό και μεταξύ τους έχουν πάντα μια πλευρά τους κοινή. Όλα τα τρίγωνα που σχηματίστηκαν και βρίσκονται μεταξύ δύο διαδοχικών περιγραμμάτων δημιουργούν μια κλειστή επιφάνεια που ονομάζεται ταινία τριγώνων (triangle strip). Η συνένωση όλων των ταινιών τριγώνων που προκύπτουν από την επανάληψη της παραπάνω διαδικασίας για κάθε περίγραμμα, δημιουργεί την τελική εξωτερική επιφάνεια του ασθενούς. Η επιφάνεια αυτή στη συνέχεια θα πρέπει να περατωθεί (capping) έτσι ώστε να είναι στεγανή

(watertight). Η τελική επιφάνεια που έχει σχηματιστεί αποτελεί μια προσέγγιση της εξωτερικής επιφάνειας του ασθενούς.

### Δομή της εξωτερικής επιφάνειας (περίβλημα)

Η εξωτερική επιφάνεια του ασθενούς στο εξής θα ονομάζεται περίβλημα (hull), αποτελείται δε από στοιχειώδη τρίγωνα που συνδέονται μεταξύ τους. Ο χώρος εντός του περιβλήματος αποτελείται από μια γραμμική δομή, ένα πίνακα σημείων του χώρου  $\mathbb{R}^3$  (τριάδες πραγματικών αριθμών) και μια γραμμική δομή που μέλη της είναι τριάδες ακεραίων αριθμών. Κάθε τέτοια τριάδα περιέχει τους τρεις ακεραίους αριθμούς που αντιστοιχούν σε αντίστοιχες θέσεις του πίνακα σημείων. Η τριάδα αυτή ορίζει πλήρως το εκάστοτε στοιχειώδες τρίγωνο στον τρισδιάστατο χώρο. Κάθε τρίγωνο ονομάζεται και κελί (cell). Το περίβλημα απαρτίζεται δηλαδή από κελιά τριγωνικής μορφής που συνθέτουν την επιφάνεια. Τα κελιά της επιφάνειας στη συνέχεια καταχωρούνται σε ένα οκταδικό δένδρο (octree). Η δομή του οκταδικού δένδρου παρέχει εξ ορισμού τη δυνατότητα ορθογώνιας κατάτμησης του 3-διάστατου (ευκλείδειου) χώρου σε πεπερασμένους ορθογώνιους υποχώρους όπως φαίνεται στο σχήμα (13). Η ενσωμάτωση (embedding) της επιφάνειας στη δομή αυτή παρέχει τη δυνατότητα ταχείας εύρεσης χαρακτηριστικών σημείων της επιφάνειας τα οποία στη συνέχεια συσχετίζονται με άλλες γεωμετρικές οντότητες του χώρου (πχ. εύρεση, εφόσον υπάρχουν, των τριγώνων της επιφάνειας που διαπερνά μια δεδομένη ευθεία του χώρου).

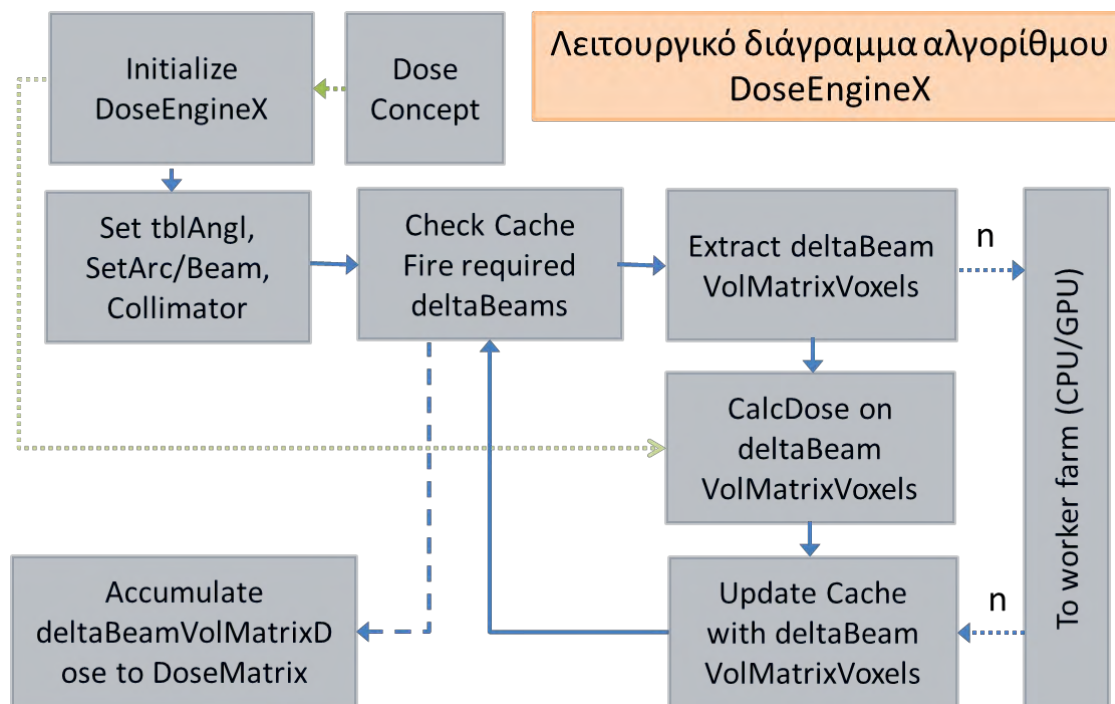


**Σχήμα 13:** Σχηματική παράσταση οκταδικού δέντρου αναφοράς

Χωρική αναπαράσταση ενός οκταδικού δέντρου με την ανάπτυξή του σε επίπεδο δενδρικό διάγραμμα.

### Περιγραφή του αλγόριθμου υπολογισμού δόσης

Για τον υπολογισμό της δόσης υιοθετείται το μοντέλο υπολογισμού με τη χρήση των μεγεθών TPR/OAR (1.42). Συνοπτικά φαίνεται στο σχήμα (14).



Σχήμα 14: Λειτουργικό διάγραμμα αλγορίθμου DoseEngineX.

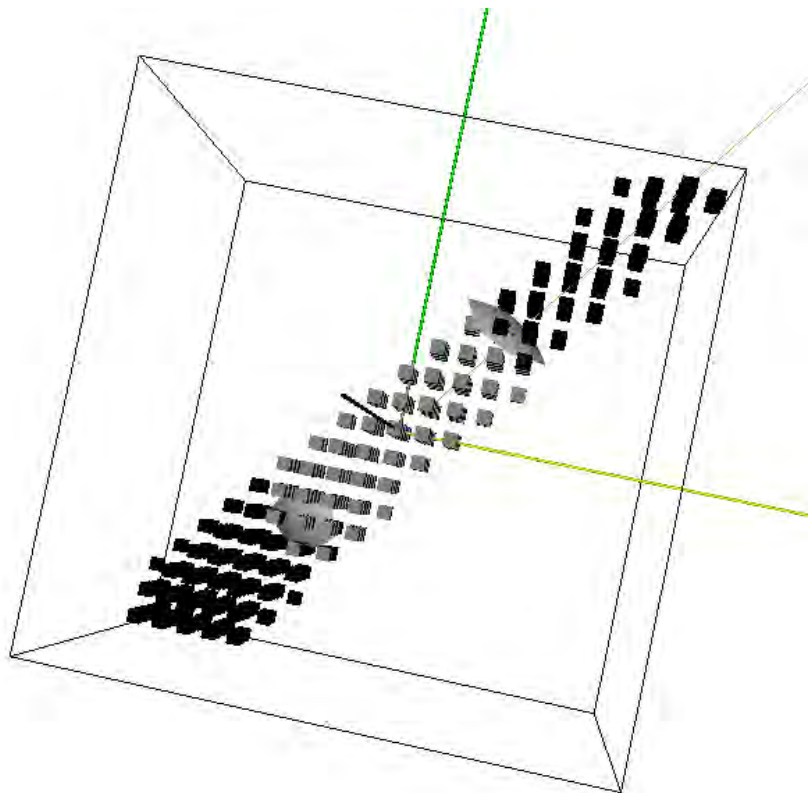
Αρχικά ορίζεται ένα κοινό σύστημα συντεταγμένων του χώρου θεραπείας (room) στη συνέχεια γίνεται :

- Ορισμός της δομής του χώρου (ασθενούς ή ενδιαφέροντος) ως τρισδιάστατο πλέγμα (VolumeMatrix)
- Σχηματισμός των περιγραμμάτων των ανατομικών (στερεών) δομών που ενδιαφέροντος (extern, PTV,CTV, OARs)
- Χαρακτηρισμός ογκοστοιχείων του VolumeMatrix για της της ανατομικές δομές.
- Α: Σχηματισμός του περιβλήματος (envelope) της δέσμης ως αναλυτική έκφραση (είτε κωνικό είτε κυλινδρικό)



- Τοποθέτηση στο χώρο (δωματίου) της δέσμης σύμφωνα με της ακτινοθεραπευτικές απαιτήσεις (Θέση ισόκεντρο, γωνία Gantry, γωνία Τράπεζας)
- Εύρεση σημείου εισόδου της δέσμης στο περίβλημα του ασθενούς καταχώρηση στη δομή δέσμης
- «Εξαγωγή» των ογκοστοιχείων του χώρου που περικλείονται από το περίβλημα της δέσμης και καταχώρηση αυτών στη δομή δέσμης `deltaBeam`
- Για κάθε ογκοστοιχείο της δέσμης υπολογισμός της δόσης και αποθήκευση της τιμής σε κάθε ογκοστοιχείο της δέσμης
- Επανάληψη Α μέχρι εξαντλήσεως του συνόλου των γωνιών.
- Τοποθέτηση και άθροιση της δόσης των ογκοστοιχείων κάθε δέσμης στο χώρο του πλέγματος δόσης.

**Σημείωση:** Η γραφή της μορφής `codeClass` αναφέρεται σε λειτουργικό δομή κώδικα του υλοποιημένου αλγορίθμου.



**Σχήμα 15:** Σχηματική παράσταση της δομής `deltaBeam`.

Αναλυτική περιγραφή του υπολογισμού της δόσης

Η βασική δομή δεδομένων του χώρου (*VolumeMatrix*) που εδράζονται όλες οι ανατομικές δομές του ασθενούς είναι ένα ομοιόμορφο, ορθογώνιο πλέγμα καταλλήλων διαστάσεων ώστε να περιβάλλεται πλήρως την ανατομία της περιοχής που ενδιαφέρει κατά τη διαδικασία του σχεδιασμού του πλάνου θεραπείας. Οι διαστάσεις των ογκοστοιχείων ( $vx, vy, vz$ ) του πλέγματος είναι ίδιες (ομοιόμορφο) για όλα τα ογκοστοιχεία της δομής και καθορίζονται ανάλογα με την επιθυμητή χωρική ακρίβεια που πρέπει να επιτευχθεί κατά τον υπολογισμό της δόσης. Κάθε ογκοστοιχείο περιλαμβάνει τις συντεταγμένες ( $xyz$ ) του κέντρου του, 3 ακεραίους δείκτες ( $i, j, k$ ) που δείχνουν τη θέση του ογκοστοιχείου στο ορθογώνιο πλέγμα και έναν ακέραιο δυαδικά κωδικοποιημένο που δείχνει την ταυτότητα κάθε ογκοστοιχείου δηλ σε ποια ανατομική δομή ανήκει κάθε ογκοστοιχείο του χώρου[78].

Η απόδοση της ταυτότητας σε κάθε ογκοστοιχείο της δομής *VolumeMatrix* γίνεται με τη βοήθεια των αναλυτικών συναρτήσεων περιβλήματος που έχουν υπολογιστεί μετά την ανακατασκευή των επιφανειών. Ισχύει δε:

$$F_n(V_x, V_x, V_x) == 1 \Rightarrow M(n) = 1 \quad (1.44)$$

Το περίβλημα της δέσμης  $B(\varphi, \theta)$  σχηματίζεται συνήθως ως κωνική επιφάνεια με ακτίνα στο επίπεδο του ισοκέντρου 1.5 φορές μεγαλύτερη της μέγιστης τιμής εγκάρσιας απόκλισης που έχει ληφθεί από στις δοσιμετρικές μετρήσεις του γραμμικού επιταχυντή. Σε περίπτωση χρήσης πυρήνων συνέλιξης η ακτίνα υπαγορεύεται από την ενεργό διάμετρο. Η τοποθέτηση του περιβλήματος. Η τοποθέτηση της επιφάνειας του περιβλήματος στο χώρο θεραπείας γίνεται έτσι ώστε η κορυφή του κώνου να βρίσκεται επάνω στην ευθεία που διέρχεται από το σημείο του ισοκέντρου και την πηγή ακτινοβολίας,  $SI(\varphi, \theta)$ , και σε απόσταση ίση με SAD mm.

Ακολουθεί η εύρεση του σημείου εισόδου  $P_{Entry}$  της δέσμης που βρίσκεται στο περίβλημα του ασθενούς. Καθώς η δέσμη έχει χωρικά χαρακτηριστικά (περικλείει χώρο) το «σημείο» τομής της με το περίβλημα δεν είναι σημείο (μονοδιάστατο) αλλά επιφάνεια (τρισεδιάστατο).

Ουσιαστικά κατά τον υπολογισμό της τομής της δέσμης με το περίβλημα του ασθενούς εξάγεται ένα «μπάλωμα» (patch) του περιβλήματος του ασθενούς που περιέχει όλα τα ακέραια (ολόκληρα) στοιχειώδη τρίγωνα της περιοχής τομής. Ως σημείο εισόδου της δέσμης θεωρείται το σημείο τομής του περιβλήματος που έχει εξαχθεί και της ευθείας  $SI(\varphi, \theta)$ . Κατ' επέκταση το σημείο εισόδου θα είναι το σημείο τομής της παραπάνω ευθείας και ενός εκ των τριγώνων που απαρτίζουν το περίβλημα που έχει εξαιρεθεί.

Το πλήθος των ογκοστοιχείων  $E(B(\varphi, \theta)) \cap \text{VolumeMatrix}$  αποτελεί το σύνολο των ογκοστοιχείων του χώρου που δέχονται δόση από τη δέσμη  $B(\varphi, \theta)$ . Για κάθε μέλος  $Vm(x, y, z)$  του συνόλου αυτού υπολογίζονται:

- η απόσταση  $d_{off}$  του ογκοστοιχείου από την ευθεία  $SI(\varphi, \theta)$
- το βάθος  $d$  του ογκοστοιχείου από το σημείο εισόδου  $B_{En}$

Η απόσταση  $d_{off}$  μπορεί να υπολογιστεί ως :

$$d_{off} = \frac{|\overrightarrow{B_{En}P} \times \overrightarrow{B_{En}Isoc}|}{|\overrightarrow{B_{En}Isoc}|} \quad (1.45)$$

Εάν αντικαταστήσουμε το  $\overrightarrow{B_{En}Isoc}$  με το μοναδιαίο διάνυσμα

$$\overrightarrow{uB_{En}Isoc} = \overrightarrow{B_{En}Isoc} / |\overrightarrow{B_{En}Isoc}| \quad (1.46)$$

Θα ισχύει  $d_{off} = |\overrightarrow{B_{En}P} \times \overrightarrow{uB_{En}Isoc}|$

Το βάθος  $d$  προκύπτει

$$d = \sqrt{|\overrightarrow{B_{En}P}|^2 - d_{off}^2} \quad (1.47)$$

Η δόση που λαμβάνει κάθε ογκοστοιχείο  $Vm$  μπορεί να υπολογιστεί [27,33,44]:

$$D_{Vm}^s = MU \cdot \dot{D}_R(E) \cdot OF(s) \cdot TPR(d) \cdot OAR(d, d_{off}) \cdot F^2 \quad (1.48)$$

Όπου  $MU$  οι μονάδες ενέργειας (monitor units) που πρέπει να αποδώσει η διάταξη ακτινοβολήση,  $\dot{D}_R(E)$  ο λόγος δόσης προς MU για ονομαστική ενέργεια δέσμης  $E$  που αποδίδεται στο ισόκεντρο,  $OF(s)$  ο συντελεστής output factor για πεδίο επιφάνειας  $s$  στο επίπεδο του ισοκέντρου,  $TPR(d)$  ο λόγος Tissue Phantom Ratio για βάθος  $d$ ,  $OAR(d, d_{off})$  ο συντελεστής Off-axis Ratio σε βάθος  $d$  και μετατόπιση  $d_{off}$  από την κεντρική ακτίνα της δέσμης και  $F^2$  η επίδραση αντιστρόφου τετραγώνου ( $F^2 = (d/SAD)^2$ ).

Το πλάνο θεραπείας σχεδιάζεται για συγκεκριμένη ονομαστική ενέργεια δέσμης φωτονίων καθώς και διάμετρο collimator ως εκ τούτου για κάθε δέσμη του πλάνου θεραπείας η δόση σε κάθε ογκοστοιχείο μπορεί να υπολογιστεί ως

$$D'_{Vm} = OF(s) \cdot TPR(d) \cdot OAR(d, d_{off}) \cdot F^2 \quad (1.49)$$

Ας σημειωθεί ότι το βάθος  $d$  μπορεί να υπολογιστεί και ως προς το  $P_{Entry}$  που ισοδυναμεί με το σημείο εισόδου που θα είχε η δέσμη αν το σημείο  $Vm(x, y, z)$  ήταν σημείο της παράλληλης ευθείας της  $SI(\varphi, \theta)$  που διέρχεται από το σημείο αυτό.

Στις ενδοκρανιακές εφαρμογές της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας δεν εφαρμόζονται γενικά συντελεστές διόρθωσης ανομοιογένειας (inhomogeneity correction factor) [69,70] που αφορούν στα οστά του κρανίου (frontal, parietal, occipital) και τους εγκεφαλικούς ιστούς. Μακροσκοπικά τα οστά του κρανίου έχουν σύνθετη δομή και παρουσιάζουν διαστρωμάτωση δύο διαφορετικών ειδών ιστών. Αποτελούνται από το έξω στρώμα από συμπαγές οστό (cortical η compact), το ενδιάμεσο στρώμα από σπογγώδη ιστό (trabecular η cancellous) και το εσωτερικό στρώμα από συμπαγές οστό επίσης.

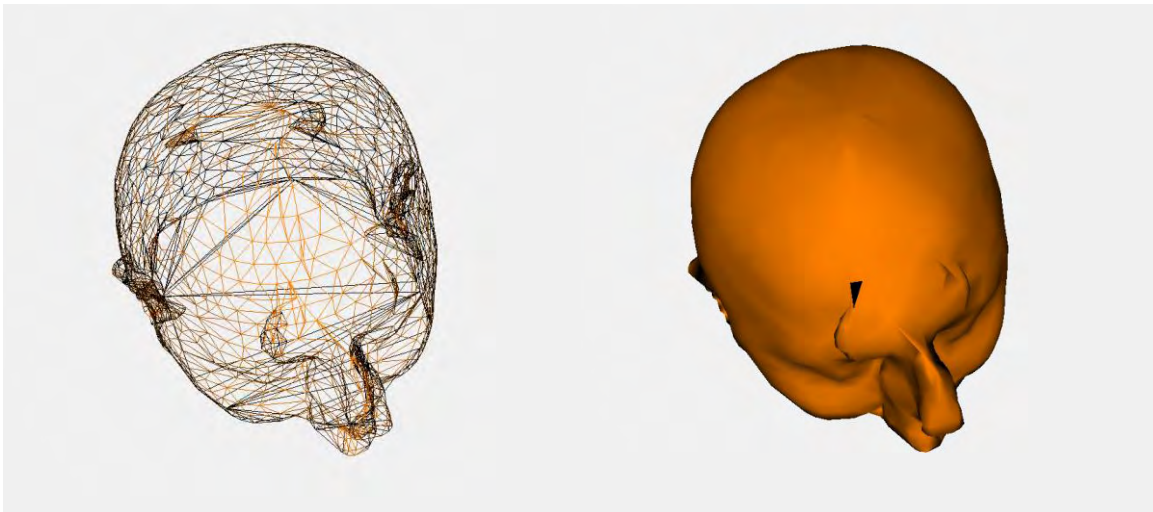
Το μέσο πάχος των οστών του κρανίου ανέρχεται σε 5-6 mm και η μέση πυκνότητά τους κρανίου είναι περίπου 1.2-1.5 g/cm<sup>3</sup>. (ICRU 44). Για την ενέργεια των 6 MeV που χρησιμοποιείται στην ενδοκρανιακή στερεοτακτική ακτινοθεραπεία η απορρόφηση τόσο στα οστά του κρανίου όσο και στον εγκεφαλικό ιστό είναι παρόμοια, η εξασθένιση της έντασης της δέσμης φωτονίων ανέρχεται σε 2.4% στο οστό του κρανίου έναντι 1.6% αν θεωρηθεί ότι και το οστό έχει πυκνότητα ίδια με το νερό. (Για δέσμη 6 MeV ισχύει 4%/cm οστού από 2.7%/cm νερού).

Ενέργεια Φωτονίων [MV]	$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{bone} / \left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{water}$	$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{brain} / \left(\frac{\mu_{en}}{\rho}\right)_{water}$
1	0.925801	0.995278
<b>6</b>	<b>0.990033</b>	<b>0.992802</b>
15	1.101319	0.988897

**Σχήμα 16:** Πίνακας με τους λόγους απορρόφησης οστών/νερού και εγκεφαλικού ιστού/νερού.

## Υλικά και Μέθοδοι

Για την υλοποίηση των προαναφερθέντων αλγορίθμων χρησιμοποιήθηκε η γλώσσα προγραμματισμού C++. Η περιγραφή των δομών δεδομένων και η τρισδιάστατη οπτικοποίηση έγινε με τη χρήση του Visualization Toolkit (VTK) της Kitware που διατίθεται δωρεάν και είναι ανοικτού κώδικα. Ως σύστημα σχεδιασμού θεραπείας για την ενσωμάτωση και δοκιμή των αλγορίθμων χρησιμοποιήθηκε το οικείο πειραματικό – ερευνητικό σύστημα ακτινοθεραπείας του Εργαστηρίου Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, xsting. Για την εφαρμογή των αλγορίθμων χρησιμοποιήθηκαν απεικονιστικά δεδομένα 30 τομών 512 x 512 σε μορφή DICOM. Οι τιμές των TPR και OAR καθώς και των OF μετρήθηκαν και καταχωρήθηκαν σε πίνακα από το Εργ. Ιατρικής Φυσικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και αφορούν στον γραμμικό επιταχυντή Philips SL 15 και σε κατευθυντήρες διαστάσεων 10.3, 14.5, 20.2, 24.3, 28.1, 32, 41.5



**Σχήμα 17:** Το εξωτερικό περίβλημα (hull) ασθενούς.

Στην αριστερή φωτογραφία φαίνεται το περίβλημα του ασθενούς από απαρτίζεται από στοιχειώδη τρίγωνα. Δεξιά η απόδοση της επιφάνειας που παράγουν τα τρίγωνα όταν φωτιστούν και παραχθούν οι ανακλάσεις της φωτεινής πηγής.

Για τον υπολογισμό της δόσης ορίστηκαν δύο δόμες τύπου VolumeMatrix. Η πρώτη VolumeMatrixM για τον αδρό υπολογισμό της δόσης με χωρική αλάλυση κελιού 5 mm σε κάθε

διάσταση  $x,y,z$  και έκταση  $50 \times 50 \times 54$  αντίστοιχα. Η δεύτερη *VolumeMatrixP*, με χωρική ανάλυση 1 mm μεταβλητή έταση ώστε να εσωκλείει την περιοχή PTV χωρικά προσαυξημένη κατά ενά ορισμένο από το χειριστή περιθώριο, 10 mm συνήθως, χρησιμοποιείται για τον ακριβέστερο υπολογισμό της δόσης στην περιοχή PTV. Η δομή *VolumeMatrix* υποστηρίζει εκ κατασκευής τη δυνατότητα διαφορετικού βήματος χωτικής ανάλυσης για κάθε διάσταση συντελώντας έτσι στη βελτίωση της ακρίβειας σε συνάρτηση με το συνολικό αποδεκτό σφάλμα υπολογισμού της δόσης [57] αλλά και την επιτάχυνση του υπολογισμού της δόσης [58].

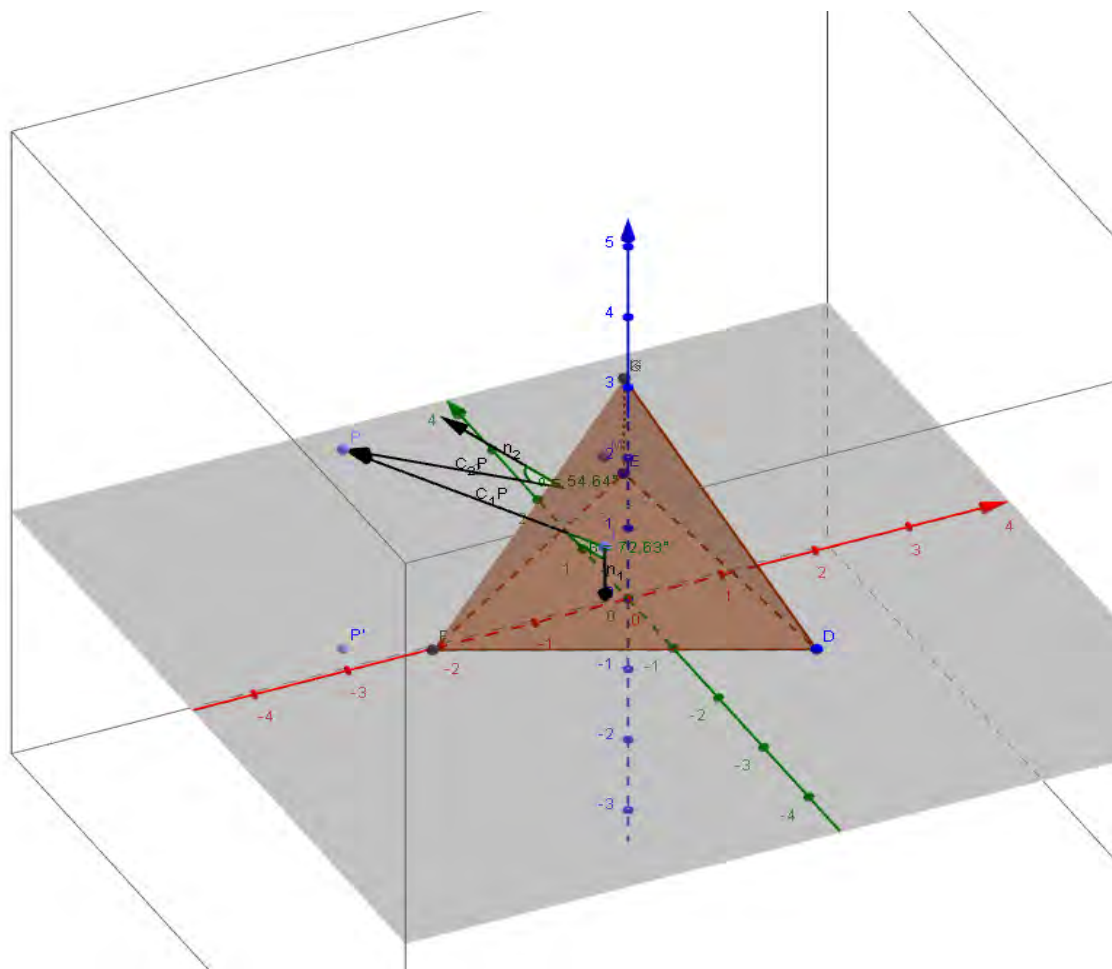
Αλγόριθμος χαρακτηρισμού σημείων ως προς κλειστή επιφάνεια (*xvtkImplicitSurface*)

Για τον χαρακτηρισμό των ογκοστοιχείων *VolumeMatrix* που περιέχονται εντός κάποιας επιφάνειας *S* χρησιμοποιήθηκε ο παρακάτω αλγόριθμός:

```
{construct Bounding Box of S
  compute octree Structure for S
  Get cl_Cells =closestCells(P,octree)
  for cl in cl_Cells {
    if P belongs to cl
      P is at surf ret 0
    if dot(n.cl,P) < 0
      P is in surf neg++
    else
      P is out surf pos++
  }
  if neg == card(cl_Cells) ret -1 else ret 0
}
```

Κατασκευάζεται το *bounding box* που περιέχει την *S* και στη συνέχεια στην επιφάνεια προσαρμόζεται ένα οκταδικό δέντρο ώστε να γίνει η χωρική κατάταξη της επιφάνειας *S* και κάθε κελί της (τα στοιχειώδη τρίγωνα ) που την αποτελεί να μπορεί να προσπελαστεί με αναφορά στον οκταδικό δέντρο. Καθώς το οκταδικό δέντρο είναι το ανάλογο του τετραδικού δέντρο (*quadtree*) στον τρισδιάστατο χώρο η αναζήτηση κάθε σημείου της *S* γίνεται σε χρόνο  $O(\log n)$  δεδομένου ότι η επιφάνεια δε μεταβάλλεται αφού αποθηκευτεί και το οκταδικό δέντρο έχει σταθερό βάθος. Για το σημείο *P* που ζητείται να εξεταστεί η θέση του αν είναι είτε εντός είτε εκτός είτε επί της επιφάνειας *S*, αναζητούμε με τη βοήθεια του οκταδικού δέντρου τα πλησιέστερα κελιά της *S*. Στη συνέχεια για το σύνολο των πλησιέστερων κελιών φέρνουμε

τα διανύσματα  $\overrightarrow{C_iP}$  με φορά από τα κέντρα των τριγώνων (βλ σχ. 9 )προς το σημείο  $P$  καθώς και το κάθετο διάνυσμα  $\vec{n}_i$  του τριγωνικού κελίου που εφαρμόζει στο κέντρο του. Για κάθε κελί υπολογίζουμε το εσωτερικό γινόμενο  $\overrightarrow{C_iP} \cdot \vec{n}_i$  και ανάλογα με το πρόσημό του αθροίζουμε τον αντίστοιχο μετρητή (pos/neg). Όταν εξαντληθεί το υπό εξέταση σύνολο των πλησιέστερων κελιών συγκρίνεται η τιμή του πλήθους του συνόλου με τους μετρητές, η τιμή του μετρητή που είναι ίση με πλήθος του συνόλου χαρακτηρίζει τη θέση του κελιού.



**Σχήμα 18:** Σχηματική παράσταση των συνθηκών του αλγορίθμου χαρακτηρισμού εντός/εκτός

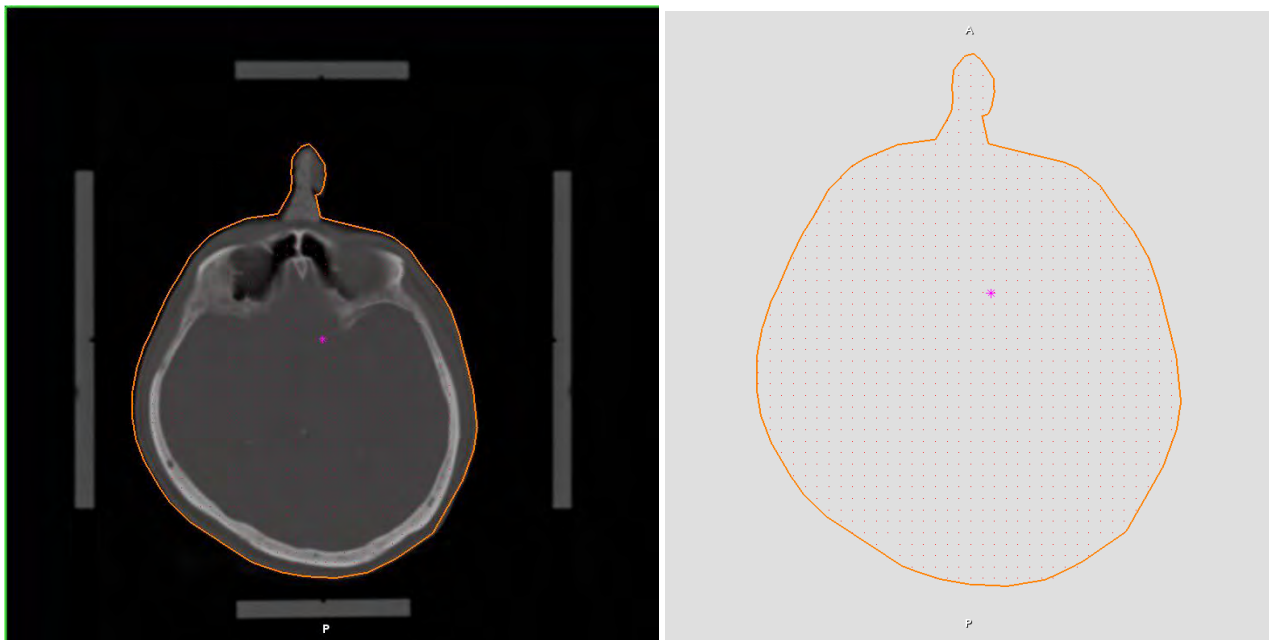
Παράδειγμα εφαρμογής του αλγορίθμου inOut χαρακτηρισμού σημείο ως προς το περίβλημα. Στο σχήμα διακρίνεται το υπό εξέταση σημείο  $P$ , τα διανύσματα που ενώνουν το  $P$  με τα κέντρα από τα εγγύτερα κελιά (τρίγωνα) και τα κάθετα διανύσματα αυτών των κελιών.



## Αποτελέσματα

A. Αλγόριθμος χαρακτηρισμού σημείων ως προς το περίβλημα

Στο σχήμα (12:) φαίνεται το αποτέλεσμα του χαρακτηρισμού των σημείων εντός του περιγράμματος που χαρακτηρίζει την εξωτερική επιφάνεια της κεφαλής.



**Σχήμα 19: Χαρακτηρισμένα (in) κελιά.**

Οι κόκκινες κουκίδες αναπαριστούν τα κέντρα των ογκοστοιχείων voxels που έχουν βρισκονται εντός του περιβλήματος. Αριστερά: η ίδια εικόνα με αφαίρεση της αξονικής τομογραφίας.

## B. Αλγόριθμος υπολογισμού δόσης

Μετρήθηκε αρχικά η ταχύτητα υπολογισμού της δόσης μακροσκοπικά δηλαδή από τη στιγμή που δίδεται η εντολή εκκίνησης υπολογισμού της συνολικής δόσης του πλάνου έως τη στιγμή που ολοκληρώνεται ο υπολογισμός της συνολικής δόσης (χωρίς να γίνει κανονικοποίηση). Στον πίνακα (1) φαίνονται οι χρόνοι σε sec.

Timing of 1 st and 7 th arc dose calculation, deltaBeam accumulation and Total dose (sec)						
ColSize	VMxM		VMxP		dAccFin	DSum
	1st	7th	1st	7th		
10.4	1.43	10.45	4.97	41.57	3.68	63.10
14.5	1.50	10.35	4.73	40.55	4.57	62.00
20.2	1.52	10.31	4.68	41.99	2.60	66.20
24.3	1.47	10.45	4.97	41.30	2.91	62.72
28.2	1.61	10.26	5.13	42.44	2.76	61.21
32.0	1.52	10.54	4.96	42.20	3.80	72.32
41.5	1.44	10.53	4.96	41.76	3.45	71.00

**Πίνακας 1:** Επιμέρους χρόνοι υπολογισμού δόσης ενός πλάνου 7 τόξων για διαφορετικές διαμ. κατευθυντήρων.

Παρατηρούμε μια σχετικά σταθερή ως προς την κλιμάκωση του μεγέθους του κατευθυντήρα.

Στον πίνακα (2) μετρήθηκε μικροσκοπικά η ταχύτητα δηλ από τη στιγμή που το σύνολο των voxels ενός deltaBeam εισέρχεται στη λειτουργική μονάδα DoseEngineX έως τη χρονική στιγμή που τα δεδομένα είναι έτοιμα προς χρήση.

Timing of dose calculation in individual deltaBeam with #cells (tcalc in ms)							
ColSize	RndSeq	tcalc	#Mcells	rate	tcalc	#Pcells	rate
10.4	1	54	31361	581	2278	237161	104
	2	50	29625	593	1291	237161	184
	3	42	27429	653	1473	237161	161
	4	39	26171	671	2215	237161	107
	5	55	25755	468	1546	237161	153
	6	56	25763	460	1106	237161	214
	7	56	26171	467	1373	237161	173
	8	33	27437	831	962	237161	247
	9	50	29795	596	1267	237161	187
	10	53	33903	640	1188	237161	200
	11	59	31598	536	1135	237161	209
	12	27	29525	1094	1218	237161	195
	13	37	32420	876	1367	237161	173
	14	29	32503	1121	5554	237161	43
	15	27	33905	1256	994	237161	239
	16	51	27485	539	994	237161	239
	17	38	26517	698	1280	237161	185
Mean		44		711	1602		177

**Πίνακας 2:** Ταχύτητα υπολογισμού δεσμών ενός τόξου κατευθυντήρα διαμέτρου 10.4

Το τόξο αποτελείται από 17 δέσμες. #Mcells Πλήθος κελιών του VolMatrixM που έλαβαν (και υπολογίστηκε) δόση, #Pcells πλήθος κελιών του VolMatrixP (PTV) που έλαβαν και υπολογίστηκε δόση.

Όλοι οι χρόνοι αναφέρονται σε HY με τα ακόλουθα στοιχεία: CPU i7 3770@ 3.4GHz, 16GB Win7 Pro, Compiler: BC++ 6.0, VisLib: VTK 4.2(Debug), Run mode:Debug-IDE

## Συζήτηση – Συμπεράσματα

Στην ενότητα αυτή παρουσιάστηκε το θεωρητικό υπόβαθρο για τη δημιουργία τρισδιάστατων μοντέλων των δομών με τη βοήθεια ομογενών συναρτήσεων. Με τη βοήθεια αυτών των μοντέλων υλοποιήθηκε ο αλγόριθμος χαρακτηρισμού σημείων ως προς μια επιφάνεια του χώρου. Ο αλγόριθμος χαρακτηρισμού χρησιμοποιείται σε κάθε υπολογισμό δόσης καθώς εξαιρεί τα ογκοστοιχεία της δομής *VolumeMatrix* που θα λάβουν μέρος στον υπολογισμό της δόσης. Πρέπει να τονιστεί ότι για τη σωστή λειτουργία του αλγορίθμου χαρακτηρισμού όλα τα στοιχειώδη τρίγωνα που απαρτίζουν την επιφάνεια πρέπει να έχουν το ίδιο προσανατολισμό διαφορετικά θα δημιουργηθούν «οπές» (ογκοστοιχεία που βρίσκονται εντός θα εμφανίζονται ως εκτός) που καταλύουν τη συνέχεια του χώρου εντός της επιφάνειας.

Ο αλγόριθμος υπολογισμού δόσης βασίζεται στην γεωμετρική εξαίρεση των κελιών που αποτελούν την χωρικό υποσύνολο της δομής *VolumeMatrix*. Το σύνολο αυτό των εξαιρουμένων κελιών αφού καταχωρηθεί στη δομή *deltaBeam* λειτουργεί ως ανεξάρτητο από την κύρια δομή αποθήκευσης και μπορεί να προωθηθεί προς επεξεργασία, υπολογισμό δόσης, σε περαιτέρω λειτουργικές μονάδες κώδικα του ίδιου υπολογιστή (multithreading), είτε να αποσταλεί σε ειδικές μονάδες επεξεργασίας (GPU) ακόμη και σε συστάδα υπολογιστών μέσω δικτύου. Οι επιμέρους λειτουργικές μονάδες, τοπικές ή απομακρυσμένες, εκτελούν τον ίδιο κώδικα και αφού ολοκληρώσουν την επεξεργασία των κελιών που έλαβαν επιστρέφουν αυτά στον υπολογιστή προέλευσης. Κατά τον υπολογισμό της δόσης ανάλογα με το μέγεθος του επιλεγμένου κατευθυντήρα διαφοροποιείται και ο χρόνος υπολογισμού της δόσης. Στη δομή αδρού υπολογισμού δεν υπάρχει σημαντική χρονική επιβάρυνση στον υπολογισμό της συνολικής δόσης του θεραπευτικού πλάνου για το σύνολο των κατευθυντήρων ωστόσο η λεπτή δομή και ανάλογα με μέγεθος του PTV διαφοροποιείται σημαντικά. Κατά το σχεδιασμό ακτινοθεραπευτικού πλάνου τροποποιούνται οι γωνίες ακτινοβολήσης με σκοπό τη διαφύλαξη κρίσιμο ανατομικών δομών (organs at risk) απαιτείται επαναλαμβανόμενος υπολογισμός του πλάνου. Το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με την διατήρηση σε μια δομή cache των υπολογισμένων *deltaBeam* και επανυπολογισμό της δόσης μόνον στις τροποποιημένες δομές. Παρουσιάστηκε η λειτουργία αλγορίθμων που κάνουν χρήση αρχών υπολογιστικής γεωμετρίας για την εύρεση κρίσιμων για τη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία γεωμετρικών

μεγεθών. Η ενσωμάτωση και δοκιμή τους στο σύστημα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας xsting έδειξε την αποτελεσματικότητά τους τόσο σε επίπεδο ταχύτητας και λειτουργικότητας καθ' όλη τη διάρκεια σχεδιασμού στερεοτακτικού πλάνου.

## **Υπολογισμός προσεγγιστικού μοντέλου περιγραφής χωρικής κατανομής δόσης στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας μη συνεπίπεδων ομόκεντρων τόξων**

### **Σύντομη εισαγωγή**

Στερεοτακτικό πεδίο πολλαπλών μη συνεπίπεδων τόξων

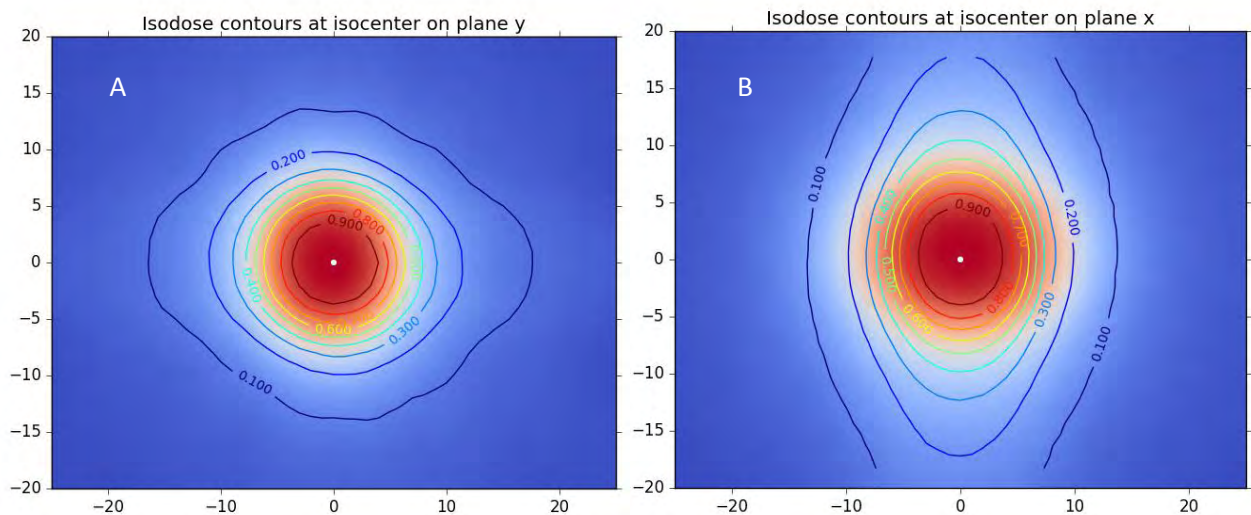
Κατά την τεχνική αυτή χρησιμοποιούνται 5 μη συνεπίπεδα τόξα που ισαπέχουν μεταξύ τους κατά  $20^\circ$  και κάθε τόξο έχει έκταση  $100^\circ$ . Η χωρική κατανομή της δόσης είναι σχεδόν ομόκεντρα (με κέντρο το ισόκεντρο) σφαιρικά κελύφη για τις υψηλές τιμές χορήγησης και σταδιακά το σχήμα τους αλλοιώνεται καθώς αυξάνουν σε ακτίνα (απόσταση από το ισόκεντρο). Η ισοδοσιακή γραμμή του 80% που χρησιμοποιείται ως αναφορά χορήγησης δόσης σχεδόν ταυτίζεται με τη διάμετρο του κυκλικού κατευθυντήρα. Η προσαρμογή του πεδίου δόσης σε σφαιροειδείς γεωμετρικές δυσπλασιών μπορεί να επιτευχθεί ως ένα βαθμό με την αλλαγή της έκτασης των τόξων και με την ανισομερή στάθμισή τους.[21,31,40,45,52,62]. Η προσαρμογή όμως σε ακανόνιστα γεωμετρικά στερεά επιβάλλει τη χρήση περισσότερων του ενός ισοκέντρων η οποία οδηγεί στο συγκερασμό πολλών ελλειψοειδών πεδίων γενικά (ένα για κάθε ισόκεντρο) στην περιγεγραμμένη περιοχή της δυσπλασίας [15,20,31,45,76,80]. Η χρήση δε των κατευθυντήρων κυκλικής διατομής στο τελευταίο στάδιο εξόδου της δέσμης (tertiary collimator) μειώνει την απόσταση της εξόδου της δέσμης προς τον ασθενή με αντίστοιχη μείωση των φαινομένων παρασκιάς (penumbra) της δέσμης. Η μειωμένη παρασκιά κατ' επέκταση συντελεί στην δημιουργία πεδίου δόσης υψηλής βαθμίδωσης. Εξαιτίας της μικρής διατομής τους τα πεδία τους είναι μικρότερης έκτασης και η δοσιμετρία μπορεί να γίνει σχεδόν σημειακή. Οι κατευθυντήρες είναι συνήθως κατασκευασμένοι από κράμα βολφραμίου ή χάλυβα και έχουν πάχος 5-10 cm. Η διατομή τους κυμαίνεται από 5 έως 40 mm περίπου ώστε να μπορεί να προσαρμοστεί καλύτερη στη χωρική κατανομή της δυσπλασίας.

### **Υλικά και Μέθοδοι**

Για το υπολογισμό του χωρικού πεδίου δόσης χρησιμοποιήθηκαν 7 μη συνεπίπεδα τόξα έκτασης 120 μοιρών (30-150) και (330-210)[18,60,77].

Στην εφαρμογή των 7 τόξων έχουμε την ισοδοσιακή γραμμή 80% στη διατομή του collimator.

Η απεικόνιση των ισοδοσιακών καμπυλών στα επίπεδα yz, xz όπως προκύπτει από το λογισμικό σχεδιασμού στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας xsting φαίνεται στο παρακάτω σχήμα(20).



**Σχήμα 20:** Πεδία δόσης στο επίπεδο του ισόκέντρου.

(A) πεδίο στο επίπεδο xz ( $y=0$  ως προς το ισόκεντρο), (B) πεδίο στο επίπεδο yz ( $x=0$  ως προς το ισόκεντρο).

Οι ισοδοσιακές καμπύλες στα επίπεδα xy,yz και xz αποτελούν γενικά ελλείψεις με μεγάλο άξονα κατά μήκος των αξόνων y, y, x και κέντρο το ισόκεντρο και γενικά στον τρισδιάστατο χώρο μπορούν να περιγραφούν ως ελλειψοειδή με κέντρο το ισόκεντρο. Η γενική εξίσωση του ελλειψοειδούς  $\epsilon$  με κέντρο την αρχή των αξόνων ενός καρτεσιανού συστήματος συντεταγμένων είναι:

$$\epsilon^2: \frac{x^2}{a^2} + \frac{y^2}{b^2} + \frac{z^2}{c^2} = 1 \quad (1.50)$$

Το ελλειψοειδές που χαρακτηρίζεται ως ισοδοσιακή επιφάνεια δόσης  $d_0$  ορίζεται να έχει την ιδιότητα:  $\forall P(x, y, z), P \in \mathcal{E}^2$  και  $dose(x, y, z) = d_0 + w, w \rightarrow 0$

Η εξίσωση του ελλειψοειδούς μπορεί να γραφεί με την μορφή  $f(\mathbf{x}, \boldsymbol{\alpha}) = c$  όπου  $\mathbf{x} = \{x_1, x_2, x_3\}$  και  $\boldsymbol{\alpha} = \{\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3\}$  ως:

$$\mathcal{E}^2: \frac{x_1^2}{a_1^2} + \frac{x_2^2}{a_2^2} + \frac{x_3^2}{a_3^2} = 1 \quad (1.51)$$

Θεωρώντας ότι στον υπολογισμό της δόσης υπάρχει σφάλμα  $\widehat{e}_d$  και ο προσδιορισμός της θέσης του σημείου υπόκειται σε σφάλμα  $\widehat{e}_x, \widehat{e}_y, \widehat{e}_z$  [57] τότε είναι δυνατόν να προσεγγιστεί το ελλειψοειδές υπολογίζοντας τις χαρακτηριστικές τιμές του. Ο συμβολισμός  $\wedge$  σημαίνει άγνωστες, μη μηδενικές τιμές.

### Προσδιορισμός χαρακτηριστικών ελλειψοειδών με παλινδρόμηση

Τα προαναφερθέντα σφάλματα  $\widehat{e}_i, i = d, x, y, z$  θεωρούμε ότι ακολουθούν κανονική κατανομή με μέση τιμή 0 και τυπική απόκλιση  $\sigma_{e_i}^2$  [28,35,39].

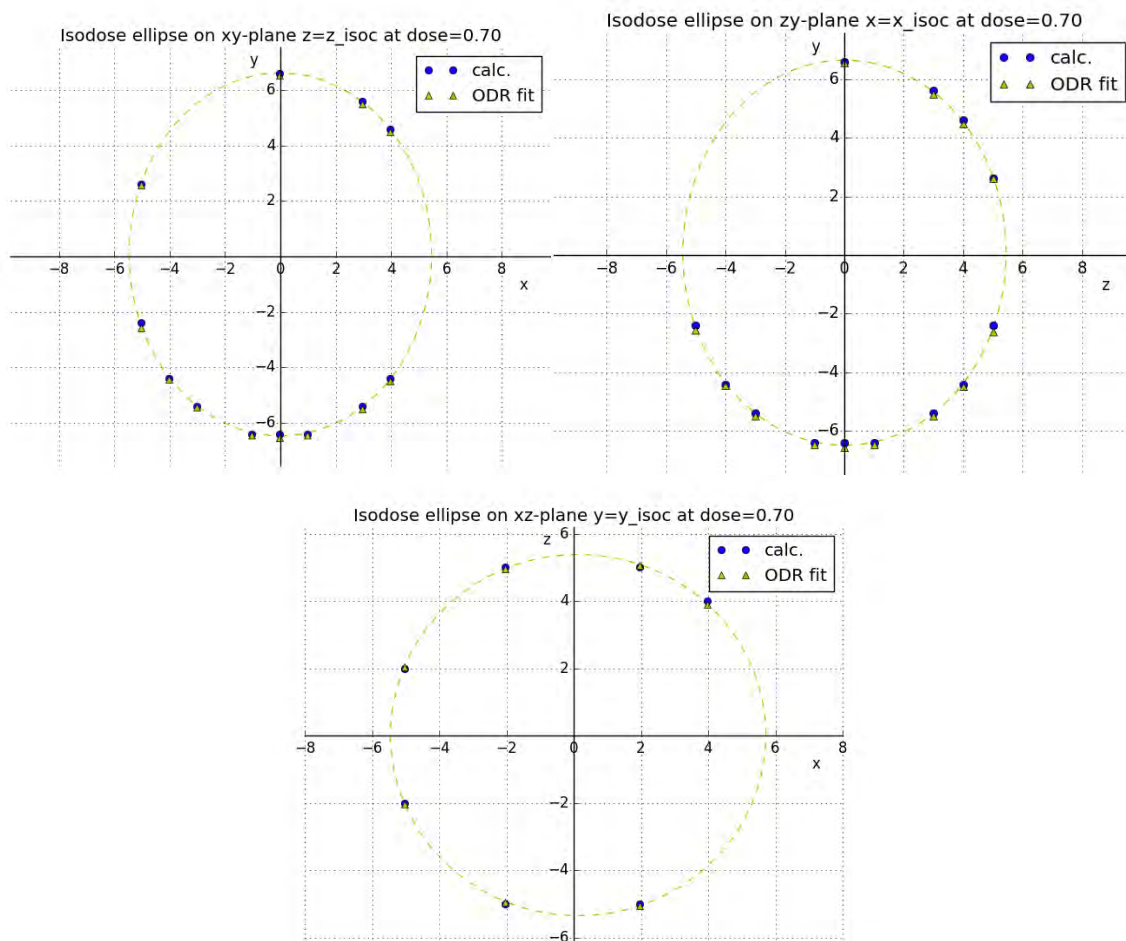
Θεωρούμε επίπεδο παράλληλο προς το  $xy$  που περνά από το σημείο του ισοκέντρου στη θέση  $z=z_{isoc}$ . Το σύνολο των σημείων  $(X, Y)$  του επιπέδου αυτού των οποίων η δόση είναι  $d_0' = d_0 + w$  αποτελούν σημεία της ισοδοσιακής καμπύλης  $d_0'$ . Θεωρώντας ότι η ισοδοσιακή καμπύλη προσεγγίζεται με μια έλλειψη με γενική ομογενή μορφή  $f(\mathbf{x}, \widehat{\boldsymbol{\alpha}}) = 0$ ,  $\mathbf{x} = \{x_1, x_2, x_3\}$  και  $\widehat{\boldsymbol{\alpha}} = \{\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3\}$ , αναζητούμε εκείνο το διάνυσμα  $\widehat{\boldsymbol{\alpha}}$  που ελαχιστοποιεί το άθροισμα των αποστάσεων των σημείων που η δόση έχει υπολογιστεί από τα αντίστοιχα σημεία τις ισοδοσιακής καμπύλης. Η εύρεση του διανύσματος  $\widehat{\boldsymbol{\alpha}}$  μπορεί να γίνει με τη βοήθεια μεθόδων παλινδρόμησης. Η γενική μορφή μιας σχέσης συσχέτισης είναι  $\mathbf{y} = f(\mathbf{x}, \widehat{\boldsymbol{\alpha}})$  και με την υπόθεση ότι τα σφάλματα υπάρχουν και τόσο στις ανεξάρτητες μεταβλητές  $\mathbf{x}$  όσο και στην εξαρτημένη τότε θα ισχύει  $\mathbf{y} + \widehat{\boldsymbol{\delta}} = f(\mathbf{x} + \widehat{\mathbf{e}}, \widehat{\boldsymbol{\alpha}})$  η γραμμή συσχέτισης που ελαχιστοποιεί το άθροισμα των αποστάσεων των σημείων από την γραμμή είναι εκείνη για την οποία ισχύει:



Καθώς η μορφή συσχέτισης των τιμών δεν είναι η συνήθης  $y = f(x, \hat{a})$  επιλέγεται η ορθογώνια παλινδρόμηση (orthogonal distance regression, ODR)[11] αντί εκείνης των ελαχίστων τετραγώνων.

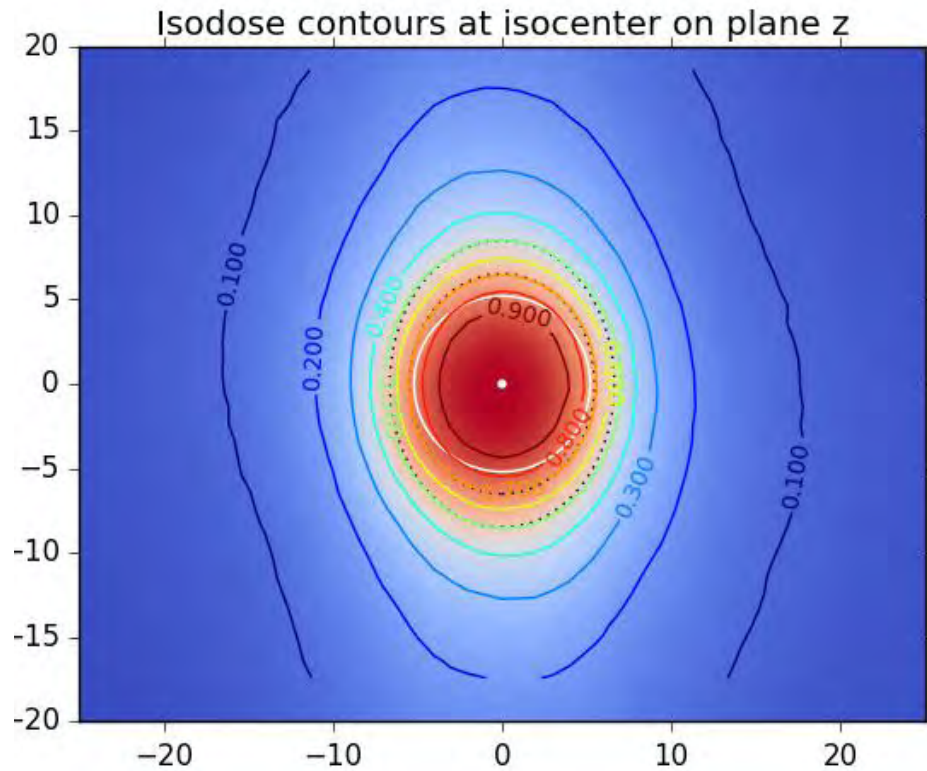
### Μέθοδοι παλινδρόμησης

Οι τεχνικές παλινδρόμησης χρησιμοποιούνται γενικά για τη συσχέτιση ενός μεγέθους από κάποιο άλλο το οποίο θεωρείται ως ανεξάρτητο γενικά. Και τα δύο μεγέθη θεωρούνται παρατηρήσιμα και μετρήσιμα. Ωστόσο οι τεχνικές παλινδρόμησης μπορούν να εφαρμοστούν και για την εξάρτηση ενός μεγέθους από περισσότερα ανεξάρτητα μεταξύ τους.



**Σχήμα 21:** Προσαρμογή ισοδοσιακών στερεοτακτικού ακτινοθεραπευτικού θεραπευτικού πλάνου με ελλείψεις.

Για κάθε επίπεδο τομής x,y,z υπολογίζεται η έλλειψη που περνά από τα σημεία που έχουν δόση 0.7. Με κουκίδες η δόση που υπολογίστηκε και με τρίγωνα η αντίστοιχη δόση που προκύπτει με εφαρμογή ODR.



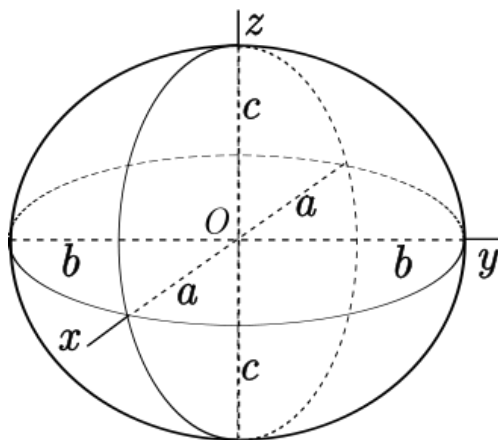
**Σχήμα 22:** Ισοδοσιακές καμπύλες δόσης στο ισόκεντρο.

Ισοδοσιακές καμπύλες 0.1 έως 0.9 στο επίπεδο  $xy$  που διέρχεται από το ισόκεντρο (0,0). Η βαθμίδωση (κυανό προς ερυθρό) του χρώματος αναπαριστά βαθμίδωση στη δόση (0 έως 100%). Ο λευκός κύκλος αναπαριστά τη διάμετρο του κατευθυντήρα στο επίπεδο του ισόκεντρου.

Υπολογισμός Αθροίσματος Σιγμοειδών

$$\|L_i(x, y, z)\| = \frac{x^2}{a_i^2} + \frac{y^2}{b_i^2} + \frac{z^2}{c_i^2}, \quad i = 1..9 \quad (1.52)$$

$$D(x, y, z) = \sum_{i=1}^9 w_i \left( d_i + \frac{h_i - d_i}{(1 + (\|L_i(x, y, z)\|/g_i)^{m_i})} \right) \quad (1.53)$$



Σχήμα 23: Ελλειψοειδές με τους άξονές του.

Η προσέγγιση της χωρικής κατανομής δόσης με μια κλειστή αναλυτική έκφραση αποτελεί μέθοδο που έχει σα σκοπό την περαιτέρω χρήση της προσεγγιστικής συνάρτησης για την εφαρμογή μεθόδων βελτιστοποίησης ή για την εξαγωγή ποιοτικών συμπερασμάτων που δεν απαιτείται υψηλή ακρίβεια. Ανάλογα με την χρήση του προσεγγιστικού μοντέλου θα πρέπει να γίνει και η κατάλληλη επιλογή της γενικής μορφής. Γενικά, ένα ικανοποιητικά προσαρμοσμένο μοντέλο είναι σε θέση, για την περιοχή των τιμών που χρησιμοποιήθηκαν στον υπολογισμό των συντελεστών του, να εκτιμήσει την τιμή που αντιστοιχεί στην εξαρτημένη μεταβλητή με μέση ακρίβεια τουλάχιστον όση και το σφάλμα προσαρμογής. Στη βιβλιογραφία [72] αναφέρεται η χρήση Gaussian μοντέλου για την χωρική προσέγγιση της δόσης. Η ακρίβειά του ήταν σχετικά καλή στην περιοχή κοντά στο ισόκεντρο και ελαττωνόταν σημαντικά στην περιοχή γρήγορης βαθμίδωσης της δόσης.

Το πρόγραμμα εκτελέστηκε από το σύστημα NEOS.

Για την εκτέλεση του μαθηματικού προγράμματος προσαρμογής επιλέχθηκε το σύστημα επίλυσης KNITRO (Nonlinear Interior point Trust Region Optimization) [17] εξ αιτίας της ευελιξίας που παρουσιάζει στην πολλαπλή εκτέλεση των επαναλήψεων λύσεων με στόχο την σύγκλιση στο ακρότατο.

Η μέθοδος των ελαχίστων τετραγώνων για τον τύπο της συνάρτησης που εφαρμόσαμε αποτελεί μη γραμμικό πρόβλημα. Κατά την αρχική επίλυση δοκιμάστηκαν διαφορετικές αρχικές τιμές των μεταβλητών του προβλήματος (των παραμέτρων του μοντέλου προς εκτίμηση) και διαπιστώθηκε πως η εύρεση των παραμέτρων ήταν συχνά διαφορετική με επίπτωση στο τελικό σφάλμα προσέγγισης. Η ιδιαιτερότητα αυτή χαρακτηρίζει τα μη γραμμικά προβλήματα και κατ' επέκταση η δεύτερη ιδιαιτερότητα που απαντάται είναι η εύρεση τοπικού ακρότατου σημείου αντί του καθολικού.

Υπολογισμός 3D Πεδίου Δόσης στο σημείο  $P_x, P_y, P_z$  του σχήματος των 7 τόξων

Η τρισδιάστατη κατανομή δόσης στο χώρο  $D(x,y,z)$  υπολογίσθηκε με τη βοήθεια ενός ορθογωνίου πλέγματος. Η διακριτική ικανότητα επιλέχθηκε 1 mm σε κάθε διάσταση, καθώς η ακρίβεια υπολογισμού της δόσης είναι συνάρτηση της ανάλυσης του πλέγματος. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι ανάλυση πλέγματος 5 mm σε κάθε διάσταση οδηγεί σε σφάλμα έως και 7% στον υπολογισμό της δόσης στην ίδια θέση  $x,y,z$  ως προς τη δόση που υπολογίζεται με τη χρήση πλέγματος 1 mm. Η κατανομή της δόσης κανονικοποιείται (normalization) ως προς την τιμή της μέγιστης δόσης που εμφανίζεται στην κατανομή.

## Αποτελέσματα

Με την εφαρμογή του της βιβλιοθήκης ODRPACK95[12] υπολογίστηκαν οι συντελεστές των ελλείψεων στα τρία επίπεδα για όλους του κατευθυντήρες ενδεικτικά παραθέτουμε στον πίνακα (3) τα αποτελέσματα.

	Col= 10.3						Col= 14.5				
	a	±se	b	±se	var		a	±se	b	±se	var
0.9	3.55	0.09	4.43	0.07	0.016		6.14	0.06	6.88	0.08	0.05
0.8	4.53	0.06	5.56	0.05	0.012		7.08	0.04	8.18	0.05	0.01
0.7	5.43	0.04	6.53	0.03	0.005		8.00	0.05	9.37	0.05	0.01
0.6	6.02	0.03	7.48	0.04	0.010		8.47	0.05	10.50	0.04	0.01
0.5	6.53	0.05	8.55	0.04	0.012	ZY	9.12	0.05	11.81	0.05	0.03
0.4	7.17	0.07	10.22	0.07	0.034		9.96	0.06	13.95	0.06	0.06
0.3	7.95	0.07	12.58	0.07	0.084		10.85	0.07	17.32	0.07	0.15
0.2	9.30	0.10	17.17	0.10	0.373		12.39	0.10	23.20	0.10	0.63
0.1	13.65	0.09	21.08	0.25	0.836		15.53	0.11	36.76	0.17	2.71
0.9	3.83	0.07	3.47	0.07	0.009		6.11	0.07	6.05	0.07	0.05
0.8	4.35	0.07	4.18	0.06	0.019		7.21	0.03	7.10	0.03	0.01
0.7	5.47	0.08	5.40	0.06	0.010		8.09	0.04	7.96	0.06	0.01
0.6	6.27	0.06	6.06	0.06	0.014		8.95	0.05	8.44	0.06	0.02
0.5	6.99	0.04	6.63	0.05	0.006	XZ	9.68	0.07	9.24	0.07	0.02
0.4	7.90	0.07	7.26	0.08	0.027		10.87	0.06	10.09	0.05	0.04
0.3	9.02	0.05	8.14	0.05	0.028		12.20	0.06	11.11	0.06	0.06
0.2	11.13	0.08	9.72	0.08	0.152		15.09	0.08	12.80	0.09	0.27
0.1	16.91	0.13	13.22	0.12	1.655		21.40	0.12	16.83	0.12	1.74
0.9	3.80	0.09	4.36	0.08	0.027		6.17	0.07	6.83	0.07	0.04
0.8	4.92	0.07	5.55	0.05	0.017		7.19	0.05	8.10	0.07	0.02
0.7	5.46	0.04	6.52	0.03	0.004		8.12	0.04	9.38	0.05	0.01
0.6	6.20	0.04	7.45	0.04	0.009	XY	8.91	0.04	10.45	0.04	0.02
0.5	6.98	0.05	8.50	0.05	0.021		9.78	0.07	11.80	0.06	0.04
0.4	7.78	0.07	10.15	0.07	0.040		10.75	0.08	14.00	0.07	0.09
0.3	8.89	0.08	12.64	0.08	0.125		12.09	0.08	17.43	0.08	0.22
0.2	10.85	0.09	17.47	0.10	0.450		14.75	0.09	23.41	0.09	0.77
0.1	17.55	0.12	23.20	0.42	2.519		20.59	0.09	37.30	0.15	3.46

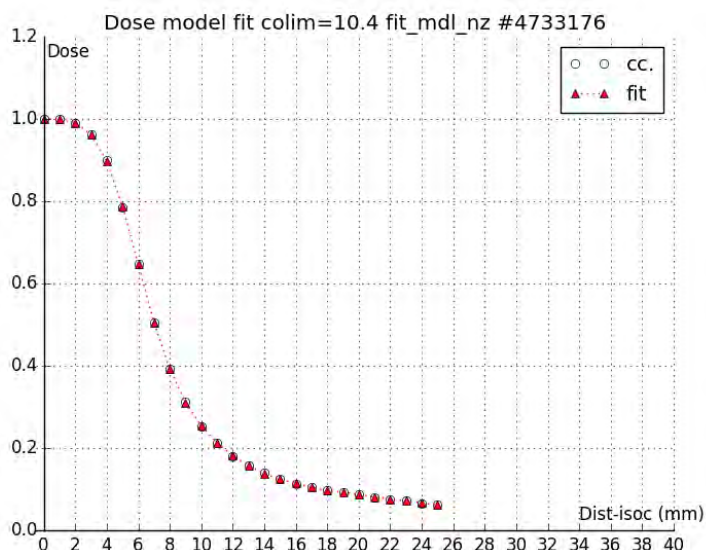
**Πίνακας 3:** Αποτέλεσμα προσδιορισμού ελλειψοειδών στα τρία επίπεδα που διέρχονται από το ισόκεντρο

Με το πρόγραμμα μη γραμμικού προγραμματισμού υπολογίστηκε η προσαρμογή του αθροίσματος των σιγμοειδών. Στον πίνακα (4) φαίνονται οι χαρακτηριστικές τιμές για την προσαρμογή του αθροίσματος των σιγμοειδών για το πεδίο των 7 τόξων κατευθυντήρα διατομής 10.4 .

	h	m	G	d	w
1	1.845	2.106	4.736	-0.670	1.609
2	1.623	2.293	3.062	-0.538	-1.496
3	1.078	2.882	6.371	-0.062	-0.207
4	2.246	7.427	8.626	-1.064	2.275
5	2.569	7.316	6.967	-1.446	-2.785
6	1.710	7.574	5.875	-0.622	1.484
7	1.279	1.249	5.940	-0.209	0.722
8	1.043	3.318	6.708	0.042	-0.229
9	1.114	2.957	6.459	-0.001	-0.446

**Πίνακας 4:** Τιμές των συντελεστών των σιγμοειδών

Στο σχήμα (24) παρουσιάζεται γραφικά η δόση που προκύπτει από μοντέλο των 9 σιγμοειδών σε σχέση με την υπολογισμένη δόση από το σύστημα σχεδιασμού ακτινοθεραπείας xsting.



**Σχήμα 24:** Προσαρμογή δόσης.

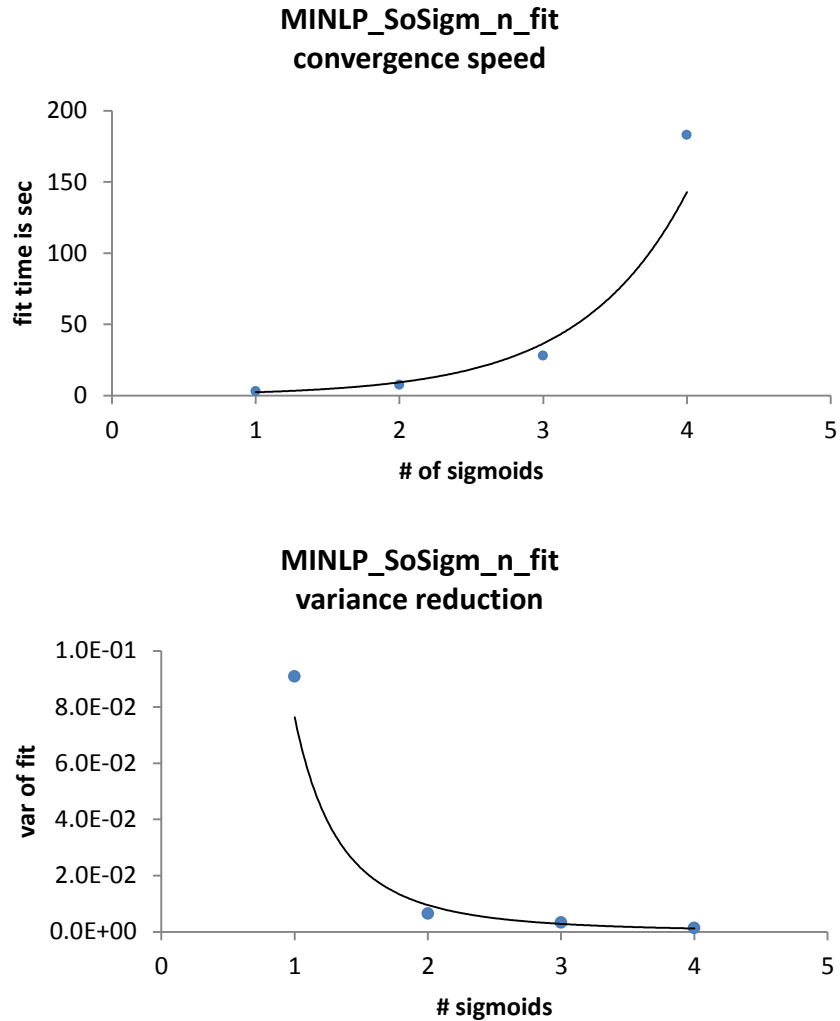
Γραφική παράσταση της προσαρμογής του μοντέλου των σιγμοειδών στις υπολογισμένες τιμές δόσης. (Collim. = 10.4)

## Συζήτηση – Συμπεράσματα

Η προσαρμογή του σταθμισμένου αθροίσματος σιγμοειδών έγινε σταδιακά. Δοκιμάστηκαν διαδοχικά μοντέλα για 1,2, κοκ έως και 9 αθροίσματα. Για το σκοπό αυτό έγινε εισαγωγή μιας βοηθητικής μεταβλητής που λάμβανε τιμές 1 και 0 μόνον ανάλογα εάν η συγκεκριμένη σιγμοειδής μετείχε ή όχι στο άθροισμα. Ανάλογα με τον περιορισμό του αθροίσματος της βοηθητικής μεταβλητής, προέκυπτε ο συνδυασμός των σιγμοειδών. Υπολογίστηκαν επίσης μη σταθμισμένα αθροίσματα. Και στις δύο περιπτώσεις το σφάλμα προσαρμογής ελαττώθηκε όσο αύξανε ο αριθμός των σιγμοειδών που μετείχαν. Αυτό είναι αναμενόμενο καθώς η σιγμοειδείς συναρτήσεις παρουσιάζουν μεγάλη βαθμίδωση μεταξύ των τιμών εκκίνησης τους και κατάληξης. Ο χρόνος υπολογισμού των συντελεστών ήταν επίσης αύξουσα συνάρτηση του πλήθους των σιγμοειδών. Στην περίπτωση που το πρόβλημα προσαρμογής διατυπώνονταν ως πρόγραμμα μεικτού μη γραμμικού προγραμματισμού (mixed integer nonlinear program) παρατηρήθηκε μερικές φορές αδυναμία σύγκλισης και η λύση εκφυλιζονταν στη μορφή του πλήρους αθροίσματος των 9 σταθμισμένων σιγμοειδών. Αξίζει να σημειωθεί, ότι στις περιπτώσεις που υπήρχε συνδυασμός τιμών των ακεραίων το σταθμισμένο άθροισμα είχε κατά μέσο όρο σφάλμα προσαρμογής μεγαλύτερο του 2-4%. Επίσης, παρατηρήθηκε μεγάλη ευαισθησία από τις αρχικές τιμές που δίνονταν κάθε φορά στις μεταβλητές απόφασης για την εύρεσής τους. Ο αλγόριθμος προσδιορισμού αρχικών τιμών του συστήματος KNITRO δεν παρήγαγε ικανοποιητικές τιμές που μπορούσαν να οδηγήσουν στη λύση γεγονός που πρέπει να διερευνηθεί περισσότερο κατά πόσο ήταν ενεργός ο μηχανισμός κλιμάκωσης (scaling) του συστήματος επίλυσης. Η δυσκολία αυτή αντιμετωπίστηκε σχετικά εύκολα με επαναλαμβανόμενη δοκιμή τιμών μέχρι την εύρεση ικανοποιητικού αποτελέσματος. Αξίζει να σημειωθεί, πως στις περιπτώσεις που αυτόματες αρχικές τιμές οδηγούσαν σε σύγκλιση προς τις τελικές τιμές η επιλογή τιμών με το χέρι έδινε πάντα χαμηλότερο σφάλμα προσαρμογής. Το γεγονός αυτό καταδεικνύει ότι τόσο η (μη γραμμική) φύση του προβλήματος όσο και η πολυπλοκότητα του συστήματος λύσης (ως προς την λειτουργική του παραμετροποίηση) είναι ικανές συνθήκες να αποτρέψουν την άμεση χρήση τέτοιων συστημάτων.

Αναφορικά με το μοντέλο υπολογισμού δόσης με τη χρήση των σιγμοειδών θα πρέπει να επισημανθεί ότι σκοπός του μοντέλου είναι, κυρίως, η ενσωμάτωσή του στο μη γραμμικό πρόγραμμα που παρουσιάζεται στο επόμενο κεφάλαιο. Στην προκειμένη περίπτωση, θα πρέπει να επιλεγεί ένας αποδοτικός συνδυασμός ακρίβειας / ταχύτητας υπολογισμού. Ας σημειωθεί ότι κατά την λύση ενός μαθηματικού προγράμματος υπολογίζονται οι παράγωγοι (Jacobian και Hessian πίνακες). Ο χρόνος υπολογισμού λοιπόν γίνεται πολλαπλάσιος και έχει άμεσο αντίκτυπο στην ταχύτητα της σύγκλισης προς την αναζητούμενη βέλτιστη τιμή των μεταβλητών. Ωστόσο, χαμηλότερη ακρίβεια στο μοντέλο μπορεί να σημαίνει και απομάκρυνση από κάποια μεταβολή της πιθανής βέλτιστη θέσης. Ανάλογα με την ευαισθησία που θα έχει η τιμή αυτή μπορεί να βρεθεί η σχετική επίπτωση. Η ευαισθησία αυτή ως προς κάποια παράμετρο μπορεί να ζητηθεί ως έξοδος από τα συστήματα λύσης για την περαιτέρω μελέτη της δυναμικής συμπεριφοράς του μη γραμμικού προγράμματος.





Σχήμα 25: Ταχύτητα σύγκλισης και βελτίωση προσαρμογής σε σχέση με το πλήθος των συνιστωσών.

Στη βιβλιογραφία απαντά η χρήση Gaussian συνάρτησης [72] και για πολύ αδρή εκτίμηση φθίνουσα πολυωνυμική 2<sup>ου</sup> βαθμού [76]. Δοκιμάστηκε επίσης προσαρμογή με σταθμισμένες Gaussian. Στην περίπτωση αυτή το σφάλμα προσαρμογής ήταν μεγαλύτερο από εκείνο που επιτεύχθηκε με τα άθροισμα των σιγμοειδών, η ταχύτητα σύγκλιση όμως ήταν 94 φορές υψηλότερη για την περίπτωση των σιγμοειδών ( $t_{sig}/t_{exp} = 28 s/0.3 s$ ). Στην περίπτωση δε που χρησιμοποιούνται και οι 9 συνιστώσες και δεν εφαρμόζονται ακέραιες μεταβλητές οι παραπάνω χρόνοι γίνονται ( $t_{sig}/t_{exp} = 11 s/1.03 s$ ) και πάλι η ταχύτητα υπολογισμού της εκθετικής είναι περίπου 10 φορές υψηλότερη.

## **Ανάπτυξη και αξιολόγηση μαθηματικών προγραμμάτων βελτιστοποίησης στην αυτόματη τοποθέτηση και στάθμιση πολλαπλών ισοκέντρων σε θεραπευτικά πλάνα στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας**

### **Σύντομη εισαγωγή - Βελτιστοποίηση στην ακτινοθεραπεία**

Κάθε ακτινοθεραπευτικό σχήμα που απαιτεί δύο δέσμες και παραπάνω (με εξαίρεση τις αντικριστές δέσμες (πεδία)  $180^\circ$ ) μπορεί να θεωρηθεί ως πρόβλημα που μπορεί να υποστεί βελτιστοποίηση. Η πρώτη εφαρμογή βελτιστοποίησης στην ακτινοθεραπεία [8] περιέγραψε το πρόβλημα της ακτινοβόλησης – επιλογής ως πρόβλημα γραμμικού προγραμματισμού (LP Linear Program)[67]. Οι σύγχρονες τεχνικές που χρησιμοποιούνται σήμερα στην ακτινοθεραπεία όπως η IMRT/VMAT με τη χρήση κατευθυντήρων πολλαπλών φύλλων (MLC), χαρακτηρίζονται από έναν αυξημένο βαθμό ελευθερίας στην επιλογή της έντασης της δέσμης σε κάθε σημείο ακτινοβόλησης με απώτερο σκοπό τη δημιουργία της σύμμορφης κατανομής δόσης. Οι πιθανές λύσεις ως συνδυασμός των θέσεων και της έντασης που θα λαμβάνει η δέσμη σε συνδυασμό με τους μηχανικούς – λειτουργικούς περιορισμούς του εξοπλισμού καθιστούν ανέφικτη την αποτελεσματική σχεδίαση ενός πλάνου θεραπείας από ανθρώπινο χειριστή περισσότερο δε τη χειροκίνητη –εμπειρική εύρεση της βέλτιστης λύσης.

Η ακτινοβόληση με γραμμικό επιταχυντή ενός ισοκέντρου κατά μήκος μη συνεπίπεδων τόξων που ισαπέχουν μεταξύ τους παράγουν σχεδόν σφαιρικές κατανομές δόσης στις ισοδοσιακές γραμμές των 75% και άνω. Ωστόσο η χωρική κατανομή πρέπει να μορφοποιηθεί στα όρια της δυσπλασίας. Η φυσική κατανομή στο χώρο της δόσης εκτείνεται από σφαιρική σε ελλειψοειδής. Η μορφοποίησή της στα προδιαγεγραμμένα όρια της δυσπλασίας επιβάλλει τη χρήση πρόσθετων ισοκέντρων ώστε να καλυφθεί επαρκώς η χωρική έκταση της δυσπλασίας με την απαιτούμενη θεραπευτική δόση [52].

Το πρόβλημα της μορφοποίησης της χωρικής κατανομής δόσης με τη χρήση πολλαπλών ισοκέντρων ουσιαστικά διαμορφώνεται ως πρόβλημα επιλογής των χωρικών θέσεων των ισοκέντρων και της διατομής των κατευθυντήρων που θα χρησιμοποιηθούν για την παραγωγή των χωρικών δόσεων ακτινοβολίας. Η διαδικασία αυτή μπορεί να γίνει ως ένα σημείο χειροκίνητα με αλληπάλληλο υπολογισμό της δόσης εν είδη δοκιμής και σφάλματος και εκτίμησης του θεραπευτικού αποτελέσματος. Εναλλακτικά υποβοηθούμενη από υπολογιστικά

συστήματα βελτιστοποίηση μπορεί να δώσει πιθανές αποδεκτές λύσεις στο παραπάνω πρόβλημα. Η προσέγγιση γενικά είναι είτε αριθμητικής βάσης, είτε γεωμετρικής. Η γεωμετρική προσέγγιση [79] έχει προταθεί ως εναλλακτική λύση στην βελτιστοποίηση ακτινοθεραπευτικών πλάνων καθώς η διατύπωση του προβλήματος οδηγεί σε μικρότερης κλίμακας και πολυπλοκότητας προβλήματα βελτιστοποίησης που μπορεί να λυθούν ευκολότερα και ταχύτερα. Μια γρήγορη προσέγγιση είναι η θεώρηση της κατανομής ως σφαιρικής, διαμέτρου ίσης με τη διάμετρο του κατευθυντήρα που θα χρησιμοποιηθεί. Το σφαιρικό πεδίο μπορεί να συσχετιστεί ευκολότερα με τη γεωμετρική θέση των ισοκέντρων σε σχέση με έναν υπολογισμό του συνολικού πεδίου. Η αντιμετώπιση του προβλήματος ως sphere-packing problem (ένα σχετικά γνωστό και καλά μελετημένο πρόβλημα στα μαθηματικά) είναι μια εναλλακτική που έχει εξεταστεί ειδικά σε συστήματα ακτινοβολίας με ακτινοβολία γάμμα όπου τα σημεία εστίασης των δεσμών και η διατομή τους υπαγορεύεται από το τρισδιάστατο σχήμα της δυσπλασίας. Ωστόσο η φύση του προβλήματος της ακτινοβολίας εισάγει παραμέτρους που δεν μπορούν να προσομοιωθούν γεωμετρικά όπως δοσιμετρικοί περιορισμοί καθιστώντας έτσι την κατάταξη του προβλήματος ως sphere-packing όχι πλήρης. Η διαπίστωση αυτή δεν αποτρέπει την εφαρμογή της μεθοδολογίας του sphere-packing στον αρχικό καθορισμό των τιμών εκκίνησης σε ένα πρόγραμμα βελτιστοποίησης εξ αιτίας της γεωμετρικής συγγένειας των δύο προβλημάτων. Οι Wagner et al[77] έχουν προτείνει μια μέθοδο ανάλυσης της τρισδιάστατης μορφής της δυσπλασίας και την απευθείας προσαρμογή σφαιρών προτείνοντας επεξεργασία σε επίπεδο εικονοστοιχείων (pixel). Ειδικότερα χρησιμοποιώντας μετασχηματισμό εύρεσης του σκελετού μέσου άξονα (medial axis transform ή grassfire) προσεγγίζουν σχετικά γρήγορα τη βέλτιστη θέση των πιθανών ισοκέντρων. Στη συνέχεια οι πιθανές θέσεις οδηγούνται προς βελτιστοποίηση. Ο αλγόριθμος βελτιστοποίησης τροποποιεί την αρχική θέση συνυπολογίζοντας παραμέτρους και περιορισμούς που έχουν ενσωματωθεί στον κώδικα όπως η επιτρεπόμενη δόση που λαμβάνει ο υγιής ιστός γύρω από τη δυσπλασία. Στη βιβλιογραφία [25,55] αναφέρεται επίσης η θεώρηση του προβλήματος από την κλινική και ακτινοβιολογική πλευρά. Η εργασία αυτή προτείνει τη βελτιστοποίηση μιας τιμής στόχου που είναι συνάρτηση των τιμών TCP (tumor control probability) και NTCP (normal tissue complication probabilities) και την ταυτόχρονη ικανοποίηση περιορισμών που αφορούν ακτινοθεραπευτικές παραμέτρους

και καθαρά λειτουργικές ως προς την ταχύτητα σύγκλισης στη λύση του της διαδικασίας βελτιστοποίησης. Το πρόβλημα της βελτιστοποίησης έχει προσεγγιστεί

### Μη γραμμικός προγραμματισμός

Προβλήματα μαθηματικού προγραμματισμού που έχουν ή μη γραμμικούς περιορισμούς ή μη γραμμική αντικειμενική συνάρτηση ονομάζονται μη γραμμικά προβλήματα. Τα προβλήματα αυτά γενικά είναι αρκετά δύσκολα στην επίλυση καθώς παρουσιάζουν ιδιαιτερότητες όπως μη συνεχή χώρο εφικτών λύσεων (νησίδες εφικτότητας), πολλαπλά ακρότατα ικανά να «εγκλωβίσουν» τις αλγοριθμικές μεθόδους επίλυσης σε τοπικό ακρότατο, μεγάλη ευαισθησία και διαφοροποίηση της λύσης ως προς τις τιμές εκκίνησης των μεταβλητών και γενικά προβλήματα αριθμητικής ευστάθειας.[30]. Μια σειρά από εξειδικευμένα συστήματα επίλυσης έχουν αναπτυχθεί τα τελευταία χρόνια. Το καθένα από αυτά εφαρμόζει τεχνικές ώστε να αντιμετωπισθούν, ως ένα σημείο, οι δυσκολίες οι οποίες είναι εγγενείς των μη γραμμικών προβλημάτων.

### Βελτιστοποίηση ακτινοθεραπευτικού πλάνου

Ο σχεδιασμός πλάνου θεραπείας στην ακτινοθεραπεία είναι ένα πρόβλημα βελτιστοποίησης που εμπλέκει πολλές παραμέτρους και μεταβλητές [25,41,42,55,56,68,73]. Στην περίπτωση της βελτιστοποίησης του σχεδιασμού στερεοτακτικού πλάνου ακτινοθεραπείας η βασική αρχή είναι να οριστούν  $N$  θέσεις ισοκέντρων που διαθέτουν  $W$  συντελεστή στάθμισης έτσι ώστε η δόση στα σημεία εντός της περιοχής PTV να είναι  $\geq$  ελάχιστη θεραπευτική ενώ στα σημεία εκτός PTV  $\leq$  μέγιστη επιτρεπτή. Ως λειτουργικοί περιορισμοί νοούνται το πλήθος των ισοκέντρων να είναι  $\leq NN$ , σε όλα τα ισόκεντρα θα εφαρμοστεί το ίδιο μέγεθος κατευθυντήρα (δεν επιτρέπεται ενδιάμεση εναλλαγή κατευθυντήρων). Ουσιαστικά το κρίσιμο μέγεθος του προβλήματος είναι ο υπολογισμός της συνολικής δόσης ως άθροισμα των επιμέρους συνιστωσών που οφείλεται σε κάθε ισόκεντρο σε καθένα σημείο ελέγχου (εντός και εκτός PTV).

## Υλικά και Μέθοδοι

Για την εφαρμογή της βελτιστοποίησης τοποθέτησης και στάθμισης ισοκέντρων επιλέχθηκε μια πρότυπη κλειστή κυρτή καμπύλη 9 σημείων στο επίπεδο  $xy$ , που αναπαριστά το όριο της περιοχής CTV. Η καμπύλη αυτή επαναλήφθηκε ανά 2 mm κατά μήκος του διαμήκη άξονα  $z$  για συνολική απόσταση  $\Delta z = 10$  mm. Η κλειστή επιφάνεια που σχηματίστηκε προσαυξήθηκε κατά 2 mm ώστε να αναπαριστά την περιοχή PTV σύμφωνα με τους κανόνες σχεδιασμού ακτινοθεραπευτικών πλάνων. Ας σημειωθεί ότι χωρίς βλάβη της γενικότητας η περιοχή επιλέχθηκε κυρτή καθώς κάθε μη κυρτή επιφάνεια μπορεί να χωρισθεί τουλάχιστον σε δύο επιφάνειες μια κυρτή και μια μη κυρτή. Επιπλέον μια κυρτή επιφάνεια μπορεί να χωρισθεί τουλάχιστον σε δύο κυρτές.

Ορίσθηκαν σημεία ελέγχου  $O_i$  της δόσης έξω και περιμετρικά της περιοχής ptn όπου υπολογίζεται η συνολική δόση που λαμβάνει το σημείο από το σύνολο των ενεργών ισοκέντρων.

Για τον υπολογισμό της δόσης χρησιμοποιήθηκε το ανάλογο μοντέλο προσέγγισης του αθροίσματος των σιγμοειδών.

Παρακάτω παρατίθεται το μαθηματικό πρόγραμμα σε γλώσσα AMPL και όχι στο μαθηματικό συμβολισμό του καθώς θεωρούμε ότι με τον τρόπο αυτό δεν απαιτείται πρόσθετη εξήγηση. Διατυπώθηκε το μαθηματικό πρόγραμμα ως:

```
param MaxPointsPerSlice;  
param NumOfSlices;  
param OutPTVPointsCnt;  
param InPTVPointsCnt;  
param NumOfComps;  
  
set M:= 1..NumOfComps;  
#####  
param sigma;
```

```

#####

param aa{M};
param bb{M};
param cc{M};
param d{M};
param wc{M};

###
##### Enter Col HalfSize
param MaxIsocenterCnt :=11;
#
set Z_Slice := 1..NumOfSlices;
set N := 1..MaxPointsPerSlice;
set Dim := 1..3;

set Points3 :=1..3;

set OutPTVPoints := 1..OutPTVPointsCnt;
param outPTV {OutPTVPoints,Dim};

set InPTVPoints := 1..InPTVPointsCnt;
param inPTV {InPTVPoints,Dim};

###
param maxDoseOutofPTV :=1.0;
param minDoseInsidePTV :=3.0;
###
var inres{InPTVPoints,1..MaxIsocenterCnt,M} >= 1E-6;
var outres{OutPTVPoints,1..MaxIsocenterCnt,M} >= 1E-6;

```

```

var inDoseCmp{InPTVPoints,1..MaxIsocenterCnt,M};
var outDoseCmp{OutPTVPoints,1..MaxIsocenterCnt,M};
var inDose{InPTVPoints,1..MaxIsocenterCnt};
var outDose{OutPTVPoints,1..MaxIsocenterCnt};
var dose_inPTVpoint {InPTVPoints} ; #silly cons
var dose_outPTVpoint {OutPTVPoints};

# 9 levels of dose a,b, dose level are the 1,2,3 pos in array
param elip_dose {1..9,1..3};
param contours {Z_Slice,N,Dim};
param points_in_cnt {Z_Slice};

param minZ := min {j in Z_Slice} contours[j,1,3];
param maxZ := max {j in Z_Slice} contours[j,1,3];

param a{z in Z_Slice, j in 1..points_in_cnt[z]-1} :=
    contours[z,j,2]- contours[z,j+1,2];

param b{z in Z_Slice, j in 1..points_in_cnt[z]-1} :=
    -(contours[z,j,1]- contours[z,j+1,1]);

param c{z in Z_Slice, j in 1..points_in_cnt[z]-1} :=
    -(b[z,j]*contours[z,j,2]+ a[z,j]*contours[z,j,1]);

var Isoc{1..MaxIsocenterCnt,1..3};

set IsocPairs:= {i in 1..MaxIsocenterCnt, j in 1..MaxIsocenterCnt: i<j};

var wg {1..MaxIsocenterCnt} >= 0.0;
#var sel {1..MaxIsocenterCnt} binary;

```

```

###
# Constraint Isocenter in PTV XY plane
subject to IsocIn {k in 1..MaxIsocenterCnt, j in 1..points_in_cnt[2]-1}:
    a[2,j]*Isoc[k,1]+b[2,j]*Isoc[k,2]+c[2,j] <= 0;

###
# Constraint Iscenter in PTV Z axis
subject to IsocInZ {k in 1..MaxIsocenterCnt}:
    minZ <= Isoc[k,3] <= maxZ;

###
subject to inRES {p in InPTVPoints, k in 1..MaxIsocenterCnt, m in M}:
    inres[p,k,m]=(inPTV[p,1]-soc[k,1])^2/elip_dose[m,1]^2+(inPTV[p,2]-
    Isoc[k,2])^2/elip_dose[m,2]^2 ;

subject to outRES {p in OutPTVPoints, k in 1..MaxIsocenterCnt,m in M}:

    outres[p,k,m]=(outPTV[p,1]Isoc[k,1])^2/elip_dose[m,1]^2+(outPTV[p,2]-
    Isoc[k,2])^2/elip_dose[m,2]^2 ;

###
subject to inDoseComp {p in InPTVPoints, k in 1..MaxIsocenterCnt, i in M}:
    inDoseCmp[p,k,i]=d[i]+(aa[i]-d[i])/(1+(inres[p,k,i]/cc[i])^bb[i]);
subject to outDoseComp {p in OutPTVPoints, k in 1..MaxIsocenterCnt, i in M}:
    outDoseCmp[p,k,i]=d[i]+(aa[i]-
    d[i])/(1+(outres[p,k,i]/cc[i])^bb[i]);

###

subject to INDoseISOC {p in InPTVPoints, k in 1..MaxIsocenterCnt}:
    inDose[p,k] = sum {i in M} wc[i] * inDoseCmp[p,k,i];

```



```

subject to OUTDoseISOC {p in OutPTVPoints, k in 1..MaxIsocenterCnt}:
    outDose[p,k] = sum {i in M} wc[i] * outDoseCmp[p,k,i];

###

subject to outPTVDose {p in OutPTVPoints}:
    dose_outPTVpoint[p] = sum {k in 1..MaxIsocenterCnt} wg[k] *
outDose[p,k];

subject to inPTVDose {p in InPTVPoints}:
    dose_inPTVpoint[p] = sum {k in 1..MaxIsocenterCnt} wg[k] *
inDose[p,k];

###

subject to inPTVMarkers {p in InPTVPoints}:
    dose_inPTVpoint[p] >= minDoseInsidePTV;
#####

minimize TotOutDose :
    sum{p in OutPTVPoints} dose_outPTVpoint[p];

```

Περιορισμοί: η θέση του ισοκέντρου πρέπει να βρίσκεται αυστηρά εντός της περιοχής pTV.

Αρχικές τιμές:

Επιλέχθηκαν δύο τρόποι επιλογής αρχικών τιμών των μεταβλητών. Ο πρώτος ήταν ο αυτόματος προσδιορισμός των αρχικών τιμών από το σύστημα επίλυσης. Η επιλογή γενικά τιμών συνήθως τυχαίων των μεταβλητών είναι συνηθισμένη τεχνική για τα σύστημα μη γραμμικής βελτιστοποίησης καθώς με τον τρόπο αυτό αποφεύγουν πιθανό εγκλωβισμό σε τοπικά ακρότατα. Ο δεύτερος τρόπος ήταν εισαγωγή από το χειριστή αρχικών τιμών μεταβλητών που βρίσκονται εντός της περιοχής εφικτότητας.

Επίσης, δοκιμάσθηκε και η εφαρμογή μεικτού ακέραιου μη γραμμικού προγραμματισμού (mixed integer nonlinear programming). Στην περίπτωση αυτή προστίθεται μια μεταβλητή  $i s_k$  που παίρνει τις ακέραιες τιμές 0,1 μόνον. Η μεταβλητή αυτή λειτουργούσε σαν δυαδική, επιβάλλοντας δηλαδή την επιλογή είτε όχι του  $k$ -οστού ισοκέντρου.

Ως αντικειμενική συνάρτηση και μεταβλητές προς βελτιστοποίηση επιλέχθηκαν τα εξής σχήματα:

1. μεγιστοποίηση του αθροίσματος της δόσης σε προεπιλεγμένα σημεία εντός της περιοχής  $r_{tv}$  (Ισόκεντρα, συντελεστές στάθμισης)[MXIP\_IW]
2. ελαχιστοποίηση του αθροίσματος της δόσης σε προεπιλεγμένα σημεία εκτός της περιοχής  $r_{tv}$  (Ισόκεντρα, συντελεστές στάθμισης) [MNOP\_IW]
3. συνάρτηση ποινής απόκλισης (Ισόκεντρα, συντελεστές στάθμισης)[CF\_IW]
4. ελαχιστοποίηση του αθροίσματος της δόσης σε προεπιλεγμένα σημεία εκτός της περιοχής  $r_{tv}$  στάθμιση ισοκέντρων (συντελεστές στάθμισης)[MNOP\_W]
5. χωρίς αντικειμενική συνάρτηση σταθερή συνάρτηση και ικανοποίηση των περιορισμών ελάχιστων ορίων δόσης στα προεπιλεγμένα σημεία εκτός της περιοχής  $r_{tv}$  στάθμιση ισοκέντρων (συντελεστές στάθμισης)[CMNMX\_W]

Ως αρχικές τιμές των μεταβλητών απόφασης επιλέχθηκαν τα παρακάτω σχήματα:

- επιλογή από το σύστημα επίλυσης [SSIV]
- επιλογή από το χειριστή [USIV]

Ως «εσωτερικά» σημεία ελέγχου της δόσης επιλέχθηκαν:

- ομοιόμορφα τυχαία κατανεμημένα σημεία εντός της περιοχής του CTV [IDMC]
- σημεία που ανήκουν στη γραμμή που περικλείει την περιοχή PTV [IDMP]

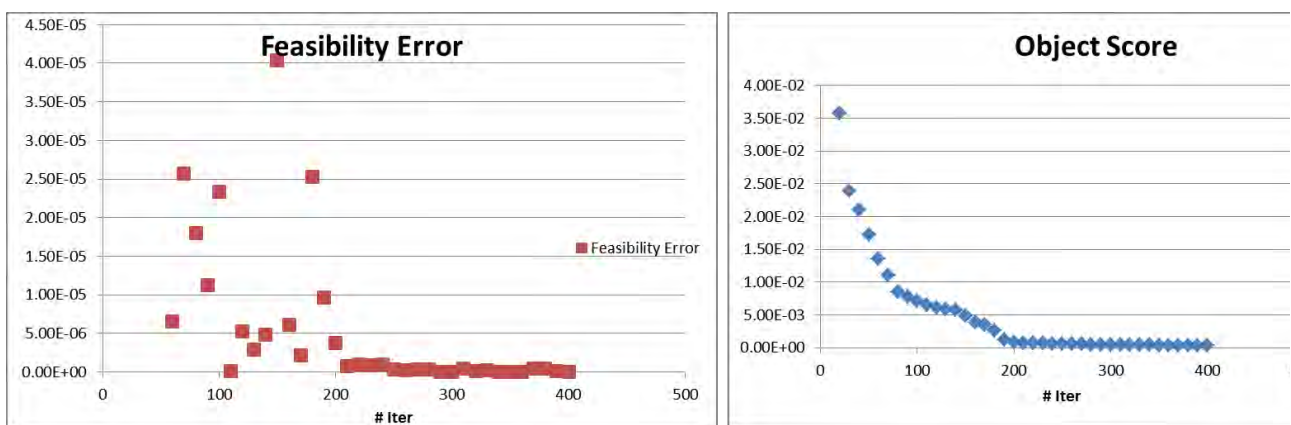
Ως εξωτερικά σημεία ελέγχου της δόσης επιλέχθηκαν :

- σημεία που απείχαν 2-4 mm από το όριο της περιοχής του PTV

Για την επίλυση του προβλήματος επιλέχθηκε το σύστημα επίλυσης KNITRO που διατίθεται στο δικτυακό σύστημα βελτιστοποίησης NEOS [24,26].

## Αποτελέσματα

Οι διαφορετικές τιμές εκκίνησης του στη λύση του προβλήματος του τοποθέτησης των ισοκέντρων οδηγεί σε ποικίλες τοποθετήσεις που δεν είναι πάντοτε αποδεκτές. Στο σχήμα (26) φαίνεται η διαδικασία σύγκλισης προς τη λύση που ακολουθεί το σύστημα εξεύρεσης λύσης. Ας σημειωθεί ότι αυτή η διαδικασία μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές για ένα πρόβλημα από το σύστημα λύσης (ανάλογα με τις λειτουργικές παραμέτρους που έχουν οριστεί για το σύστημα λύσης).

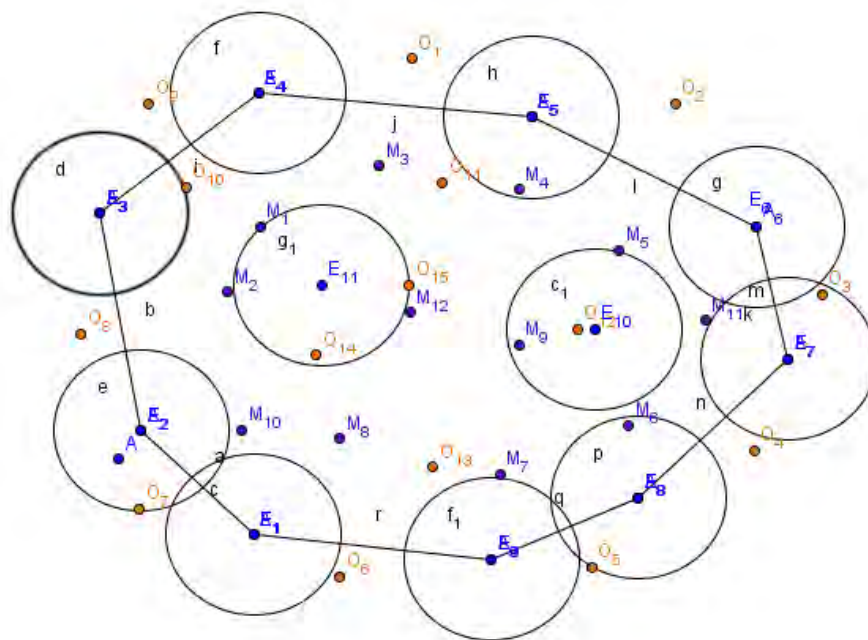


**Σχήμα 26: Γραφική Παράσταση Σύγκλισης λύσης.**

Γραφική παράσταση που δείχνει την ταχύτητα σύγκλισης και την προσέγγιση της περιοχής εφικτότητας.

Με μπλε χρώμα εικονίζεται η ελαχιστοποίηση της αντικειμενικής ενώ με κόκκινο η πιστότερη τήρηση της των περιορισμών.

Στο σχήμα (27) το κλειστό κυρτό πολύγωνο με σημεία  $A_i$  παριστάνει το όριο της περιοχής PTV του πρότυπου μοντέλου που χρησιμοποιήθηκε καθ' όλη την εργασία. Στο σχήμα φαίνονται επίσης οι αρχικές θέσεις των ισοκέντρων σημεία  $E_i$ , τα επιλεγμένα σημεία  $O_i$  ελέγχου δόσης εκτός περιοχής PTV, τα επιλεγμένα σημεία ελέγχου δόσης  $M_i$  εντός PTV. Οι κύκλοι αναπαριστούν τη διατομή του κατευθυντήρα 10.4mm .



**Σχήμα 27: Πολυγωνικό περίγραμμα της πρότυπης περιοχής PTV (ενός επιπέδου).**

Στο σχήμα φαίνονται οι αρχικές θέσεις των ισοκέντρων E τα σημεία μέτρησης της δόσης M και O για το εσωτερικό του PTV και την εξωτερική περιοχή αντίστοιχα.

Για το μοντέλο MNOP\_IW, USIV, IDMP C\_10\_3 (#4763625) το αποτέλεσμα της εκτέλεσης του μαθηματικού προγράμματος φαίνεται στο σχήμα(30) Ο συνολικός χρόνος εύρεσης της λύσης ήταν 936 sec.

Multistart stopping, reached ms\_maxsolves limit.

MULTISTART: Best locally optimal solution is returned.

EXIT: Locally optimal solution found.

#### Final Statistics

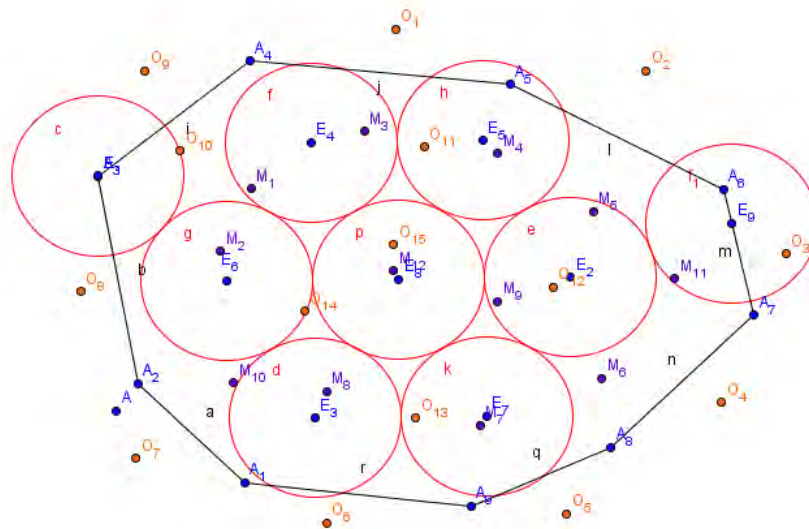
```
-----  
Final objective value           = 6.04265761419366e+00  
Final feasibility error (abs / rel) = 1.42e-14 / 1.70e-18  
Final optimality error (abs / rel) = 7.09e-11 / 7.09e-11  
# of iterations                 = 214724  
# of CG iterations              = 129084  
# of function evaluations       = 222358  
# of gradient evaluations       = 215722  
# of Hessian evaluations        = 215266  
Total program time (secs)      = 589.77350 ( 590.022 CPU time)
```

=====  
Knitro 10.0.0: Locally optimal or satisfactory solution.

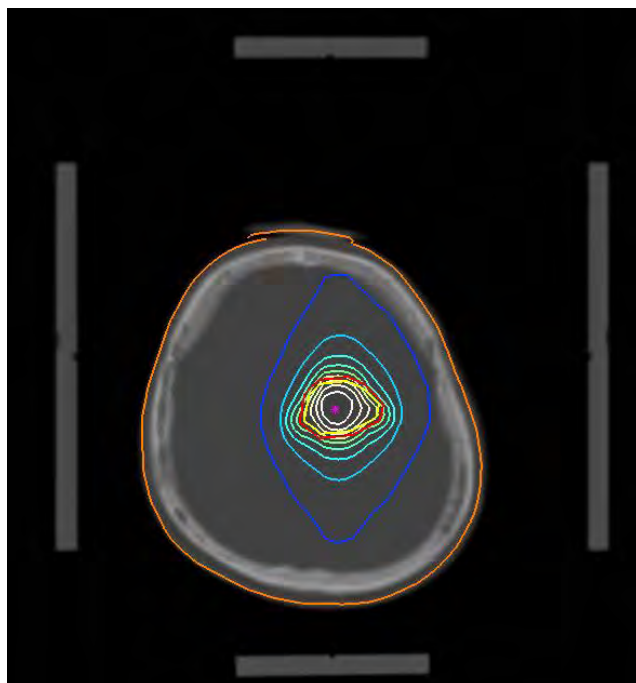
objective 6.042657614; feasibility error 1.42e-14

214724 iterations; 222358 function evaluations

Σχήμα 28: Απόσπασμα από την αναφορά αποτελεσμάτων του συστήματος NEOS (#4765476).

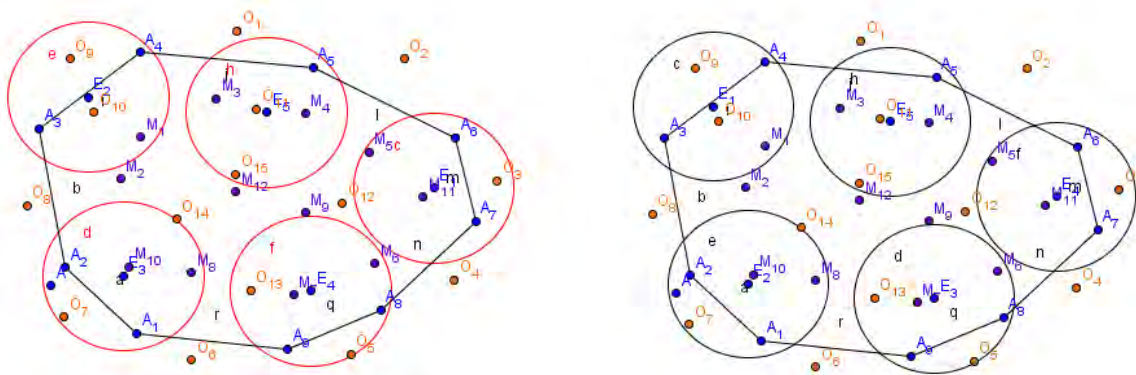


Σχήμα 29: Τοποθέτηση ισοκέντρων (#4765476).

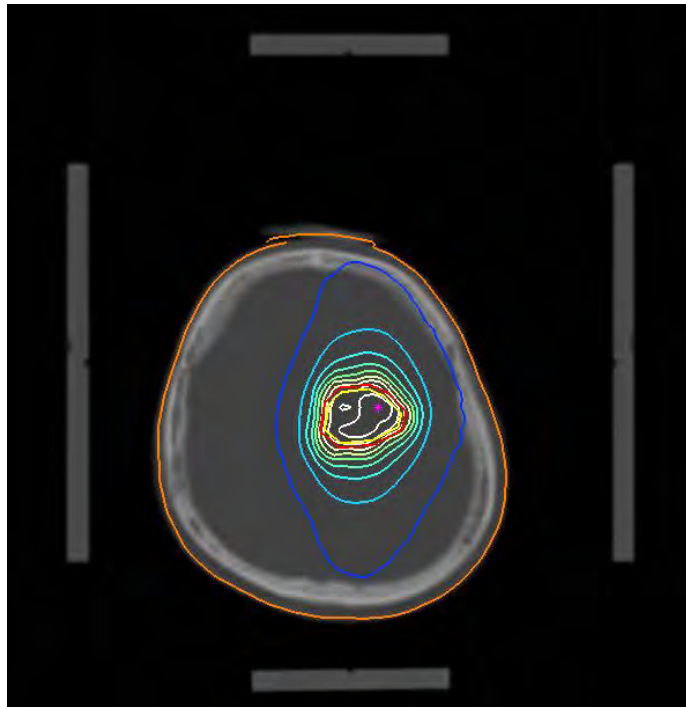


**Σχήμα 30:** Ισοδοσιακές μετά από την αυτόματη τοποθέτηση (#4763625).

Στο σχήμα (31) φαίνεται το αποτέλεσμα του μοντέλου MNOP\_IW, USIV, IDMP C\_14\_4 και SSIV. Η αντικειμενική συνάρτηση επιβάλλει ελαχιστοποίηση της συνολικής δόσης στα εξωτερικά σημεία με ταυτόχρονη τήρηση της συνθήκης  $D(i) \Rightarrow 0.8$ . Επίσης φαίνεται η τοποθέτηση με αρχικές θέσεις ισοκέντρου επιλεγμένες από το σύστημα επίλυσης (SSIV).

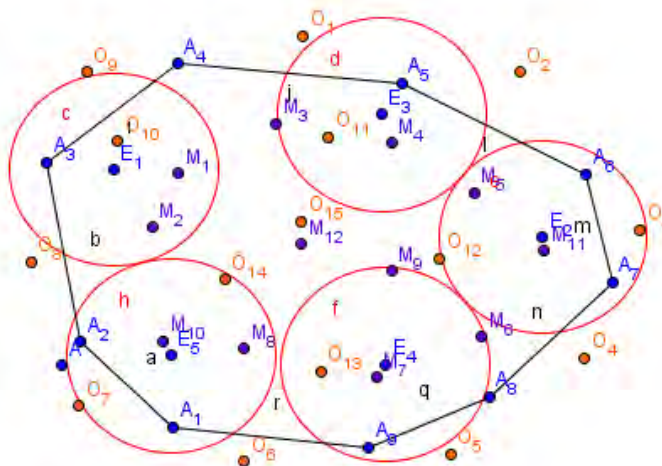


**Σχήμα 31:** Τοποθέτηση ισοκέντρων (#4765173) και (#4765213)



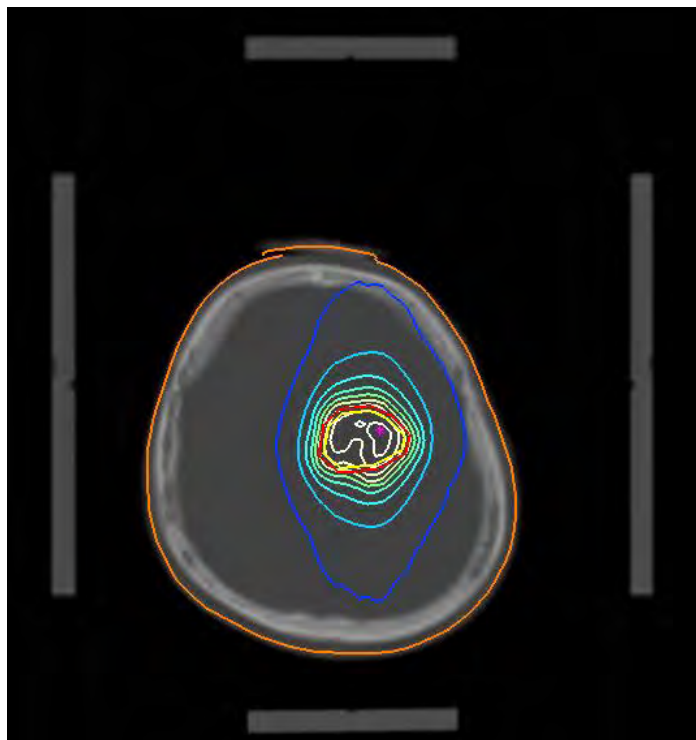
**Σχήμα 32:** Ισοδοσιακές μετά από την αυτόματη τοποθέτηση (#4765173).

Στο σχήμα (33) το επιλέγονται παράμετροι βελτιστοποίησης  $MXOP\_IW$ ,  $USIV$ ,  $IDMP\_C\_14\_4$  (#4765513) δηλαδή μεγιστοποίηση της δόσης στα σημεία εντός του PTV (σημεία I(i) στα όρια)



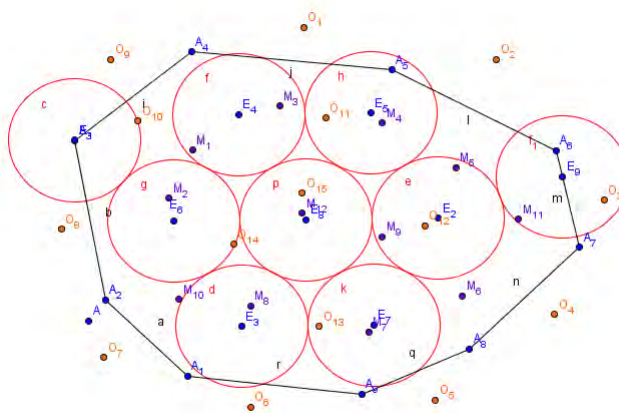
**Σχήμα 33:** Τοποθέτηση ισοκέντρων (#4765513)



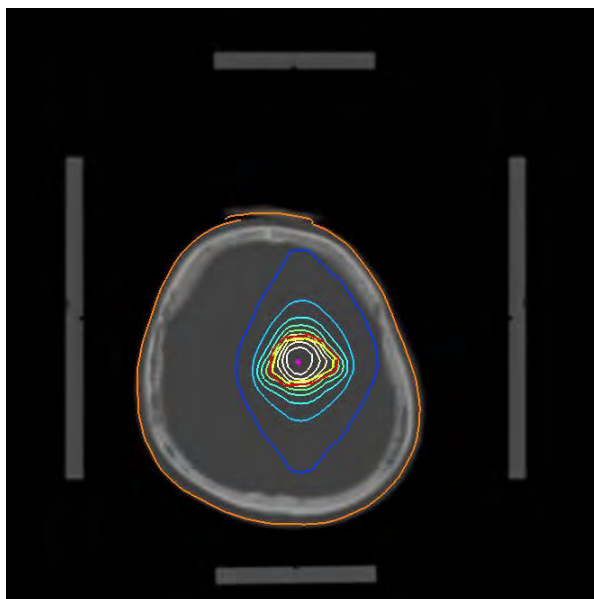


Σχήμα 34: Ισοδοσιακές μετά από την αυτόματη τοποθέτηση (#4765513).

Στο σχήμα (35) φαίνεται το αποτέλεσμα του MXOP\_IW, SSIV, IDMP C\_10\_3

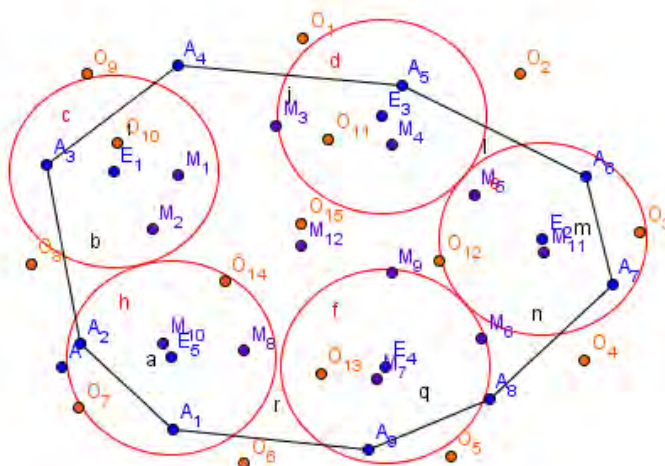


Σχήμα 35: Τοποθέτηση ισοκέντρων (#4765476)

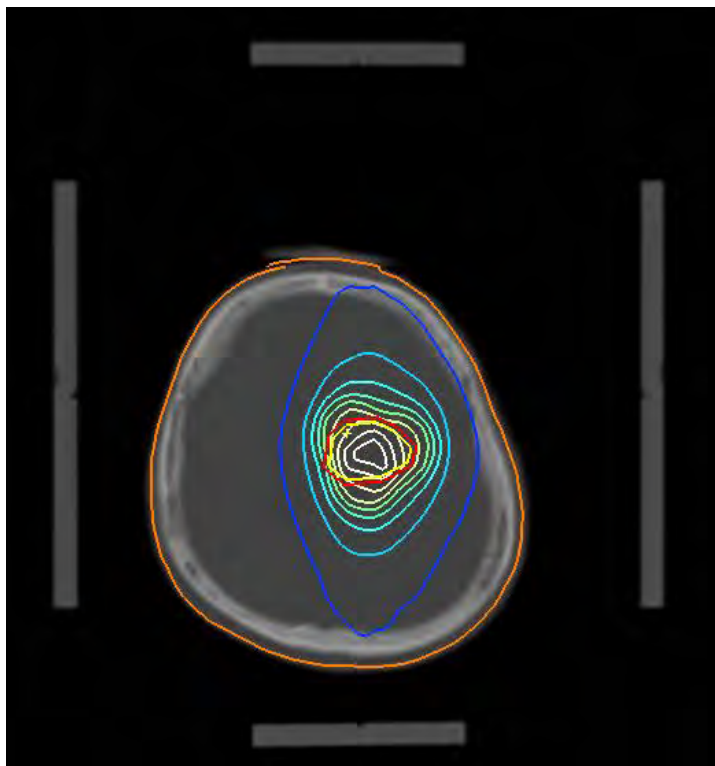


Σχήμα 36: Ισοδοσιακές μετά από την αυτόματη τοποθέτηση (#4765476).

Στο σχήμα (37) φαίνεται το αποτέλεσμα του MXOP\_IW, SSIV, IDMP C\_10\_3



Σχήμα 37: Τοποθέτηση ισοκέντρων (#4765213)



**Σχήμα 38:** Ισοδοσιακές μετά από την αυτόματη τοποθέτηση (#4765213).

## Συζήτηση – Συμπεράσματα

Κατά τη διαδικασία του σχεδιασμού πλάνου θεραπείας στην στερεοτακτική ακτινοθεραπεία και αφού περιγραφούν οι περιοχές CTV και PTV η συνήθης πρακτική μπορεί να περιγραφεί ως μια επαναληπτική διαδικασία τοποθέτησης των ισοκέντρων υπολογισμού δόσης και αξιολόγησης του πλάνου. Στη επίπονη αυτή διαδικασία θεωρούμε ότι τεχνικές βελτιστοποίησης μπορούν να βοηθήσουν αρκετά.

Το κύριο μειονέκτημα των μεθόδων είναι η ταχύτητα σύγκλισης που είναι συνάρτηση πολλών παραγόντων συχνά μη εύκολα και άμεσα ελέγξιμες. Όπως αναφέρθηκε, τα συστήματα επίλυσης προβλημάτων βελτιστοποίησης ενσωματώνουν αρκετούς αλγορίθμους και μεθοδολογία για την αντιμετώπιση των «δύσκολων» θεμάτων όπως πχ. ο εγκλωβισμός σε τοπικό ακρότατο, διαφορετική κλίμακα μεταξύ παραμέτρων και μεταβλητών κλπ. Ωστόσο, οι τεχνικές δεν επαρκούν για την εύρεση λύσεων.

Η καθαρά γεωμετρική προσέγγιση (sphere packing)[77] μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μηχανισμός που παρέχει αρχικές τιμές των μεταβλητών απόφασης που αφορούν στις θέσεις των ισοκέντρων και ίσως και ως επιπλέον περιορισμός που καθορίζει την περιοχή εφικτότητας που θα κινηθεί το σύστημα επίλυσης για την αναζήτηση της λύσης καθώς εξ ορισμού ενσωματώνει τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά του μετασχηματισμού μέσου άξονα (medial axis) τα οποία εξασφαλίζουν κατά κάποιο τρόπο μια εγγενή βέλτιστη ισοκατανομή των σφαιρών στο χώρο.

Ένα ζήτημα επίσης υπήρξε η διατήρηση της εφικτότητας. Οι περιορισμοί στη δόση που λαμβάνουν οι περιοχές PTV και ο υγιής ιστός καθιστούν που επιβάλλει ο ακτινοθεραπευτής πολλές καθιστούν το πρόβλημα ως προς τη διατύπωση ανέφικτο [36].

Τέλος, ας σημειωθεί ότι το πρόβλημα της βελτιστοποίησης ακτινοθεραπευτικού πλάνου με τη χρήση όλων των σχεδιαστικών παραμέτρων (γωνίες τράπεζας, έκταση τόξων, διατομές collimator κλπ) ως μεταβλητές απόφασης παραμένει άλυτο [29].

Συνοψίζοντας η αυτόματη τοποθέτηση των ισοκέντρων από το υπολογιστικό σύστημα με τη χρήση μη γραμμικού προγραμματισμού διαπιστώθηκε ότι όταν υπάρχει είναι τοπικά βέλτιστη. Λειτουργικές παράμετροι πρέπει να τεθούν που περιγράφουν τη φύση προβλήματος (πχ όρια δόσης, πλήθος ισοκέντρων κλπ) αλλά και εξασφαλίζουν την παραμονή του συστήματος λύσης εντός περιοχών εφικτότητας προς αναζήτηση των πιθανών λύσεων. Επίσης, απαιτείται στοιχειώδης γνώση της λειτουργίας του συστήματος λύσης για τον καθορισμό σημαντικών παραμέτρων που αφορούν στην αλγοριθμική λειτουργία του (πχ. τρόπος υπολογισμού παραγώγων, μητρών Hessian κλπ). Η λεπτή ρύθμιση (fine tuning) των παραμέτρων αυτών είναι καθοριστικής σημασίας για την αποτελεσματικότητα του συστήματος ως σύνολο. Εκτιμούμε ότι περαιτέρω μελέτη θα βοηθούσε στην διατύπωση αρχικών κριτηρίων που διαχωρίζουν το αρχικό πρόβλημα σε κατηγορίες των οποίων όλες οι προαναφερόμενες παράμετροι μπορούν να παραμένουν σταθερές και το σύστημα επίλυσης να παρέχει λύση σε αποδεκτό χρονικό διάστημα.

## 2.4 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A. Ahnesjö and M. M. Aspradakis. Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 44 (1999) R99–R155.
2. A. Ahnesjö, M. Saxner, and A. Trepp. A pencil beam model for photon dose calculation. *Medical Physics* 19, 263, 1992.
3. A. Ahnesjö. Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Medical Physics* 16, 577, 1989.
4. A. Ahnesjö, T. Knöös, and A. Montelius. Application of the convolution method for calculation of output factors for therapy photon beams *Medical Physics* 19, 295 (1992).
5. A. Ahnesjö, P. Andreo and A. Brahme. Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. *Acta Oncologica* 26: 49-56, 1987.
6. N. Amenta and M. Bern. Surface reconstruction by Voronoi filtering. *Discrete and Computational Geometry* 22, pp. 481–504, (1999).
7. N. Amenta, S. Choi, and R. K. Kolluri. *The Power Crust*, University at Texas, Austin 1999.
8. G. K. Bahr, J. G. Kereiakes, H. Horwitz, , R. Finney, J. Galvin, and K. Goode. The Method of Linear Programming Applied to Radiation Treatment Planning, *Radiology*, 91:686-693, 1968.
9. M. Bardash, H. I. Amols, S. Kohn, M. K. Martel, C. S. Wu, M. Sisti, and C. H. Chang. Rapid dose calculations for stereotactic radiosurgery. *Medical Physics* 19, 965; 1992.
10. E. Boman, J. Tervo and M. Vauhkonen. Modelling the transport of ionizing radiation using the finite element method. *Phys. Med. Biol.* 50 (2005) 265–280.
11. P. T. Boggs and J.E. Rogers. Orthogonal Distance Regression, NISTIR 89-4197, Applied and Computational Mathematics Division, CAML, NIST, 1989.
12. P. T. Boggs, R. H. Byrd, J.E. Rogers and R. B. Schnabel. User's Reference Guide for ODRPACK Ver. 2.01, Software for weighted orthogonal distance regression, NISTIR 4834, Applied and Computational Mathematics Division, CAML, NIST, 1992.
13. T. Bortfeld, W. Schlegel, and B. Rhein. Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculations in three dimensional treatment planning. *Medical Physics* 20, 311; 1993.

14. J. D. Bourland and E. L. Chaney. A finite size pencil beam model for photon dose calculations in three dimensions. *Medical Physics* 19, 1401; 1992.
15. J. D. Bourland and K.P. McCollough. Static field conformal stereotactic radiosurgery physical techniques. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 28; 471-479, 1993.
16. A. Boyer and E. Mok. A photon dose distribution model employing convolution calculations *Medical Physics* 12, 169, 1985.
17. R. H. Byrd, J. Nocedal, and R. A. Waltz, "KNITRO: An Integrated Package for Nonlinear Optimization" in *Large-Scale Nonlinear Optimization*, G. di Pillo and M. Roma, eds, pp. 35-59 (2006), Springer-Verlag.
18. G. Chiarego , M. Cristina, R. C. Avanzol , F. Pozza and F. Colombo. Dosimetric considerations on multiple arc stereotaxic radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology*, 12: 141-152, 1988.
19. C. Chui and R. Mohan. Extraction of pencil beam kernels by the deconvolution method. *Medical Physics* 15, 138, 1988.
20. B. G. Clark, J. L. Robar and A. M. Nichol. Analysis of treatment parameters for conformal shaped field stereotactic irradiation: comparison with non-coplanar arcs. *Phys. Med. Biol.* 46 (2001) 3089–3103.
21. F. Colombo, A. Benedetti, F. Pozza, R.C. Avanzo, C. Marchetti, G. Chiarego and A. Zanardo. External stereotactic irradiation by linear accelerator. *Neurosurgery* 16: 154-160, 1985.
22. C. P. Ceberg, B. E. Bjärngard, and T. C. Zhu. Experimental determination of the dose kernel in high-energy x-ray beams. *Medical Physics* 23, 505, 1996.
23. J.R. Cunningham. Scatter-air ratios. *Phys. Med. Biol.* 17: 42-51, 1972.
24. J. Czyzyk, M. P. Mesnier, and J. J. Moré, 1998. The NEOS Server. *IEEE Journal on Computational Science and Engineering* 5(3), 68-75. This paper discusses the design and implementation of the NEOS Server.
25. J.O. Deasy. Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose–volume constraints. *Medical Physics* 24, 1157, 1997.
26. E. Dolan, 2001. The NEOS Server 4.0 Administrative Guide. Technical Memorandum ANL/MCS-TM-250, Mathematics and Computer Science Division, Argonne National

Laboratory. This technical report, which discusses the implementation of the server and its use in detail, is available for download in PDF format.

27. A. Dutreix, B. E. Bjärngard, A. Bridier, B. Mijnheer, J.E. Shaw and H. Svensson . Monitor unit calculation for high energy photon beams. In: Physics for clinical radiotherapy – ESTRO Booklet no 3, (Brussels: European Society for Therapeutic Radiology and Oncology), 1997.
28. M. A. Ebert, S. F. Zavgorodni, L. A. Kendrick, S. Weston and C. S. Harper. Multi-isocenter stereotactic radiotherapy: implications for target dose distributions of systematic and random localization errors. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 51: 545-554, 2001.
29. M. Ehr Gott and A. Holder. *Journal of Radiation Oncology Informatics, Operations Research Methods for Optimization in Radiation Oncology*, 6(1), 1-41, 2014
30. M.C. Ferris, J. Lim and D.M. Shepard. *Annals of Operations Research* (2003) 119: 247
31. W. A. Friedman and F.J. Bova. The University of Florida Radiosurgery System, *Surg Nerology*, 32:334-342, 1989.
32. R. Fourer, D. M. Gay, and B. W. Kernighan. *AMPL: a modeling language for mathematical programming* . Boyd and Fraser Publishing Company, 1993.
33. D. Georg, S. Heukelom and J. Venselaar. Formalisms for MU calculations, ESTRO booklet 3 versus NCS report 12. *Radiotherapy and Oncology* 60: 319-328, 2001.
34. W. Gropp, and J. J. Moré. Optimization Environments and the NEOS Server. *Approximation Theory and Optimization*, M. D. Buhmann and A. Iserles, eds., Cambridge University Press, pages 167-182, 1997.
35. M. Goitein. Calculation of the uncertainty in the dose delivered during radiation therapy. *Medical Physics* 12: 608, 1985.
36. A. Holder. *Radiotherapy Treatment Design and Linear Programming*, Operations Research and Health Care, Vol. 70, Springer, 2004.
37. J. H. Hubbell and S. M. Seltzer, *Tables of X-Ray Mass Attenuation Coefficients and Mass Energy-Absorption Coefficients from 1 keV to 20 MeV for Elements Z = 1 to 92 and 48 Additional Substances of Dosimetric Interest*, NISTIR 5632, Radiation Physics Division, PML, NIST, 1996.
38. S. Jayaraman and L. Lenzi, *Clinical Radiotherapy Physics*, 2<sup>nd</sup> Edition, Springer, 1996.



39. R.D. Kortmann, G. Becker, J. Perelmouter, M. Buchgeister, C. Meisner and M. Bamberg. Geometric accuracy of field alignment in fractionated stereotactic conformal radiotherapy of brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44(4):921–926.
40. C. F. Lam, J. G. Zhu, J. O. Fenn and J. M. Jenfwe. Treatment planning optimization for multiple arcs stereotactic radiosurgery using a linear accelerator. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(3):647–657.
41. J. Legras, B. Legras and J.-P. Lambert. Software for linear and non-linear optimization in external radiotherapy. *Computer Programs in Biomedicine* 15 (1982) 233-242.
42. G. J. Lim, M.C. Ferris, S.J. Wright, D.M. Shepard, and M.A. Earl. An Optimization Framework for Conformal Radiation Treatment Planning *INFORMS Journal on Computing*. 19: 366–380, 2007.
43. W. E. Lorensen, H. E. Cline: Marching Cubes: A high resolution 3D surface construction algorithm. In: *Computer Graphics*, Vol. 21, Nr. 4, 1987.
44. G. Luxton, G. Jozsef, and M.A. Astrahan. Algorithm for dosimetry of multiarc linear accelerator stereotactic radiosurgery. *Medical Physics* 18, 1211, 1991.
45. G. Luxton, G. Jozsef. Single isocenter treatment planning for homogeneous dose delivery to nonspherical targets in multiarc linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 31(3):635–643.
46. T. R. Mackie, J. W. Scrimger, and J. J. Battista. A convolution method of calculating dose for 15MV x rays. *Medical Physics* 12, 188, 1985.
47. T. R. Mackie, F. Bielajew, D. W. Rogers and J. J. Battista. Generation of photon energy deposition kernels using the EGS Monte Carlo code. *Phys. Med. Biol.*, 1988, Vol. 33, 1-20.
48. T. R. Mackie Applications of the Monte Carlo method in radiotherapy *The Dosimetry of ionizing radiation vol III* ed K R Kase, B E Bjarngard and F H Attix (New York: Academic) pp 541-620, 1990.
49. E. Mainegra-Hing, D. W. O. Rogers, and I. Kawrakow. Calculation of photon energy deposition kernels and electron dose point kernels in water. *Medical Physics* 32, 685, 2005.
50. P. Marmier and E. Sheldon, *Physics of Nuclei and Particles*, Academic Press, New York, NY, USA, 1969.

51. P. Mayles, A. Nahum, J C. Rosenwald. Handbook of Radiotherapy Physics, Theory and Practice, Taylor & Francis, 2007
52. SL. Meeks, et al. Treatment planning optimization for linear accelerator radiosurgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41(1):183–197.
53. R. Mohan, C. Chui, and L. Lidofsky. Energy and angular distributions of photons from medical linear accelerators. *Medical Physics* 12, 592, 1985.
54. R. Mohan, C. Chui, and L. Lidofsky. Differential pencil beam dose computation model for photons. *Medical Physics* 13, 64, 1986.
55. R. Mohan, G. S. Mageras, B. Baldwin, L. J. Brewster, G. J. Kutcher, S. Leibel, C. M Burman, C. C. Ling, and Z. Clinically relevant optimization of 3D conformal treatments *Medical Physics* 19, 933 (1992).
56. S. M. Morrill, R.d G. Lane, J. A. Wong, and I. I. Rosen Dose-volume considerations with linear programming optimization. *Medical Physics* 18, 1201, 1991.
57. A. Niemierko and M. Goitein. The influence of the size of the grid used for dose calculation on the accuracy of dose estimation. *Medical Physics* 16, 239, 1989.
58. A. Niemierko and M. Goitein. The use of variable grid spacing to accelerate dose calculations. *Medical Physics* 16, 357, 1989.
59. P. M. Pfalzner. Linking tissue, phantoms, and depth dose. *Medical Physics* 8, 119, 1981.
60. B. Pike, E. B. Podgorsak, T. M. Peters, and C. Pla. Dose distributions in dynamic stereotactic surgery. *Med. Phys.* 14(5), 780-789, 1987.
61. G. B. Pike, E. B. Podgorsak, T. M. Peters, C. Pla, A. Olivier, and L. Souhami. Dose distributions in radiosurgery. *Medical Physics* 17, 296, 1990.
62. M. H. Phillips, K. J. Stelzer, M. R. Mayberg and H. R. Winn. Effects of irradiation geometry on treatment plan optimization with linac-based radiosurgery, *Medical Physics* 23, 1399, 1996.
63. E. B. Podgorsak, *Radiation Physics for Medical Physicists*, Second Edition, Springer, 2010.
64. J. A. Purdy. Relationship between tissue–phantom ratio and percentage depth dose. *Medical Physics* 4, 66, 1977.
65. R. K. Rice, J. L. Hansen, G. K. Svensson and R. L. Siddon. Measurements of dose distributions in small beams of 6 MV x-rays. *Phys. Med. Biol.*, 1987, Vol. 32, 1087-1099.

66. D. W. Rogers, B. A. Faddegon, G. X. Ding, C. M. Ma, J. We, T. R. Mackie. BEAM: a Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units, *Med. Phys.* 22:503-524, 1995.
67. I. I. Rosen, R. G. Lane, S. M. Morrill, and J. A. Belli. Treatment plan optimization using linear programming. *Medical Physics* 18, 141, 1991.
68. H. Shu, Y. Yan, L. Luo, and X. Bao. Three-dimensional optimization of treatment planning for gamma unit treatment system. *Medical Physics* 25: 2352-2357, 1998.
69. R. L. Siddon. Fast calculation of the exact radiological path for a three-dimensional CT array. *Medical Physics* 12, 252, 1985.
70. R. L. Siddon. Calculation of the radiological depth. *Medical Physics* 12, 84, 1985.
71. P. R. M. Storchi, L. J. van Battum and E. Woudstra. Calculation of a pencil beam kernel from measured photon beam data. *Phys. Med. Biol.* 44 (1999) 2917–2928.
72. T.S. Suh, F. Bova, S.C. Yoon, K.S. Shinn, and Y. W. Bahk. Optimisation of dose distribution for linear accelerator-based stereotactic radiosurgery. *Medical Physics and Imaging Suppl.* 23-30, 1993.
73. T. S. Suh, F. J. Bova, S. C. Yoon, B. Y. Choe, M. C. Kim, K. S. Shinn, Y. W. Bahk, S. W. Ha and C. I. Park. Computer-aided design optimization with the use of a fast dose model for linear-accelerator-based stereotactic radiosurgery *Phys. Med. Biol.* 41 (1996) 675–696.
74. J. Tervo, On coupled Boltzmann transport equation related to radiation therapy, *J. Math. Anal. Appl.* 335 (2007) 819–840.
75. J. Tervo, M. Vauhkonen, E. Boman. Optimal control model for radiation therapy inverse planning applying the Boltzmann transport equation. *Linear Algebra and its Applications* 428 (2008) 1230–1249.
76. U. Treuer, H. Treuer, M. Hoevels, R. P. Muellerz and V. Sturmy, Computerized optimization of multiple isocentres in stereotactic convergent beam irradiation, *Phys. Med. Biol.* 43 (1998) 49–64.
77. T. H. Wagner, M.E. T. Yi, MA, S. L. Meeks, F. J. Bova, B. L. Brechner, Y. Chen, J. M. Buatti, W. A. Friedman, K. D. Foote, and L. G. Bouchet. A geometrically based method for automated radiosurgery planning, *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 48(5), 1599-1611, 2000.

78. L. Weber, P. Nilsson. Verification of dose calculations with a clinical treatment planning system based on a point kernel dose engine. *J. Applied Clin. Med. Physics.* 3, 73-87, 2002.
79. QJ. Wu, J.D. Bourland. Morphology-guided radiosurgery treatment planning and optimization for multiple isocenters. *Med Phys* 1999; 26(10):2151–2160.
80. A. Wysocka. Physical aspects of treatment planning in linac-based radiosurgery of intracranial lesions. *Rep. Pract. Oncol. Radiother.* 3(3), 59-66, 1998.