



INSTYTUT FIZYKI JĄDROWEJ IM. HENRYKA  
NIEWODNICZAŃSKIEGO POLSKIEJ AKADEMII NAUK

ROZPRAWA DOKTORSKA

---

**Rozwój metod planowania leczenia oraz  
ocena niepewności zasięgu w radioterapii  
protonowej z wykorzystaniem kodów  
Monte Carlo**

---

Magdalena Katarzyna Garbacz

*Promotorzy:*

Prof. dr hab. Paweł Olko

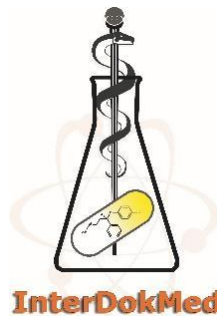
Prof. dr hab. n. med. Andrzej Urbanik

*Promotor pomocniczy:*

Dr inż. Antoni Ruciński

Zakład Badań Radiacyjnych i Radioterapii Protonowej (NZ62)  
Oddział Zastosowań Fizyki (NO6)

31 stycznia 2022



Rozprawa doktorska powstała w trakcie realizacji  
Środowiskowych Studiów Doktoranckich  
w ramach Projektu nr POWR.03.02.00-00-I013/16,  
"Interdyscyplinarność dla medycyny innowacyjnej" InterDokMed,  
realizowanych w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój  
2014-2020, współfinansowanego ze środków Europejskiego Funduszu  
Społecznego



## Streszczenie

### Rozwój metod planowania leczenia oraz ocena niepewności zasięgu w radioterapii protonowej z wykorzystaniem kodów Monte Carlo

Planowanie leczenia w radioterapii protonowej uwzględnia zagadnienia niepewności zasięgu wiązki oraz, coraz częściej, wzrostu względnej skuteczności biologicznej (ang. *relative biological effectiveness*, *RBE*) protonów pod koniec ich drogi w pacjencie. Oba te problemy łączą się ze sobą, ponieważ niepewność zasięgu wiązki protonowej, spowodowana czynnikami fizycznymi, jest potęgowana zmianami *RBE* wzdłuż toru wiązki. Chcąc w pełni wykorzystać precyzję dostarczenia dawki do obszaru nowotworu przez wiązkę protonową, a jednocześnie nie narazić pacjenta na dawki przekraczające ustalone limity w narządach zdrowych, stosuje się narzędzia do planowania leczenia uwzględniające te czynniki.

Komercyjne systemy do planowania leczenia w większości korzystają z algorytmów analitycznych wykorzystujących model wiązki przygotowany w trakcie uruchamiania stanowiska terapii. Są one dostatecznie szybkie, aby w czasie licznym w minutach umożliwić przygotowanie planu leczenia w rutynie klinicznej. Kody transportu promieniowania, wykorzystujące metody Monte Carlo (MC) do symulacji oddziaływań cząstek z materia, umożliwiają uzyskanie większej dokładności obliczeń i zgodności z eksperymentem niż algorytmy analityczne, jednak czas wykonywania obliczeń może być nieakceptowalnie długi. Nowe kody transportu wiązki, takie jak FRED (*Fast paRticle thErapy Dose evaluator*), wykonują obliczenia na kartach graficznych, co zmniejsza czas symulacji komputerowych zwykle do kilku minut. Umożliwiają też obliczenie liniowego przekazu energii (ang. *linear energy transfer*, *LET*) ważonego dawką (ang. *dose-averaged LET*,  $LET_d$ ) i dawki ważonej zmiennym *RBE* (ang. *RBE-weighted dose*,  $D_{RBE}$ ). Współczesne komercyjne systemy planowania leczenia coraz częściej włączają możliwość przeliczeń dawki metodami MC, wykorzystując karty graficzne lub dużą liczbę procesorów, jednak nie jest to jeszcze standardem.

Celami niniejszej pracy było przygotowanie narzędzia obliczeniowego FRED do obliczenia rozkładu dawek dla wiązek protonowych, użytych w klinicznych planach leczenia, opracowanie metody wyznaczenia biologicznie efektywnego zasięgu wiązki z zastosowaniem modelu zmiennego *RBE* oraz weryfikacja hipotezy o związku między występowaniem zmian radiograficznych w mózgu a obszarami zwiększonego  $LET_d$ .

Przygotowanie systemu FRED polegało na zaimplementowaniu parametrów wiązki na podstawie zmierzonych rozkładów głębokościowych dawki w wodzie oraz poprzecznych profili dawki w wodzie i w powietrzu. Do sprawdzenia zgodności wyników otrzymanych w systemie klinicznym Eclipse 13.6 oraz FRED z danymi pomiarowymi użyto analizy indeksu gamma (ang. *gamma index*, *GI*) uzyskując odpowiednio 99,1% i 93,2% wokseli spełniających kryteria akceptowalności 2%/2 mm. Ponadto zweryfikowano zgodność rozkładu  $D_{RBE}$  oraz  $LET_d$  względem obliczeń kodu transportu TOPAS. Maksymalna różnica  $D_{RBE}$  wyniosła 3%, a różnica między maksymalnymi wartościami  $LET_d$  nie przekraczała 13%.

W kolejnej części pracy opracowano metodę obliczenia biologicznie efektywnego zasięgu wiązki protonowej, w przypadku obliczeń dawki ważonej zmiennym  $RBE$  (ang. *variable RBE, vRBE*), wykorzystując fenomenologiczny model radiobiologiczny McNamara. Korzystając z przygotowanych narzędzi, wykonano symulacje MC dla 95 pacjentów z nowotworami mózgu oraz podstawy czaszki napromienianych w Centrum Cyklotronowym Bronowice (CCB) IFJ PAN w latach 2016 – 2018. Kwantyfikacja biologicznie efektywnego zasięgu wiązki protonowej umożliwiła ocenę zakresu obszaru wysokich wartości  $D_{RBE}$  w pacjencie. Wyniki pokazały, że zakres ten może powiększyć się o 0,4 cm przy zastosowaniu modelu zmiennego  $RBE$ , dla nowotworów zlokalizowanych w obszarach głowy i szyi.

W ostatniej części pracy przeprowadzono analizę korelacji między lokalizacją zmian radiograficznych w mózgu a wysokimi wartościami  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  dla 45 pacjentów z nowotworami podstawy czaszki. Wykazano, że same wartości  $D_{RBE}$  oraz  $LET_d$  nie są bezpośrednio skorelowane z pojawieniem się zmian martwiczych lub obrzękowych w mózgu po radioterapii protonowej.

Użyty w ramach pracy kod transportu FRED, z modelem wiązki przygotowanym dla CCB, może być wykorzystany jako dodatkowe narzędzie obliczeniowe do weryfikacji wpływu zmiennego  $RBE$  oraz  $LET_d$  na rozkład dawki w obszarze leczonym. Planowane jest włączenie opracowanego narzędzia do kontroli jakości planowania leczenia w CCB IFJ PAN.



## *Abstract*

### **Development of treatment planning methods and quantification of range uncertainties in proton radiotherapy exploring Monte Carlo codes**

Treatment planning in proton radiotherapy must take into account the range uncertainty and the increase in relative biological effectiveness ( $RBE$ ) of protons at the end of their path in the patient. These two issues are connected because the range uncertainty of a proton beam is interrelated to changes in  $RBE$  along the beam path. In order to take a full advantage of the precision of dose delivery to the tumor area by the proton beam and at the same time not exceed the limits in healthy organs, dedicated treatment planning tools must be used.

Commercial treatment planning systems (TPS) mostly employ analytical algorithms that use a beam model prepared at the commissioning of the therapy unit. Such systems are fast enough for preparation of a treatment plan in a time frame of minutes. Radiation transport codes, using Monte Carlo (MC) methods to simulate particle interactions with matter, offer better accuracy and agreement with experiment than analytical algorithms, but the computation time is usually unacceptably long. New beam transport codes, such as FRED (Fast paRticle thErapy Dose evaluator), perform calculations on graphics cards, reducing computer simulation time to a few minutes. In addition, they enable calculation of dose-averaged linear energy transfer ( $LET_d$ ) as well as  $RBE$ -weighted dose ( $D_{RBE}$ ). Nowadays, also commercial TPSs incorporate MC methods using graphics cards or a number of processors, but this is not yet a standard.

The objectives of the present study were to prepare a computational tool for MC simulation of patients clinical plans based on the FRED, to develop a method for calculations of the biologically effective beam range using a variable  $RBE$  model, and to verify the hypothesis of a relationship between the occurrence of radiographic changes in the brain and the area of increased  $LET_d$ .

The preparation of the FRED system consisted of implementing beam parameters based on measured depth-dose distributions in water and transverse dose profiles in water and in air. A gamma index (GI) was used to verify the agreement of the results obtained in the Eclipse 13.6 clinical system and FRED with the measured data, obtaining 99.1% and 93.2% of voxels meeting the acceptability criteria 2%/2 mm, respectively. In addition, the agreement of  $D_{RBE}$  and  $LET_d$  distributions was verified against TOPAS transport code calculations. The maximum  $D_{RBE}$  difference was 3%, and the difference between the maximum  $LET_d$  values did not exceed 13%.

In the next part of the study, a method was developed to evaluate the biologically effective beam range for calculated dose distributions weighted by the variable  $RBE$  ( $\nu RBE$ ) derived from the McNamara's radiobiological model. Applying the prepared tools, MC simulations were performed for 95 patients with brain and skull base tumors irradiated at the Cyclotron Center Bronowice (CCB) IFJ PAN in 2016 – 2018. Quantification of the biologically effective range of the proton beam enabled assessment of the extent of the high dose area in the patient. For treatment volumes covered by at least 95% of the prescribed dose ( $V_{95}$ ), it was shown that the extent of the high dose area can isotropically increase by more than 0.4 cm using a variable  $RBE$  model for head and neck cancers.

In the last part of the study, an analysis of correlations between the location of radiographic brain changes and high  $D_{RBE}$  and  $LET_d$  was performed for 45 patients with skull base tumors. It was shown that  $D_{RBE}$  and  $LET_d$  values alone are not directly correlated with the appearance of necrotic or edematous brain lesions after proton radiotherapy.

The FRED transport code used in this work with the beam model prepared for CCB can be used as an additional computational tool to observe the effect of variable  $RBE$  and  $LET_d$  on the dose distribution in the treated area. It is planned to incorporate the developed tool into the quality control of treatment planning at the CCB IFJ PAN.

## Podziękowania

*Niniejsza praca nie powstałaby bez wsparcia i pomocy wielu osób, z którymi miałam możliwość pracować w trakcie studiów doktoranckich. Nieoceniona była również obecność mojej rodziny i przyjaciół, z którymi mogłam dzielić radość i troski przez ostatnie lata pracy.*

*Przede wszystkim chciałabym podziękować moim promotorom prof. dr hab. Pawłowi Olko, prof. dr hab. n. med. Andrzejowi Urbanikowi oraz dr Antoniemu Rucińskiemu za opiekę merytoryczną podczas powstawania tej pracy. Szczególnie chciałabym podziękować prof. Pawłowi Olko za ogromną ilość czasu jaką poświęcił podczas pisania rozprawy oraz za cierpliwość i zrozumienie jakie mi okazywał podczas wspólnych rozmów i dyskusji. Dziękuję dr Antoniemu Rucińskiemu za możliwość pracy w ramach projektu FNP pt. "Ocena niepewności zasięgu efektu biologicznego w celu poprawy skuteczności radioterapii protonowej w Centrum Cyklotronowym Bronowice" nr POIR.04.04.00-00-2475/16.*

*Ogromne podziękowania składam również osobom z zakładu NZ62: dr hab. Janowi Swakoniowi, dr Leszkowi Grzance i Dominice Handzlik. Za wspólnie spędzony czas, rozmowy i pomoc w potrzebie dziękuję też Kubie, Monice, Kindze, Agnieszce i Agacie, którzy z kolegów/koleżanek stali się moimi przyjaciółmi.*

*Dziękuję dr hab. Renacie Kopeć za ciągłą współpracę i możliwość łączenia pracy klinicznej z realizowaniem studiów doktoranckich. Chcę również podziękować kolegom i koleżankom z CCB za miłą atmosferę pracy i dyskusje odnośnie klinicznych aspektów tej rozprawy doktorskiej. Dziękuję również osobom z NIO PIB: dr n. med. Tomaszowi Skórze oraz dr Kamilowi Kisielewiczowi za współpracę i pomoc w analizowaniu danych klinicznych.*

*Na koniec, choć nie mniej ważne, składam gorące podziękowania całej mojej rodzinie i przyjaciołom z dawnych lat, którzy wytrwale byli przy mnie i motywowali do działania. Kocham was i jeszcze raz bardzo, bardzo dziękuję.*

*Pracę dedykuję trzem kobietom, które były dla mnie wzorem i  
wspierały mnie przez cały okres mojej edukacji:  
mamie Danieli, cioci Ewie oraz śp. babci Werci.*

# Spis treści

<b>Streszczenie</b>	<b>iii</b>
<b>Abstract</b>	<b>v</b>
<b>Podziękowania</b>	<b>vii</b>
<b>1 Wprowadzenie</b>	<b>1</b>
1.1 Wstęp . . . . .	1
1.2 Cele pracy . . . . .	3
1.3 Zakres pracy . . . . .	3
<b>2 Podstawy fizyki i radiobiologii w radioterapii protonowej</b>	<b>6</b>
2.1 Fizyka . . . . .	6
2.1.1 Oddziaływania protonów z materią . . . . .	6
2.1.2 Wielkości opisujące wiązkę protonową . . . . .	7
2.1.3 Liniowy przekaz energii - definicje, wartości średnie . . . . .	8
2.1.4 Charakterystyka wiązki . . . . .	9
2.1.4.1 Rozkład głębokościowy dawki . . . . .	9
2.1.4.2 Zasięg wiązki . . . . .	10
2.1.4.3 Biologicznie efektywny zasięg wiązki . . . . .	12
2.1.4.4 Przekrój poprzeczny wiązki . . . . .	12
2.1.5 Cyklotron i systemy formowania wiązki . . . . .	14
2.2 Fizyka medyczna w radioterapii protonowej . . . . .	18
2.2.1 Planowanie leczenia . . . . .	19
2.2.1.1 Parametry stosowane w planowaniu leczenia . . . . .	19
2.2.1.2 Etapy planowania leczenia . . . . .	22
2.2.2 Niepewności dawki i zasięgu . . . . .	24
2.2.2.1 Źródła niepewności . . . . .	24
2.2.2.2 Metody redukcji niepewności zasięgu . . . . .	26
2.2.2.3 Odporność planu leczenia . . . . .	28
2.3 Radiobiologia wiązek protonowych . . . . .	29
2.3.1 Względna skuteczność biologiczna . . . . .	29
2.3.2 Model liniowo-kwadratowy . . . . .	29
2.3.3 Praktyka kliniczna - stałe RBE . . . . .	31
2.3.4 Zmienne RBE . . . . .	32
2.3.5 Modele radiobiologiczne zmiennego RBE . . . . .	36
2.3.5.1 Model radiobiologiczny McNamara . . . . .	37
2.3.5.2 Efekty zmiennego RBE . . . . .	39
2.3.6 Skutki uboczne radioterapii . . . . .	42
2.4 Obliczenia transportu wiązki w radioterapii protonowej . . . . .	43
2.4.1 Metoda obliczeń transportu promieniowania Monte Carlo . . . . .	43
2.4.2 Algorytmy analityczne wiązki ołówkowej . . . . .	43
2.4.3 Stosowane algorytmy obliczeniowe i kody transportu wiązki . . . . .	44

<b>3</b>	<b>Materiały i metody</b>	<b>46</b>
3.1	Metody obliczeniowe . . . . .	46
3.1.1	Kod transportu promieniowania FRED ( <i>Fast paRticle thErapy Dose evaluator</i> ) . . . . .	46
3.1.2	TOPAS MC . . . . .	49
3.1.3	Algorytm analityczny - Eclipse 13.6 . . . . .	50
3.2	Uruchomienie i walidacja kodu Monte Carlo FRED w Centrum Cyklotronowym Bronowice . . . . .	51
3.2.1	Symulacje w fantomie wodnym - bez systemu formowania wiązki . . . . .	51
3.2.2	Symulacje w fantomie wodnym i antropomorficznym - zaimplementowanie systemu formowania wiązki . . . . .	52
3.2.3	Walidacja rozkładu $LET_d$ . . . . .	54
3.2.3.1	Krzywa kalibracji dla skanera CT . . . . .	55
3.2.4	Walidacja kodu Monte Carlo FRED . . . . .	56
3.3	Baza danych pacjentów . . . . .	56
3.3.1	Wykonanie obliczeń kodem Monte Carlo FRED . . . . .	59
3.4	Metody analizy wyników . . . . .	60
3.4.1	Porównanie rozkładów dawek ze stałym i zmiennym RBE . . . . .	60
3.4.2	Kwantyfikacja zwiększenia biologicznie efektywnego zasięgu . . . . .	60
3.4.3	Niepewności fizyczne i biologiczne . . . . .	60
3.4.4	Dawka ważona RBE, rozkład $LET_d$ i korelacja z obserwowanymi obszarami martwicy . . . . .	61
3.5	Statystyki . . . . .	62
<b>4</b>	<b>Wyniki</b>	<b>64</b>
4.1	Model wiązki i walidacja kodu Monte Carlo FRED w Centrum Cyklotronowym Bronowice . . . . .	64
4.1.1	Symulacje w fantomie wodnym - bez systemu formowania wiązki . . . . .	64
4.1.2	Symulacje w fantomie wodnym i antropomorficznym - zaimplementowanie systemu formowania wiązki . . . . .	67
4.1.3	Walidacja w ośrodku niejednorodnym . . . . .	69
4.1.4	Walidacja FRED względem planów leczenia . . . . .	70
4.1.5	Walidacja rozkładu $LET_d$ względem symulacji w programie TOPAS . . . . .	70
4.2	Analiza $D_{RBE}$ i RBE w PTV i w narządach krytycznych dla grupy pacjentów napromienianych w CCB . . . . .	71
4.2.1	Dawki ważone RBE w PTV i narządach krytycznych . . . . .	71
4.2.2	Rozkład RBE z modelu vRBE . . . . .	78
4.3	Zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu . . . . .	79
4.4	Odporność planu leczenia względem przesunięć CT, niepewności krzywej kalibracji i zmiennego RBE . . . . .	82
4.5	Analiza zależności między rozkładami $D_{RBE}$ i $LET_d$ a obszarami zmian radiograficznych w mózgu . . . . .	84
4.5.1	Obszary o wysokich wartościach $D_{RBE}$ i $LET_d$ a zmiany radiograficzne mózgu . . . . .	85
4.5.2	Dawki w mózgu i w płatach skroniowych a zmiany radiograficzne mózgu . . . . .	87
4.5.3	Biologicznie efektywny zasięg i zmiany radiograficzne mózgu . . . . .	89
4.5.4	Analiza oparta na wokselach . . . . .	89

4.5.5	Czas obliczeń . . . . .	94
5	Dyskusja i wnioski	95
6	Podsumowanie	99
	Bibliografia	102
	Dodatki	115
A	Tabela z limitami dawek QUANTEC	115
B	Schemat przygotowania danych do kodu transportu FRED i narzędzi do analizy	116
C	Dane wejściowe do symulacji w FRED z opisem	117
D	Tabela z informacjami o pacjentach	121
E	Rozkłady wartości $LET_d$ u pacjentów ze zmianami radiograficznymi w mózgu	123

# Spis rysunków

2.1	Schematyczna ilustracja mechanizmów oddziaływań protonów: (a) strata energii w wyniku nieelastycznych oddziaływań kulombowskich, (b) elastyczne rozpraszanie kulombowskie na jądrze, (c) usunięcie pierwotnego protonu i produkcja cząstek wtórnych poprzez nieelastyczne oddziaływanie jądrowe. Oznaczenia: p: proton, e: elektron, n: neutron, $\gamma$ : promieniowanie gamma [46]. . . . .	6
2.2	Dwuwymiarowy rozkład dawki (A), rozkład głębokościowy dawki (B) i profil poprzeczny dawki (C) dla monoenergetycznej ołówkowej wiązki protonów o energii 219,3 MeV. Profil poprzeczny odpowiada głębokości dla maksymalnej wartości dawki. Zaadaptowano z [59]. . .	9
2.3	Scalkowany profil podłużny monoenergetycznej wiązki ołówkowej [60]. . . . .	9
2.4	Schematyczne przedstawienie metody uzyskiwania poszerzonego pik Bregga. Czerwone krzywe pokazują poszczególne rozkłady dawki dla wiązek protonowych o różnych energiach i intensywnościach. Suma dawek od pojedynczych wiązek jest reprezentowana przez niebieską krzywą tworzącą poszerzony pik Bregga. Zielona krzywa przedstawia przykładowy profil dawki od megawoltowego promieniowania hamowania z liniowego akceleratora elektronów [61]. . . . .	10
2.5	Masowa zdolność hamowania ( $S$ ) w funkcji energii cząstki ( $E$ ) dla protonów w wodzie. Zasięg cząstek ( $R$ ) obliczony został na podstawie wykreślonych wartości $S$ i przy założeniu przybliżenia CSDA [46]. . .	11
2.6	Dawka w funkcji głębokości dla wiązki protonów 160 MeV (prawa oś, linia przerywana). Fluencja protonów w funkcji głębokości, pokazująca spadek w obszarze pik Bregga wynikający z oddziaływań jądrowych (lewa oś, linia kropkowana - całkowita liczba protonów, linia ciągła - protony pierwotne). Dolny rysunek przedstawia dwuwymiarowy profil głębokościowy dawki, ilustrując poszerzenie wiązki z powodu MCS [47]. . . . .	12
2.7	Scalkowany profil poprzeczny monoenergetycznej wiązki ołówkowej. Zaadaptowano z [60]. . . . .	13
2.8	Ewolucja profilu poprzecznego wiązki dla dyskryminatora zasięgu (ang. <i>range shifter</i> , <i>RS</i> ), umieszczonego blisko kolimatora (linie czarne) lub daleko wewnątrz głowicy terapeutycznej (ang. <i>nozzle</i> ) (linie czerwone) [64]. . . . .	13
2.9	Schematyczne przedstawienie różnych modeli propagacji wiązki: (A) wiązka równoległa, (B) wiązka kształtowana przez soczewkę magnetyczną (emitancja wiązki), (C) wirtualne źródło punktowe. Zaadaptowano z [67]. . . . .	14
2.10	Cyklotron systemu Proteus 235 w CCB [68]. . . . .	15
2.11	Schemat wyprowadzenia wiązki w CCB. . . . .	15



2.12	Schematyczne przedstawienie trzech różnych modalności dostarczenia wiązki. Zaadaptowano z [71]. . . . .	16
2.13	Dwuwymiarowe rozkłady dawki plamek w izocentrum w powietrzu przy trzech energiach: 140, 180 i 226,7 MeV. Skala kolorystyczna przedstawia dawkę względną [74]. . . . .	17
2.14	Rozkład głębokościowy dawki wiązki fotonów, protonów i elektronów oraz poszerzonego piku Bragga (SOBP). Zaadaptowano z [76]. . .	18
2.15	Porównanie planów napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej: przekroje osiowe i strzałkowe z (a i b) planu fotonowego IMRT oraz (c i d) planu protonowego. Dawka przepisana wynosiła 23,4 Gy(RBE) [77]. .	19
2.16	Schematyczne przedstawienie objętości napromienianych [78]. . . . .	19
2.17	Przykład histogramu dawka-objętość dla struktur tarczowych (PTV) oraz organów krytycznych dla różnych technik napromieniania i liczby wiązek (3B - 3 wiązki, 5B - 5 wiązek) [85]. . . . .	22
2.18	Uproszczona koncepcja analizy indeksu gamma dla rozkładu dawki 2D. $x, y, D$ są wymiarami przestrzennymi i dawką. $D_{\max}$ (lub $\Delta D$ ) to maksymalna dopuszczalna różnica dawek. Kryterium $DTA$ jest wyznaczone przez promień czerwonego poziomego okręgu (sfery dla rozkładu 3D) [86]. . . . .	23
2.19	Wpływ rozmiarów marginesow na pokrycie dawką maksymalną objętości leczonej, w zależności od wielkości obszaru napromienianego. Przedstawione zależności są wynikiem symulacji MC dla różnych kombinacji promienia IPL (3, 5 i 7 mm) i marginesu bezpieczeństwa (0, 2 i 5 mm). Wykresy są przedstawione jako histogram dawka-objętość dla różnych wielkości zmiany śródstercowej (ang. <i>intraprostatic lesions, IPL</i> ). Zaadoptowane z pracy [103]. . . . .	28
2.20	Przykładowe krzywe przeżywalności dla linii komórkowych z wysokim i niskim stosunkiem $\alpha/\beta$ (lewa strona) oraz z rozdzieleniem na kinetykę jedno- i dwuuderzeniową (ang. <i>hit</i> ) promieniowania jonizującego (prawa strona). Przy niskich dawkach odpowiedź jest zdominowana przez zdarzenia jednouderzeniowe, podczas gdy przy wyższych dawkach dominują zdarzenia wielouderzeniowe. Efekty te są równe, gdy dawka odpowiada stosunkowi $\alpha/\beta$ dla danej linii komórkowej. Zaadaptowano z [106]. . . . .	30
2.21	Krzywe przeżywalności (linie ciągłe) dla promieniowania o niskim i wysokim $LET$ z zaznaczonymi komponentami liniowymi (linie kropkowane) i kwadratowymi (linie przerywane). Dawka w punktach przecięcia wskazuje na wartość $\alpha/\beta$ . Krzywa przeżywalności dla promieniowania o wysokim $LET$ jest wykreślona przy założeniu 3-krotnie wyższej wartości $\alpha$ , przy takiej samej wartości $\beta$ , jak dla promieniowania o niskim $LET$ [108]. . . . .	30
2.22	Prawa strona: wartości $RBE$ dla wiązek protonowych o energiach 65–250 MeV, mierzone <i>in vitro</i> dla linii komórkowych chomika chińskiego (symbole zamknięte) i dla innych linii komórkowych (symbole otwarte). Lewa strona: wartości $RBE$ dla wiązek protonowych o energiach 65–250 MeV, mierzone <i>in vivo</i> dla komórek krypt jelita czczego (symbole zamknięte) i dla innych tkanek (symbole otwarte). Okręgi reprezentują pomiar $RBE$ dla wiązek $< 100$ MeV, a trójkąty dla wiązek $> 100$ MeV w środku poszerzonego piku Bragga (SOBP). Zaadaptowano z Girdhani i in. [110] na podstawie Paganetti i in. [32]. . . . .	31

2.23	Głębokościowy rozkład dawki SOBP dla pola o zasięgu 15 cm i szerokości modulacji 10 cm (linia ciągła). Linia przerywana pokazuje rozkład głębokościowy $LET_d$ . Zacienione obszary wyznaczają centralny obszar SOBP i zakres $LET_d$ , tj. pomiędzy $\sim 2,0$ keV/ $\mu$ m i $\sim 3,0$ keV/ $\mu$ m [32]. . . . .	32
2.24	Schematyczne przedstawienie oddziaływania wiązek o niskim $LET$ , wysokim $LET$ i ciężkich cząstek naładowanych z fragmentem cząsteczki DNA [113]. . . . .	33
2.25	Rozkład dawki, $LET_d$ i odsetek myszy z ostrym uszkodzeniem skóry napromienianych w różnych pozycjach SOBP. Linia czarna: dawka, zielona: $LET_d$ , czerwone punkty: odsetek myszy, u których wystąpiło ostre uszkodzenie skóry. Numer pozycji i linie przerywane wskazują pozycje obszaru napromienianego. Zaadaptowano z [114]. . . . .	34
2.26	Wartości parametru $\alpha$ w komórkach Hep-2 w zależności od $LET$ dla dwóch różnych wartości początkowej energii wiązki protonowej [112].	34
2.27	Przegląd raportowanych wartości $\alpha/\beta$ dla nowotworów centralnego układu nerwowego (ang. <i>central nervous system, CNS</i> ) z podziałem na lokalizację guza. Oznaczenia: CHO - struniak, GLI - glejak, MEN - oponiak, VS - schwannoma nerwu przedstonkowo-ślimakowego [115].	35
2.28	Przykład hipotetycznej zależności między $D_f$ a $RBE$ , przy założeniu maksymalnej wartości $RBE$ 1,4 i przy $D_f$ dążącej do zera. Stosuje się do tkanki zdrowej i nowotworowej. Zaadaptowano z [116]. . . . .	36
2.29	Porównanie przewidywań trzech modeli zmiennego $RBE$ jako funkcji $LET$ dla $(\alpha/\beta)_x$ o wartości 2 Gy (górne panele) i 10 Gy (dolne panele) przy dawce referencyjnej 2 Gy (kolumna po lewej) i 4 Gy (kolumna po prawej). Dla LEM podano przewidywania dla dwóch wartości dawki przejściowej $D_t$ (ang. <i>transition dose, D<sub>t</sub></i> ), czyli dawki, przy której zakłada się, że krzywa przeżywalności dla promieniowania fotonowego ma maksymalne nachylenie $S_{max} = \alpha_x + 2\beta_x D_t$ [24]. . . . .	37
2.30	$RBE$ jako funkcja $LET_d$ i $(\alpha/\beta)_x$ dla dawki 2 Gy (lewy panel) i 8 Gy (prawy panel) zgodnie z przewidywaniami modelu McNamara. Punkty pokazują dane doświadczalne użyte w dopasowaniu modelu. $LET_d$ jest podany w odniesieniu do referencyjnego promieniowania fotonowego [43]. . . . .	39
2.31	Dawka ważona $RBE$ ( $D_{RBE}$ ) dla pięciu reprezentatywnych modeli fenomenologicznych $RBE$ (linie przerywane) dla symulowanego SOBP z szerokością modulacji i zasięgiem odpowiednio 100 mm i 250 mm dla dawki 2 Gy. Dawka fizyczna ( $D$ ) - czarna linia ciągła, $D_{RBE=1,1}$ - czerwona linia ciągła. Stosunek $\alpha/\beta$ wynosił 2 Gy. Pomarańczowa linia ciągła przedstawia rozkład $LET_d$ . Potencjalny guz jest zaznaczony szarym obszarem, natomiast OAR jest zaznaczony pomarańczowym obszarem [25]. . . . .	40
2.32	DVH narządów krytycznych w radioterapii nowotworu piersi, czyli serca (ang. <i>heart</i> ) i lewej przedniej zstępującej (ang. <i>left anterior descending, LAD</i> ) tętnicy (panele a i b) oraz nowotworu H&N, czyli ślinianek przyusznych (ang. <i>parotid glands</i> ) i krtani (ang. <i>larynx</i> ) (panele c i d). Przedstawiono nominalne DVH dla stałego $RBE$ (linie ciągłe) i dla modelu Wedenberg (linie przerywane) wraz z odpowiadającymi im pasmami błędów z oceny odporności planu [126]. . . . .	41

2.33	Przedstawienie ograniczeń algorytmu analitycznego dla wiązki ołówkowej (PBA) do obliczenia dawki za ośrodkami o różnych gęstościach. (A) Konfiguracja fantomu z ośrodkami płuco-kość. Materiałem napromienianym była płyta o grubości 2 cm za ośrodkami o różnych gęstościach. Płaszczyzna pomiaru jest pokazana przerywaną białą linią. (B) Rozkład dawki z obliczeń Monte Carlo. (C) Rozkład dawki z PBA. Obszary różnicy dawek za granicą styku kości z płucami są zaznaczone białą strzałką. (D) Porównanie profili dawek z pomiaru oraz obliczonych za pomocą PBA i MC [140]. . . . .	45
3.1	Strata energii na jednostkę drogi dla protonów w wodzie o energiach od 100 MeV do 250 MeV. Oddziaływania jądrowe włączano/wyłączano, aby sprawdzić wpływ każdego modelu na straty energii. Przedstawiono obliczenia za pomocą kodów: FRED (czerwony), FLUKA (niebieski) i Geant4 (zielony). Środkowy rysunek pokazuje wycinek wykresu dla protonów 200 MeV obrazujący różnice uzyskane z wykorzystaniem różnych kodów [21]. . . . .	49
3.2	Składowe strat energii wiązki protonowej o energii 250 MeV w wodzie, obliczone według algorytmu używanego w systemie Eclipse 13.6 [141]. . . . .	51
3.3	Schematyczne przedstawienie układu do symulacji w FRED [163]. . . . .	52
3.4	Schemat pomiaru i symulacji rozkładu dawki dla fantomu wodnego (A), pomiarów profili poprzecznych wiązki w powietrzu (B) i pomiarów rozmiaru wiązki na płytach fantomu RW3 (C). Po lewej stronie pokazano elementy głowicy terapeutycznej (magnesy skanujące i komory monitorowania wiązki (ang. <i>beam monitor</i> , <i>BM</i> )), nieuwzględnione w symulacjach MC (przedstawione w skali szarości). W symulacjach MC protony są generowane w wirtualnym źródle i transportowane przez dyskryminator zasięgu (ang. <i>range shifter</i> , <i>RS</i> ) (niebieski) lub tylko przez powietrze do fantomów lub/i detektorów. Rysunek nie jest w skali [89]. . . . .	54
3.5	Fantom z wkładkami tkankopodobnymi CIRS Electron Density Phantom Model 062M. . . . .	55
3.6	Kliniczna krzywa kalibracji (kolor niebieski) i punkty materiałów tkankopodobnych użyte w symulacjach FRED. . . . .	56
3.7	Przekrój obrazowania MRI z nakreślonym PTV (czerwony), martwicą (pomarańczowy) i obrzękiem (magenta) Pacjenta 90. . . . .	58
3.8	Schematyczne przedstawienie metody obliczania zwiększenia zasięgu. . . . .	61
4.1	Porównanie rozkładu głębokościowego dawki dla obliczeń TPS (linie przerywane) i symulacji FRED (linie ciągłe) [163]. . . . .	65
4.2	Porównanie profili poprzecznych dla obliczeń TPS (linie przerywane) i symulacji FRED (linie ciągłe) [163]. . . . .	65
4.3	Dwuwymiarowe rozkłady dawki z TPS (górny rząd), z symulacji FRED (środkowy rząd) i wartości gamma 3%/3 mm (dolny rząd) w podłużnym (lewa kolumna) i bocznym (prawa kolumna) profilu zmierzone w środku kostki [163]. . . . .	66
4.4	Profile dawki głębokiej dla wiązek protonów w wodzie oraz względne różnice między pomiarem w CCB a symulacjami FRED [89]. . . . .	67
4.5	Rozmiary plamki w powietrzu kierunkach X i Y zmierzone w CCB oraz zamodelowane w FRED [89]. . . . .	68

4.6	Porównanie rozmiarów plamki wiązek protonowych ( $\sigma$ ) o energiach 100 MeV, 150 MeV i 200 MeV dla danych pomiarowych i z symulacji FRED w fantomie RW3 [89]. . . . .	68
4.7	Rozkłady dawki w fantomie wodnym dla wiązek przechodzących przez element fantomu antropomorficznego CIRS. Górny rząd: (lewa strona) rozkład dawki obliczony w FRED, (prawa strona) rozkład dawki zmierzony przy użyciu matrycy MatriXX dla monoenergetycznych wiązek o energii 150 MeV. Dolny rząd: mapa 2D wartości $\gamma$ (2%/2mm) uzyskana przez porównanie eksperymentu z symulacjami FRED [182]. . . . .	69
4.8	Rozkład dawki 2D uzyskany z symulacji FRED MC (lewy panel), zmierzony za pomocą matrycy komór jonizacyjnych MatriXX w fantomie wodnym (panel środkowy) i wartości gamma obliczone przez porównanie symulacji FRED i pomiaru z kryteriami 2%/2 mm (prawy panel). Procent wokseli spełniających kryteria wynosił 98,64% [182]. . . . .	70
4.9	Porównanie $D_{RBE}$ i $LET_d$ dla obliczeń przeprowadzonych programami FRED (linie ciągłe) i TOPAS (linie przerywane, zaadaptowane z [25]). . . . .	71
4.10	Dawki w PTV u pacjentów z nowotworami mózgu. (Górny panel) Stosunek średniej dawki ( $D_{mean}$ ) w PTV i dawki przepisanej ( $D_p$ ) wyrażona w procentach. (Środkowy panel) D95 w PTV. (Dolny panel) D05 w PTV. . . . .	73
4.11	Maksymalne dawki ( $D_{max}$ ) w OAR u pacjentów z nowotworami mózgu. (Górny panel) Pień mózgu. Fioletowe linie pokazują ograniczenia dawki dla powierzchni pnia mózgu (linia przerywana) i rdzenia pnia mózgu (linia kropkowana). (Dolny panel) Skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Fioletowa linia przerywana pokazuje ograniczenie dawki dla skrzyżowania nerwów wzrokowych. . . . .	74
4.12	Dawki w PTV u pacjentów z nowotworami podstawy czaszki. (Górny panel) Stosunek średniej dawki ( $D_{mean}$ ) w PTV i dawki przepisanej ( $D_p$ ) wyrażona w procentach. (Środkowy panel) D95 w PTV. (Dolny panel) D05 w PTV. Liczby w nawiasach obok numerów pacjentów oznaczają etapy leczenia. . . . .	76
4.13	Maksymalne dawki ( $D_{max}$ ) w OAR u pacjentów z nowotworami podstawy czaszki. (Górny panel) Pień mózgu. Fioletowe linie pokazują ograniczenia dawki dla powierzchni pnia mózgu (linia przerywana) i rdzenia pnia mózgu (linia kropkowana). (Dolny panel) Skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Fioletowa przerywana linia pokazuje ograniczenie dawki dla skrzyżowania nerwów wzrokowych. Dawki są zsumowane po wszystkich etapach leczenia. . . . .	77
4.14	Rozkłady dawki, $LET_d$ i $RBE$ dla przykładowego pacjenta z nowotworem mózgu (dwa górne rzędy, Pacjent 49): (a) dawka obliczona w TPS, (b) dawka obliczona w FRED z cRBE, (c) dawka obliczona w FRED z vRBE, (d) różnica dawek (vRBE - cRBE), (e) $LET_d$ , (f) wartości $RBE$ (model McNamara). Rozkłady dawki, $LET_d$ i $RBE$ dla przykładowego pacjenta z nowotworem podstawy czaszki (dwa dolne rzędy, Pacjent 94 (1)): (g) dawka obliczona w TPS, (h) dawka obliczona w FRED z cRBE, (i) dawka obliczona w FRED z vRBE, (j) różnica dawek (vRBE - cRBE), (k) $LET_d$ , (l) wartości $RBE$ (model McNamara). Kontury struktur: PTV (biały), pień mózgu (różowy) i skrzyżowanie nerwów wzrokowych (jasnoniebieski). . . . .	79



4.15	Objętości V95 przeliczone przy zastosowaniu cRBE (ciemnoniebieskie gwiazdki), vRBE (jasnoniebieskie gwiazdki) oraz zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu ( $R_{ext}$ , czerwone trójkąty) dla pacjentów z nowotworami mózgu. Ciągła czerwona linia przedstawia średnie zwiększenie zasięgu przy zastosowaniu vRBE. . . . .	80
4.16	Objętości V95 przeliczone przy zastosowaniu cRBE (ciemnoniebieskie gwiazdki), vRBE (jasnoniebieskie gwiazdki) oraz zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu ( $R_{ext}$ , czerwone trójkąty) dla pacjentów z nowotworami podstawy czaszki. Ciągła czerwona linia przedstawia średnie zwiększenie zasięgu przy zastosowaniu vRBE. . . . .	81
4.17	Analiza odporności planu leczenia modelu FRED cRBE (obszary zacienione) dla pacjenta z nowotworem mózgu (Pacjent 49, górny panel) i pacjenta z nowotworem podstawy czaszki (Pacjent 94 (1), dolny panel). . . . .	83
4.18	Przekroje z obrazowania MRI (a i d), rozkłady dawki (b i e) i rozkłady $LET_d$ (c i f) z konturami: PTV (czerwony), płatów skroniowych (żółty), martwicy (pomarańczowy) i obrzęku (fioletowy) u Pacjenta 63 (lewa kolumna) i Pacjenta 81 (prawa kolumna). . . . .	84
4.19	Histogramy $LET_d$ -objętość dla struktur: PTV, martwica i obrzęk dla przypadku pacjentów 63 i 81. . . . .	85
4.20	Objętości o dawce większej niż dawka przepisana i wartościach $LET_d$ większych niż $3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . . . . .	86
4.21	Objętości o dawce większej niż dawka przepisana i wartościach $LET_d$ większych niż $5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . . . . .	86
4.22	$D_{max}$ w strukturach mózgu, w martwicy i obrzęku, z zaznaczonymi limitami dawki dla mózgu (linie w kolorze magenta). Ryzyko objawowej martwicy według pracy [80]: <3% (linia ciągła), <5% (linia przerywana) i <10% (linia kropkowo-przerywana). . . . .	87
4.23	D02 dla prawego płata skroniowego (RTL) obliczone ze stałym i zmiennym RBE. $D_{max}$ w martwicy i obrzęku zostały obliczone z vRBE. Ciągła fioletowa linia wskazuje ograniczenie dawki na poziomie $77,7 \text{ Gy(RBE)}$ . . . . .	88
4.24	D02 dla lewego płata skroniowego (LTL) obliczone ze stałym i zmiennym RBE. $D_{max}$ w martwicy i obrzęku zostały obliczone z vRBE. Ciągła fioletowa linia wskazuje ograniczenie dawki na poziomie $77,7 \text{ Gy(RBE)}$ . . . . .	88
4.25	Względne objętości martwicy i obrzęku nakładające się na obszar PTV i rozszerzonego PTV, dla pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami w mózgu. . . . .	89
4.26	Wartości $LET_d$ w martwicy oraz poza martwicą dla wokseli o odpowiadających sobie wartościach dawki [181]. Długość wykresu pudełkowego odpowiada rozstępowi między pierwszym i trzecim kwartylem, a wąsy wykresu uwzględniają przedział międzykwartylowy. Linia pionowa wewnątrz wykresu przedstawia wartość mediany. Pojedyncze punkty przedstawiają wartości odstające. . . . .	90
4.27	Zakres wartości $LET_d$ w obrzęku oraz poza obrzękiem dla wokseli o odpowiadających sobie wartościach dawki [181]. . . . .	91
4.28	Zakres wartości $D \cdot (1 + 0,05 LET_d)$ w martwicy oraz poza martwicą dla wokseli o odpowiadających sobie wartościach dawki [181]. . . . .	92
4.29	Zakres wartości $D \cdot (1 + 0,05 LET_d)$ w obrzęku oraz poza obrzękiem dla wokseli o odpowiadających sobie wartościach dawki [181]. . . . .	93

- B.1 Schemat blokowy przedstawiający przygotowanie plików do symulacji (pomarańczowe, żółte i szare pola), narzędzia do analizy (niebieskie pola), dane wyjściowe (zielone pola) oraz program do symulacji (czerwone pole). Schemat dzięki uprzejmości Jana Gajewskiego. . . . . 116
- E.1 Rozkład gęstości wartości  $LET_d$  dla dopasowanych pod względem dawki wokseli z obszarów martwicy i bez martwicy. Pionowe linie wyznaczają wartości średnie dla poszczególnych rozkładów. . . . . 123
- E.2 Rozkład gęstości wartości  $LET_d$  dla dopasowanych pod względem dawki wokseli z obszarów obrzęku i bez obrzęku. Pionowe linie wyznaczają wartości średnie dla poszczególnych rozkładów. . . . . 124

# Spis tabel

2.1	Niepewności zasięgu protonów bez oraz z wykorzystaniem obliczeń Monte Carlo. Podane wartości odnoszą się do 1,5 odchylenia standardowego (85% poziomu ufności). Skrajne przypadki, takie jak przy napromienianiu nowotworów płuc, mogą wykazywać większą niepewność [7]. . . . .	25
2.2	Źródła niepewności oraz strategie jej redukcji. . . . .	27
2.3	Przybliżone wartości lub przedziały wartości parametru $\alpha/\beta$ dla różnych rodzajów tkanek na podstawie van Leeuwen i in. [115] i Jones i Dale [116]. . . . .	35
3.1	Kryteria podziału bazy danych pacjentów pogrupowanych według typu guza. . . . .	57
3.2	Parametry guzów, metod i wyników napromieniania pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami w mózgu. . . . .	59
4.1	Zestawienie wartości $RBE$ dla pacjentów z nowotworami mózgu i podstawy czaszki w strukturze PTV, pniu mózgu oraz skrzyżowaniu nerwu wzrokowego. . . . .	78
4.2	Średnie różnice dawki (z odchyleniem standardowym) obliczona dla wszystkich pacjentów odpowiednio z nowotworami mózgu i podstawy czaszki. . . . .	82
4.3	Objętości z wartościami dawki większej niż dawka przepisana oraz wartościami $LET_d$ większymi niż 3 i 5 keV/ $\mu\text{m}$ . Dane podzielono na pacjentów z i bez zdiagnozowanych zmian w mózgu. . . . .	85
4.4	Procent objętości martwicy lub obrzęku z wartościami dawki większej niż dawka przepisana i wartościami $LET_d$ większymi niż 3 i 5 keV/ $\mu\text{m}$ . . . . .	87
4.5	Podsumowanie analizy na woksela dla wartości $LET_d$ dla pacjentów z martwicą. . . . .	91
4.6	Podsumowanie analizy na woksela dla wartości $LET_d$ dla pacjentów z obrzękiem. . . . .	92
4.7	Podsumowanie wyników analizy na woksela dla wartości $D \cdot (1 + 0,05 LET_d)$ dla pacjentów z martwicą. . . . .	93
4.8	Podsumowanie wyników analizy na woksela dla wartości $D \cdot (1 + 0,05 LET_d)$ dla pacjentów z obrzękiem. . . . .	94
A.1	Przybliżone dane dotyczące dawki/objętości/wyników dla kilku narządów przy konwencjonalnym frakcjonowaniu [80]. . . . .	115
D.1	Pacjenci pogrupowani według lokalizacji nowotworu z informacjami o dawce przepisanej, objętości obszaru tarczowego oraz diagnozie. . .	121

D.2 Ciąg dalszy: Pacjenci pogrupowani według lokalizacji nowotworu z informacjami o dawce przepisanej, objętości obszaru tarczowego oraz diagnozie. . . . . 122



# Lista skrótów

<b>CCB</b>	Centrum Cyklotronowe <b>Bronowice</b>
<b>CT</b>	tomografia komputerowa (ang. <b>Computed Tomography</b> )
<b>CTV</b>	kliniczna objętość tarczowa (ang. <b>Clinical Target Volume</b> )
<b>DDD</b>	rozkład głębokościowy dawki (ang. <b>Depth-Dose Distribution</b> )
<b>DVH</b>	histogram dawka-objętość (ang. <b>Dose-Volume Histogram</b> )
<b>GI</b>	indeks gamma (ang. <b>Gamma Index</b> )
<b>GTV</b>	makroskopowa objętość guza (ang. <b>Gross Target Volume</b> )
<b>HU</b>	jednostka Hounsfielda (ang. <b>Hounsfield Unit</b> )
<b>IC</b>	komora jonizacyjna (ang. <b>Ionisation Chamber</b> )
<b>IFJ PAN</b>	Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk
<b>IMPT</b>	radioterapia protonowa z modulacją intensywności wiązki (ang. <b>Intensity-Modulated Proton Therapy</b> )
<b>IMRT</b>	radioterapia z modulacją intensywności wiązki (ang. <b>Intensity-Modulated Radiation Therapy</b> )
<b>LET</b>	liniowy przekaz energii (ang. <b>Linear Energy Transfer</b> )
<b>LTL</b>	lewy płat skroniowy (ang. <b>Left Temporal Lobe</b> )
<b>LVH</b>	histogram LET-objętość (ang. <b>LET-Volume Histogram</b> )
<b>MFO</b>	optymalizacja wielopolowa (ang. <b>Multi-Field Optimization</b> )
<b>MU</b>	jednostka monitorowa (ang. <b>Monitor Unit</b> )
<b>OAR</b>	narząd krytyczny (ang. <b>Organ At Risk</b> )
<b>PBA</b>	algorytm wiązki ołówkowej (ang. <b>Pencil Beam Algorithm</b> )
<b>PBS</b>	ołówkowa wiązka skanująca (ang. <b>Pencil Beam Scanning</b> )
<b>PDD</b>	procentowa dawka głęboka (ang. <b>Percentage Depth Dose</b> )
<b>PTV</b>	planowana objętość tarczowa (ang. <b>Planning Target Volume</b> )
<b>QA</b>	zapewnienie jakości (ang. <b>Quality Assurance</b> )
<b>RBE</b>	względna skuteczność biologiczna (ang. <b>Relative Biological Effectiveness</b> )
<b>RPSP</b>	względna protonowa zdolność hamowania (ang. <b>Relative Proton Stopping Power</b> )
<b>RS</b>	dyskryminator zasięgu (ang. <b>Range Shifter</b> )
<b>RTL</b>	prawy płat skroniowy (ang. <b>Right Temporal Lobe</b> )
<b>SFUD</b>	jednorodna dawka w pojedynczym polu (ang. <b>Single Field Uniform Dose</b> )
<b>SIB</b>	jednoczesna dawka dodatkowa (ang. <b>Simultaneous Integrated Boost</b> )
<b>SOBP</b>	poszerzony pik Bragga (ang. <b>Spread-Out Bragg Peak</b> )
<b>TPS</b>	system planowania leczenia (ang. <b>Treatment Planning System</b> )
<b>US</b>	jednorodne skanowanie (ang. <b>Uniform Scanning</b> )

## Lista symboli

D05	dawka dostarczona do 5% objętości struktury	Gy(RBE)
D95	dawka dostarczona do 95% objętości struktury	Gy(RBE)
$D$	dawka	Gy
$D_{max}$	dawka maksymalna	Gy(RBE)
$D_{min}$	dawka minimalna	Gy(RBE)
$D_p$	dawka przepisana	Gy(RBE)
$D_{RBE}$	dawka ważona RBE	Gy(RBE)
$LET_d$	LET ważony dawką	keV/ $\mu$ m
V95	objętość pokryta dawką co najmniej 95% $D_p$	cm <sup>3</sup>
$\alpha/\beta$	iloraz współczynników promieniowrażliwości	Gy

## Rozdział 1

# Wprowadzenie

### 1.1 Wstęp

Radioterapia protonowa to szybko rozwijająca się technika radioterapii wykorzystująca wiązkę protonów przyspieszanych do energii między 60 MeV a 250 MeV. Jest skuteczną techniką leczenia wielu typów nowotworów, takich jak nowotwory mózgu oraz głowy i szyi (ang. *head and neck, H&N*) [1], co zostało potwierdzone badaniami klinicznymi [2], [3]. Dzięki skończonemu zasięgowi wiązki terapeutycznej, radioterapia protonowa daje możliwość skutecznego napromieniania nowotworów, jednocześnie zapewniając na ogół niższe dawki do zdrowych tkanek w porównaniu z radioterapią fotonową [4]. Protony mają również zwiększoną względną skuteczność biologiczną (ang. *relative biological effectiveness, RBE*), co może mieć wpływ na wyniki leczenia nowotworów radioopornych [5].

Określenie zasięgu protonów w systemie do planowania leczenia (ang. *treatment planning system, TPS*) jest obarczone niepewnościami fizycznymi, takimi jak anatomia pacjenta, charakterystyka wiązki, krzywe kalibracyjne. W praktyce klinicznej dodawane są marginesy bezpieczeństwa do klinicznej objętości leczonej (ang. *clinical target volume, CTV*), tworząc planowaną objętość tarczową (ang. *planning target volume, PTV*). Dodane marginesy mają zapewnić napromienianie całej tkanki nowotworowej, uwzględniając niepewności wynikające z opracowania krzywej kalibracyjnej, liczone jako 3,5% zasięgu wiązki, oraz dodatkowe 1 – 2 mm wynikające z niepewności ułożenia pacjenta. Niepewności oceny zasięgu wiązki protonowej oraz ryzyko napromienienia zdrowych tkanek poza obszarem PTV, lub niedopromienienia obszaru CTV, są aktualnie szeroko dyskutowane w literaturze [6]. Proponowane są różne techniki w celu minimalizacji tych niepewności lub kontroli zasięgu wiązki w czasie napromieniania. W celu zmniejszenia niepewności zasięgu zaproponowane zostało włączenie obliczeń transportu wiązki z wykorzystaniem kodów Monte Carlo, ponieważ dają one wyniki bliższe danym pomiarowym niż algorytmy analityczne [7], [8]. Jednocześnie do kontroli zasięgu proponowane jest wykorzystanie pomiarów geometrii emisji natychmiastowych kwantów gamma (ang. *prompt gamma*) lub miejsca indukcji izotopów  $\beta^+$  promieniotwórczych przez wiązkę protonową z wykorzystaniem pozytonowej tomografii emisyjnej (ang. *positron emission tomography, PET*) [9].

Innym ważnym zagadnieniem dyskutowanym w kontekście planowania leczenia jest zależność *RBE* od liniowego przekazu energii (ang. *linear energy transfer, LET*) protonów i zmienność *RBE* w funkcji energii wiązki, co jest odmiennym podejściem do obecnej praktyki klinicznej, przyjmującej stałą wartość  $RBE = 1,1$  [10], [11], [12]. W eksperymentach komórkowych wartości *RBE* na końcu zasięgu wiązki protonowej, czyli w obszarze dystalnym piku Bragga, wzrastają nawet do 1,5 – 2 [13], [14].

Ta zmienność wartości  $RBE$  wzdłuż toru wiązki jest dodatkowym źródłem niepewności w planowaniu leczenia. Systemy planowania leczenia w radioterapii protonowej wykorzystują zarówno zaawansowane narzędzia obliczeniowe oparte na algorytmach analitycznych (np. Eclipse [15], RayStation [16], XiO [17]), jak i metody Monte Carlo (MC). Dodatkowo szereg systemów obliczeniowych opartych o metody Monte Carlo transportu promieniowania takie jak TOPAS [18], GATE [19], Fluka [20], FRED [21], gPMC [22], MCsquare [23] wykorzystywane są do kontroli jakości wiązki oraz do celów badawczych. Narzędzia te umożliwiają obliczenia rozkładu nie tylko dawki fizycznej, ale i dawki ważonej  $RBE$  (ang. *RBE-weighted dose*,  $D_{RBE}$ ), obliczanej przy użyciu różnych modeli radiobiologicznych [24], [25]. Modele te skalują wartości  $RBE$  w funkcji liniowego przekazu energii uśrednionego dawką (ang. *dose-averaged LET*,  $LET_d$ ) [10] oraz wykorzystują dane o promieniowrażliwości tkanek poprzez stosunek parametrów  $\alpha/\beta$  modelu liniowo-kwadratowego [26], [27]. W planowaniu leczenia można wykorzystać wiedzę na temat obszarów o podwyższonych wartościach  $LET_d$ , w celu ograniczenia obszarów wysokiego  $LET_d$  i  $RBE$  poza objętością tarczową, zwłaszcza w narządach krytycznych (ang. *organs at risk*, *OARs*), których uszkodzenie jest szczególnie niebezpieczne podczas radioterapii [28], [29].

Cząstki o wysokich wartościach  $LET$  mogą prowadzić do bardziej złożonych uszkodzeń biologicznych [30] i wzrostu wartości  $RBE$  w stosunku do promieniowania fotonowego. Ta podwyższona skuteczność biologiczna może wpływać na skuteczność radioterapii, ale wymaga jednocześnie uwzględnienia jej w planowaniu leczenia, ze względu na niepewność zasięgu wiązki protonowej [31] i rozrzut wartości  $RBE$  [10], [32]. Ocena niepewności zasięgu wiązki, uwzględniająca wpływ zmiennego  $RBE$  na biologicznie efektywny zasięg wiązki protonowej stanowi obecnie jeden z ważniejszych aspektów badań w radioterapii protonowej.

Obszary wysokiej dawki w radioterapii mogą prowadzić do późnych skutków ubocznych, między innymi do pojawienia się obrzęków lub martwicy mózgu [33]. Uszkodzenie tkanki mózgowej można zdiagnozować obserwując objawy neurologiczne u pacjentów i identyfikując obszary o podwyższonym kontraście przy obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (ang. *magnetic resonance imaging*, *MRI*) [34]. Zmiany w strukturze mózgu mogą wystąpić po radioterapii w różnym czasie oraz z różnym stopniem zaawansowania [35]. W chwili obecnej nie ma zgodności, czy przy podawaniu wysokich dawek terapeutycznych w leczeniu protonami wysoki  $LET$  stanowi czynnik ryzyka przy powstawaniu zmian w popromiennych w mózgu [36], [35], [37], [38]. Weryfikacja tego na poziomie klinicznym jest o tyle trudna, że w radioterapii protonowej rozkłady dawki obliczone są na podstawie modeli analitycznych w systemie do planowania leczenia ze stałym współczynnikiem  $RBE = 1,1$ .

Rozkłady dawki ze zmiennym  $RBE$  obliczane są z wykorzystaniem dedykowanych kodów, najczęściej opartych o metody Monte Carlo. Obliczenia z użyciem tych kodów wykonywane są zwykle na procesorach głównych (ang. *central processing unit*, *CPU*) przez co są bardzo czasochłonne, a to utrudnia wprowadzenie ich do rutyny klinicznej. Jednym z coraz częściej praktykowanych rozwiązań jest przyspieszenie symulacji poprzez zrównoleglenie obliczeń na kartach graficznych (ang. *graphics processing unit*, *GPU*). Pozwala to skrócić czas obliczeń do kilku-kilkunastu minut i daje możliwość zastosowania ich w praktyce klinicznej. Jedną z propozycji ich wykorzystania jest uwzględnienie rozkładów  $LET$  w optymalizacji planów leczenia

w radioterapii protonowej o modulowanej intensywności (ang. *intensity modulated proton therapy, IMPT*) [39].

W ostatnich latach powstały kody transportu wiązki wykonujące obliczenia MC na kartach graficznych, takie jak *Simplified Monte Carlo* [40], *Track repeating* [41], *gPMC* [22]. Przygotowanie takiego oprogramowania wymaga dużego nakładu pracy związanej z walidacją jakości obliczeń, jak i wykonaniem pomiarów weryfikacyjnych. Narzędzie obliczeniowe musi być też dostosowane do konkretnego ośrodka, dla którego będzie stosowany. Kody działające na kartach GPU nie są ogólnodostępne i zawierają szereg ograniczeń, np. poprzez dostosowanie ich do parametrów pracy danego ośrodka czy systemu radioterapii.

Dostępność kodu transportu wiązki protonowej, działającego na kartach GPU oraz narzędzi do przygotowania modelu wiązki, umożliwi ich zastosowanie w różnych ośrodkach radioterapii protonowej. Szybkość działania nowego systemu pozwoli wziąć pod uwagę większą liczbę scenariuszy napromieniania, co ułatwi wybór optymalnego planu leczenia.

## 1.2 Cele pracy

Ogólnymi celami pracy było przygotowanie oprogramowania do symulacji transportu wiązki protonowej z wykorzystaniem metody Monte Carlo i modeli radiobiologicznych, a następnie zastosowanie go do oceny biologicznie efektywnego zasięgu wiązki protonowej i zbadania korelacji między obszarami podwyższonej dawki i  $LET_d$  a miejscami pojawienia się popromiennych zmian w mózgu u pacjentów napromienianych w CCB.

## 1.3 Zakres pracy

Dla realizacji celów pracy należało dostosować kod transportu protonów FRED (*Fast particle therapy Dose evaluator*) [21] do wykonywania obliczeń uwzględniających warunki eksperymentalne oraz parametry wiązki znajdujące się w Centrum Cyklotronowym Bronowice (CCB). W tym celu wykonano szereg symulacji z różnymi parametrami wejściowymi, których wyniki porównywano z danymi eksperymentalnymi zmierzonymi podczas uruchamiania ośrodka. Porównano profile poprzeczne oraz głębokościowe pojedynczych wiązek w wodzie dla energii od 70 do 226,1 MeV oraz rozkłady dawek z planów dozymetrycznych przygotowanych w systemie Eclipse 13.6 z danymi pomiarowymi, za pomocą analizy indeksu gamma (ang. *gamma index, GI*) [42]. Następnie rozszerzono walidację o obliczenia w ośrodkach niejednorodnych używając fantomu antropomorficznego i krzywej kalibracji tomografu komputerowego (ang. *computed tomography, CT*).

W następnym kroku przeanalizowano rozkłady dawki ważone stałym  $RBE$  (ang. *constant RBE, cRBE*) i zmiennym  $RBE$  (ang. *variable RBE, vRBE*) z modelu McNamara [43]. Skoncentrowano się na ocenie niepewności zasięgu i klinicznych parametrów histogramów dawka-objętość (ang. *dose-volume histograms, DVHs*). Przeprowadzono symulacje MC w celu obliczenia rozkładu dawek dla wiązek protonowych użytych

w klinicznych planach leczenia, korzystając z narzędzia obliczeniowego FRED. Obliczenia wykonano dla 95 pacjentów z nowotworami mózgu i podstawy czaszki leczonych w CCB. Wyniki obliczeń zostały wykorzystane, przy opracowaniu metody oceny biologicznie efektywnego zasięgu [44]. Ponadto przeprowadzono analizę odporności planów leczenia (tzw. analiza *robustness*).

W ostatnim kroku przeprowadzono analizę rozkładów wartości  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  dla grupy 45 pacjentów z nowotworami podstawy czaszki, spośród których wyróżniono pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami w mózgu po radioterapii protonowej. Wartości  $D_{RBE}$  obliczono ze stałym i zmiennym  $RBE$  przy użyciu modelu McNamara [43], a następnie porównano je z limitami dawek dla wybranych organów krytycznych. Porównano również rozkłady  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami w mózgu z pacjentami bez zmian. Miało to na celu zbadanie związku między wielkościami obszarów o podwyższonym  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  a występowaniem zmian popromiennych. Ponadto wykonano analizę poszerzonych obszarów PTV o biologicznie efektywne zwiększenie zasięgu wiązki.

Podstawowe narzędzie obliczeniowe FRED zostało przygotowane przez grupę Angelo Schiavi z Uniwersytetu „La Sapienza” w Rzymie. Implementacja FRED w CCB została przeprowadzona w ramach projektu „Ocena niepewności zasięgu efektu biologicznego w celu poprawy skuteczności radioterapii protonowej w Centrum Cyklotronowym Bronowice” prowadzonego przez Antoniego Rucińskiego we współpracy z:

- Janem Gajewskim (Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk) – przygotowanie bibliotek do analizy danych, praca nad przygotowywaniem modelu wiązki dla stanowisk terapeutycznych w CCB oraz walidacja eksperymentalna modelu wiązki,
- Kamilem Kisielewiczem (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie) – przygotowanie planów leczenia pacjentów,
- Nilsem Kraih (Centre National de la Recherche Scientifique) – praca nad optymalizacją skryptów do analizy danych w języku Python,
- Renatą Kopeć (Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk) – umożliwienie wykorzystania danych klinicznych i przeprowadzenia eksperymentów w CCB,
- Vincenzo Patera (Uniwersytet „La Sapienza”) – wsparcie merytoryczne zagadnień związanych z zwiększeniem zasięgu wiązki protonowej,
- Katarzyną Krzempek (Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk) – eksport i anonimizacja danych klinicznych,
- Gabrielą Foltyńską (Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk) – przygotowanie krzywej kalibracji CT do przeprowadzenia symulacji,
- Marzeną Rydygier (Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk) – eksport i anonimizacja danych klinicznych,
- Angelo Schiavi (Uniwersytet „La Sapienza”) – praca nad rozwojem oprogramowania do symulacji,

- Emanuele Scifoni (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) – wsparcie merytoryczne zagadnień związanych z obliczeniami zmiennego  $RBE$ ,
- Elżbietą Plutą (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie) – wsparcie merytoryczne odnośnie zagadnień klinicznych związanych z radioterapią protonową,
- Dorotą Słoniną (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie) – wsparcie merytoryczne odnośnie zagadnień związanych z promieniowrażliwością tkanek,
- Tomaszem Skórą (Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy Oddział w Krakowie) – wsparcie merytoryczne odnośnie zagadnień klinicznych związanych z radioterapią protonową i skutkami późnymi radioterapii, konturowanie zmian na obrazach z rezonansu magnetycznego,
- Agatą Skrzypek (Akademia Górniczo-Hutnicza, Instytut Fizyki Jądrowej Polskiej Akademii Nauk) – walidacja obliczeń  $LET_d$  i zmiennego  $RBE$  dla różnych modeli,
- Francesco Tommasino (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) – wsparcie merytoryczne zagadnień związanych z obliczeniami zmiennego  $RBE$  i korelacji między podwyższoną dawką i  $LET_d$  i obszarami zmian w mózgu,
- Francesco Cordoni (Uniwersytet w Weronie) – przygotowanie analizy opartej na wkselach związanej z obszarami zmian w mózgu i obszarów podwyższonej dawki i  $LET_d$ .

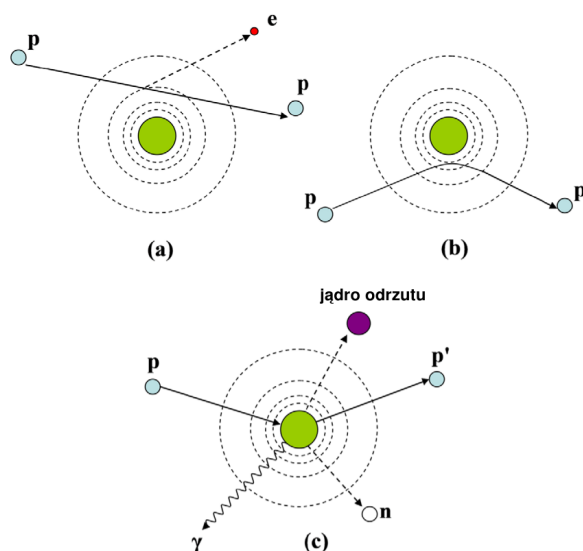
## Rozdział 2

# Podstawy fizyki i radiobiologii w radioterapii protonowej

## 2.1 Fizyka

### 2.1.1 Oddziaływania protonów z materią

Cząstki naładowane, takie jak elektrony, pozytony czy protony, przechodzące przez ośrodek oddziałują, głównie elektromagnetycznie, z elektronami tego ośrodka oraz w mniejszym stopniu z jądrami atomowymi materiału docelowego. Ciężkie cząstki naładowane, takie jak cząstki alfa czy protony, powodują lokalnie większą gęstość jonizacji atomów ośrodka, co zostało pokazane eksperymentalnie w 1903 roku przez Williama Henry'ego Bragga [45].



RYSUNEK 2.1: Schematyczna ilustracja mechanizmów oddziaływań protonów: (a) strata energii w wyniku nieelastycznych oddziaływań kulombowskich, (b) elastyczne rozpraszanie kulombowskie na jądrze, (c) usunięcie pierwotnego protonu i produkcja cząstek wtórnych poprzez nieelastyczne oddziaływanie jądrowe. Oznaczenia: p: proton, e: elektron, n: neutron,  $\gamma$ : promieniowanie gamma [46].

Oddziaływanie przyspieszonych protonów z atomami ośrodka (schematycznie przedstawione na Rysunku 2.1) można podzielić na trzy główne procesy [47]:



- oddziaływania kulombowskie z elektronami ośrodka. Protony tracą swoją energię i zostają spowolnione głównie w wyniku oddziaływań elektromagnetycznych z elektronami materiału ośrodka, powodując wzbudzenie i jonizację atomów. Elektrony wtórne (zwane też  $\delta$ -elektronami) powodują dalszą jonizację atomów ośrodka, aż do całkowitego zatrzymania tych elektronów. Przyspieszone protony odchylane są o niewielki kąt, w przybliżeniu równy  $\sin \theta \approx \frac{m_e}{m_p}$ , gdzie  $m_e$  i  $m_p$  to masa spoczynkowa elektronu i protonu. W przypadku protonów o energiach w zakresie terapeutycznym oddziaływanie to nie ma istotnego wpływu na rozmiar wiązki.
- oddziaływania kulombowskie z jądrami ośrodka. W wyniku zderzeń z jądrami atomów tarczy protony tracą swą energię i są odchylane od swego pierwotnego toru. Kąt rozproszenia każdego pojedynczego protonu na jądrze ośrodka jest zanedbywalnie mały, natomiast statystyczna suma wielu rozprośnień prowadzi do rozkładu Gaussa z odchyleniem, które wyraża się wzorem [47], [48]:

$$\sigma_\theta = Z \cdot \frac{14,1 \text{ MeV}}{pv} \sqrt{\frac{d}{L_R} \left[ 1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left( \frac{d}{L_R} \right) \right]}, \quad (2.1)$$

gdzie  $d$  jest grubością absorbera, a  $L_R$  jest średnią długością radiacyjną materiału absorbera, rozumianą jako średnia grubość materiału, która zmniejsza energię promieniowania o czynnik  $1/e$ .  $p$  i  $v$  są odpowiednio pędem i prędkością cząstki. Zjawisko to ma wpływ na rozmiar poprzeczny wiązki protonowej.

- reakcje jądrowe z jądrami ośrodka - nieelastyczne oddziaływania z jądrem tarczy, w wyniku których może dojść do powstania nowego jądra i cząstek wtórnych [49]. Prawdopodobieństwo zajścia reakcji jądrowych rośnie z energią protonów i energii powyżej 200 MeV może sięgać nawet 25% [50].

Dla cząstek naładowanych o energiach  $E > (m^2/2m_e) \cdot c^2$  straty energii na jednostkę drogi są określone formułą Bethgo-Blocha [51]:

$$-\frac{dE}{dx} = Kz^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[ \frac{1}{2} \ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{max}}{I^2} - \beta^2 - \frac{\delta(\beta\gamma)}{2} \right], \quad (2.2)$$

gdzie:  $E$  – energia cząstki,  $K = 4\pi N_A r_e^2 e m_e c$  [2],  $r_e = c^2/4\pi\epsilon_0 m_e c^2$  – promień elektronu,  $N_A$  – liczba Avogadro,  $T_{max}$  – maksymalna energia kinetyczna cząstki,  $Z$  – liczba atomowa tarczy,  $z$  – liczba atomowa pocisku,  $A$  – liczba masowa tarczy,  $\beta = v/c$  – prędkość cząstki w jednostkach prędkości światła,  $\epsilon_0$  – przenikalność elektryczna próżni,  $I$  – średni potencjał jonizacyjny ośrodka,  $m_e$  – masa elektronu,  $\delta(\beta\gamma)/2$  – czynnik korekcyjny uwzględniający ekranowanie ładunku cząstki. Ze wzoru Bethgo-Blocha wynika, że strata energii na jednostkę drogi wzrasta ze spadkiem energii cząstki.

### 2.1.2 Wielkości opisujące wiązkę protonową

W niniejszej pracy stosowane są następujące wielkości fizyczne opisujące wiązkę protonową:

- fluencja - jest to liczba cząstek  $dN$  padających na kulę o polu przekroju  $dA$  [52].
- zdolność hamowania (ang. *stopping power*) - jest to strata energii kinetycznej cząstki naładowanej wyrażona wzorem  $S = \frac{dE}{dx}$ , gdzie  $dE$  to energia zdeponowana wzdłuż nieskończenie małej drogi  $dx$  [53]. W radioterapii protonowej najczęściej używana jednostka jest  $\text{keV}/\mu\text{m}$ .
- dawka - jest ilorazem  $d\bar{E}$  przez  $dm$ , gdzie  $d\bar{E}$  jest średnią energią przekazaną przez promieniowanie jonizujące materii o masie  $dm$ :  $D = \frac{d\bar{E}}{dm}$ , w jednostkach  $\text{Gy} = \text{J}/\text{kg}$  [54].
- liniowy przekaz energii (ang. *linear energy transfer, LET*) - jest to miara energii, którą przekazuje cząstka naładowana podczas przechodzenia przez ośrodek na jednostkę drogi i wyraża się wzorem  $LET = \frac{dE}{dx}$ , w jednostkach  $\text{keV}/\mu\text{m}$ , gdzie  $dE$  to energia przekazana, a  $dx$  to długość drogi.
- średnia droga swobodna cząstki ( $\lambda$ ) - to średnia odległość, jaką pokonują cząstki między dwoma kolejnymi oddziaływaniami [55]. Odległość między kolejnymi oddziaływaniami może być wyznaczona poprzez funkcję  $s_r = -\lambda \ln r$ , gdzie  $r$  spełnia warunek:  $(1 > r > 0)$  [56].

### 2.1.3 Liniowy przekaz energii - definicje, wartości średnie

Przekaz energii do ośrodka może być wyrażony poprzez zdolność hamowania cząstki,  $S$ . Termin  $LET$  jest używany do wyrażenia średniej depozycji energii na jednostkę drogi przebytej przez cząstkę [54]. Jest to wielkość niestochastyczna opisująca średni przekaz energii z oddziaływań czysto elektronowych (jonizacja lub wzbudzenie).  $LET$ , jako wartość różniczkowa, jest zdefiniowany w punkcie przestrzeni i jest równy elektronowej zdolności hamowania,  $S_{el}$ . Jedną z podstawowych wielkości stosowanych w modelowaniu radiobiologicznym jest średni  $LET$  ważony dawką, zdefiniowany jako:

$$LET_d(z) = \frac{\int_0^\infty S_{el}(E)D(E,z)dE}{\int_0^\infty D(E,z)dE}, \quad (2.3)$$

gdzie  $S_{el}(E)$  jest elektronową zdolnością hamowania pierwotnych cząstek naładowanych o energii kinetycznej  $E$ , a  $D(E,z)$  jest dawką pochłoniętą pochodzącą od pierwotnych cząstek naładowanych o energii kinetycznej  $E$  w miejscu  $z$  [27].

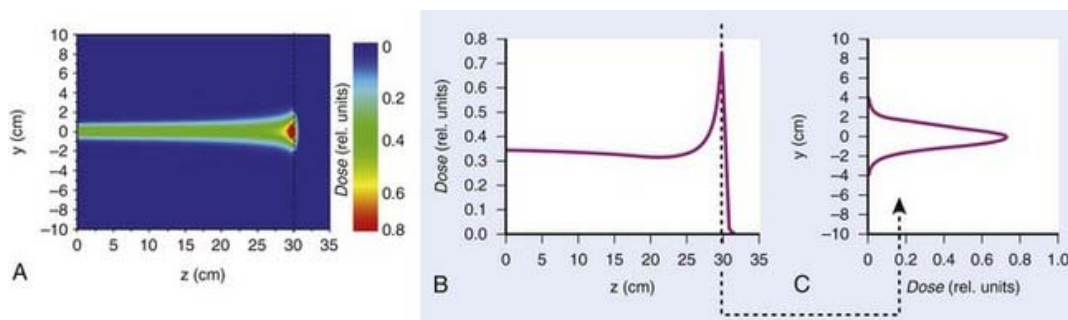
W algorytmach numerycznych transportu promieniowania oblicza się  $LET_d$  w wokselu jako sumę energii zdeponowanej przez wszystkie cząstki dla wszystkich zdarzeń, ważonych zdolnością hamowania tych cząstek [57]:

$$LET_d = \frac{\sum_{zdarzenia} dE(dE/dx) \cdot 1/\rho}{\sum_{zdarzenia} dE}, \quad (2.4)$$

gdzie  $dE$  to energia zdeponowana w wokselu,  $dx$  to długość drogi w wokselu, a  $\sum_{zdarzenia} dE$  to suma wszystkich zdarzeń depozycji energii. Szczegóły dotyczące uśrednień wartości  $LET$  zostały omówione w pracy Kalholm i in. [58].

### 2.1.4 Charakterystyka wiązki

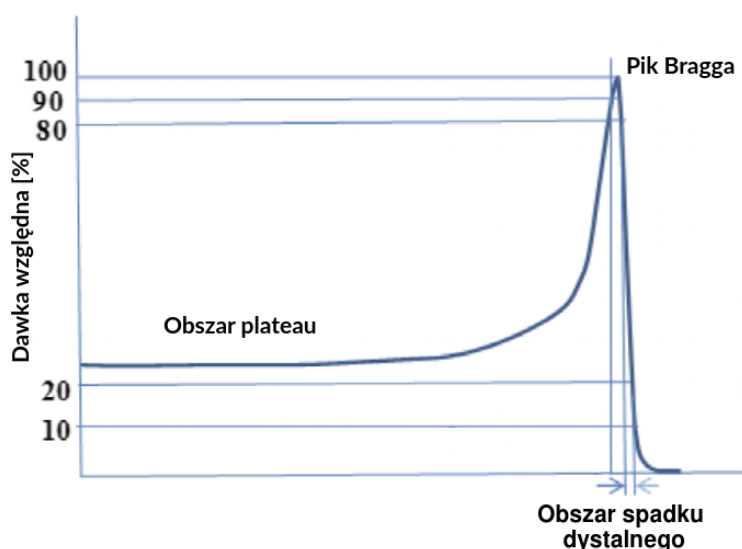
Ołówkowa wiązka (ang. *pencil beam*) protonowa, o rozkładzie dawki przedstawionym na Rysunku 2.2, charakteryzuje się rozkładem głębokościowym (Rysunek 2.2B) o lokalnym maksimum pod koniec drogi wiązki, oraz rozkładem Gaussa profilu poprzecznego (Rysunek 2.2C), definiującym rozmiar poprzeczny wiązki.



RYSUNEK 2.2: Dwuwymiarowy rozkład dawki (A), rozkład głębokościowy dawki (B) i profil poprzeczny dawki (C) dla monoenergetycznej ołówkowej wiązki protonów o energii 219,3 MeV. Profil poprzeczny odpowiada głębokości dla maksymalnej wartości dawki. Zaadaptowano z [59].

#### 2.1.4.1 Rozkład głębokościowy dawki

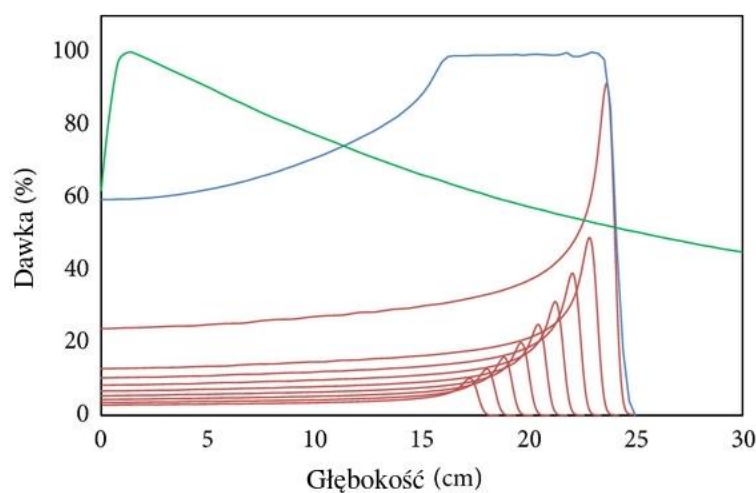
W rozkładzie głębokościowym dawki (ang. *depth-dose distribution, DDD*), nazywanym też krzywą Bragga, wyróżniamy obszar dawki wlotowej (*plateau*), pik Bragga [45] i obszar spadku dystalnego (patrz Rysunek 2.3), czyli obszar spadku dawki za pikiem Bragga.



RYSUNEK 2.3: Scałkowany profil podłużny monoenergetycznej wiązki ołówkowej [60].

W monoenergetycznej wiązce protonów przechodzącej przez ośrodek, protony będą stochastycznie ulegały zderzeniom, co prowadzi do rozrzutu zasięgu

(ang. *range straggling*). Rozrzut ten, zależny od energii pierwotnych protonów i ośrodka, determinuje szerokość pik Bragga. Oddziaływania jądrowe wpływają głównie na dawkę w obszarze *plateau*. Spadek fluencji w obszarze *plateau* jest spowodowany usuwaniem protonów z wiązki na skutek oddziaływań jądrowych, podczas gdy spadek fluencji w pik Bragga jest głównie spowodowany zatrzymywaniem się pierwotnych protonów. Pik Bragga jest kombinacją rosnącej straty energii przy malejącej energii protonów oraz stosunkowo niewielkim rozpraszaniu wiązki protonowej, na skutek dużej masy protonu względem elektronu. Warto zauważyć, że zjawisko pik Bragga nie występuje dla wiązek elektronowych.



RYSUNEK 2.4: Schematyczne przedstawienie metody uzyskiwania poszerzonego pik Bragga. Czerwone krzywe pokazują poszczególne rozkłady dawki dla wiązek protonowych o różnych energiach i intensywnościach. Suma dawek od pojedynczych wiązek jest reprezentowana przez niebieską krzywą tworzącą poszerzony pik Bragga. Zielona krzywa przedstawia przykładowy profil dawki od megawoltowego promieniowania hamowania z liniowego akceleratora elektronów [61].

Przy wykorzystaniu klinicznym monoenergetyczna wiązka protonowa nie zapewnia jednorodnej dawki w obszarze całej zmiany nowotworowej. Dlatego wypracowano metody poszerzania obszaru jednorodnej dawki. Rysunek 2.4 przedstawia rozkład głębokościowy dawki dla wielu wiązek protonowych, które po zsumowaniu będą tworzyć poszerzony pik Bragga (ang. *spread-out Bragg peak, SOBP*). Dla porównania przedstawiono przykładowy głębokościowy profil dawki od megawoltowego promieniowania hamowania z liniowego akceleratora elektronów. Głębokość obszaru jednorodnej dawki nazywamy modulacją SOBP.

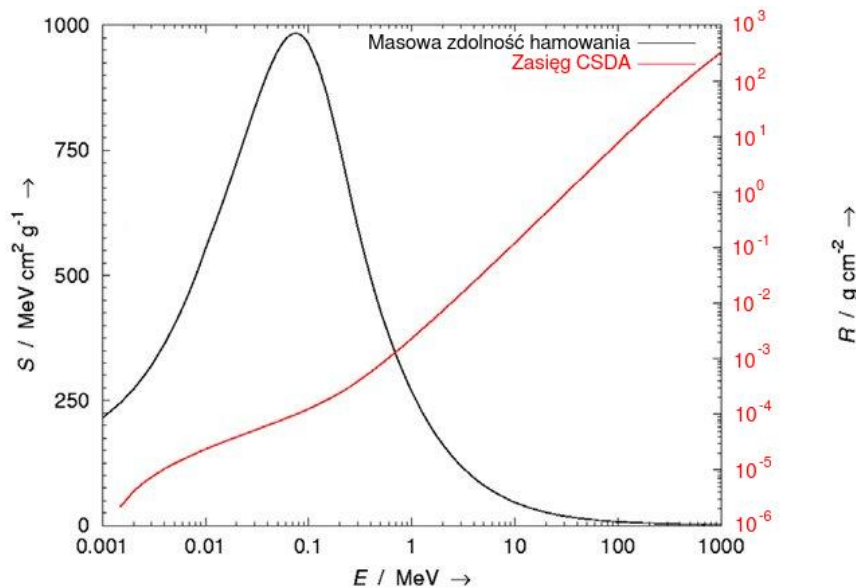
#### 2.1.4.2 Zasięg wiązki

Jak wcześniej wspomniano, protony tracą całą swoją energię wewnątrz materiału ośrodka, a długość drogi protonów jest określany jako zasięg wiązki protonowej. Średni zasięg wiązki protonowej w ośrodku można obliczyć przez scałkowanie strat energii protonów o energii początkowej  $E_{in}$ , aż do momentu, kiedy energia protonów w wiązce spadnie do wartości bliskich zero ( $E_{final}$ )

zgodnie ze wzorem (na podstawie raportu ICRU 49 [62]):

$$R(E_{in}) = \int_{in}^{final} \left( \frac{dE}{\rho dx} \right)^{-1} dE = \int_{in}^{final} \frac{dE}{S/\rho}. \quad (2.5)$$

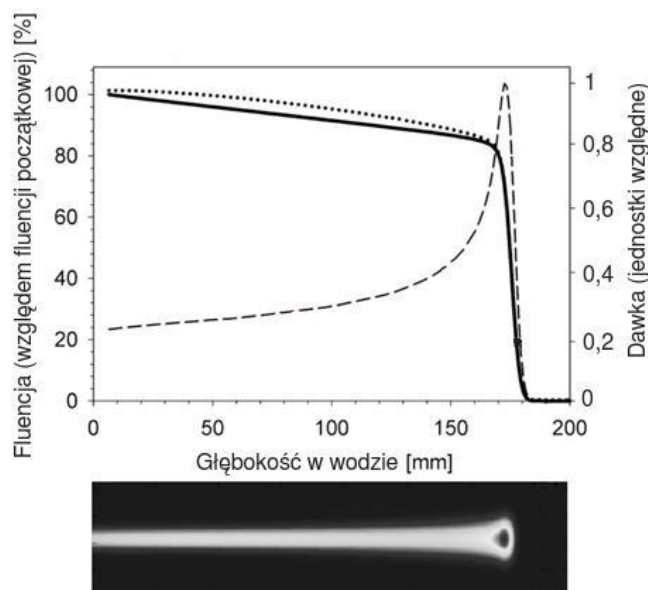
Powyższy wzór określany jest jako przybliżenie ciągłego spowalniania (ang. *continuous slowing down approximation, CSDA*) i zakłada, że transfer energii spowalnianej cząstki naładowanej wynika jedynie ze zderzeń z elektronami ośrodka [52].



RYSUNEK 2.5: Masowa zdolność hamowania ( $S$ ) w funkcji energii cząstki ( $E$ ) dla protonów w wodzie. Zasięg cząstek ( $R$ ) obliczony został na podstawie wykreślonych wartości  $S$  i przy założeniu przybliżenia CSDA [46].

Zasięg protonów w wodzie w funkcji energii został przedstawiony na Rysunku 2.5. Obliczona z powyższego przybliżenia droga protonów nie uwzględnia stochastycznych fluktuacji zasięgu oraz wielokrotnych rozprożeń kulombowskich (ang. *multiple coulomb scattering, MCS*). Mimo tego w zakresach energii protonów przedstawionych na Rysunku 2.5, które są wykorzystywane w celach terapeutycznych, wartości uzyskiwane z CSDA są uznane jako wystarczające przybliżenie rzeczywistego zasięgu protonów [7].

Pomiar fluencji cząstek można wykorzystać do wyznaczenia zasięgu protonów jako głębokości, na której fluencja protonów zmniejszy się o połowę [63] (patrz Rysunek 2.6). Dla monoenergetycznej wiązki protonów w wodzie, głębokość na której fluencja spada do połowy odpowiada w przybliżeniu głębokości wyznaczonej przez 80% dawki na spadku dystalnym, czyli  $R = R_{80\%} = z(D_{80\%})$ .



RYSUNEK 2.6: Dawka w funkcji głębokości dla wiązki protonów 160 MeV (prawa oś, linia przerywana). Fluencja protonów w funkcji głębokości, pokazująca spadek w obszarze piku Bragga wynikający z oddziaływań jądrowych (lewa oś, linia kropkowana - całkowita liczba protonów, linia ciągła - protony pierwotne). Dolny rysunek przedstawia dwuwymiarowy profil głębokościowy dawki, ilustrując poszerzenie wiązki z powodu MCS [47].

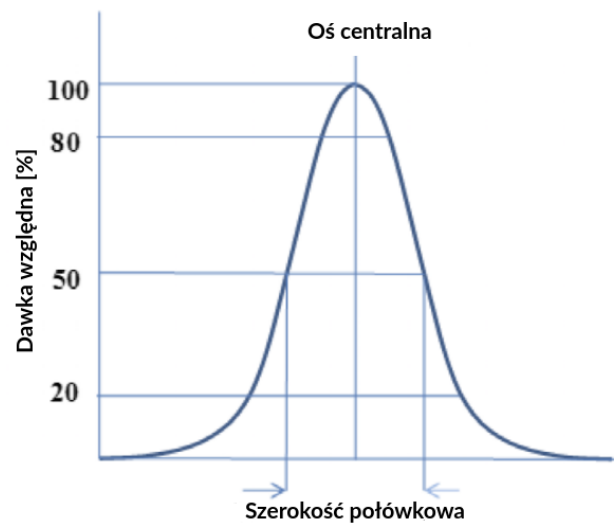
#### 2.1.4.3 Biologicznie efektywny zasięg wiązki

W praktyce klinicznej zasięg wiązki definiuje się dla rozkładu dawki ważonej względną skutecznością biologiczną protonów (szczegóły opisano w podrozdziale 2.3.5.2 *Efekty zmiennego RBE*). Biologicznie efektywny zasięg wiązki zwykle określa się w miejscu wyznaczonym przez 90% dawki ( $R_{90\%}$ ) w obszarze spadku dystalnego [47].

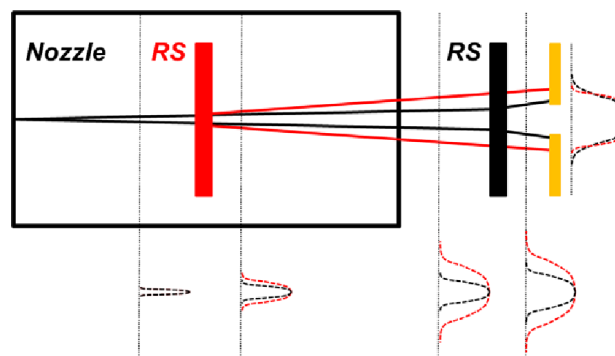
#### 2.1.4.4 Przekrój poprzeczny wiązki

Rozmiar poprzeczny wiązki ołówkowej kwantyfikuje się jej szerokością połówkową (ang. *full width at half maximum, FWHM*) (patrz Rysunek 2.7) lub odchyleniem standardowym krzywej Gaussa dopasowanej do zmierzonego poprzecznego profilu wiązki ( $\sigma$ ).

Wiązka protonowa może zostać uformowana w kierunku poprzecznym poprzez rozproszenie jej na innym materiale, takim jak folia rozpraszająca lub modulator zasięgu, a następnie dopasowana do kształtu nowotworu przez kolimator. Wpływ lokalizacji elementów rozpraszających na kształt profilu poprzecznego wiązki przedstawiono na Rysunku 2.8.



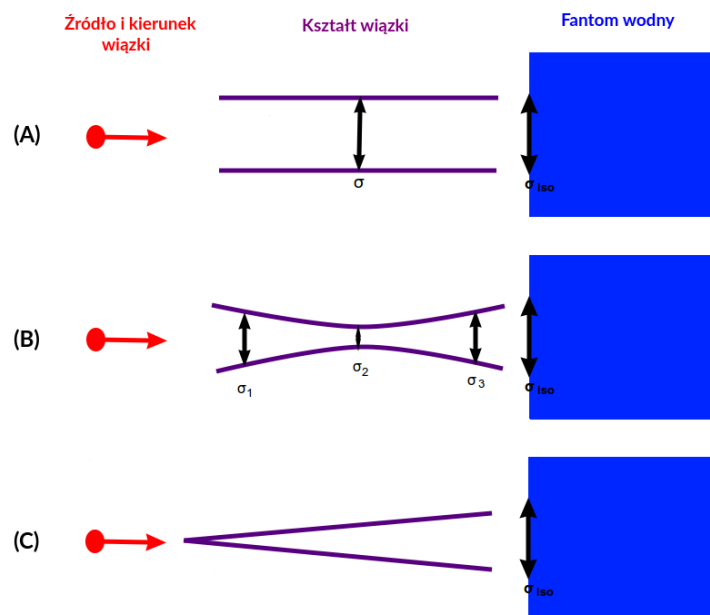
RYSUNEK 2.7: Scałkowany profil poprzeczny monoenergetycznej wiązki ołówkowej. Zaadaptowano z [60].



RYSUNEK 2.8: Ewolucja profilu poprzecznego wiązki dla dyskryminatora zasięgu (ang. *range shifter*, *RS*), umieszczonego blisko kolimatora (linie czarne) lub daleko wewnątrz głowicy terapeutycznej (ang. *nozzle*) (linie czerwone) [64].

Propagację wiązki protonowej można scharakteryzować przy pomocy emitancji wiązki [65] lub definiując wirtualne źródło punktowe [66]. Emitancja wiązki jest miarą średniego rozrzutu współrzędnych cząstki w przestrzeni i pędzie. Zakłada się, że emitancja jest stała w zakresie rozchodzenia się wiązki w powietrzu. W selektorze energii emitancja wiązki ulega zmianie na skutek ograniczania wiązki przez przesłony.





RYSUNEK 2.9: Schematyczne przedstawienie różnych modeli propagacji wiązki: (A) wiązka równoległa, (B) wiązka kształtowana przez soczewkę magnetyczną (emitancja wiązki), (C) wirtualne źródło punktowe. Zaadaptowano z [67].

Poglądowe schematy modeli propagacji wiązki przedstawiono na Rysunku 2.9. Bazując na pomiarach wykonanych podczas uruchamiania stanowisk gantry w CCB, wybrano modelowanie oparte o parametry emitancji wiązki. Do scharakteryzowania poprzecznej propagacji wiązki wykorzystano sześć parametrów modelu emitancji, trzy w kierunku X ( $\epsilon_x, \alpha_x, \beta_x$ ) i trzy w kierunku Y ( $\epsilon_y, \alpha_y, \beta_y$ ). Poprzeczny rozmiar wiązki  $\sigma_{x/y}$  w funkcji głębokości z można wyliczyć według następującego wzoru [65]:

$$\sigma_{x/y}^2(z) = \epsilon_{x/y} \cdot \left( \beta_{x/y} - 2 \cdot \alpha_{x/y} \cdot z + \frac{1 + \alpha_{x/y}^2}{\beta_{x/y}} \cdot z^2 \right), \quad (2.6)$$

gdzie:  $\epsilon_{x/y}$  - emitancja,  $\alpha_{x/y}$  - parametr związany z ogniskowaniem/rozpraszaniem wiązki,  $\beta_{x/y}$  - parametr charakteryzujący długość, na której wiązka zmienia swój poprzeczny kształt.

### 2.1.5 Cyklotron i systemy formowania wiązki

Parametry wiązki protonowej oraz elementy pasywne systemu formowania wiązki, odpowiedzialne za uzyskanie odpowiedniego rozkładu dawki, są dostosowane do planu leczenia każdego pacjenta. Pozwala to na uzyskanie wymaganej precyzji napromieniania nowotworu.

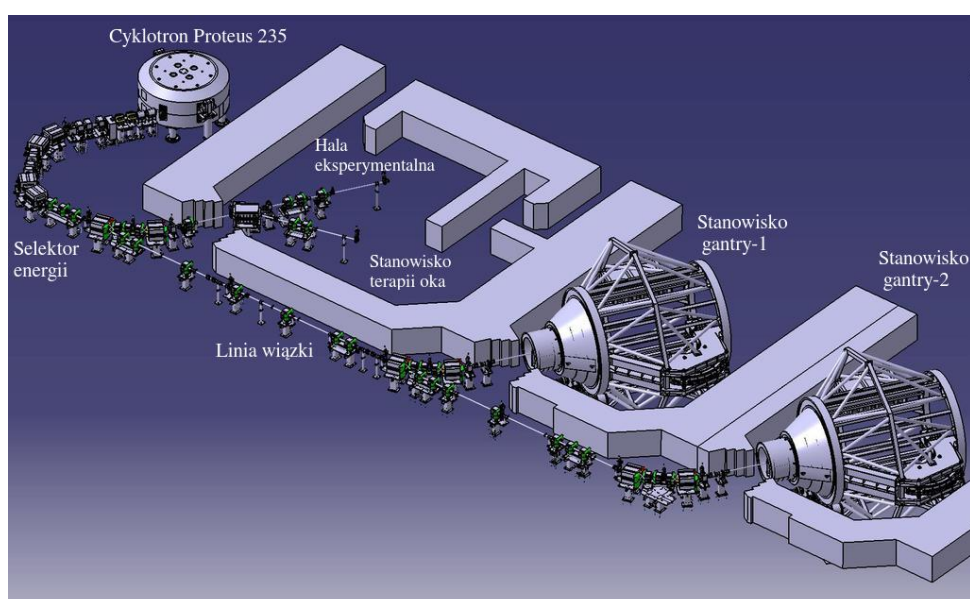
W chwili obecnej na świecie działa ponad 90 ośrodków radioterapii protonowej (dane z *Particle Therapy Co-Operative Group* (PTCOG) [69]). Najczęściej stosowanymi obecnie akceleratorami są cyklotrony izochroniczne o maksymalnej energii wiązki do 250 MeV. Energia ta pozwala na napromienienie zmian nowotworowych w pacjencie na głębokościach przekraczających 30 cm. W Polsce





RYSUNEK 2.10: Cyklotron systemu Proteus 235 w CCB [68].

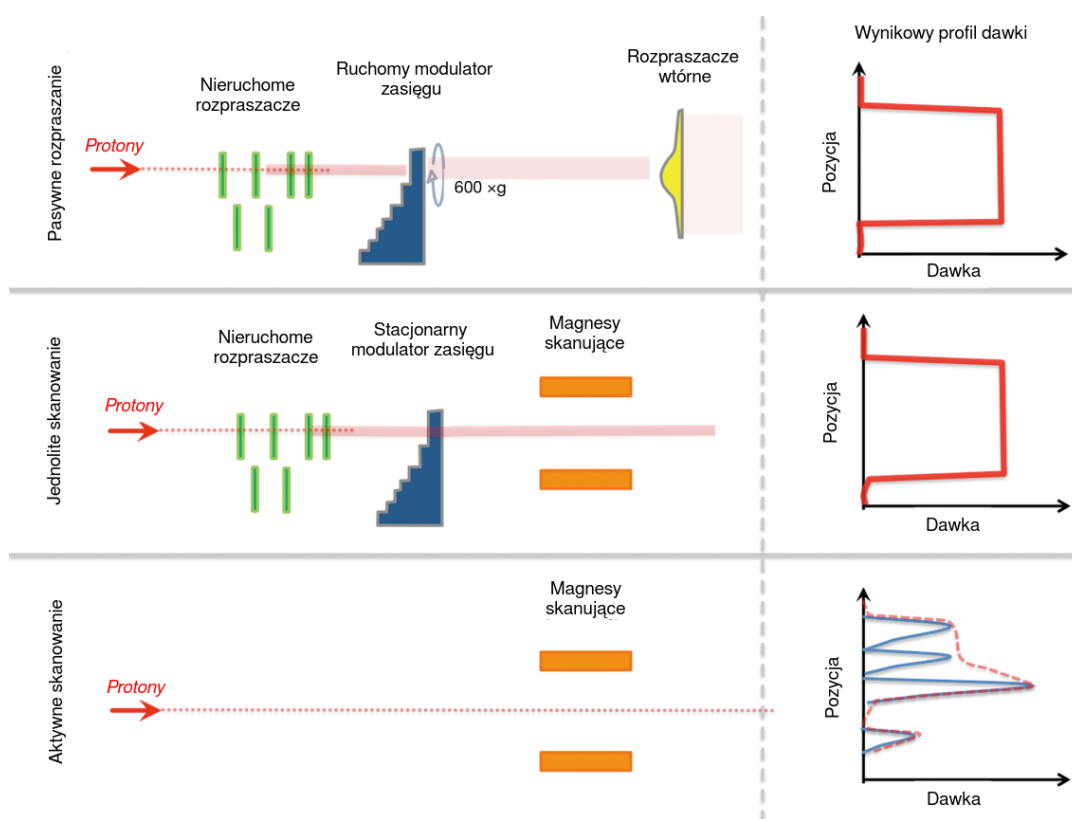
jedynym cyklotronem wykorzystywanym do celów radioterapii protonowej jak i do prac badawczych jest akcelerator C 230 systemu Proteus 235, produkcji belgijskiej firmy Ion Beam Application (IBA), zainstalowany w Centrum Cyklotronowym Bronowice (CCB) Instytutu Fizyki Jądrowej im. Henryka Niewodniczańskiego Polskiej Akademii Nauk (IFJ PAN) w Krakowie (patrz Rysunek 2.10).



RYSUNEK 2.11: Schemat wyprowadzenia wiązki w CCB.

System radioterapii Proteus 235 składa się kilku podstawowych elementów: akceleratora cząstek, selektora energii, linii wiązki oraz systemu formowania i dostarczania wiązki do pomieszczeń radioterapii lub hali eksperymentalnej. Akcelerator C 230, który jest częścią systemu Proteus 235, jest wyposażony w wewnętrzne źródło jonów typu PIG (ang. *Penning Ion Gauge*) do jonizacji atomów wodoru oraz ich iniekcji w płaszczyzną akceleracji. Protony są rozpędzane w akceleratorze do maksymalnej energii 230 MeV, po czym trafiają do

selektora energii. Na układ selektora energii składa się degrader, do zmniejszania energii protonów, układ do pomiaru profilu wiązki i element odcinający wiązkę [70]. Zastosowanie degradera energii powoduje rozmycie energetyczne wiązki, co jest następnie częściowo zmniejszane przez układ magnetyczny i przesłony selektora energii. Selektor energii umożliwia obniżenie energii wiązki o 10 MeV w czasie krótszym niż 1 sekunda. Energia wiązki protonów w selektorze może zostać obniżona najwyżej do 70 MeV. Po opuszczeniu selektora energii protony trafiają do linii wiązki, którą docierają do jednego z czterech pomieszczeń przedstawionych na Rysunku 2.11. Hala eksperymentalna oraz stanowisko terapii oka to stanowiska z nieruchomą linią wiązki (ang. *fixed beam*), natomiast dwa pozostałe stanowiska terapeutyczne są wyposażone w obrotowe stanowiska gantry. Gantry składa się z obrotowej kratownicy, przenoszącej układ magnesów kierujących wiązkę w stronę pacjenta w zakresie kątów od 0 do 360 stopni. Ruchomy stół terapeutyczny pozwala na ustawienie pacjenta z dokładnością 1 mm względem ramienia podającego wiązkę.

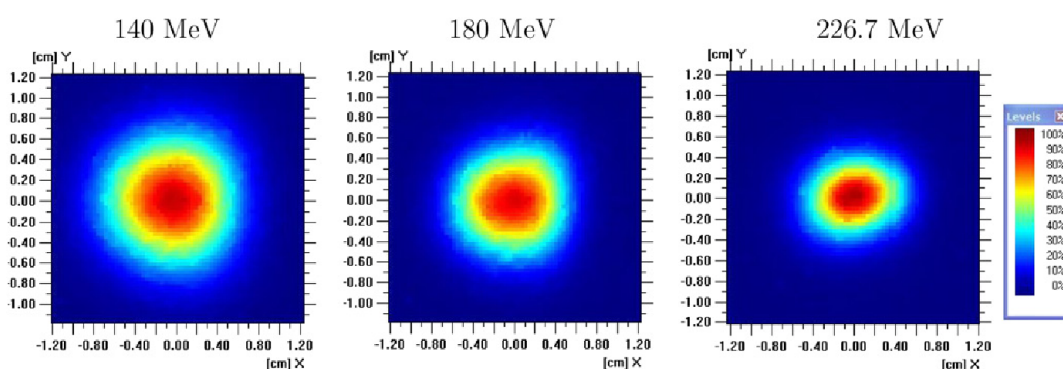


RYSUNEK 2.12: Schematyczne przedstawienie trzech różnych modalności dostarczenia wiązki. Zaadaptowano z [71].

Formowanie wiązki dostarczanej do pacjenta może odbywać się na trzy sposoby: techniką pasywną (rozpraszanie pasywne) (ang. *passive scattering*), techniką aktywną (wiązka skanująca) (ang. *spot scanning*) oraz techniką jednorodnego skanowania (ang. *uniform scanning, US*). Powyższe techniki przedstawiono schematycznie na Rysunku 2.12.

Technika pasywna polega na kształtowaniu rozkładu dawki przez zastosowanie dedykowanych elementów pasywnych na torze wiązki, tj. folie rozpraszające, kolimator, kompensator oraz ruchomy modulator zasięgu. Wadą tej techniki jest generowanie większej liczby cząstek wtórnych oraz powiększenie obszaru wysokiej dawki przed obszarem napromienianym.

Technika aktywna polega na skierowaniu wiązki ołówkowej o zadanej energii bezpośrednio do pacjenta. Sterowanie wiązką w kierunku poprzecznym odbywa się przez układ magnesów umieszczonych w linii wiązki, natomiast zasięg wiązki jest determinowany energią, ustaloną w układzie selektora energii. W CCB technika pasywna stosowana jest w sali terapii oka, natomiast technika aktywna jest realizowana w obu pokojach terapeutycznych gantry. W przypadku dostarczania wiązki techniką aktywną, objętość leczona jest podzielona na warstwy osiągane przez protony o określonej energii wiązki. Ołówkowa wiązka protonów o danej fluencji przecina płaszczyznę prostopadłą do niej tworząc obszar tzw. plamki (ang. *spots*). Zwykle plamka wiązki protonowej ma w przybliżeniu kształt elipsoidy, którą charakteryzuje się dwuwymiarowym rozkładem Gaussa [72]. Możliwa asymetria wiązki wymusza określenie jej rozmiarów w płaszczyźnie X-Y wartościami odchylenia standardowego ( $\sigma_x$  oraz  $\sigma_y$ ) lub szerokościami połówkowymi (FWHM<sub>x</sub> i FWHM<sub>y</sub>) [73]. Ponadto rozmiar plamki zmienia się wraz z energią wiązki, co pokazano na Rysunku 2.13.



RYSUNEK 2.13: Dwuwymiarowe rozkłady dawki plamek w izocentrum w powietrzu przy trzech energiach: 140, 180 i 226,7 MeV. Skala kolorystyczna przedstawia dawkę względną [74].

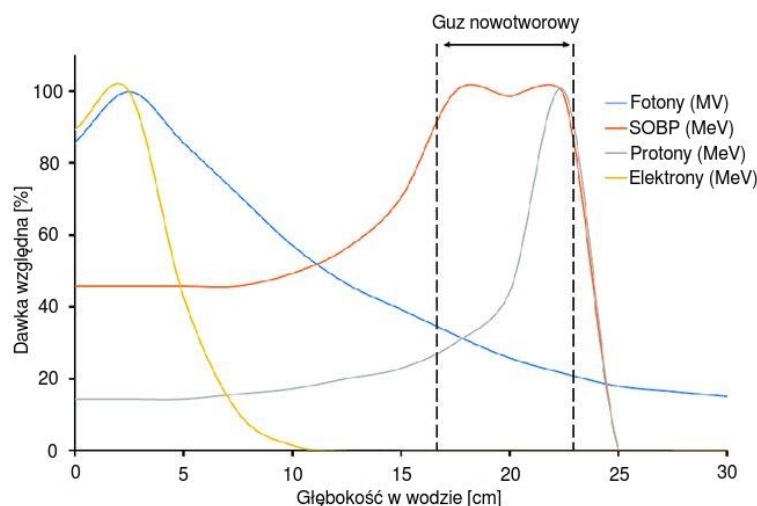
W skanowaniu aktywnym, plamki o indywidualnie dobranej intensywności są sekwencyjnie dostarczane do całego przekroju poprzecznego objętości napromienianej. Wynikowe pole promieniowania jest sumą wszystkich pojedynczych plamek dostarczonych w danym polu terapeutycznym. Dodatkowym elementem pasywnym w tym systemie może być dyskryminator zasięgu (RS), który jest używany, gdy konieczne jest użycie energii niższej niż minimalna energia wychodząca z selektora energii (dla CCB energia < 70 MeV).

Trzecią dostępną metodą jest skanowanie jednorodne (US). Pod wieloma względami US można opisać jako hybrydę pasywnego rozpraszania i aktywnego skanowania. W US protony o ustalonej energii są dostarczane w taki sposób,

aby doprowadzić do jednorodnego rozkładu dawki w płaszczyźnie prostopadłej do osi wiązki. W przeciwieństwie do aktywnego skanowania, rozmiar poprzeczny pola jest determinowany elementami pasywnymi. Po dostarczeniu jednej warstwy plamek o danej energii następuje redukcja energii wiązki i dostarczenie następnej warstwy. Rozproszona szeroka wiązka ołówkowa jest magnetycznie kierowana przez całe pole promieniowania, dzięki czemu uzyskuje się duże jednorodne pole. Podobnie jak w przypadku podwójnego rozpraszania, wymagane jest stosowanie kolimatorów dedykowanych do danego pola.

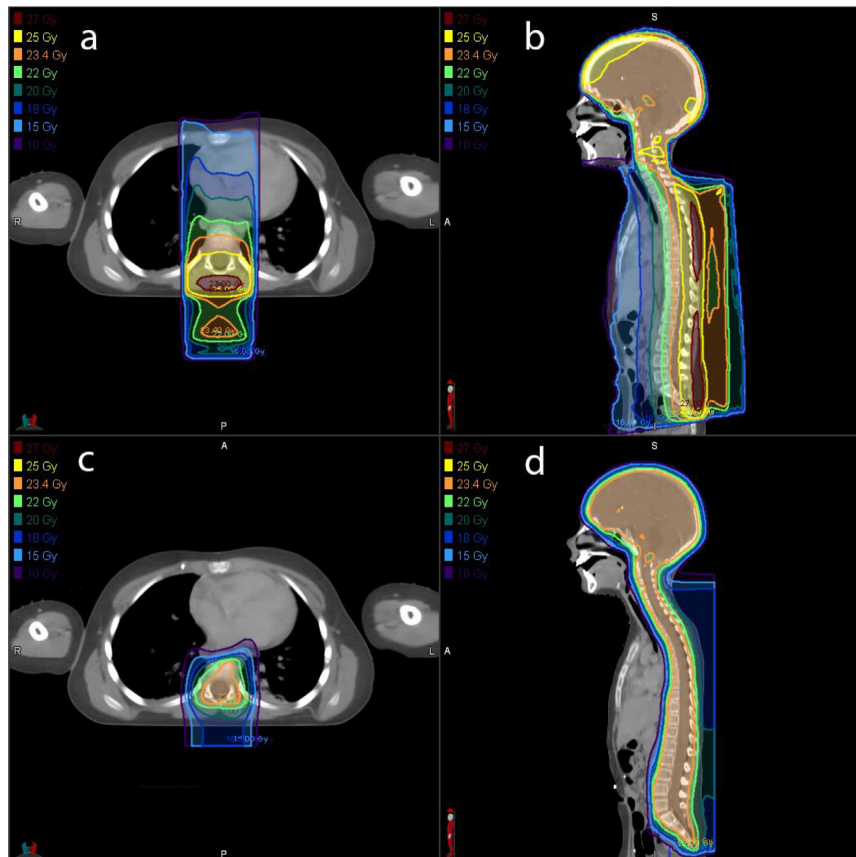
## 2.2 Fizyka medyczna w radioterapii protonowej

Radioterapia protonowa wykorzystuje wiązki protonów o energii od około 60 MeV do 250 MeV. Niskoenergetyczne protony są stosowane w radioterapii nowotworów gałki ocznej i nowotworów zlokalizowanych na powierzchni ciała. W leczeniu zmian na głębokości od kilku do kilkudziesięciu centymetrów stosuje się wiązki o energiach powyżej 100 MeV. Obecnie na świecie najczęściej napromieniane są nowotwory zlokalizowane w mózgu, podstawie czaszki, prostaty i nowotwory wieku dziecięcego [75]. Radioterapia protonowa umożliwia leczenie guzów nowotworowych o wielkości najczęściej od kilku do kilkuset centymetrów sześciennych, choć znane są napromienienia znacznie większych guzów. Jest to zazwyczaj korzystne rozwiązanie dla pacjentów, u których nowotwór znajduje się blisko narządów krytycznych takich jak pień mózgu, skrzyżowanie nerwów wzrokowych, serce, czy odbytnica.



RYSUNEK 2.14: Rozkład głębokościowy dawki wiązki fotonów, protonów i elektronów oraz poszerzonego piku Bragga (SOBP). Zaadaptowano z [76].

Zalety radioterapii protonowej można argumentować porównując rozkłady głębokościowe dawek na Rysunku 2.14 oraz przykładowe plany przygotowane dla wiązek fotonowych oraz protonowych (Rysunek 2.15).

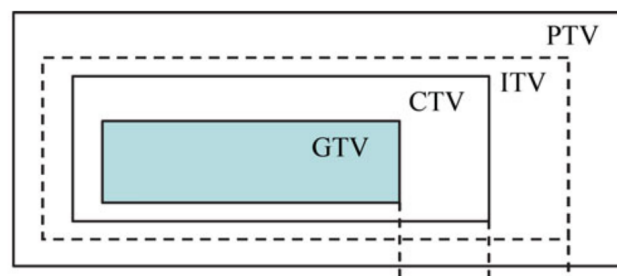


RYSUNEK 2.15: Porównanie planów napromieniania osi mózgowo-rdzeniowej: przekroje osiowe i strzałkowe z (a i b) planu fotonowego IMRT oraz (c i d) planu protonowego. Dawka przepisana wynosiła 23,4 Gy(RBE) [77].

## 2.2.1 Planowanie leczenia

### 2.2.1.1 Parametry stosowane w planowaniu leczenia

Planowanie leczenia rozpoczyna się od konturowania przez lekarza radioterapeutę struktur na zdjęciach z CT, MRI lub PET (lub fuzji tych obrazów), które później są podstawą do przygotowania planu leczenia.



RYSUNEK 2.16: Schematyczne przedstawienie objętości napromienianych [78].

Głównymi strukturami do napromieniania, opisanymi w raporcie ICRU 78 [78] (patrz schemat na Rysunku 2.16), są:



- makroskopowa objętość guza (ang. *gross tumor volume, GTV*) - jest to obszar guza widoczny lub wyczuwalny w badaniu palpacyjnym o dobrze określonych granicach i lokalizacji. Może składać się z guza pierwotnego i węzłów chłonnych lub innych przerzutów guza pierwotnego. W GTV gęstość komórek nowotworowych jest zawsze wysoka ( $\geq 10^6 \text{ mm}^{-3}$ ). Dlatego też w przypadku radioterapii radykalnej należy dostarczyć dawkę przepisaną do całego GTV. W przypadku resekcji guza nie jest definiowany obszar GTV.
- kliniczna objętość tarczowa (ang. *clinical target volume, CTV*) - jest to struktura kliniczna, obszar obejmujący GTV oraz mikroskopowe zmiany subkliniczne wokół guza, których obecność jest określona na pewnym poziomie prawdopodobieństwa. Wyznaczenie CTV jest oparte na dostępnych danych dotyczących prawdopodobieństwa wystąpienia komórek złośliwych poza GTV oraz na ocenie lekarza radioterapeuty. Wyznaczenie CTV powinno być również oparte na znajomości dróg naciekania nowotworu w przestrzeni trójwymiarowej.
- wewnętrzna objętość tarczowa (ang. *internal target volume, ITV*) - jest to objętość, która zawiera CTV plus margines uwzględniający niepewności położenia struktur wewnątrz pacjenta (np. ruchy fizjologiczne i zmiany w rozmiarze, kształcie i położeniu CTV w obrębie pacjenta). Wyznaczenie tej struktury nie jest obowiązkowe w planowaniu leczenia.
- planowana objętość tarczowa (ang. *planning target volume, PTV*) - jest to koncept geometryczny obszaru, na który składa się CTV powiększony o margines wynikający z wewnętrznych ruchów narządów pacjenta, niepewności pozycji pacjenta na stole terapeutycznym oraz niepewności zasięgu wiązki. PTV powstaje przez dodanie marginesu do CTV, uwzględniając kierunki wiązek podczas planowania leczenia w celu napromienienia obszaru CTV. Wyznaczenie objętości PTV jest konieczne podczas planowania leczenia.

Innymi istotnymi strukturami w planowaniu są narządy krytyczne. Są to prawidłowe tkanki i narządy, których wrażliwość na promieniowanie może znacząco wpłynąć na planowanie leczenia i/lub dawkę przepisaną. Są to struktury, które muszą być wyznaczone do planowania leczenia, i dla których są określane dawki tolerancji. Przekroczenie dawek tolerancji podczas leczenia może prowadzić do powstawania komplikacji po lub w trakcie terapii. Obecnie stosowane są wytyczne oparte na konsensusie EPTN (ang. *European Particle Therapy Network*) [79] oraz publikacjach grupy QUANTEC (ang. *Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic*) [80] (patrz Tabela A.1 w Dodatku A).

Dawka przepisana przez lekarza w systemie planowania leczenia jest przeliczana na jednostki monitorowe (ang. *monitor units, MUs*) w procesie kalibracji. Jednostki monitorowe to wskazanie komory monitorowej (np. komory jonizacyjnej) proporcjonalne do ładunku elektrycznego, generowanego w komorze przez przechodzącą przez nią wiązkę. Jednostki monitorowe zmierzone w trakcie napromieniania są później przeliczane na dawkę zgodnie z kalibracją komory monitorowej i porównywane z dawką przepisaną.

Obecnie w systemach do planowania leczenia w radioterapii protonowej stosuje się zasadniczo dwie techniki: radioterapię protonową z jednorodną dawką w pojedynczym polu (ang. *single field uniform dose, SFUD*) oraz radioterapię protonową o modulowanej intensywności (ang. *intensity modulated proton therapy, IMPT*).

SFUD polega na połączeniu indywidualnie zoptymalizowanych pól, z których każde dostarcza jednorodną dawkę do objętości PTV. Napromienianie to może być realizowane przez technikę rozpraszania protonów (ang. *double scattering*) i formowania rozszerzonego piku Bragga [81].

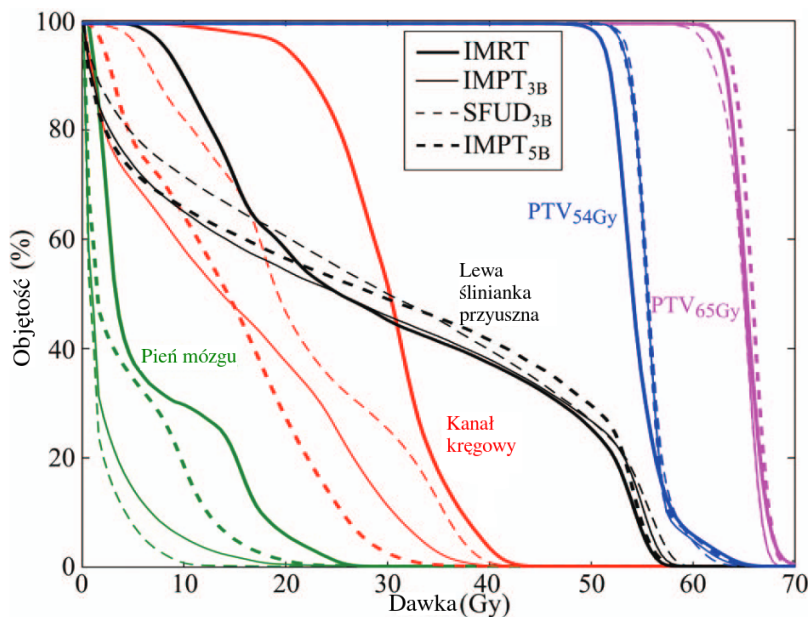
IMPT polega na jednoczesnej optymalizacji wszystkich pól promieniowania (z lub bez dodatkowych ograniczeń dawki dla sąsiadujących struktur krytycznych), które prowadzi do jednorodnej dawki w obszarze leczonym i minimalizacji dawki na narządy krytyczne. IMPT jest odpowiednikiem techniki IMRT (ang. *intensity modulated radiation therapy, IMRT*), gdzie zmienia się kształt napromienianego pola, a napromieniana objętość ma niejednorodny rozkład dawki w poszczególnych polach.

W radioterapii protonowej wiązką skanującą optymalizowaną techniką IMPT, napromienianie jest przeprowadzane przy użyciu tysięcy pojedynczych wiązek ołówkowych, które są dostarczane tak, aby objętość leczona otrzymała jednolitą dawkę. Plany IMPT są przygotowywane przy użyciu technik odwrotnej optymalizacji (ang. *reverse planning*). Systemy skanowania wiązką ołówkową nie są zatem w stanie zapewnić jednorodnych objętościowo pól referencyjnych bez zastosowania odwrotnej optymalizacji, co komplikuje charakterystykę wyjściową Gy/MU dla pola promieniowania, nawet jeśli pożądany rozkład dawki jest jednorodny. Z tego powodu często waliduje bezwzględne i względne rozkłady dawki z pomiaru z planami leczenia z systemu planowania leczenia [82].

IMPT można łączyć jednoczesnym napromienianiem dawką dodatkową (ang. *simultaneous integrated boost, SIB*) wybranego obszaru w objętości tarczowej. Technika ta pozwala na jednoczesne dostarczanie wymaganych poziomów dawki do różnych objętości leczonych w ramach jednej frakcji napromieniania [83].

Do przedstawienia informacji o trójwymiarowym rozkładzie dawki oraz oceny rozkładu dawki w poszczególnych strukturach pacjenta, używa się histogramów dawka-objętość. Na osi odciętych takiego histogramu znajduje się dawka, wyrażona w procentach lub wartościach absolutnych, a na osi rzędnych wartości względne objętości wybranej struktury [84].

Wykresy DVH (patrz przykładowy Rysunek 2.17) przekazują informację, czy w narządach krytycznych nie została przekroczona dawka maksymalna ( $D_{max}$ )



RYSUNEK 2.17: Przykład histogramu dawka-objętość dla struktur docelowych (PTV) oraz organów krytycznych dla różnych technik napromieniania i liczby wiązek (3B - 3 wiązki, 5B - 5 wiązek) [85].

lub dawka bliska maksymalnej np. dawka otrzymana w 2% objętości struktury napromienianej ( $D_{2\%}$  lub  $D_{02}$ ). DVH używane są również przy porównywaniu planów wykonywanych różnymi technikami lub rodzajami promieniowania. Podobnie można analizować rozkłady *LET* tworząc histogramy *LET*-objętość (ang. *LET-volume histogram*, *LVH*).

### 2.2.1.2 Etapy planowania leczenia

Planowanie leczenia składa się z kilku następujących po sobie etapów, od obrazowania do akceptacji planu przez lekarza prowadzącego.

**Obrazowanie** Planowanie leczenia dla wybranego pacjenta rozpoczyna się od obrazowania. Najczęściej zdjęcia wykonuje się za pomocą tomografu komputerowego, pozytonowej tomografii emisyjnej i rezonansu magnetycznego w celu określenia miejsca i wielkości zmiany nowotworowej. Obrazowanie wykonuje się również w trakcie trwania terapii, ponieważ w czasie leczenia pacjent może zmienić wagę lub może zmienić się rozmiar guza, co będzie skutkowało zmianą zasięgu wiązki w pacjencie.

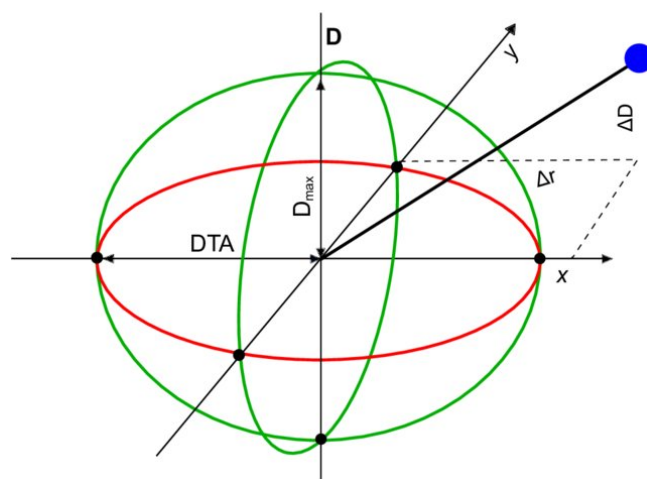
**Konturowanie** Pierwszy etap konturowania przeprowadza lekarz radioterapeuta, który obrysowuje obszary leczone (GTV, CTV). Kolejny etap konturowania wykonuje fizyk planujący, który obrysowuje strukturę PTV.

**Planowanie ułożenia wiązek** W planowaniu ułożenia wiązek protonowych dąży się do uzyskania maksymalnie konformalnego rozkładu dawki w obszarze leczonym oraz unika się umiejscowienia obszarów dystalnych wiązek w pobliżu narządów krytycznych.



**Dozymetria i kontrola jakości** Pomiary dozymetryczne służą głównie do sprawdzenia parametrów urządzenia produkującego wiązkę promieniowania jonizującego oraz do weryfikacji przygotowanego planu leczenia. W przypadku radioterapii protonowej szczególnie ważna jest kontrola zasięgu wiązki. Plany do weryfikacji dozymetrycznej są tworzone poprzez przeliczenie planów z obrazów CT na plany w fantomie wodnym, na którym wykonuje się pomiary.

**Indeks gamma** Do oceny zgodności planu z TPS ze zmierzonym planem używa się analizy indeksu gamma (ang. *gamma index, GI*). Metoda tej weryfikacji planu oparta jest na dwóch kryteriach: maksymalnej dopuszczalnej różnicy dawek (ang. *dose difference, DD* lub  $\Delta D$ ) i maksymalnej odległości, w której może zostać spełnione kryterium zgodności dawki (ang. *distance to agreement, DTA*) [42]. Geometryczne przedstawienie kryteriów  $\Delta D$  i  $DTA$  zostało poka-



RYSUNEK 2.18: Uproszczona koncepcja analizy indeksu gamma dla rozkładu dawki 2D.  $x$ ,  $y$ ,  $D$  są wymiarami przestrzennymi i dawką.  $D_{\max}$  (lub  $\Delta D$ ) to maksymalna dopuszczalna różnica dawek. Kryterium  $DTA$  jest wyznaczone przez promień czerwonego poziomego okręgu (sfery dla rozkładu 3D) [86].

zane na Rysunku 2.18. W tej metodzie każdemu elementowi siatki odniesienia przyporządkowuje się element siatki rzeczywistej o identycznych współrzędnych przestrzennych. Dawka zmierzona w tym punkcie oraz w punktach z najbliższego otoczenia porównywana jest do wartości oczekiwanej zgodnie ze wzorem:

$$\gamma(\vec{r}_c, \vec{r}_m) = \sqrt{\frac{|\vec{r}_c, \vec{r}_m|^2}{DTA^2} + \frac{|D(\vec{r}_m) - D(\vec{r}_c)|^2}{\Delta D^2}}, \quad (2.7)$$

gdzie  $|\vec{r}_c, \vec{r}_m|$  - odległość pomiędzy analizowanymi punktami,  $|D(\vec{r}_m) - D(\vec{r}_c)|$  - bezwzględna różnica dawek,  $DTA$ ,  $\Delta D$  - współczynniki skalowania, oparte o wybrane kryteria zgodności. Po przeanalizowaniu wszystkich elementów siatki każdemu elementowi siatki odniesienia ( $\vec{r}_m$ ) przyporządkowywana jest wartość minimalna ze zbioru  $\gamma(\vec{r}_c, \vec{r}_m)$ , czyli  $\gamma(\vec{r}_m) = \min\{\gamma(\vec{r}_c, \vec{r}_m)\}$  dla każdego  $r_c$  [87]. Stosunek liczby elementów siatki spełniających warunek  $\gamma(\vec{r}_m) \leq 1$  oraz frakcję elementów siatki spełniających kryteria zgodności, (tzw. passing rate) jest stosowany jako ostateczne kryterium akceptacji planu.

**Akceptacja planu leczenia** Po weryfikacji dozymetrycznej, jeśli plan spełnił kryteria akceptacji na podstawie przeprowadzonej analizy indeksu gamma lekarz prowadzący akceptuje plan do napromieniania.

**Symulacje Monte Carlo** Coraz więcej systemów do planowania leczenia posiada możliwość wykonania symulacji Monte Carlo dla dodatkowej weryfikacji planu. Symulacje te są coraz powszechniej stosowane w planowaniu leczenia, gdyż pozwalają na weryfikację przybliżonych algorytmów systemów planowania leczenia. W obliczeniach MC konieczne jest osiągnięcie odpowiedniej statystyki, aby zapewnić wymaganą niepewność obliczeń, najczęściej na poziomie 1 - 3% [88], [89]. Poza rozkładem dawki w planowaniu dla radioterapii protonowej coraz częściej analizuje się w podobny sposób rozkłady  $LET_d$  [39].

## 2.2.2 Niepewności dawki i zasięgu

Rozkład  $D_{RBE}$  uzyskany w planie leczenia jest obarczony niepewnościami pochodzącymi z różnych źródeł. Niepewności te są inherentnie powiązane z niepewnościami zasięgu biologicznego wiązki protonowej.

### 2.2.2.1 Źródła niepewności

Niepewności wartości dawki i skorelowane z nią niepewności zasięgu można podzielić na dwie grupy: fizyczne oraz biologiczne. Do źródeł fizycznych możemy zaliczyć:

- niepewność parametrów modelu wiązki zaimplementowanego do TPS, takich jak energia/zasięg, rozmiar wiązki/ewolucja rozmiaru wiązki,
- kalibrację skanera CT, czyli konwersję jednostek Hounsfielda (ang. *Hounsfield units, HU*) na względną (do zdolności hamowania w wodzie) zdolność hamowania protonów (ang. *relative proton stopping power, RPSP*),
- kalibracja monitora dawki,
- wzorcowanie przyrządów dozymetrycznych,
- niepewność ułożenia pacjenta,
- zmiany anatomiczne pacjenta,
- dokładność algorytmu obliczania dawki w systemie planowania leczenia,

natomiast do źródeł biologicznych można zaliczyć:

- wybór modelu radiobiologicznego,
- określenie promieniowrażliwości komórek (współczynniki  $\alpha$  i  $\beta$ , w przypadku stosowania modelu liniowo-kwadratowego),
- indywidualna odpowiedź organizmu pacjenta na zastosowane leczenie.

TABELA 2.1: Niepewności zasięgu protonów bez oraz z wykorzystaniem obliczeń Monte Carlo. Podane wartości odnoszą się do 1,5 odchylenia standardowego (85% poziomu ufności). Skrajne przypadki, takie jak przy napromienianiu nowotworów płuc, mogą wykazywać większą niepewność [7].

Źródło niepewności zasięgu u pacjenta	Niepewność zasięgu bez MC	Niepewność zasięgu z MC
<b>Niezależne od obliczeń dawki:</b>		
Niepewność pomiaru w wodzie do uruchomienia	$\pm 0,3$ mm	$\pm 0,3$ mm
Konstrukcja kompensatora	$\pm 0,2$ mm	$\pm 0,2$ mm
Odtwarzalność wiązki	$\pm 0,2$ mm	$\pm 0,2$ mm
Ułożenie pacjenta	$\pm 0,7$ mm	$\pm 0,7$ mm
<b>Obliczanie dawki:</b>		
Biologia (zawsze dodatnia) <sup>^</sup>	+ $\sim 0,8\%$ <sup>g</sup>	+ $\sim 0,8\%$ <sup>g</sup>
Obrazowanie i kalibracja CT	$\pm 0,5\%$ <sup>b</sup>	$\pm 0,5\%$ <sup>b</sup>
Konwersja obrazu CT na tkanki (z wyłączeniem wartości I)	$\pm 0,5\%$ <sup>a</sup>	$\pm 0,2\%$ <sup>d</sup>
Rozmiar siatki CT	$\pm 0,3\%$	$\pm 0,3\%$
Średnia energia wzbudzenia (wartości I) w tkankach	$\pm 1,5\%$ <sup>c</sup>	$\pm 1,5\%$ <sup>c</sup>
Degradacja zasięgu; złożone niejednorodności	$-0,7\%$ <sup>e</sup>	$\pm 0,1\%$
Degradacja zasięgu; lokalne niejednorodności lateralne <sup>*</sup>	$\pm 2,5\%$ <sup>f</sup>	$\pm 0,1\%$
<b>Razem (bez *, ^)</b>	<b>2,7% + 1,2 mm</b>	<b>2,4% + 1,2 mm</b>
<b>Razem (bez ^)</b>	<b>4,6% + 1,2 mm</b>	<b>2,4% + 1,2 mm</b>

Oznaczenia: <sup>a</sup>Chvetsov i Paige [90], <sup>b</sup>Schaffner i Pedroni [91] i Matsufuji i in. [92], <sup>c</sup>Espana and Paganetti [93], <sup>d</sup>ICRU [62], Bichsel i Hiraoka [94] i Kumazaki i in. [95], <sup>e</sup>Sawakuchi i in. [96], Bednarz i in. [97] i Urie i in. [98], <sup>f</sup>Bednarz i in. [97], <sup>g</sup>Espana i Paganetti [99].

Źródła niepewności zasięgu w radioterapii protonowej zostały szczegółowo opisane w publikacji Paganetti i in. [7]. Z danych przedstawionych w Tabeli 2.1 wynika, że zaletą stosowania metod MC w planowaniu dla radioterapii protonowej jest zmniejszenie niepewności degradacji zasięgu dla lokalnych, małych niejednorodności, które nie są poprawnie uwzględnione w algorytmach analitycznych.

Raport AAPM Task Group 202 (*Physical Uncertainties in the Planning and Delivery of Light Ion Beam Treatments*) [100] jest jednym z doniesień o niepewnościach fizycznych w planowaniu i prowadzeniu radioterapii z wykorzystaniem wiązek lekkich jonów. Przedstawiono tam ocenę niepewności dopasowania poprzecznego profilu dawki ( $2\sigma$ ) dla hipotetycznego systemu dostarczania wiązki z wykorzystaniem elementów pasywnych. Niepewność dopasowania poprzecznego profilu wiązki jest definiowana jako kombinacja wszystkich czynników, które mogą powodować poprzeczną niewspółosiowość dostarczonej

wiązki względem zamierzonego celu. Przykłady podano dla guzów w okolicy głowy i szyi. Zakładano, że pozycja uzyskana podczas weryfikacji ułożenia pacjenta (ustawienie *setup*) i pozycja podczas leczenia są identyczne. Niepewność całkowita została obliczona przez dodanie w kwadracie wszystkich niepewności typu A (tj. pozycja i ruchy pacjenta, pozycja wiązki, kąt gantry) i B (tj. dokładność rekonstrukcji obrazu CT, konturowanie znaczników i struktur, model wiązki). Otrzymano średnią niepewność na poziomie 2,3 mm dla tego typu lokalizacji. Analiza została uzupełniona o dane z Moyers i Vatnitsky [101]. Dodatkowo, w powyższym raporcie podano szacowane niepewności penetracji wiązki wynikające z charakterystyki fizycznej pacjenta i urządzeń do pozycjonowania. Wartości te wynosiły średnio  $\pm 5,3\%$  oraz  $\pm 4,3\%$ , odpowiednio bez oraz z redukcją skutków niepewności.

### 2.2.2.2 Metody redukcji niepewności zasięgu

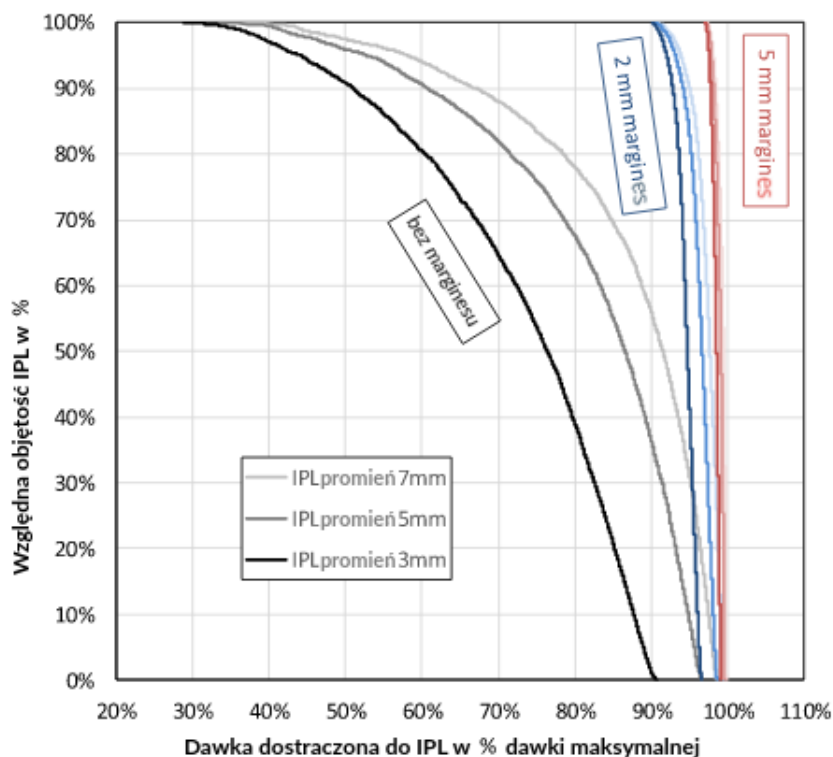
W radioterapii protonowej stosuje się szereg strategii redukcji niepewności, mających największy wpływ na efekt terapeutyczny. Obejmują one czynniki występujące zarówno w technikach fotonowych, jak i te mające szczególne znaczenie w radioterapii protonowej. Do tych ostatnich zaliczyć należy niepewność zasięgu wiązki oraz niepewność przeliczenia HU na względną zdolność hamowania protonów.

Tabela 2.2 (na podstawie Yeung i Palta [102]) zawiera przegląd źródeł niepewności, ich wielkość oraz metody redukcji ich wpływu na realizację planu leczenia.

TABELA 2.2: Źródła niepewności oraz strategię jej redukcji.

Źródło niepewności	Niepewności	Strategia redukcji niepewności	Niepewność po redukcji
Niepewność zasięgu (pierwotny pik Bragga)	$\pm 1-3$ mm	Brak	$\pm 1-3$ mm
Niepewność zasięgu (poszerzony pik Bragga)	$\pm 0,6-1$ mm	Brak	$\pm 0,6-1$ mm
Odtwarzalność zasięgu	$\pm 1$ mm	Kontrola jakości	$\pm 0,5$ mm
Kompensator	$\pm 1$ mm	Kontrola jakości i materiału kompensatora	$\pm 0,5$ mm
Akcesoria (blat stołu, przyrządy do unieruchamiania, itp.)	$\pm 1$ mm	Kontrola jakości wszystkich akcesoriów	$\pm 0,5$ mm
CT	$\pm 3,5\%$ zasięgu	Protokoły obrazowania specyficzne dla danego miejsca	$\pm 1-2\%$ zasięgu
Ustawienie pacjenta	$\pm 1,5$ mm	Precyzyjna ocena ułożenia pacjenta	$\pm 1$ mm
Ruch pacjenta podczas podania frakcji	Zmienne	Precyzyjna ocena ułożenia pacjenta	$\pm 1$ mm
Pozycja kompensatora względem pacjenta	Zmienne	Precyzyjna ocena ułożenia pacjenta	$\pm 1$ mm
Niepewność zasięgu (rozproszenie) wynikająca ze złożonych niejednorodności	$\pm 1$ mm	Precyzyjna ocena ułożenia pacjenta	$\pm 0,5$ mm
Artefakty CT	Zmienne	Precyzyjna ocena ułożenia pacjenta	$\pm 1,0$ mm
Obliczanie zasięgu w wodzie w TPS	Zmienne	Precyzyjna ocena ułożenia pacjenta i analiza obrazów	$\pm 0,5$ mm
Obliczanie zasięgu w tkance o znanym składzie i gęstości w TPS	$\pm 0,5$ mm	Brak	$\pm 0,5$ mm
Rejestracja obrazów wielomodalnych	$\pm 1$ mm	Lepsze algorytmy obliczania dawek	$\pm 0,5$ mm
Realizacja leczenia (niepewność pokrycia PTV)	$\pm 1-3$ mm	Protokoły rejestracji obrazu specyficzne dla danego miejsca	$\pm 1-2$ mm
Realizacja leczenia (niepewność dozymetryczna)	$\pm 1-3$ mm	Precyzyjny wybór techniki realizacji specyficznej dla danego miejsca	$\pm 1$ mm
Realizacja leczenia (niepewność dozymetryczna)	$\pm 1-3\%$	Kontrola jakości	$\pm 1\%$

Z powodu braku możliwości uniknięcia niepewności w planowaniu leczenia stosuje się metody zmniejszające ryzyko niedopromienienia objętości leczonej. Jedną z takich metod jest dodawanie marginesów do struktur przygotowanych przez lekarza (GTV, CTV) tworząc objętość do napromieniania (PTV, ITV). Zwiększa to prawdopodobieństwo, że objętość leczona zostanie całkowicie pokryta obszarem dawki przepisanej. Wpływ zastosowania marginesów na względną objętość pokrytą wysoką dawką, dla struktur o różnej wielkości, przedstawiono na Rysunku 2.19.



RYSUNEK 2.19: Wpływ rozmiarów marginesów na pokrycie dawką maksymalną objętości leczonej, w zależności od wielkości obszaru napromienianego. Przedstawione zależności są wynikiem symulacji MC dla różnych kombinacji promienia IPL (3, 5 i 7 mm) i marginesu bezpieczeństwa (0, 2 i 5 mm). Wykresy są przedstawione jako histogram dawka-objętość dla różnych wielkości zmiany śródsterczowej (ang. *intraprostatic lesions, IPL*). Zaadoptowane z pracy [103].

### 2.2.2.3 Odporność planu leczenia

Zachowanie wymaganego prawdopodobieństwa kontroli miejscowej guza (ang. *tumor control probability, TCP*) przy akceptowalnym ryzyku skutków ubocznych (ang. *normal tissue complication probability, NTCP*), stanowi jedną z głównych wytycznych planowania leczenia. Obecne systemy do planowania leczenia umożliwiają optymalizację planu z uwzględnieniem jego odporności ze względu na niepewności HU oraz zmiany ułożenia pacjenta podczas obrazowania CT i pozycjonowania [104]. Jedną ze stosowanych metod weryfikacji odporności planu jest przygotowywanie 12 scenariuszy napromienienia uwzględniającego niepewność HU na poziomie  $\pm 3,5\%$  oraz niepewność położenia pacjenta na poziomie  $\pm 2$  mm w kierunkach  $x$ ,  $y$  i  $z$ . Odporność planu można ocenić analizując histogramy DVH dla każdego scenariusza. Wyniki analizy odporności mogą zdecydować o braku akceptacji planu i jego dalszej optymalizacji.

## 2.3 Radiobiologia wiązek protonowych

### 2.3.1 Względna skuteczność biologiczna

Wielkością kwantyfikującą działanie promieniowania na układy biologiczne jest względna skuteczność biologiczna (ang. *relative biological effectiveness*, *RBE*), która zdefiniowana jest jako:

$$RBE = \frac{D_{ref}}{D_{zast}}, \quad (2.8)$$

gdzie  $D_{ref}$  oznacza dawkę referencyjną (zwykle promieniowanie fotonowe o maksymalnym napięciu lampy 250 kVp lub źródło kobaltowe  $^{60}\text{Co}$ ), natomiast  $D_{zast}$  oznacza dawkę zastosowanego promieniowania, które powoduje taki sam efekt biologiczny (np. śmierć kolonii komórek) [105]. *RBE* jest wielkością zależną od wielu parametrów m.in. poziomu dawki, mocy dawki, *LET*, rodzaju tkanki ( $\alpha/\beta$ ) i rozpatrywanego efektu biologicznego [10]. Jeśli *RBE* jest większy niż 1 oznacza to, że stosując inny rodzaj promieniowania niż promieniowanie referencyjne, można osiągnąć ten sam efekt biologiczny przy niższej dawce.

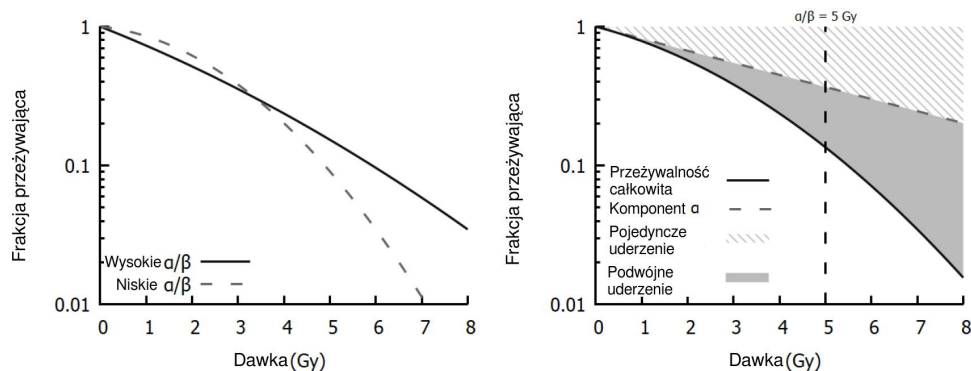
W radioterapii protonowej stosuje się pojęcie dawki ważonej *RBE* ( $D_{RBE}$ ) w jednostkach Gy(*RBE*).  $D_{RBE}$  jest iloczynem dawki (*D*) i *RBE*. ICRU w raporcie 78 [78] rekomenduje stosowanie stałej wartości *RBE* równej 1,1, bez względu na parametry wiązki protonowej, wysokość dawki czy też rodzaj tkanki.

### 2.3.2 Model liniowo-kwadratowy

Model liniowo-kwadratowy (ang. *linear-quadratic*, *LQ*) jest jednym z najczęściej stosowanych modeli radiobiologicznych stosowanych w radioterapii. Frakcja komórek, które przeżyły ekspozycję, w funkcji dawki promieniowania nazywa się krzywą przeżywalności [106]. W modelu LQ frakcję przeżywających komórek (ang. *survival fraction*, *SF*), poddanych ekspozycji na promieniowanie jonizujące, oblicza się korzystając ze wzoru  $SF = e^{(-\alpha d - \beta d^2)}$ , gdzie *d* to dawka frakcyjna, a współczynniki  $\alpha$  i  $\beta$  określają promieniowrażliwość komórek dla danego rodzaju promieniowania [107].

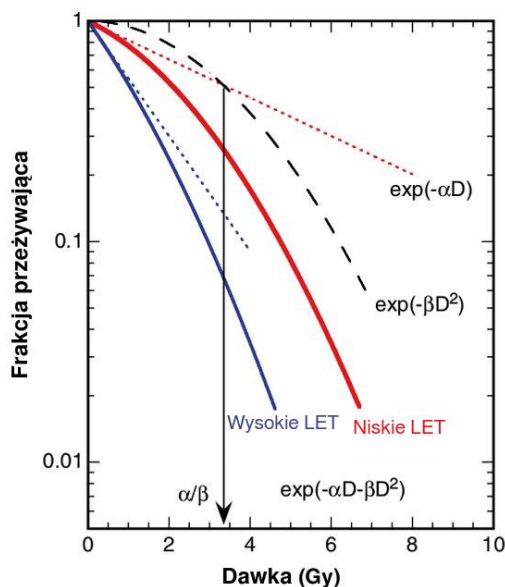
Zależność frakcji przeżywających komórek od dawki promieniowania słabo jonizującego (o niskim *LET*) pokazano na Rysunku 2.20. Przeżywalność w funkcji dawki jest dla niskich dawek zdominowana przez liniowy człon  $\alpha$ , natomiast dla wyższych dawek kwadratowy człon  $\beta$  staje się dominujący. Przebieg krzywej kwantyfikowany jest tradycyjnie poprzez stosunek  $\alpha/\beta$ . Dla linii komórkowych o wysokim współczynniku  $\alpha/\beta$  (10 Gy) dominuje czynnik liniowy, podczas gdy dla linii komórkowych o niskim współczynniku  $\alpha/\beta$  (2-3 Gy) czynnik kwadratowy. W modelowaniu radiobiologicznym wysokie





RYSUNEK 2.20: Przykładowe krzywe przeżywalności dla linii komórkowych z wysokim i niskim stosunkiem  $\alpha/\beta$  (lewa strona) oraz z rozdzieleniem na kinetykę jedno- i dwuuderzeniową (ang. *hit*) promieniowania jonizującego (prawa strona). Przy niskich dawkach odpowiedź jest zdominowana przez zdarzenia jednouderzeniowe, podczas gdy przy wyższych dawkach dominują zdarzenia wielouderzeniowe. Efekty te są równe, gdy dawka odpowiada stosunkowi  $\alpha/\beta$  dla danej linii komórkowej. Zaadaptowano z [106].

współczynniki  $\alpha/\beta$  przypisywane są komórkom nowotworowym, czyli promieniowrażliwym, wczesnie reagującym tkankom, natomiast niskie współczynniki  $\alpha/\beta$  komórkom zdrowym, czyli promienioopornym, późno reagującym tkankom. Stosunek  $\alpha/\beta$  ma też związek ze zdolnością do naprawy komórek - im mniejsza wartość  $\alpha/\beta$  tym większa zdolność do naprawy uszkodzeń popromiennych.



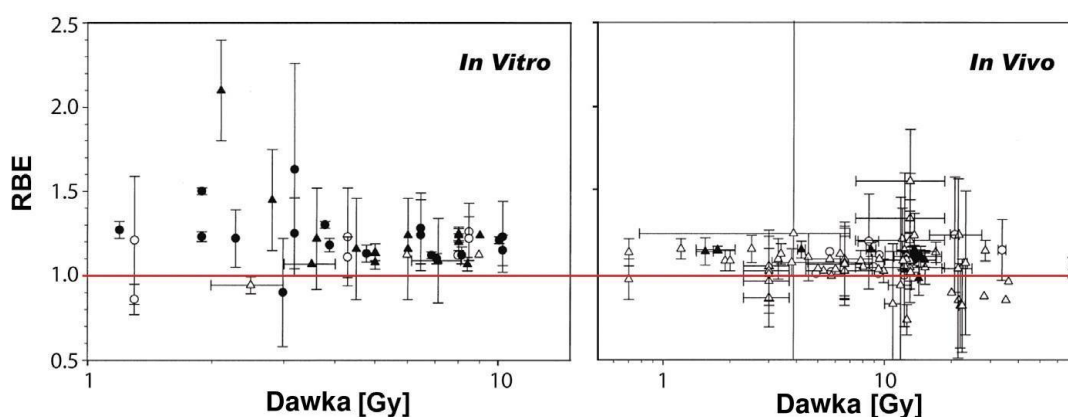
RYSUNEK 2.21: Krzywe przeżywalności (linie ciągłe) dla promieniowania o niskim i wysokim *LET* z zaznaczonymi komponentami liniowymi (linie kropkowane) i kwadratowymi (linie przerywane). Dawka w punktach przecięcia wskazuje na wartość  $\alpha/\beta$ . Krzywa przeżywalności dla promieniowania o wysokim *LET* jest wykreślona przy założeniu 3-krotnie wyższej wartości  $\alpha$ , przy takiej samej wartości  $\beta$ , jak dla promieniowania o niskim *LET* [108].



Rysunek 2.21 przedstawia różnice w kształcie krzywych przeżywalności dla promieniowania o niskim i wysokim  $LET$ . Ekspozycja na promieniowanie o wysokim  $LET$ , na przykład na neutrony lub ciężkie cząstki naładowane, prowadzi na ogół do niższej przeżywalności na jednostkę dawki niż promieniowanie fotonowe.

### 2.3.3 Praktyka kliniczna - stałe RBE

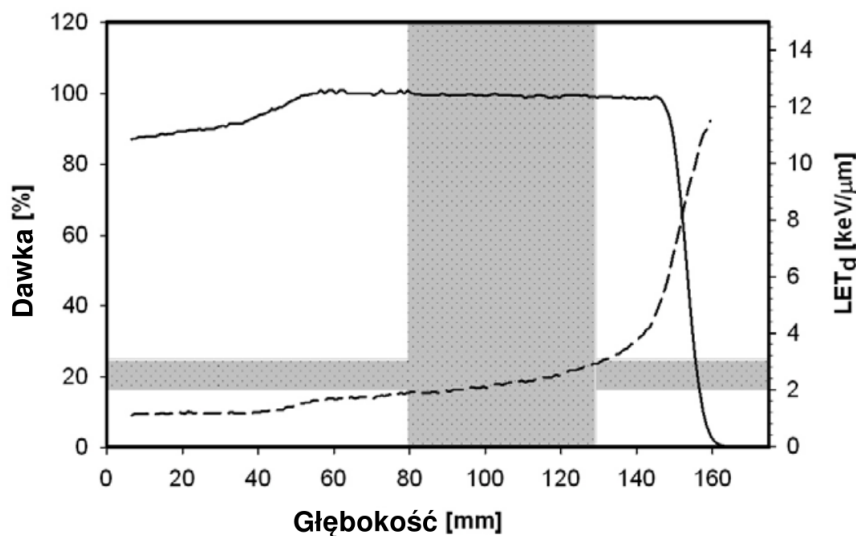
Stała wartość  $RBE$  w planowaniu leczenia dla wiązek protonowych została zaproponowana na podstawie wyników wczesnych obserwacji klinicznych oraz eksperymentów radiobiologicznych. Była ona również następstwem wcześniejszej praktyki w radioterapii prędkimi neutronami, gdzie stosowano pojedynczą wartość  $RBE$  dla całego rozkładu dawki [109].



RYSUNEK 2.22: Prawa strona: wartości  $RBE$  dla wiązek protonowych o energiach 65–250 MeV, mierzone *in vitro* dla linii komórkowych chomika chińskiego (symbole zamknięte) i dla innych linii komórkowych (symbole otwarte). Lewa strona: wartości  $RBE$  dla wiązek protonowych o energiach 65–250 MeV, mierzone *in vivo* dla komórek krypt jelita czczego (symbole zamknięte) i dla innych tkanek (symbole otwarte). Okręgi reprezentują pomiar  $RBE$  dla wiązek < 100 MeV, a trójkąty dla wiązek > 100 MeV w środku poszerzonego piku Bragga (SOBP). Zaadaptowano z Girdhani i in. [110] na podstawie Paganetti i in. [32].

Wartości  $RBE$  przedstawione na Rysunku 2.22 zostały wyznaczone głównie z wykorzystaniem modelu LQ dla przeżywalności komórek chomika chińskiego i regeneracji komórek krypt jelita czczego. Pokazano, że średnie  $RBE$  i jego odchylenie standardowe, oszacowane na danych *in vitro* z przeglądu danych radiobiologicznych dla linii komórek chomika chińskiego, wynosi 1,22 (0,02), podczas gdy na danych *in vivo* komórek krypt jelita czczego wynosi 1,1 (0,01).

Wartość  $RBE = 1,1$ , stosowana w dzisiejszej praktyce klinicznej do przeliczenia dawki na dawkę ważoną  $RBE$  ( $D_{RBE}$ ), została uzyskana z danych zmierzonych w centralnej części SOBP, co może budzić wątpliwości, biorąc pod uwagę wzrost  $LET_d$  na końcu drogi wiązki [11] (Rysunek 2.23). Z kolei powtórna analiza danych oraz doświadczenie kliniczne przedstawione w Paganetti i in. [10] nie popierają jednoznacznie argumentów za zmianą wartości  $RBE = 1,1$ . Wartość stałą  $RBE$  dla protonów zaproponowano na podstawie



RYSUNEK 2.23: Głębokościowy rozkład dawki SOBP dla pola o zasięgu 15 cm i szerokości modulacji 10 cm (linia ciągła). Linia przerywana pokazuje rozkład głębokościowy  $LET_d$ . Zaciemnione obszary wyznaczają centralny obszar SOBP i zakres  $LET_d$ , tj. pomiędzy  $\sim 2,0$  keV/ $\mu\text{m}$  i  $\sim 3,0$  keV/ $\mu\text{m}$  [32].

danych z wyznaczenia  $RBE$  dla pojedynczej frakcji, w środku poszerzonego piku Bragga [78]. Jednak wspomniane publikacje Paganetti i in. [10],[32] podkreślają fakt, że wyższe wartości  $LET_d$  i  $RBE$  będą nieuchronnie występować pod koniec zakresu SOBP, co pokazano również w innych publikacjach [111], [112].

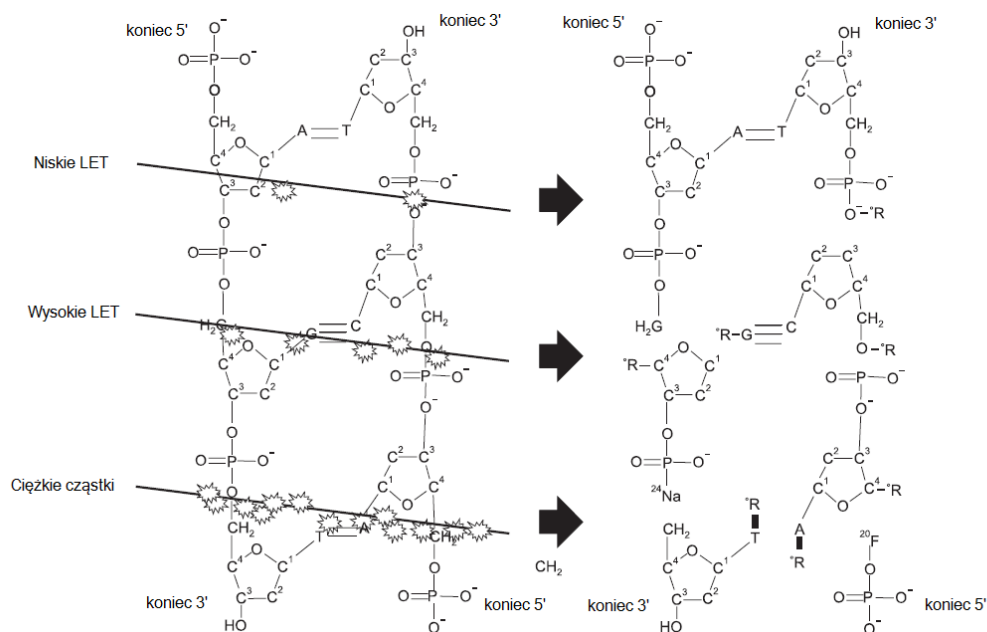
### 2.3.4 Zmienne RBE

W modelowaniu zmiennego  $RBE$  z wykorzystaniem modelu LQ najważniejszymi parametrami są liniowy przekaz energii ( $LET$ ), współczynniki  $\alpha$  i  $\beta$  oraz wartość dawki frakcyjnej.

$LET$  jest definiowany jako depozycja energii na jednostkę drogi podczas przechodzenia promieniowania jonizującego przez materię. Jest to wielkość zbliżona do zdolności hamowania, z wyjątkiem tego, że nie obejmuje efektów radiacyjnej straty energii. Promieniowanie o wartościach  $LET$  w wodzie poniżej 10 keV/ $\mu\text{m}$  jest uważane za promieniowanie o niskim  $LET$ , natomiast powyżej 10 keV/ $\mu\text{m}$  jest promieniowaniem o wysokim  $LET$  [113]. Typowe wartości  $LET$  dla promieniowania jonizującego przy oddziaływaniu z wodą wynoszą:

- 2 keV/ $\mu\text{m}$  dla promieniowania X (250 kVp),
- 0,3 keV/ $\mu\text{m}$  dla promieniowania  $\gamma$  źródła Co-60 lub promieniowania X o energii 3 MeV,
- 0,25 keV/ $\mu\text{m}$  dla elektronów o energii 1 MeV,
- 12 keV/ $\mu\text{m}$  dla neutronów o energii 14 MeV.

Wartości  $LET$  dla ciężkich cząstek naładowanych sięgają nawet kilkuset keV/ $\mu\text{m}$ . Promieniowanie o wysokim  $LET$  wykazuje na ogół zwiększony efekt

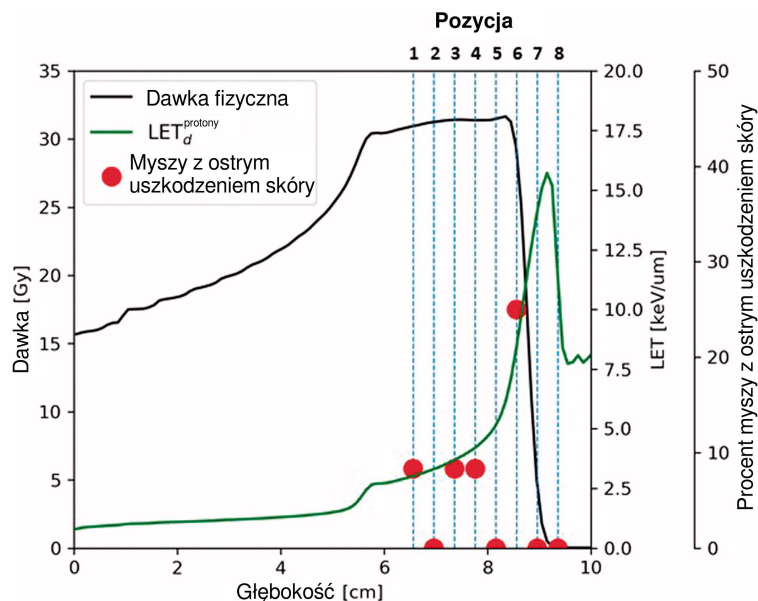


RYSUNEK 2.24: Schematyczne przedstawienie oddziaływania wiązek o niskim *LET*, wysokim *LET* i ciężkich cząstek naładowanych z fragmentem cząsteczki DNA [113].

biologiczny w stosunku do promieniowania o niskim *LET*, głównie poprzez większą częstość pęknięć łańcucha DNA, co zwiększa prawdopodobieństwo śmierci komórki (patrz Rysunek 2.24). *LET* jest makroskopowym parametrem fizycznym, którego wartość nie przekłada się bezpośrednio na skuteczność biologiczną. Dlatego różne jony o tym samym *LET* mogą mieć różne *RBE*, ponieważ średnica toru cząstki i lokalna gęstość jonizacji nie są proporcjonalne do *LET*.

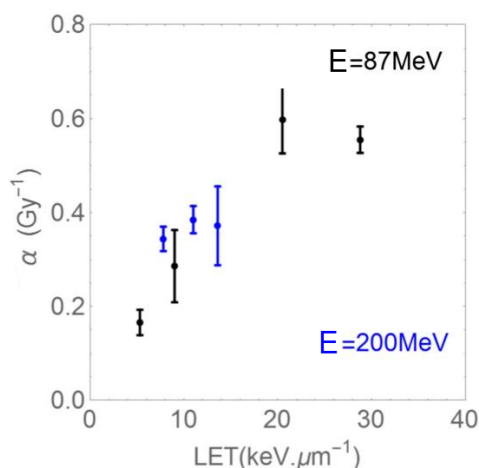
Przy opisie własności wiązek terapeutycznych operuje się wartością *LET* ważonej dawką ( $LET_d$ ). Dla wiązek protonowych w środku SOBP średnia wartość  $LET_d$  wynosi zazwyczaj pomiędzy  $\sim 2,8$  keV/ $\mu$ m a  $\sim 2,1$  keV/ $\mu$ m, a jego wartość rośnie wraz ze wzrostem głębokości. W obszarach na dystalnym końcu SOBP wartości  $LET_d$  mogą dochodzić do 12 keV/ $\mu$ m [10]. Ponieważ *RBE* rośnie z  $LET_d$ , stanowi to argument za stosowaniem zmiennego *RBE* w radioterapii protonowej.

Zmienność efektu biologicznego wzdłuż obszaru SOBP opisano w Sørensen i in. [114]. Pokazano tam, że najwięcej myszy doświadczyło ostrego uszkodzenia skóry w pozycji 6 (Rysunek 2.25), czyli w obszarze spadku dystalnego SOBP, co potwierdza zależność *RBE* od *LET*.



RYSUNEK 2.25: Rozkład dawki,  $LET_d$  i odsetek myszy z ostrym uszkodzeniem skóry napromienianych w różnych pozycjach SOBP. Linia czarna: dawka, zielona:  $LET_d$ , czerwone punkty: odsetek myszy, u których wystąpiło ostre uszkodzenie skóry. Numer pozycji i linie przerywane wskazują pozycje obszaru napromienianego. Zadaptowano z [114].

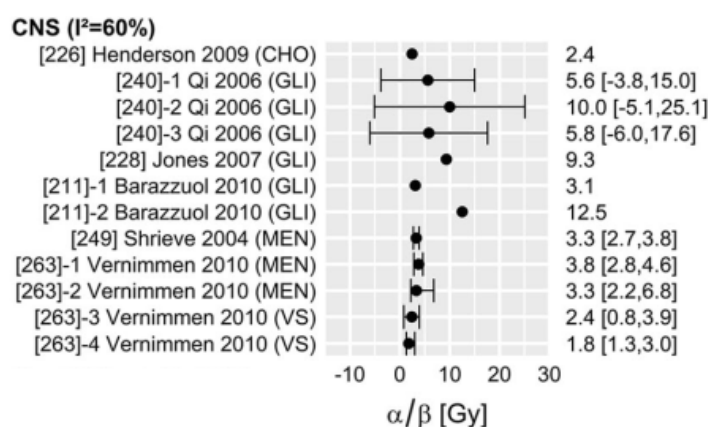
Kolejnym parametrem wpływającym na  $RBE$  jest zmienność promieniowrażliwości komórek, określanej przez współczynniki  $\alpha$  i  $\beta$ . Britten i in. [112] badali wartości parametru  $\alpha$  na różnych głębokościach i przy różnych wartościach  $LET$  dla ludzkiej linii komórkowej Hep-2 (patrz Rysunek 2.26). Pokazali oni, że wartość  $\alpha$  zależy nie tylko od  $LET$ , ale też od początkowej energii cząstki.



RYSUNEK 2.26: Wartości parametru  $\alpha$  w komórkach Hep-2 w zależności od  $LET$  dla dwóch różnych wartości początkowej energii wiązki protonowej [112].

Współczynniki  $\alpha$  i  $\beta$  będą się różniły w zależności od rodzaju tkanki, rodzaju nowotworu oraz stopnia jego złośliwości. Wartości  $\alpha$  i  $\beta$  mogą się również

różnic dla tego samego rodzaju nowotworu między poszczególnymi eksperymentami, co zostało przedstawione w przeglądzie van Leeuwen i in. [115] (Rysunek 2.27).



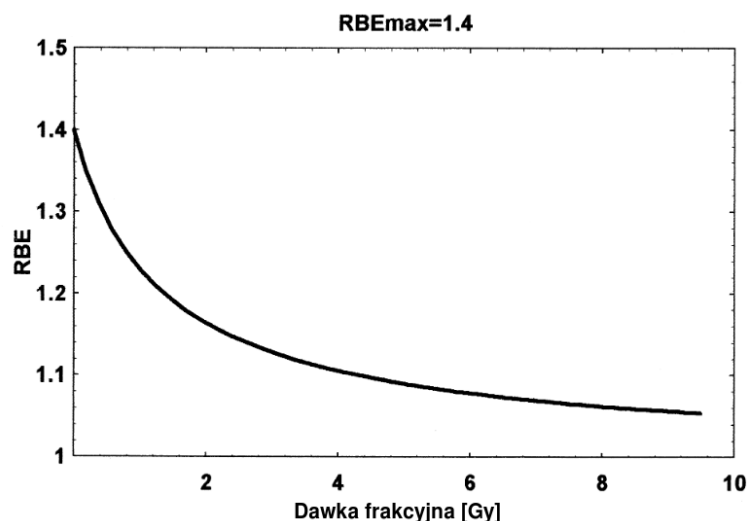
RYSUNEK 2.27: Przegląd raportowanych wartości  $\alpha/\beta$  dla nowotworów centralnego układu nerwowego (ang. *central nervous system*, CNS) z podziałem na lokalizację guza. Oznaczenia: CHO - struniak, GLI - glejak, MEN - oponiak, VS - schwannoma nerwu przedsionkowo-ślimakowego [115].

Przedstawione w Tabeli 2.3 współczynniki  $\alpha$  i  $\beta$  pokazują istotny rozrzut o współczynniku heterogeniczności, w statystyce  $I^2$ , większym niż 50% (patrz Rysunek 2.27). Dlatego często korzysta się z uśrednionych wartości tych parametrów.

TABELA 2.3: Przybliżone wartości lub przedziały wartości parametru  $\alpha/\beta$  dla różnych rodzajów tkanek na podstawie van Leeuwen i in. [115] i Jones i Dale [116].

Tkanka / nowotwór	Współczynnik $\alpha/\beta$	Źródło
Zdrowa tkanka	1 - 3 Gy	Jones i Dale [116]
Glejak (WHO I/II)	5 - 6 Gy	van Leeuwen i in. [115]
Struniak	4 Gy	van Leeuwen i in. [115]

Trzecim istotnym parametrem w modelowaniu rozkładu  $RBE$  jest dawka frakcyjna  $D_f$ . Badanie zmian wartości  $RBE$  w funkcji dawki dla radioterapii protonowej zostało przedstawione m.in. w pracach Jones i Dale [116], Jones [117] oraz w Giovanni i in. [24].



RYSUNEK 2.28: Przykład hipotetycznej zależności między  $D_f$  a  $RBE$ , przy założeniu maksymalnej wartości  $RBE$  1,4 i przy  $D_f$  dążącej do zera. Stosuje się do tkanki zdrowej i nowotworowej. Zaadaptowano z [116].

Na Rysunku 2.28 pokazano zależność  $RBE$  w funkcji dawki frakcyjnej, wyliczonej przy wykorzystaniu zależności z Dale i Jones [118]:

$$RBE = 0,5 \frac{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{low} RBE_m + \sqrt{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{low}^2 RBE_m^2 + 4D_f \left(\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{low} + D_f\right)}}{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_{low} + D_f} \quad (2.9)$$

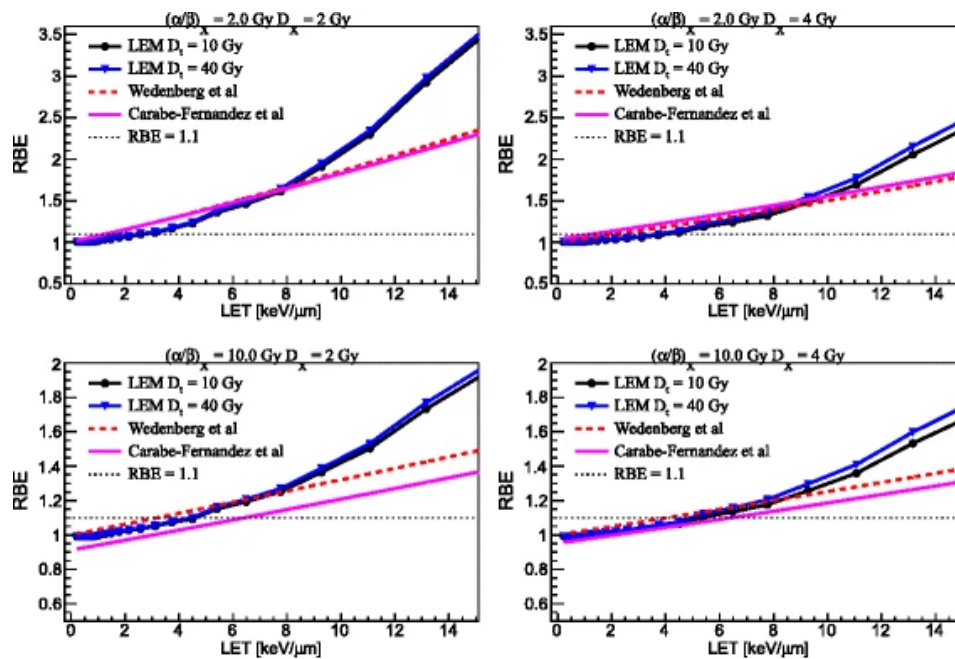
gdzie  $RBE_m$  to  $RBE$  przy zerowej dawce,  $(\alpha / \beta)_{low}$  jest ilorazem współczynnika liniowego i kwadratowego modelu LQ przy niskim  $LET$  dla danej linii komórkowej, a  $D_f$  oznacza dawkę frakcyjną. Obserwowany szybki spadek  $RBE$  w obszarze niskich dawek może mieć szczególne znaczenie w przypadku standardowych dawek frakcyjnych na poziomie 1,8 – 2 Gy(RBE), ze względu na nachylenie krzywej  $RBE(D_f)$ .

### 2.3.5 Modele radiobiologiczne zmiennego RBE

W celu uwzględnienia efektu zmiennego  $RBE$ , opracowano kilka modeli radiobiologicznych, które mogą mieć zastosowanie w radioterapii protonowej. Większość z proponowanych modeli ma charakter fenomenologiczny i opiera się na danych eksperymentalnych wykorzystując model LQ, z napromieniania protonami różnych linii komórkowych. Zaproponowano kilka modeli fenomenologicznych  $RBE$ , na przykład Wilkensa i Oelfke [119], Tilly i in. [120],



Carabe i in. [121], Wedenberg i in. [122] i McNamara i in. [43]. Dostępne są również modele biofizyczne, które zawierają elementy predykcyjne oparte na mechanizmach fizycznych i biologicznych, takie jak model mikrodozymetryczno-kinetyczny (ang. *microdosimetric-kinetic model*, MKM) [123], model efektu lokalnego (ang. *local effect model*, LEM) [124] oraz model RMF (ang. *repair-misrepair-fixation*, RMF) [125]. Obliczone RBE i dawka ważona RBE różnią się w zależności od modelu, co mogłoby mieć wpływ na decyzje dotyczące planowania leczenia [24].



RYSUNEK 2.29: Porównanie przewidywań trzech modeli zmiennej RBE jako funkcji  $LET$  dla  $(\alpha/\beta)_x$  o wartości 2 Gy (górne panele) i 10 Gy (dolne panele) przy dawce referencyjnej 2 Gy (kolumna po lewej) i 4 Gy (kolumna po prawej). Dla LEM podano przewidywania dla dwóch wartości dawki przejściowej  $D_t$  (ang. *transition dose*,  $D_t$ ), czyli dawki, przy której zakłada się, że krzywa przeżywalności dla promieniowania fotonowego ma maksymalne nachylenie  $S_{max} = \alpha_x + 2\beta_x D_t$  [24].

Rysunek 2.29 stanowi ilustrację przedstawionych w poprzedniej sekcji parametrów wpływających na wartość RBE dla różnych modeli radiobiologicznych. Prezentowane modele prowadzą do następujących zależności:

- RBE rośnie wraz ze wzrostem wartości  $LET_d$ ,
- RBE maleje wraz ze wzrostem stosunku  $\alpha/\beta$  lub  $(\alpha/\beta)_x$ ,
- RBE maleje wraz ze wzrostem dawki frakcyjnej.

### 2.3.5.1 Model radiobiologiczny McNamara

W niniejszej pracy wykorzystano model radiobiologiczny opracowany przez McNamara i in. [43]. W swojej publikacji [10] Paganetti wyodrębnił dane z 76 różnych eksperymentów i przeanalizował je korzystając z modelu LQ.

Pełny zbiór wspomnianych danych został wykorzystany do opracowania nowego modelu fenomenologicznego, przewidującego wartości  $RBE$  dla wiązek protonowych. Dla każdego zbioru danych eksperymentalnych wyodrębniono następujące parametry istotne dla modelu LQ:  $\alpha_x$  i  $\beta_x$ , które opisują odpowiedź tkanki na dawkę promieniowania fotonowego,  $\alpha$  i  $\beta$  opisujące odpowiedź tkanki na dawkę z promieniowania protonowego oraz  $LET$  ważony dawką ( $LET_d$ ) w miejscu położenia próbki biologicznej. Ponieważ wartości  $LET_d$  nie zostały podane w większości opisów eksperymentów, dlatego w tych przypadkach wartości  $LET_d$  przypisano na podstawie tablic poglądowych lub symulacji Monte Carlo. Zakładając ten sam poziom efektu biologicznego w porównaniu z promieniowaniem referencyjnym,  $RBE$  dla różnych dawek frakcyjnych protonów ( $D_f$ ) obliczono przy użyciu formalizmu  $RBE$  opartego na modelu LQ wyrażonego wzorem:

$$RBE \left[ D_f, \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x, LET_d \right] = \frac{1}{2D_f} \left( \sqrt{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2 + 4D_f \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x RBE_{max} + 4RBE_{min}^2 D_f^2} - \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x \right). \quad (2.10)$$

Niepewność  $RBE$  została obliczona na podstawie niepewności podanych w oryginalnych publikacjach i wykorzystana do ustalania wag poszczególnych składowych. Dane radiobiologiczne zostały zredukowane o te wyniki eksperymentów, które w znacznym stopniu odbiegają od warunków klinicznych terapii protonowej (tj.  $LET_d > 20 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ,  $(\alpha/\beta)_x > 30 \text{ Gy}$ ,  $1 \text{ Gy} < D_f < 10 \text{ Gy}$ ). Podstawiając do równania (2.10) zależności:

$$RBE_{max} \left[ \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x, LET_d \right] = p_0 + \frac{p_1}{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x} LET_d \quad (2.11)$$

i

$$RBE_{min} \left[ \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x, LET_d \right] = p_2 + p_3 \sqrt{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x} LET_d \quad (2.12)$$

otrzymano wzór:

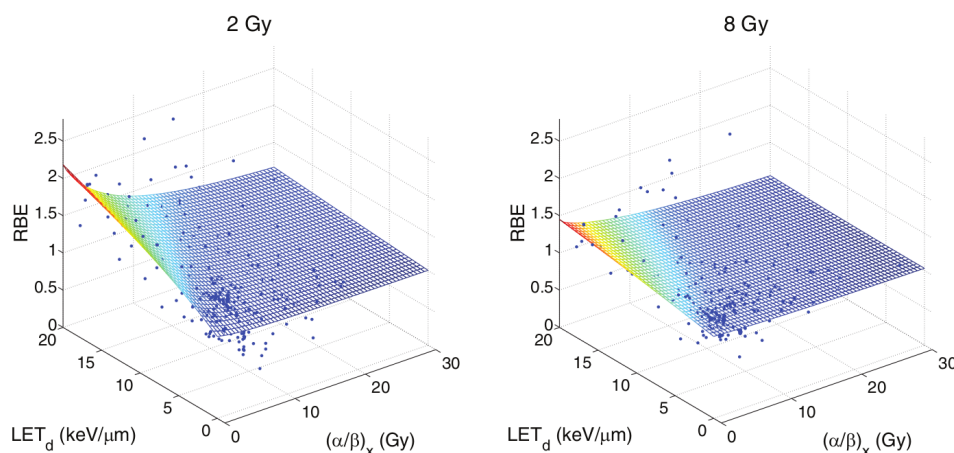
$$RBE \left[ D_f, \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x, LET_d \right] = \frac{1}{2D_f} \left( \sqrt{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x^2 + 4D_f \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x \left( p_0 + \frac{p_1}{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x} LET_d \right) + 4D_f^2 \left( p_2 + p_3 \sqrt{\left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x} LET_d \right)^2} - \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_x \right). \quad (2.13)$$

Do wzoru 2.13 dopasowano następujące wartości parametrów  $p$  (z odchyleniem standardowym):

- $p_0 = 0,990 (0,014)$ ,
- $p_1 = 0,356 (0,015)$ ,
- $p_2 = 1,101 (0,006)$ ,
- $p_3 = -0,004 (0,001)$ ,



przy współczynniku determinacji  $R^2 = 0,255$ . Wzór (2.10) z powyższymi parametrami pozwala na obliczenia  $D_{RBE}$  według modelu McNamara.



RYSUNEK 2.30:  $RBE$  jako funkcja  $LET_d$  i  $(\alpha/\beta)_x$  dla dawki 2 Gy (lewy panel) i 8 Gy (prawy panel) zgodnie z przewidywaniami modelu McNamara. Punkty pokazują dane doświadczalne użyte w dopasowaniu modelu.  $LET_d$  jest podany w odniesieniu do referencyjnego promieniowania fotonowego [43].

Rysunek 2.30 przedstawia wartości  $RBE$  dla dawek frakcyjnych 2 Gy i 8 Gy, uzyskane za pomocą modelu McNamara. Przedstawione płaszczyzny wyników pokazują również wpływ parametru  $(\alpha/\beta)_x$  oraz wartości  $LET_d$  na  $RBE$ , co było dyskutowane w powyższym rozdziale.

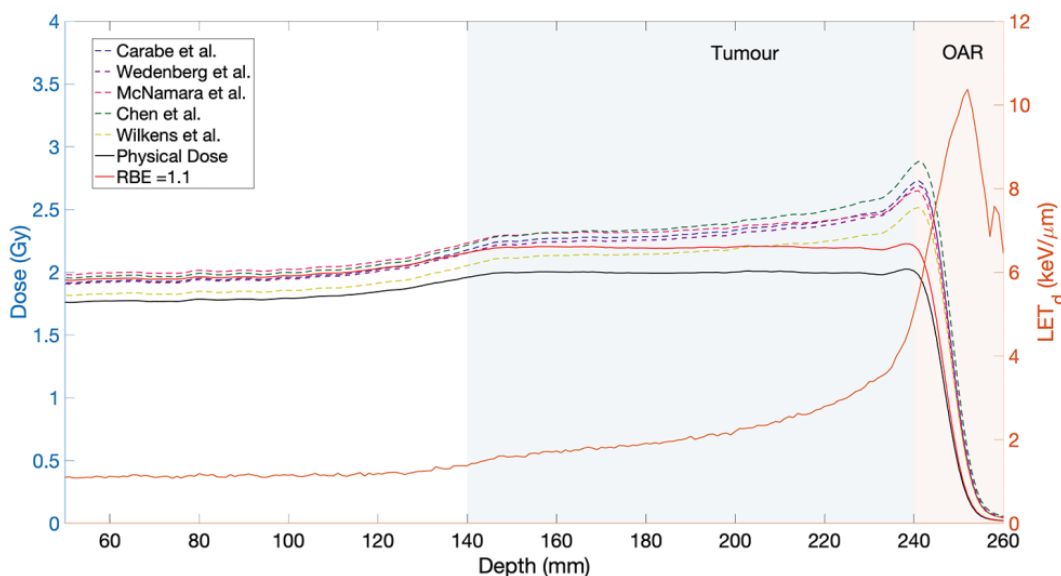
Obliczenia radiobiologiczne prowadzone w ramach niniejszej rozprawy były prowadzone wg modelu McNamara, gdyż był rozwijany na podstawie szerokiej bazy aktualnych danych eksperymentalnych.

### 2.3.5.2 Efekty zmiennego RBE

Modele zmiennego  $RBE$  przewidują, że dla niskich energii wiązek protonowych będą pojawiać się wartości  $RBE$  większe niż 1,1, szczególnie w przypadku tkanek o niskiej wartości  $\alpha/\beta$ . Fakt podwyższonego  $RBE$  względem przyjętej klinicznie stałej wartości 1,1 będzie miał dwie główne konsekwencje:

- powiększenie obszaru wysokiej dawki, co będzie przekładało się na zwiększenie tzw. biologicznie efektywnego zasięgu wiązki,
- możliwości przekroczenia limitów dawek na narządy krytyczne, co może skutkować występowaniem skutków ubocznych radioterapii, tj. martwice, obrzęki, oparzenia skóry.

Na Rysunku 2.31 przedstawiono wartości dawki  $D_{RBE}$  dla różnych modeli fenomenologicznych zmiennego  $RBE$  dla wiązki protonowej. Wszystkie zaprezentowane modele  $RBE$  podwyższają  $D_{RBE}$  na całej drodze wiązki w wodzie, a szczególnie w obszarze dystalnym poszerzonego piku Bragga. To podwyższenie dawki na końcu SOBP w sytuacji przedstawionej na Rysunku 2.31, gdzie obszar tarczowy (guza) znajduje się przy samym narządzie krytycznym, jest



RYSUNEK 2.31: Dawka ważona  $RBE$  ( $D_{RBE}$ ) dla pięciu reprezentatywnych modeli fenomenologicznych  $RBE$  (linie przerywane) dla symulowanego SOBP z szerokością modulacji i zasięgiem odpowiednio 100 mm i 250 mm dla dawki 2 Gy. Dawka fizyczna ( $D$ ) - czarna linia ciągła,  $D_{RBE=1.1}$  - czerwona linia ciągła. Stosunek  $\alpha/\beta$  wynosił 2 Gy. Pomarańczowa linia ciągła przedstawia rozkład  $LET_d$ . Potencjalny guz jest zaznaczony szarym obszarem, natomiast OAR jest zaznaczony pomarańczowym obszarem [25].

szczególnie niepożądanym zjawiskiem w planowaniu leczenia. Dlatego ocena niepewności zasięgu, ze względu na wzrost  $RBE$ , i ocena dawek w narządach krytycznych, jest istotnym zagadnieniem w planowaniu leczenia wiązkami protonowymi.

**Biologicznie efektywny zasięg** Zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu wiązki, wynikające z większego obszaru wysokiej dawki, zostało opisane w raporcie ICRU [78]. W celu kwantyfikacji tego zasięgu Carabe i in. [121] wykorzystał w analizach własny model  $RBE$  dla protonów. Z analizy tej wynika, że w zdrowej tkance, przy założeniu  $\alpha/\beta = 3$  Gy, zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu będzie wynosić 2 i 3 mm, odpowiednio dla zasięgów 12,8 cm i 4,8 cm, przy modulacji 3 cm i dawce 1 Gy(RBE). Zasięg został określony zgodnie z konwencją zaproponowaną przez Gottschalka [48] jako dystalny punkt dawki na poziomie 80% ( $R_{80\%}$ ). Zmianę zasięgu wiązki obliczono korzystając ze wzoru:

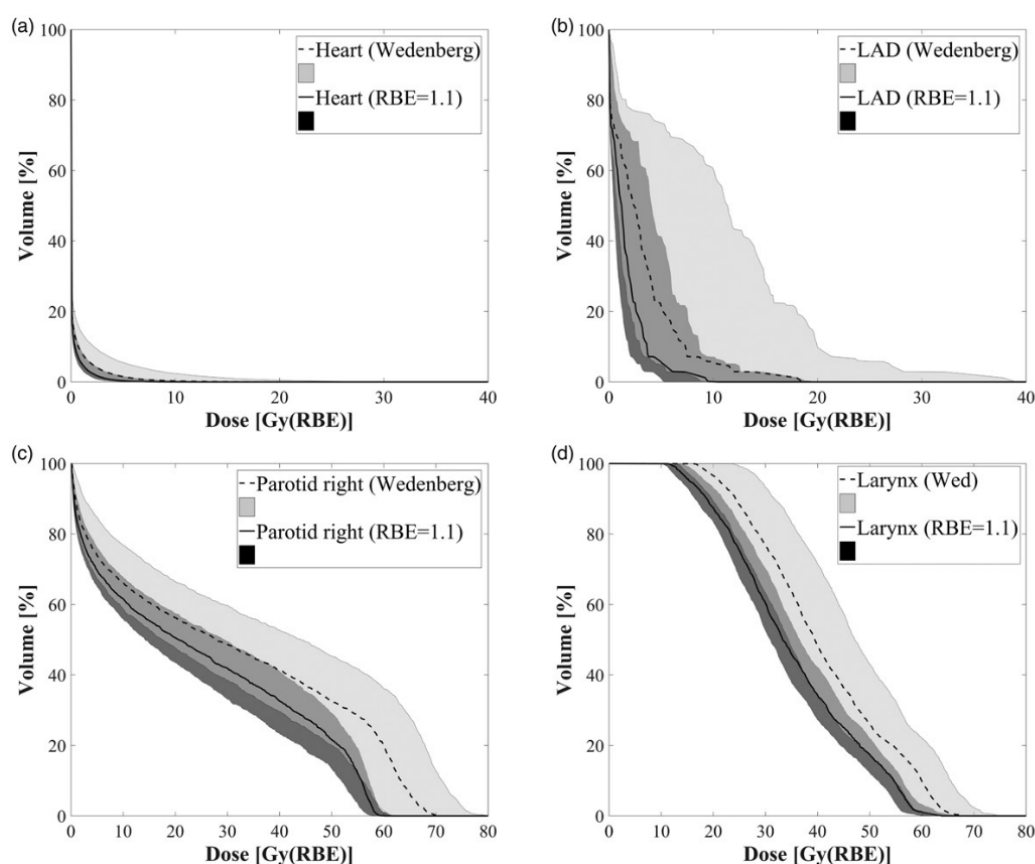
$$R_{80\%}^{diff} = R_{80\%}^{vRBE} - R_{80\%}^{cRBE}, \quad (2.14)$$

gdzie:  $R_{80\%}^{vRBE}$  - zasięg wiązki ze zmiennym  $RBE$ ,  $R_{80\%}^{cRBE}$  - zasięg wiązki ze stałym  $RBE$ .

W publikacji Grün i in. [44] do wyznaczenia biologicznie efektywnego zasięgu wiązki protonowej wykorzystano biofizyczny model radiobiologiczny LEM IV [124]. Zasięg wiązki oraz zwiększenie zasięgu wiązki obliczono w analogiczny sposób jak w Carabe i in. [31]. Według Grün i in. zasięg ten

może zwiększyć się do około 4 mm, biorąc pod uwagę zwiększone *RBE* w dystalnej części SOBP, wysokość dostarczonej dawki oraz charakterystykę tkanki.

**Wysokie dawki w narządach krytycznych** Omawiane powyżej zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu wiązki protonowej, wynikające ze zwiększenia obszarów wysokich dawek, będzie prowadzić do tego, że terapeutyczne wartości dawek będą wykraczać poza obszar PTV. Uwzględnienie zmiennej skuteczności biologicznej wiązki protonowej będzie prowadzić również do podniesienia dawki wlotowej (patrz Rysunek 2.31). Różnice w wartościach dawek dla stałego oraz zmiennego *RBE* w tkankach zdrowych, oraz metody optymalizacji planów uwzględniające zmienne *RBE*, było przedmiotem analizy w pracach Ödén i in. [126], Kohno i in. [127] i Henjum i in. [128].



RYSUNEK 2.32: DVH narządów krytycznych w radioterapii nowotworu piersi, czyli serca (ang. *heart*) i lewej przedniej zstępującej (ang. *left anterior descending, LAD*) tętnicy (panele a i b) oraz nowotworu H&N, czyli ślinianek przyusznych (ang. *parotid glands*) i krtani (ang. *larynx*) (panele c i d). Przedstawiono nominalne DVH dla stałego *RBE* (linie ciągłe) i dla modelu Wedenberg (linie przerywane) wraz z odpowiadającymi im pasmami błędów z oceny odporności planu [126].

Rysunek 2.32, z publikacji Ödén i in. [126], przedstawia wykresy DVH dla narządów krytycznych pacjentów z różnymi lokalizacjami nowotworów przy zastosowaniu stałego *RBE* i modelu Wedenberg. Rysunek pokazuje, że przy użyciu dwóch modeli *RBE* w różnych lokalizacjach objętości tarczowych, przy

klinicznie realistycznych scenariuszach błędów i rozsądnych niepewnościach radiobiologicznych, tradycyjna ocena odporności planów leczenia może niedoszacować  $D_{RBE}$  w przypadku narządów krytycznych.

### 2.3.6 Skutki uboczne radioterapii

Promieniowanie jonizujące, poza swoim skutecznym działaniem terapeutycznym na zmiany nowotworowe, może prowadzić do pojawienia się uszkodzeń w tkankach zdrowych. W przypadku radioterapii nowotworów zlokalizowanych w mózgowiu lub w obszarze podstawy czaszki mogą pojawić się skutki uboczne, które można podzielić na:

- wczesne (złuszczenie skóry, rumień, uszkodzenie ślinianek, zaburzenia, połykania),
- późne (trwałe uszkodzenie ślinianek, martwica, neuropatia nerwu wzrokowego, wtórny nowotwór) [129].

Przytoczone skutki uboczne mogą pojawić się zarówno po zastosowaniu radioterapii z użyciem wiązek fotonowych, jak i ciężkich cząstek naładowanych. W artykule przeglądowym Fossati i in. [130], skupiającym się na oponiakach i struniakach/chrzęstniakomięsakach, przedstawiono skutki klinicznie różnych technik radioterapii, tj. radioterapia stereotaktyczna (ang. *stereotactic radiotherapy, SRT*), o modulowanej intensywności wiązki (IMRT), brachyterapia i radioterapia protonowa. Podsumowując skuteczność leczenia i toksyczność technik fotonowych oraz radioterapii protonowej można wyciągnąć wnioski, że w przypadku nowotworów we wspomnianych lokalizacjach, radioterapia protonowa lub z użyciem innych ciężkich cząstek naładowanych, powinna być terapią pierwszego wyboru [131].

W dyskusji nad późnymi skutkami radioterapii protonowej podkreśla się możliwe zwiększenie ryzyka martwicy mózgu [33], w obszarze z wysokimi dawkami promieniowania, w połączeniu z występowaniem cząstek o wysokim  $LET$ , ale dotychczasowe wyniki nie są rozstrzygające [36], [35], [37], [38]. Pojawienie się zmian w mózgu po radioterapii może być również spowodowane czynnikami niezwiązanymi z radioterapią, którymi są m.in. wiek, przebyte operacje, podatność genetyczna, naczyniowe choroby mózgu lub inne choroby towarzyszące pacjentowi [132]. Dla pacjentów poddawanych radioterapii wysoka dawka dostarczana do narządów wrażliwych na promieniowanie jonizujące jest uważana za jeden z kluczowych czynników inicjujących rozwój martwicy [80].

## 2.4 Obliczenia transportu wiązki w radioterapii protonowej

### 2.4.1 Metoda obliczeń transportu promieniowania Monte Carlo

Kody transportu wiązek promieniowania jonizującego zostały przygotowane do badań eksperymentalnych w fizyce oddziaływań cząstek z materia. Początki metod Monte Carlo (MC) sięgają lat 40-tych XX wieku i zostały zapoczątkowane w celu wykorzystania ówczesnych urządzeń obliczeniowych do rozwiązywania problemów związanych z dyfuzją neutronów [133]. Precyzja prowadzonych obliczeń umożliwiła zastosowanie metod MC w fizyce medycznej do modelowania rozkładów dawek. Cechą wyróżniającą kody MC od systemów analitycznych, jest stochastyczny opis oddziaływań pomiędzy cząstkami pierwotnymi i wtórnymi a ośrodkiem, z którym oddziałują. Przekroje czynne rozpatrywanych procesów fizycznych definiują rozkłady gęstości prawdopodobieństwa tych oddziaływań.

Biorąc pod uwagę wszystkie historie symulowanych cząstek, dawka jest obliczana poprzez zsumowanie wszystkich depozycji energii, które nastąpiły w każdym elemencie masy danej siatki obliczeniowej. Używane obecnie kody transportu promieniowania, oparte na metodach MC, mają zbliżoną do siebie strukturę. Po pierwsze, zawierają określony zestaw danych w celu zobrazowania systemu, który odtwarza charakterystykę ustawienia, geometrię wiązki oraz jej parametry. Po drugie, uwzględniają dane dotyczące pacjenta, takie jak przekroje z tomografii komputerowej wraz z dopasowaną krzywą kalibracji, zawierającą najważniejsze tkanki i materiały zarejestrowane przez tomograf [134].

### 2.4.2 Algorytmy analityczne wiązki ołówkowej

Algorytmy wiązki ołówkowej (ang. *pencil beam algorithms*, PBA) są standardem w systemach komercyjnych do planowania leczenia w radioterapii protonowej. Ograniczenia algorytmów PBA są od wielu lat znane w literaturze poprzez porównywanie algorytmów PBA z pomiarami lub wynikami obliczeń kodów transportu wiązki tj. Geant4/TOPAS [135], [136]. Taylor i in. [137] wykorzystali komercyjnie dostępny w RayStation system do obliczeń z wykorzystaniem metod MC, aby wykazać ich przewagę w planowaniu leczenia guzów płucnych. Pomimo ograniczeń PBA, algorytmy te są nadal powszechnie stosowane do planowania leczenia, ze względu na ich szybkość obliczeń. Obecne warianty komercyjnych implementacji algorytmów PBA opierają się w dużej mierze na pracach Hong i in. [138] oraz Schaffner i in. [139]. Poniższy opis przedstawia jedną z możliwych implementacji modelowania rozkładu dawki wiązki ołówkowej. W celu uzyskania szczegółowych informacji użytkownik systemu jest odsyłany do dokumentacji technicznej danego producenta.

W PBA każda plamka protonowej wiązki ołówkowej jest rozkładana na podzbiór wąskich wiązek, określanymi jako wiązki elementarne (ang. *beamlets*). Podczas obliczania dawki, wiązki ołówkowe są transportowane do powierzchni ciała pacjenta wzdłuż ich osi centralnej. Pacjent jest modelowany



jako zestaw jednorodnych warstw, gdzie materiał napotkany wzdłuż osi centralnej każdej wiązki ołówkowej jest traktowany jako skład kolejnej warstwy. W miarę jak każda wiązka ołówkowa jest transportowana przez symulowanego pacjenta, dawka w każdym wokselu jest wyznaczana na podstawie równań analitycznych. Po obliczeniach dla wszystkich wiązek ołówkowych, dawki są sumowane dla każdego woksela, dając w efekcie końcowy, trójwymiarowy rozkład dawki. Zasięg wiązki ołówkowej jest zależny jedynie od materiałów napotkanych wzdłuż osi wiązki. Takie podejście prowadzi do tego, że PBA są mało wrażliwe na boczne niejednorodności i dają niedokładne rozkłady dawek w obecności złożonych geometrii i niejednorodnych ośrodków. Inną, również istotną wadą PBA, jest jego niezdolność do uwzględnienia obwiedni niskiej dawki wokół rdzenia wiązki, określanej jako halo jądrowe. Halo jądrowe powstaje w wyniku rozproszenia cząstek pod dużym kątem w wyniku wielokrotnych rozproszeń oraz w wyniku reakcji jądrowych. Problem dawki od halo jądrowego pojawia się najbardziej wyraźnie dla wiązek z dyskryminatorem zasięgu i dużą szczeliną powietrzną między głowicą akceleratora a pacjentem, które są trudne do modelowania, nawet w jednorodnych fantomach wodnych.

Ogólny formalizm do obliczania dawki ( $D$ ), przy użyciu PBA, polega na złożeniu fluencji protonów ( $\varphi$ ) i rozkładu dawki elementarnej wiązki ołówkowej, zwanego jądrem dawki (ang. *kernel*.  $K$ ). Jądro dawki opisuje dawkę zdeponowaną w wodzie przez nieskończenie wąską wiązkę protonów. Uwzględnia ono rozpraszanie i straty energii w ośrodku, również w wyniku reakcji jądrowych. Składowa fluencji uwzględnia natomiast rozpraszanie wiązki spowodowane obecnością modyfikatorów wiązki przed płaszczyzną pacjenta. Dla woksela reprezentowanego przez współrzędne  $x$ ,  $y$  i  $z$ , dawka jest sumą składowych ze wszystkich wokseli, reprezentowanych przez  $x_i$  i  $y_i$  na każdej głębokości  $z_i$  i wyraża się wzorem:

$$D(x, y, z) = \sum_{x_i} \sum_{y_i} \varphi(x - x_i, y - y_i, z) K(x - x_i, y - y_i, z'). \quad (2.15)$$

Jądro jest reprezentowane dla danej głębokości  $z'$ , aby uwzględnić całkowity zasięg równoważny wodzie na centralnej osi wiązki [140].

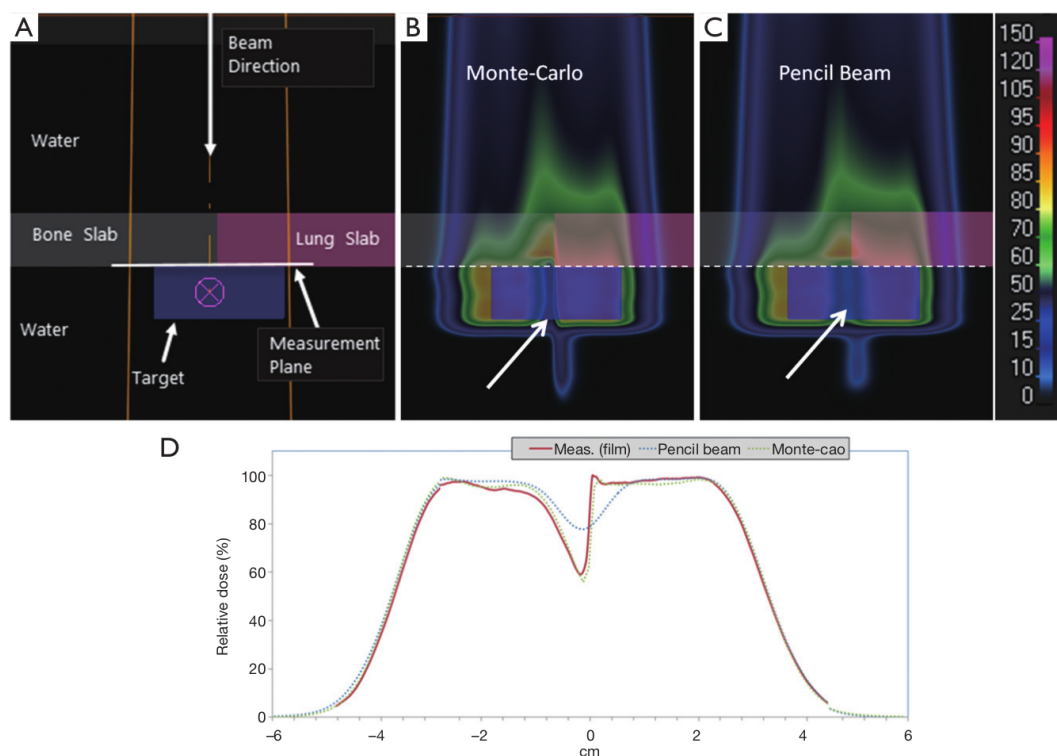
### 2.4.3 Stosowane algorytmy obliczeniowe i kody transportu wiązki

W radioterapii protonowej obliczenia rozkładu dawki w pacjencie prowadzi się głównie na dwa sposoby:

- korzystając z analitycznych algorytmów obliczeniowych dostarczanych przez komercyjne systemy planowania leczenia takie jak Eclipse [15], RayStation [16], XiO [17],
- wykorzystując kody transportu promieniowania takie jak TOPAS [18], GATE [19], Fluka [20], FRED [21], gPMC [22], MCsquare [23].

Obecnie niektóre firmy komercyjne, takie jak Varian czy RaySearch Laboratories, oferują systemy posiadające zarówno analityczne algorytmy do obliczania rozkładu dawki, jak i zaimplementowane kody transportu promieniowania oparte o metody MC.

Algorytmy analityczne pozwalają na szybkie obliczenia rozkładu dawki (rzędu kilku minut) w niejednorodnym ośrodku jakim jest ciało pacjenta. Zaimplementowane wzory matematyczne wykorzystują w obliczeniach model wiązki, wprowadzony na podstawie danych dozymetrycznych z uruchamiania stanowiska terapii oraz krzywej kalibracyjnej tomografu komputerowego, używanego do wykonywania skanów pacjentów. Posiada on jednak swoje ograniczenia, ponieważ algorytm analityczny (taki jak PBA) jest tylko uśrednieniem wyników z pomiarów dozymetrycznych.



RYSUNEK 2.33: Przedstawienie ograniczeń algorytmu analitycznego dla wiązki ołówkowej (PBA) do obliczenia dawki za ośrodkami o różnych gęstościach. (A) Konfiguracja fantomu z ośrodkami płuco-kość. Materiałem napromienianym była płyta o grubości 2 cm za ośrodkami o różnych gęstościach. Płaszczyzna pomiaru jest pokazana przerywaną białą linią. (B) Rozkład dawki z obliczeń Monte Carlo. (C) Rozkład dawki z PBA. Obszary różnicy dawek za granicą styku kości z płucami są zaznaczone białą strzałką. (D) Porównanie profili dawek z pomiaru oraz obliczonych za pomocą PBA i MC [140].

Rysunek 2.33 przedstawia porównanie wyników obliczeń analitycznego PBA z obliczeniami MC. Pomiar rozkładu dawki pokazały, że przy zastosowaniu PBA mogą wystąpić różnice rozkładu dawki sięgające nawet 30% (Rysunek 2.33 D) w miejscu obszaru o dużej różnicy gęstości. Redukcję błędów wynikających z uśrednień modelu analitycznego można uzyskać korzystając dodatkowo z kodów transportu wiązki w celu ponownej optymalizacji planu terapii biorącej pod uwagę różnice w rozkładach dawek [140].

## Rozdział 3

# Materiały i metody

### 3.1 Metody obliczeniowe

Najważniejsze symulacje wykonane w pracy zostały przeprowadzone z wykorzystaniem kodu Monte Carlo transportu promieniowania FRED (*Fast paRticle thErapy Dose evaluator*) [21]. Z obliczeń transportu wiązki uzyskano rozkłady dawki ze stałym i zmiennym *RBE*, rozkłady liniowego przekazu energii ważonego dawką oraz wartości *RBE* w geometrii trójwymiarowej. Ponadto do walidacji obliczeń dawki z kodu FRED oraz do eksportu danych klinicznych pacjentów, wykorzystano system do planowania leczenia Eclipse 13.6 dostępny w CCB [141]. System do planowania leczenia generował rozkład dawki, plik z konturami struktur oraz plan leczenia w formacie DICOM (ang. *Digital Imaging and Communications in Medicine*).

Analiza obrazów została wykonana z wykorzystaniem skryptów napisanych przez autorkę i innych członków grupy badawczej w programie Matlab oraz w języku Python. Schemat przygotowania danych do kodu transportu FRED i głównych narzędzi do analizy przedstawiono na schemacie blokowym (Rysunek B.1) w Dodatku B.

#### 3.1.1 Kod transportu promieniowania FRED (*Fast paRticle thErapy Dose evaluator*)

Podstawowym narzędziem obliczeniowym wykorzystywanym podczas badań był kod Monte Carlo FRED opracowany przez grupę z Uniwersytetu Sapienza w Rzymie [21]. FRED to kod transportu promieniowania służący do symulacji transportu wiązki protonów metodą obliczeń równoległych. Zrównoleglenie obliczeń w FRED pozwala na śledzenie 10-100 tysięcy protonów na sekundę przy użyciu jednego procesora, do około miliona cząstek na sekundę przy użyciu kart graficznych (ang. *graphics processing unit, GPU*). Pozwala to na wykonywanie symulacji transportu wiązek protonowych w niejednorodnej geometrii zdefiniowanej przez tomografię komputerową (ang. *computed tomography, CT*) pacjenta z wykorzystaniem GPU w ciągu kilku minut.

FRED jest kodem MC klasy II i służy do obliczenia depozycji energii wzdłuż toru cząstek pierwotnych i wtórnych [21]. Klasa II oznacza, że tor cząstek jest generowany krok po kroku przy użyciu algorytmu [142], w którym oddziaływania cząstki z materią są podzielone na modele historii skondensowanej (modele ciągłe) oraz modele oddziaływań dyskretnych. Na początku kroku



*i* wszystkie aktywne modele fizyczne służą do określenia maksymalnej możliwej długości toru  $max(s_i)$ , gdzie długość toru  $s_i$  jest funkcją energii cząstek, składu pierwiastkowego woksela i żądanej dokładności. Rzeczywista długość toru w danym kroku to minimalna wartość  $s_i$ , wyrażona w gęstości powierzchniowej (grubości materiału), tj.  $g/cm^2$ . Modele ciągłe są następnie stosowane do śledzonej cząstki, określając średnią stratę energii, fluktuację energii i średni kąt rozpraszania. Koniec kroku odpowiada przekroczeniu granicy woksela lub dyskretnemu punktowi oddziaływania. W pierwszym przypadku aktualizowana jest pozycja cząstki w siatce symulacji, w drugim oceniane są przekroje poprzeczne dla oddziaływań, a występujące oddziaływanie jest określane za pomocą procedury próbkowania. W każdej interakcji cząstki mogą być wytwarzane przez zderzenia typu *knock-on* lub fragmentację jądra zarówno pocisku, jak i jądra tarczy. Wtórne cząstki są ustawiane w kolejce do późniejszego śledzenia, jeśli ich energia przekracza wartość progową lub są wygaszane lokalnie w wokselu. Na tym etapie pierwotna cząstka jest aktualizowana pod względem położenia, kierunku i energii, a proces tworzenia kolejnych kroków zostaje wznowiony. Śledzenie cząstki kończy się, gdy opuści fantom lub gdy jej energia spadnie poniżej wartości progowej.

W kodzie FRED zaimplementowano tylko kluczowe modele oddziaływań fizycznych w porównaniu do kodów MC ogólnego przeznaczenia, takich jak Geant4 lub FLUKA. Miało to na celu przyspieszenie czasu symulacji przy jednoczesnym zachowaniu dokładności obliczeń. W kodzie są zaimplementowane następujące modele fizyczne, obliczające wartości:

- ciągłe:
  - o średnia strata energii - w zakresie energii istotnym dla radioterapii protonowej (10 – 300 MeV), protony tracą energię podczas przechodzenia przez materię, głównie poprzez oddziaływania z elektronami atomów ośrodka. Średnia strata energii jest obliczana ze wzoru Bethego-Blocha [143]. Kod wykorzystuje wartości zdolności hamowania z tabeli *Proton Stopping Power and Range (PSTAR)* [144] do całkowania strat energii dla danej długości kroku  $s$ . Strata energii wyrażona jest wzorem:

$$dT = S(T) \cdot \rho dz = S(T) ds, \quad (3.1)$$

gdzie  $S$  - całkowita zdolność hamowania danego materiału,  $\rho$  - gęstość materiału,  $dz$  - rzeczywista długość toru cząstki, a  $ds$  - odpowiadająca jej gęstość powierzchniowa.

- o fluktuacje energii - rozkład całkowitej straty energii dla każdego etapu jest opisany funkcją prawdopodobieństwa strat energii, której kształt zależy od kilku parametrów odnoszących się do cząstki i właściwości materiału. Można wyróżnić dwa reżimy przeprowadzenia obliczeń. W reżimie grubego absorbera liczba zderzeń generowanych przez proton jest duża, a fluktuacje energii można dobrze przybliżyć za pomocą rozkładu Gaussa wokół średniej wartości strat energii podanej przez zdolność hamowania z poprzedniej sekcji. W przypadku bardzo cienkich warstw materiału, liczba zderzeń nie wystarcza, aby doprowadzić do normalnego rozkładu strat energii. Wtedy wahania

energii dobrze opisują modele opracowane przez Landaua [145] i Vavilova [146].

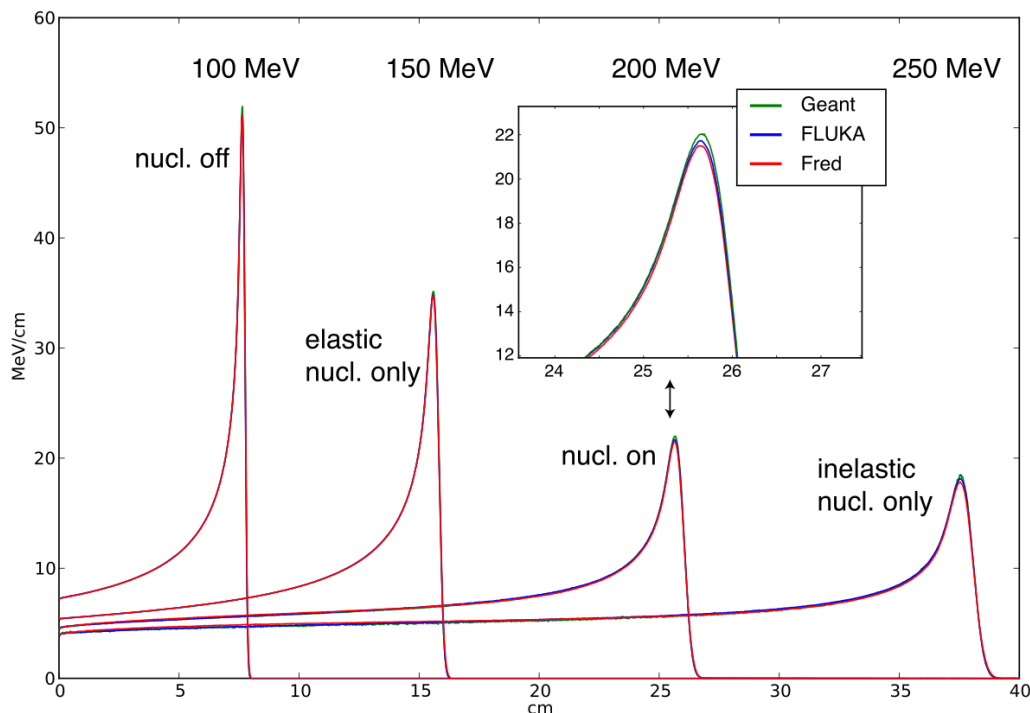
- o wielokrotne rozpraszanie kulombowskie - naładowane cząstki przechodzące przez materię ulegają dużej liczbie odchyień pod małymi kątami z powodu elastycznego rozpraszania kulombowskiego. Całkowity kąt odchylenia dobrze opisuje teoria Moliera [147]. Przyjęto przybliżenie dla małych kątów do wyznaczenia kąta rozpraszania  $\theta$ , który jest istotny dla większości trajektorii cząstek w przypadku protonów i cięższych jonów. Rozkład kątów jest w przybliżeniu gausowski dla małych kątów odchylenia, ale przy większych kątach rozkład można opisać rozpraszaniem Rutherforda. W kodzie zaimplementowano kilka rozkładów, równoważących dokładność z czasem próbkowania.

– dyskretne:

- o nieelastyczne oddziaływania jądrowe - oddziaływania nieelastyczne w radioterapii protonowej są odpowiedzialne za wytwarzanie wtórnych protonów, deuteronów i trytonów oraz innych fragmentów, emitowanych na ogół pod dużym kątem i w szerokim zakresie energii kinetycznej. Proces ten ma wpływ na rozproszenie wiązki ołówkowej przy oddziaływaniu z materią. Raport ICRU 63 [148] i bazy danych *Evaluated Nuclear Data File* (ENDF) [149] różniczkowego przekroju czynnego oddziaływania proton - materiał (w przedziale energii od 10 do 250 MeV) zostały wykorzystane do obliczenia prawdopodobieństwa nieelastycznego oddziaływania jądrowego, kąta emisji i energii cząstki po interakcji. Materiały zawarte w tabelach ICRU 46 [150] stanowią zdecydowaną większość tkanek ludzkiego ciała.
- o sprężyste oddziaływania jądrowe - model sprężystego rozpraszania jądrowego przyjęty w FRED ściśle odpowiada podejściu przedstawionemu przez Fippela i Soukupa [151]. Makroskopowy przekrój czynny jest obliczany przy użyciu dopasowania z Fippel i Soukup [151] dla oddziaływań elastycznych proton-proton i proton-tlen. Kinematyka rozpraszania proton-proton jest rozwiązywana w środku masy, a następnie przekształcana transformacją Lorentza z powrotem do układu laboratoryjnego. Oba protony są traktowane jako cząstki wtórne i umieszczane w kolejce do śledzenia, jeśli przekraczają zadany próg energii. W przypadku oddziaływania elastycznego proton-tlen, tlen ze zderzenia deponuje swoją energię lokalnie, podczas gdy rozproszony proton jest transportowany dalej.

Oprócz geometrii pacjenta można uwzględnić zdefiniowane przez użytkownika materiały o określonym składzie, co umożliwia prowadzenie symulacji transportu protonów w elementach pasywnych, takich jak dyskryminator zasięgu. Ponadto FRED oferuje obliczenia  $LET_d$ ,  $RBE$  oraz  $D_{RBE}$ .

Obliczenia strat energii protonów w FRED zostały porównane z obliczeniami kodów transportu ogólnego przeznaczenia, co przedstawiono na Rysunku 3.1. Zgodność ze stratami energii z FLUKA i Geant wynosi 1-2% w piklu Bragg, dla wszystkich modeli oddziaływań w zakresie energii 50 - 250 MeV.



RYSUNEK 3.1: Strata energii na jednostkę drogi dla protonów w wodzie o energiach od 100 MeV do 250 MeV. Oddziaływania jądrowe włączano/wyłączano, aby sprawdzić wpływ każdego modelu na straty energii. Przedstawiono obliczenia za pomocą kodów: FRED (czerwony), FLUKA (niebieski) i Geant4 (zielony). Środkowy rysunek pokazuje wycinek wykresu dla protonów 200 MeV obrazujący różnice uzyskane z wykorzystaniem różnych kodów [21].

W celu otrzymania rozkładów  $D_{RBE}$  w FRED zostały zaimplementowane fenomenologiczne modele radiobiologiczne oparte o model LQ i rozkłady  $LET_d$ , takie jak model Wilkensa & Oelfke [119], Carabe [121], Chen [152], Wedenberg [122] i McNamara [43]. Wszystkie te modele przewidują, że RBE wiązki protonowej jest zależne od  $LET_d$ , dawki na frakcję i parametrów promieniowrażliwości komórki dla referencyjnego promieniowania fotonowego ( $\alpha_x, \beta_x$ ). Opis danych wejściowych do przeprowadzenia symulacji w FRED został przedstawiony w Dodatku C.

### 3.1.2 TOPAS MC

TOPAS (*TOol for PArticle Simulation*) [18] jest nakładką na kod transportu promieniowania Geant4 [153]. TOPAS pozwala na korzystanie z dokładnych obliczeń strat energii w materiałach zaimplementowanych w Geant4 w postaci ogólnodostępnego, łatwego w użyciu narzędzia. Jest to oprogramowanie rozwijane od 2009 do dnia dzisiejszego, a dostępność kodu oraz duża liczba użytkowników i instytucji korzystających z tego oprogramowania, pozwoliła na wielokrotną walidację kodu względem różnych danych eksperymentalnych [154].

Metody MC w programie TOPAS dostarczają informacji nie tylko o dawce, ale także o rozkładzie  $LET_d$  [155]. TOPAS oferuje możliwość przeliczenia dawki uwzględniające modele zmiennego RBE [57] i został wykorzystany w kilku badaniach dotyczących efektów zmiennego RBE u pacjentów poddanych radioterapii protonowej [156], [157], [158].

Szczegółowe informacje odnośnie działania programu TOPAS można znaleźć w publikacjach [18] i [154] oraz w dokumentacji [159].

### 3.1.3 Algorytm analityczny - Eclipse 13.6

Algorytmy analityczne stosują uproszczenia, które mogą skutkować niedokładnymi obliczeniami dawki od wiązki protonów. Jedno z ograniczeń wynika z trudności prowadzenia obliczeń przy kącie padania wiązki różnym od kąta prostego w stosunku do napromienianej powierzchni. W celu zmniejszenia wpływu tego ograniczenia, algorytmy analityczne dzielą szeroką wiązkę protonów na wiązki elementarne (ang. *beamlets*). Wiązka elementarna to wiązka protonów o następujących właściwościach:

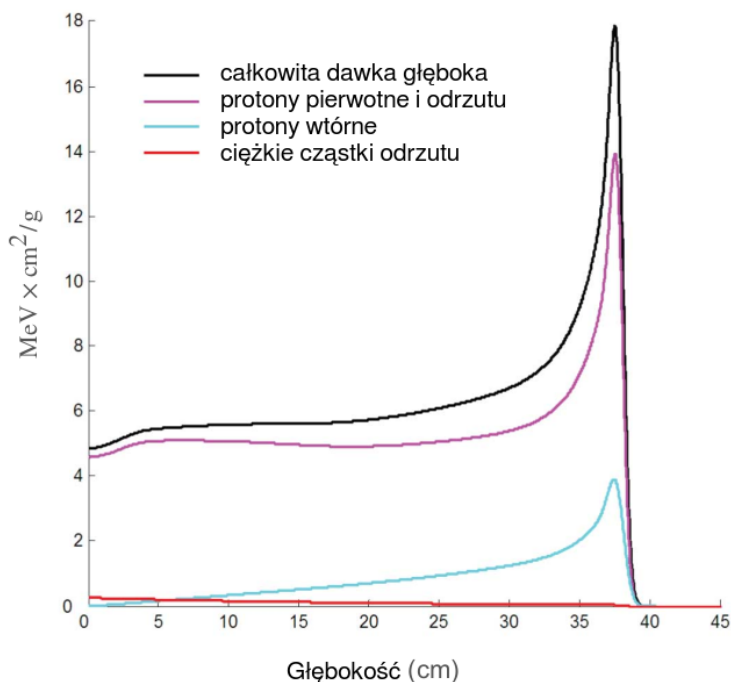
- wszystkie protony poruszają się po tej samej linii prostej i przechodzą przez ten sam punkt na powierzchni ośrodka, a kąt padania wynosi zero,
- widmo energetyczne protonów w wiązce jest gaussowskie, o wartości średniej równej energii nominalnej wiązki.

W algorytmie systemu Eclipse całkowity trójwymiarowy rozkład dawki wiązki elementarnej w dowolnym punkcie jednorodnego ośrodka ma symetrię osiową. Jest to suma energii zdeponowanej przez protony pierwotne, protony wtórne i cząstki odrzutu (protony, ciężkie cząstki odrzutu):

$$D_{beamlet}(r, z) = \frac{1}{\rho_{H_2O}} [I_{pp}(d(z)) + I_{rp}(d(z))] \times K_{lat,prim}(r, d(z)) + \frac{1}{\rho_{H_2O}} [I_{sp}(d(z)) + I_{heavy}(d(z))] \times K_{lat,sec}(r, d(z)), \quad (3.2)$$

gdzie  $\rho_{H_2O}$  jest gęstością wody,  $I_{pp}$  jest składową krzywej głębokościowego rozkładu dawki protonów pierwotnych (*pp* - *primary protons*),  $I_{sp}$  jest składową krzywej głębokościowej protonów wtórnych (*sp* - *secondary protons*),  $I_{rp}$  jest składową krzywej głębokościowej protonów i neutronów odrzutu (*rp* - *recoil particles*),  $I_{heavy}$  jest składową krzywej głębokościowej ciężkich cząstek odrzutu,  $K_{lat}$  są rozkładami Gaussa lub sumami rozkładów Gaussa, ale mają indywidualne wartości  $\sigma$  dla każdego przekroju poprzecznego wiązki dla poszczególnych cząstek (*prim* - *primary*, *sec* - *secondary*),  $r$  jest odległością od osi centralnej wiązki,  $z$  jest położeniem wzdłuż osi centralnej wiązki, a  $d(z)$  to odległość ekwiwalentu wody do położenia  $z$ . Straty energii składające się na rozkład dawki obliczony w Eclipse przedstawiono na Rysunku 3.2.

Eclipse wykorzystuje analityczny algorytm superpozycji konwolucji rozkładów dawek  $D_{beamlet}$  dla protonów (ang. *proton convolution superposition, PCS*) do obliczania i optymalizacji dawki [141].



RYSUNEK 3.2: Składowe straty energii wiązki protonowej o energii 250 MeV w wodzie, obliczone według algorytmu używanego w systemie Eclipse 13.6 [141].

## 3.2 Uruchomienie i walidacja kodu Monte Carlo FRED w Centrum Cyklotronowym Bronowice

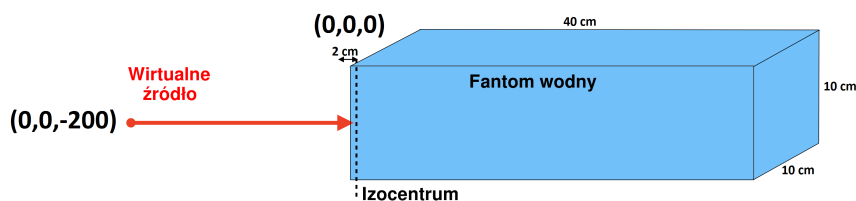
### 3.2.1 Symulacje w fantomie wodnym - bez systemu formowania wiązki

W celu zaimplementowania do kodu FRED modelu wiązki protonowej użyto planów wygenerowanych w TPS Eclipse 13.6 oraz dane, uzyskane podczas pomiarów wykonanych w okresie uruchamiania stanowisk terapeutycznych w CCB. Dobrano wtedy wstępne wartości parametrów wiązki dla obliczeń w fantomie wodnym. Symulacje zostały przygotowane we współpracy z Agatą Skrzypek i zostały opublikowane w jej pracy dyplomowej [160].

Parametry modelu wiązki charakteryzują podłużne i poprzeczne profile wiązki ołówkowej, jak również kalibrację dozymetryczną. Energia (ang. *energy*,  $E$ ) i rozrzut energii (ang. *energy spread*,  $E_s$ ) charakteryzują głębokościowy rozkład dawki wiązki ołówkowej (profil podłużny). Energia wiązki była zdefiniowana zgodnością zasięgu wiązki  $R_{80\%}$ , natomiast rozrzut energii szerokością połówkową piku Bragga (FWHM). Czynnikiem skalującym, czyli przelicznikiem liczby jednostek monitorowych na liczbę cząstek (ang. *scaling factor*,  $SF$ ), charakteryzujący integralną dawkę głęboką (ang. *integral depth dose*,  $IDD$ ), uzyskano za pomocą pomiaru dawki na głębokości 2 cm, zgodnie z protokołem uruchomienia systemu do planowania leczenia i innymi odniesieniami [141], [73], [161]. Każdy parametr został wyznaczony dla całego przedziału energii dostępnej w systemie Proteus 235 (od 70 do 226,1 MeV) z krokiem co 10 MeV.

Do opracowania pierwszego modelu wiązki wykorzystano poprzeczne profile wiązki protonowej mierzone w powietrzu oraz głębokościowe rozkłady dawki uzyskane w fantomie wodnym. Parametry przestrzeni fazowej, które charakteryzują model wiązki protonów w CCB muszą być tak dobrane, aby uzyskać zgodność, w określonym zakresie, wyników obliczeń MC z wynikami eksperymentalnymi. Wdrożone zostały narzędzia opracowane w środowisku Matlab [162], które pozwoliły zaproponować wstępne parametry wejściowe do kodu FRED, takie jak średnia energia wiązki i jej rozrzut, rozmiar wiązki i liczba protonów przypadająca na jednostkę monitorową.

Układ do symulacji składał się z fantomu wodnego o wymiarach  $10 \times 10 \times 40 \text{ cm}^3$  (rozmiar woksela  $0,6 \times 0,6 \times 1 \text{ mm}^3$ ) dla obliczeń transportu pojedynczych wiązek oraz fantom o wymiarach  $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$  (rozmiar woksela  $0,6 \times 0,6 \times 1 \text{ mm}^3$ ) dla symulacji planów dozymetrycznych „kostek” o zadanym zasięgu i modulacji. Izocentrum znajdowało się na głębokości 2 cm od krawędzi fantomu. Fantom znajdował się w odległości 200 cm od wirtualnego źródła wiązki protonowej (patrz Rysunek 3.3).



RYSUNEK 3.3: Schematyczne przedstawienie układu do symulacji w FRED [163].

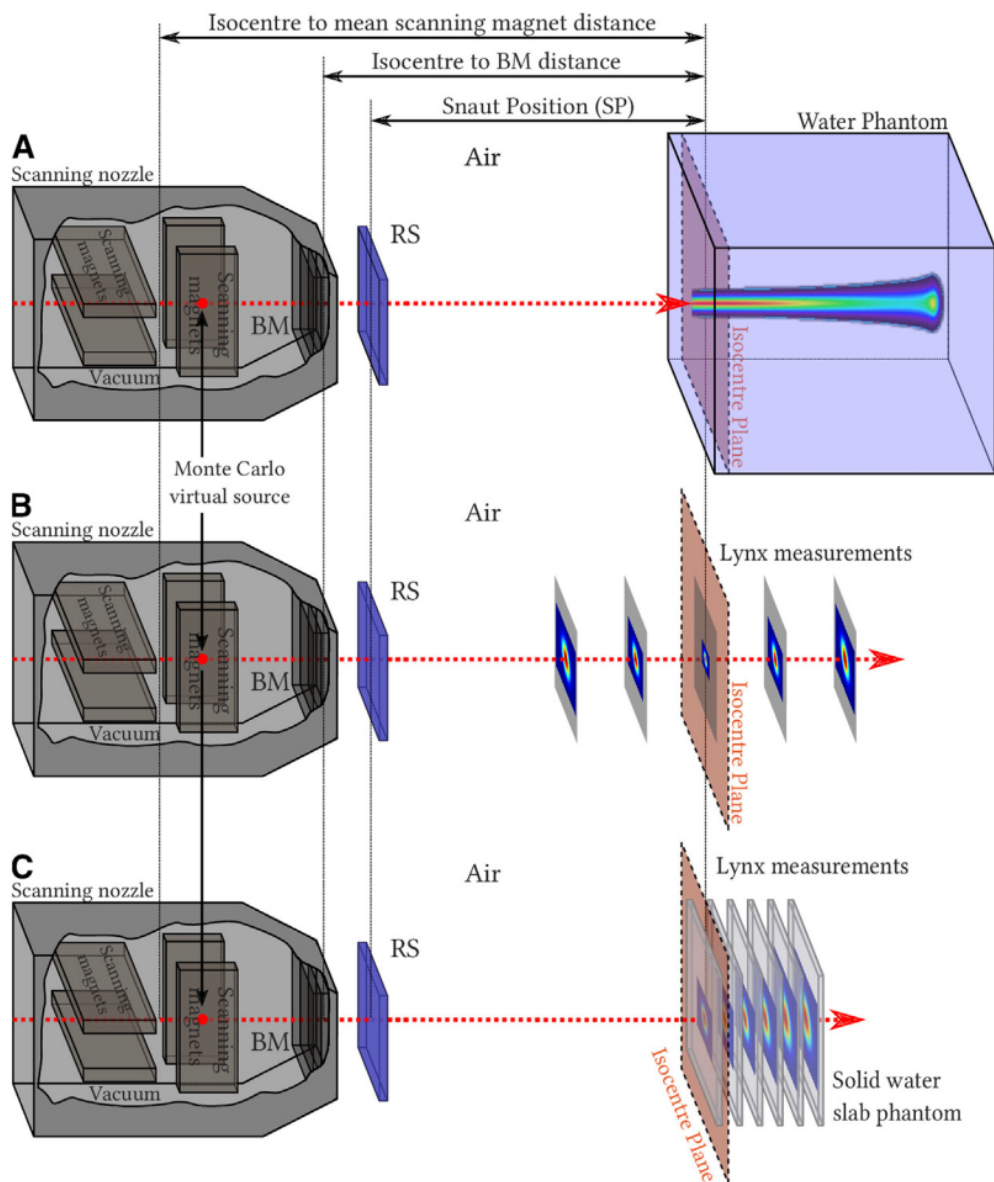
### 3.2.2 Symulacje w fantomie wodnym i antropomorficznym - zaimplementowanie systemu formowania wiązki

Przy opracowywaniu dokładniejszego modelu wiązki, uwzględniono w układzie symulacyjnym położenie magnesów skanujących oraz obecność dyskryminatora zasięgu. Do walidacji wyników obliczeniowych wykorzystano ponownie wyniki pomiarów wykonanych podczas uruchamiania stanowisk terapii w CCB. Ponadto wykonano dodatkowe pomiary rozmiaru wiązki w płytach RW3 detektorem Lynx, które są częścią wyników wspólnej publikacji w Gajewski i in. [89].

Rysunek 3.4 pokazuje, w jaki sposób wiązka protonów jest transportowana z głowicy terapeutycznej w kierunku detektora/fantomu. Układy do pomiarów parametrów wiązek przedstawiono schematycznie odpowiednio na Rysunkach 3.4A i 3.4B, natomiast dodatkowo wykonany pomiar rozmiaru wiązki w fantomie RW3 przedstawiono na Rysunku 3.4C. Podczas napromieniania wiązka jest odchylana w pionie i poziomie przez magnesy skanujące i przechodzi przez pozycjoczułą komorę jonizacyjną (ang. *ionisation chamber, IC*). Komora ta służy do pomiaru położenia wiązki oraz ładunku proporcjonalnego do jednostek monitorowych MU. Obliczenia transportu wiązki z wykorzystaniem programu FRED prowadzone były dla geometrii pokazanej na Rysunkach 3.4A i 3.4B. Wirtualne źródło wiązki znajdowało się w pozycji magnesu

skanującego znajdującego się bliżej izocentrum. Wiązka protonów była propagowana zarówno bez, jak i z dyskryminatorem zasięgu. Symulacje FRED w wodzie przeprowadzono na wirtualnych fantomach o wymiarach  $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$  i wymiarach woksela  $1 \times 1 \times 1 \text{ mm}^3$  (Rysunek 3.4A). Poprzeczną propagację protonowej wiązki ołówkowej scharakteryzowano poprzez modelowanie emitancji wiązki opisanej w podrozdziale 2.1.4.4. Średni potencjał jonizacyjny wody ustalono na 80 eV zgodnie z zaleceniami ICRU [164]. Rozmiar wiązki był walidowany przez symulacje propagacji wiązki w powietrzu. Całkowity czas symulacji FRED MC obejmuje czas śledzenia cząstek, czas potrzebny na alokację pamięci i zapis pliku. Szybkość śledzenia cząstek w symulacji podaje się jako liczbę śledzonych protonów na sekundę ( $p^+/s$ ).





RYSUNEK 3.4: Schemat pomiaru i symulacji rozkładu dawki dla fantomu wodnego (A), pomiarów profili poprzecznych wiązki w powietrzu (B) i pomiarów rozmiaru wiązki na płytach fantomu RW3 (C). Po lewej stronie pokazano elementy głowicy terapeutycznej (magnesy skanujące i komory monitorowania wiązki (ang. *beam monitor*, BM)), nieuwzględnione w symulacjach MC (przedstawione w skali szarości). W symulacjach MC protony są generowane w wirtualnym źródle i transportowane przez dyskryminator zasięgu (ang. *range shifter*, RS) (niebieski) lub tylko przez powietrze do fantomów lub/i detektorów.

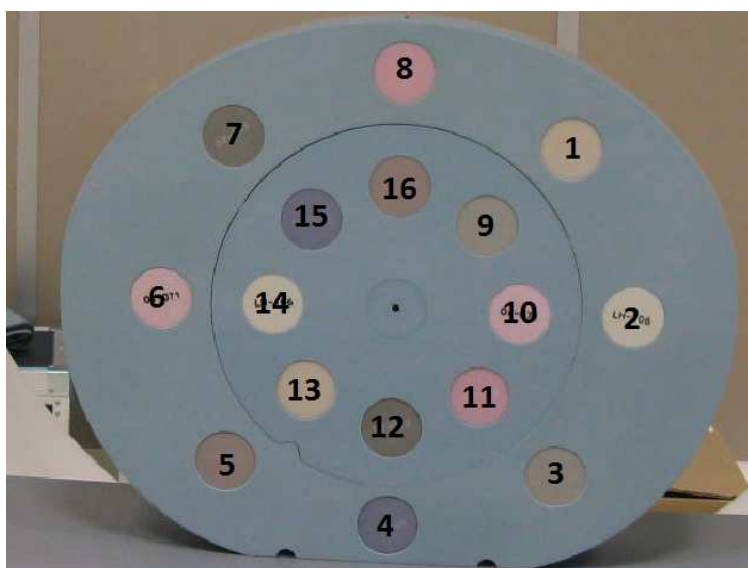
Rysunek nie jest w skali [89].

### 3.2.3 Walidacja rozkładu $LET_d$

Średni  $LET$  ważony dawką ( $LET_d$ ) w kodzie FRED jest obliczany na podstawie wzoru (2.4).  $LET_d$  był generowany przez uśrednienie każdej depozycji energii w każdym wokselu na siatce obrazu CT pacjenta lub fantomu. Obliczenia z kodu FRED zostały porównane z wynikami obliczeń programu TOPAS.

### 3.2.3.1 Krzywa kalibracji dla skanera CT

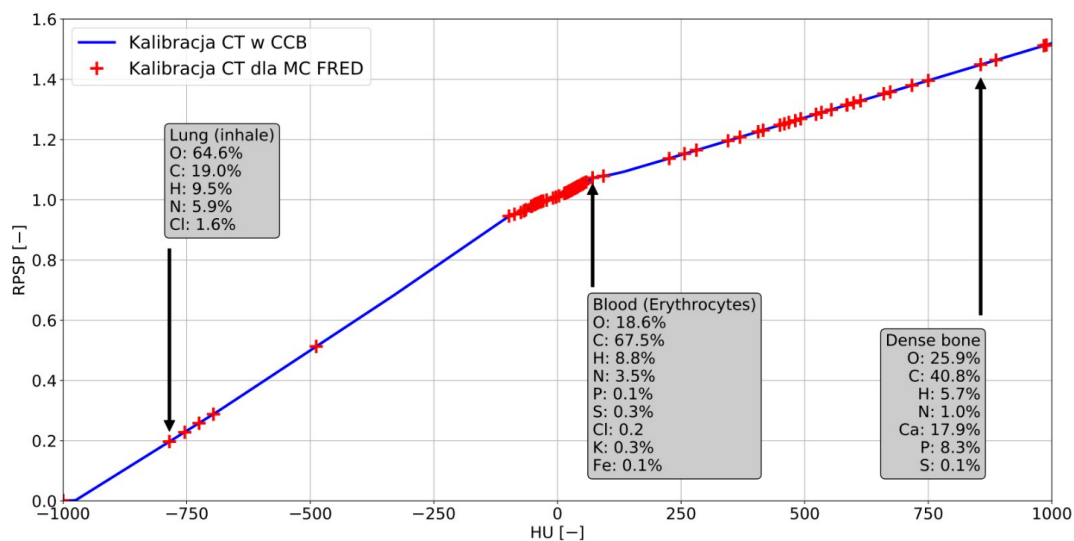
Jednym z niezbędnych elementów do wykonania obliczeń dawki na obrazach tomograficznych jest krzywa kalibracji dostosowana do używanego skanera CT. Krzywa kalibracyjna, oparta na kalibracji stechiometrycznej [165], prezentuje zależność pomiędzy fizykochemicznymi właściwościami materiałów, reprezentowanymi przez HU, a względną zdolnością hamowania protonów (RPSP). Przygotowano krzywą kalibracji, bazującą na składzie atomowym tkanek i innych materiałów pojawiających się na obrazie CT. Dane te dotyczyły składów zarówno materiałów imitujących tkanki w fantomie CIRS (patrz Rysunek 3.5), jak i elementów unieruchomienia pacjenta lub implantów, i pochodziły z publikacji [166], [167], [168].



RYSUNEK 3.5: Fantom z wkładkami tkankopodobnymi CIRS Electron Density Phantom Model 062M.

W systemie planowania leczenia Eclipse 13.6 możliwe jest wyłącznie ręczne wprowadzenie zależności RPSP od HU, a wartości pomiędzy tymi punktami są interpolowane liniowo. Kliniczna krzywa kalibracji CCB składa się obecnie z 67-miu punktów. Liczba punktów krzywej jest ograniczona tylko do tych, dla których odchylenie od przebiegu liniowego RPSP poprzednich dwóch punktów krzywej było większe niż 5%. Wprowadzone do TPS punkty krzywej kalibracji wyznaczają wyłącznie miejsca zmiany przebiegu funkcji liniowej i nie mają powiązania z materiałami wykorzystywanymi do jej tworzenia.

Rysunek 3.6 przedstawia krzywą kalibracji zaimplementowaną w systemie do planowania leczenia w CCB oraz punkty materiałów tkankopodobnych, z których składa się krzywa kalibracji dla FRED. Ponadto pokazano przykładowe trzy tkanki, zawierające się w krzywej kalibracji - płuca na wdechu (ang. *lung inhale*), krew (erytrocyty) (ang. *blood (erythrocytes)*) i gęstą tkankę kostną (ang. *dense bone*).



RYSUNEK 3.6: Kliniczna krzywa kalibracji (kolor niebieski) i punkty materiałów tkankopodobnych użyte w symulacjach FRED.

### 3.2.4 Walidacja kodu Monte Carlo FRED

Po przygotowaniu fizycznego modelu wiązki protonowej i krzywej kalibracji do obrazów CT, wykonano walidację działania kodu FRED. Walidacja polegała na sprawdzeniu:

- profili poprzecznych wiązki w powietrzu,
- profili poprzecznych wiązki w materiale równoważnym wodzie,
- zasięgów wiązek o różnych energiach początkowych w wodzie,
- dawki na głębokości 2 cm w wodzie,
- rozkładów dawki 3D w wodzie i w niejednorodnym fantomie.

Dokładność obliczeń FRED została zweryfikowana względem danych eksperymentalnych. Pozytywna walidacja FRED umożliwiła użycie go do pracy na danych klinicznych pacjentów leczonych w CCB.

## 3.3 Baza danych pacjentów

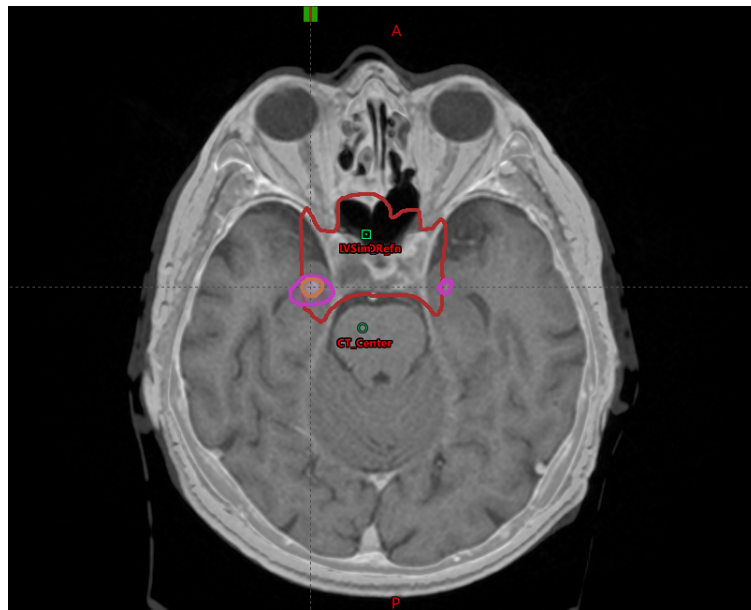
W pracy wykorzystano obrazy CT, wykonane na skanerze Siemens Somatom Definition AS, plany leczenia, kontury struktur i rozkłady dawek 95 pacjentów z guzami mózgu i podstawy czaszki wygenerowane w systemie planowania leczenia Eclipse 13.6. Pacjenci byli napromieniani od listopada 2016 do września 2018 w CCB. Radioterapia protonowa pacjentów została zaplanowana techniką IMPT z dawkami frakcyjnymi w zakresie 1,8 – 2,0 Gy(RBE) i dawkami całkowitymi w zakresie 36–74 Gy(RBE). Plany leczenia przygotowano z optymalizacją wielopolową (ang. *multi field optimization*, MFO) i przeprowadzono w 1-3 etapach, gdzie etapy 2 i 3 były planami dopromienienia (ang. *boost*) objętości leczonej.

TABELA 3.1: Kryteria podziału bazy danych pacjentów pogrupowanych według typu guza.

Grupa 1: Nowotwory mózgu (pacjenci o numerach 1-50)			Grupa 2: Nowotwory podstawy czaszki (pacjenci o numerach 51-95)		
Liczba pacjentów (liczba etapów leczenia)	1 etap	50	Liczba pacjentów (liczba etapów leczenia)	1 etap	14
	suma	50		2 etapy	28
		3 etapy		3	
		suma		45	
Rodzaj nowotworu	glejak	50	Rodzaj nowotworu	struniak	28
				chrzęstniakomięsak	17
Dawka przepisana [Gy(RBE)]	maks.	61,2	Dawka przepisana [Gy(RBE)]	maks.	74,0
	min.	36,0		min.	70,0
	mediana	54,0		mediana	74,0
Liczba pól	maks.	4	Liczba pól	maks.	6
	min.	2		min.	2
	mediana	3		mediana	4
$(\alpha/\beta)_x$ PTV [Gy]	6		$(\alpha/\beta)_x$ PTV [Gy]	4	

Pacjentów podzielono ze względu na typ guza na dwie grupy, tj. pacjentów z nowotworami mózgu i pacjentów z nowotworami podstawy czaszki, co przedstawiono w Tabeli 3.1. Dążąc do spójności danych i najbardziej reprezentatywnych klinicznie wyników, wykluczaliśmy z bazy danych pacjentów z lokalizacją guza inną niż mózg lub głowa i szyja, przypadki pediatryczne, ponownie napromienianych pacjentów i plany leczenia zoptymalizowane przy użyciu techniki SFUD. Dane o wszystkich pacjentach znajdują się w Tabelach D.1 i D.2 w Dodatku D.

W grupie pacjentów z nowotworami podstawy czaszki osobno poddano analizie pacjentów, u których zdiagnozowano zmiany w mózgu po zakończeniu leczenia. Pierwsze kontrolne badania MRI po leczeniu wykonano po około 3 miesiącach od zakończenia terapii. Następnie powtarzano je co najmniej raz na 6 miesięcy, gdy u pacjenta nie wystąpiły objawy uszkodzenia mózgu. MRI wykonywano przy użyciu systemu 1,5T Avanto (Siemens), badając obszar zainteresowania przy użyciu dedykowanej cewki do badania głowy i szyi. Przed dożylnym podaniem kontrastu uzyskano obrazy ważone T1 w płaszczyźnie koronowej, strzałkowej i poprzecznej oraz obrazy ważone T2 w płaszczyźnie poprzecznej. Po podaniu kontrastu, powtórzono sekwencje T1 o takich samych parametrach jak poprzednio.



RYSUNEK 3.7: Przekrój obrazowania MRI z nakreślonym PTV (czerwony), martwicą (pomarańczowy) i obrzękiem (magenta) Pacjenta 90.

Zmiany radiograficzne mózgowia, czyli zmiany w mózgu ze wzmocnieniem kontrastowym (ang. *contrast-enhancing brain lesions, CEBL*), były obrysowane przez lekarza na podstawie pierwszych obrazów MRI, na których wykryto zmiany, jak pokazano na Rysunku 3.7. Wykryte zmiany, objawowe lub bezobjawowe, podzielono na obrzęk ze stopniem martwicy 1, widoczny głównie w akwizycjach T2/FLAIR, lub/i martwicę o stopniu od 2 do 3, rozpoznawaną w akwizycjach T1 z kontrastem [169], [170].

W Tabeli 3.2 przedstawiono charakterystykę pacjentów, u których zdiagnozowano zmiany w mózgu po radioterapii protonowej.

TABELA 3.2: Parametry guzów, metod i wyników napromieniania pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami w mózgu.

Nr pacjenta	Diagnoza	Charakterystyka nowotworu	D <sub>p</sub> [Gy (RBE)]	Obj. PTV [cm <sup>3</sup> ]	Lokal. martwicy	Stopień martwicy	Objawy	Dynamika powikłań	Obj. martwicy/ obrzęku [cm <sup>3</sup> ]
57	CHS	pierwotny	70 (54+16)	165,5, 138,9	B	1	nie	stabilny	brak/ 0,22
63	CH	wznowa	74	99,8	LTL, LH, BS	2	tak	regres	5,96/ 48,29
81	CHS	pierwotny	70 (54+16)	105,4, 67,6	RTL	1	nie	stabilny	1,37/ 7,46
82	CH	pierwotny	70	64,3	LTL	1	nie	progres	0,25/ 1,25
89	CHS	pierwotny	70 (54+16)	85,7, 65,3	LTL, LH	1	nie	progres	4,22/ 29,61
90	CH	pierwotny	74	95,7	RTL, LTL, RH	1	nie	progres	0,3/ 2,89
91	CHS	wznowa	74 (54+20)	87,3, 30,7	LTL, LH	2	tak	progres	0,09/ brak
92	CHS	wznowa	70 (54 +16)	147,3, 66,9	LTL, LH	3	tak	progres	0,36/ 6,55
95	CHS	pierwotny	74 (54+16 +4)	123,0, 83,8, 29,3	RTL, RH	2	tak	progres	brak/ 35,1

Oznaczenia: D<sub>p</sub> - dawka przepisana, CH - struniak (chordoma), CHS - chrzęstniakomięsak (chondrosarcoma), B - mózg (brain), LTL - lewy płat skroniowy (left temporal lobe), RTL - prawy płat skroniowy (right temporal lobe), BS - pień mózgu (brainstem), LH - lewy hipokamp (left hippocampus), RH - prawy hipokamp (right hippocampus).

### 3.3.1 Wykonanie obliczeń kodem Monte Carlo FRED

Szczegóły, odnośnie metodyki przeprowadzenia symulacji oraz link do dokumentacji kodu transportu promieniowania FRED, znajdują się w Dodatku A niniejszej pracy.

Danymi wejściowymi do przeprowadzenia symulacji były:

- model wiązki zawierający informacje o rozmiarze wiązki oraz przelicznika MU na liczbę protonów, w funkcji energii wiązki (patrz Dodatek A),
- krzywa kalibracji,
- obraz CT w jednostkach Hounsfielda w formacie MHD (ang. *MetaHeader image*),
- plan leczenia (w formacie DICOM),
- plik z obrysami struktur (w formacie DICOM),
- plik wejściowy do symulacji (patrz Dodatek A).

Symulowano 10<sup>4</sup> protonów pierwotnych na wiązkę ołówkową dla każdego planu leczenia. Obliczenia wykonano na anatomii pacjenta określonej na podstawie jego obrazów CT. W celu przyspieszenia obliczeń, zmieniono rozdzielczość obrazów z oryginalnej siatki o wymiarach woksela 0,67 × 0,67 ×



1,2 mm<sup>3</sup> do 1,5 × 1,5 × 1,5 mm<sup>3</sup>.

Do obliczeń współczynników *RBE* należało określić wartości  $\alpha_x$  i  $\beta_x$  dla poszczególnych grup nowotworów oraz zdrowych tkanek. Współczynniki  $\alpha/\beta$  dla danego typu nowotworu zostały wybrane z prac przeglądowych van Leeuwen i in. [115] oraz Jones i Dale [116]. Zastosowano współczynniki  $\alpha_x/\beta_x = 6$  Gy dla pacjentów z nowotworami mózgu i  $\alpha_x/\beta_x = 4$  Gy dla pacjentów z nowotworami podstawy czaszki. Dla zdrowych tkanek wybrano wartość  $\alpha_x/\beta_x = 2$  Gy. Rozkłady wartości *RBE* z wartościami  $\alpha_x/\beta_x$  dla nowotworu i tkanki zdrowej obliczono indywidualnie dla każdego pacjenta.

### 3.4 Metody analizy wyników

#### 3.4.1 Porównanie rozkładów dawek ze stałym i zmiennym RBE

Aby porównać rozkłady  $D_{RBE}$ , obliczone ze stałym *RBE* (ang. *constant RBE*, *cRBE*) i zmiennym *RBE* (ang. *variable RBE*, *vRBE*), z DVH dla każdego pacjenta wyznaczono średnie i maksymalne dawki w PTV, a także w pniu mózgu i skrzyżowaniu nerwów wzrokowych. Dla pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami w mózgu przeanalizowano również rozkłady  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  w obrysowanych strukturach obrzęku i martwicy oraz w płatach skroniowych. DVH zostały wygenerowane przy użyciu biblioteki dicompyler-core [171]. Cała analiza danych została przeprowadzona przy użyciu skryptów Python, przygotowanych w ramach tej pracy.

#### 3.4.2 Kwantyfikacja zwiększenia biologicznie efektywnego zasięgu

Jednym z celów rozprawy było opracowanie metody obliczania biologicznie efektywnego zasięgu, co zostało opisane w pracy [172]. Większość planów pacjentów składała się z 3 – 4 pól terapeutycznych wokół objętości PTV, więc biologicznie efektywny zasięg wiązki mógł ulec zwiększeniu w różnych kierunkach. Do oceny zwiększenia tego zasięgu wykorzystane zostało przybliżenie, że objętości pokrywające co najmniej 95% przepisanej dawki ( $V_{95}$ ) obliczone za pomocą *cRBE* i *vRBE* mają kształt kulisty (patrz Rysunek 3.8).

Zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu zostało zdefiniowane jako różnica między promieniami:

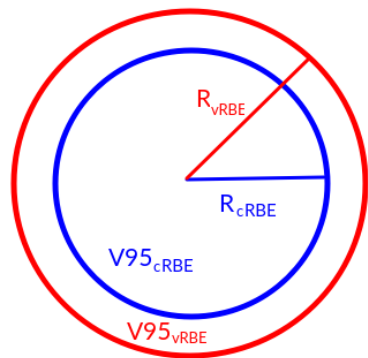
$$R_{ext} = R_{vRBE} - R_{cRBE}, \quad (3.3)$$

gdzie:  $R_{vRBE}$  - promień kuli o objętości  $V_{95}$  obliczony za pomocą *vRBE*,  $R_{cRBE}$  - promień kuli o objętości  $V_{95}$  obliczony za pomocą *cRBE*.

#### 3.4.3 Niepewności fizyczne i biologiczne

Oceniono fizyczną i biologiczną niepewność planów leczenia, porównując DVH rozkładów  $D_{RBE}$  dla struktur CTV i OAR, obliczonych z użyciem *cRBE* i



$$\begin{aligned}
 R_{ext} &= R_{vRBE} - R_{cRBE} \\
 &= \sqrt[3]{\frac{3}{4} \frac{V95_{vRBE}}{\pi}} - \sqrt[3]{\frac{3}{4} \frac{V95_{cRBE}}{\pi}}
 \end{aligned}$$


RYSUNEK 3.8: Schematyczne przedstawienie metody obliczania zwiększenia zasięgu.

vRBE z wynikami analizy odporności planów z użyciem cRBE. Analiza odporności została przeprowadzona w kodzie FRED, zgodnie z procedurą kliniczną wdrożoną w CCB: każdy plan leczenia został przeliczony ze stałym RBE 12-krotnie modyfikując wartości HU obrazu CT o  $\pm 3,5\%$  i zmieniając pozycję izocentrum planu leczenia o  $\pm 2$  mm w kierunku  $x$ ,  $y$  i  $z$ . DVH z obwiedniami błędu zostały wygenerowane dla CTV i OARs. Celem było sprawdzenie, czy zmiany wynikające z translacji CT i niepewności wartości HU, spowodowane kalibracją skanera CT są większe niż niepewności biologiczne związane z obliczeniami  $D_{RBE}$  z modelem zmiennego RBE. Aby określić ilościowo różnice między DVH dla modeli cRBE i vRBE, porównano D95 (dawka dostarczona do 95% objętości struktury) i D05 (dawka dostarczona do 5% objętości struktury) odpowiednio dla CTV i OAR według wzorów:

$$CTV_{diffRobust} = D95_{cRBE} - \min(D95)_{Robust}, \quad (3.4)$$

$$CTV_{diffRBE} = D95_{vRBE} - D95_{cRBE}, \quad (3.5)$$

$$OAR_{diffRobust} = \max(D05)_{Robust} - D05_{cRBE}, \quad (3.6)$$

$$OAR_{diffRBE} = D05_{vRBE} - D05_{cRBE}. \quad (3.7)$$

#### 3.4.4 Dawka ważona RBE, rozkład $LET_d$ i korelacja z obserwowanymi obszarami martwicy

**$D_{RBE}$  i limity dawek w przypadku martwicy mózgu** Dawki maksymalne ( $D_{max}$ ) w mózgu i obszarach zmian radiograficznych w mózgu (martwicy lub/i obrzęku), porównano z limitami dawek zaproponowanymi przez Marksa i in. [80], które zawierają zalecenia dotyczące analizy ryzyka wystąpienia objawowej martwicy. Dawkę w prawym płacie skroniowym (ang. *right temporal lobe*, RTL) i lewym płacie skroniowym (ang. *left temporal lobe*, LTL) porównano z ograniczeniami dawki z Pehlivan i in. [173]. Jako reprezentatywny parametr dla dawki dostarczanej do płatów skroniowych, wybrano D02 (dawka dostarczana do 2% objętości narządu), co w przypadku płatów skroniowych odnosi

się do objętości około  $2 \text{ cm}^3$  ( $D_{2cc}$ ), jak sugerowali Pehlivan i in. [173] oraz Feng i in. [174].

**Regiony o wysokim  $D_{RBE}/LET_d$  i martwica mózgu** Dla każdego pacjenta określone zostały obszary o podwyższonym  $D_{RBE}$ , czyli większym niż 100% dawki przepisanej, oraz o wartościach  $LET_d$  przekraczających 3 i 5 keV/ $\mu\text{m}$ , tak jak zaproponowano w Garssberger i in. [175] i Ödén i in. [176]. Celem tych obliczeń było zbadanie, czy wielkość i lokalizacja objętości wysokiego  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  są skorelowane z rozwiniętą martwicą. Przeanalizowano woksele z wysoką dawką dla podanych wyżej granicznych wartości  $LET_d$ , korzystając z rozkładów  $LET_d$ , dla każdego pola terapeutycznego osobno, oraz z rozkładu dawki ważonego zmiennym  $RBE$ . Obliczono również odsetek objętości podwyższonego  $D_{RBE}$  i  $LET_d$ , która nakłada się na obszary zmian radiograficznych w mózgu w stosunku do całej objętości zmiany. Jako czynnik objętościowy wskazujący potencjalnie na korelację, zastosowano stosunek objętości martwicy lub obrzęku wystawionej na działanie wysokiego  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  w odniesieniu do całkowitej objętości tej zmiany.

### 3.5 Statystyki

**Testy statystyczne użyte w analizie wyników** W analizie rozkładów dawek obliczonych z użyciem stałego i zmiennego  $RBE$  nie poczyniono założeń *a priori* o rozkładzie zmiennych. 95% przedziały ufności (ang. *confidence interval*, *CI*) (2,5 - 97,5 percentyla,  $CI_{95\%}$ ) obliczono metodą nieparametryczną bootstrap (100000 iteracji) wokół wartości mediany dla względnych wartości  $D_{RBE}$  i zwiększenia zasięgu. Aby ocenić różnicę między dawkami i zmianami w zasięgu protonów przy użyciu cRBE i vRBE, przeprowadzono dwustronny test znakowanych rang Wilcoxa [177].

Do porównania dawki w prawym płacie skroniowym (RTL) i lewym płacie skroniowym (LTL) wykorzystano metodę Wilsona [178]. Przy użyciu tej metody wyznaczono prawdopodobieństwo zaobserwowania zmian radiograficznych w mózgu przy przekroczeniu dawki 77,7 Gy(RBE), odpowiadającej 105% dawki przepisanej z 74 Gy(RBE) [173]. Statystyka I-kwadrat ( $I^2$ ) charakteryzuje zróżnicowanie pomiędzy badaniami, które wynika z heterogeniczności danych [179]. Dlatego statystyka  $I^2$  została przyjęta jako metryka niejednorodności do analizy pacjentów z martwicą i obrzękiem. Wykresy pudełkowe zostały wykorzystane do podsumowania analizy opartej na woksela, dla dopasowanych par wokseli pod względem wartości dawki.

W celu zbadania związku między  $LET_d$  a ryzykiem pojawienia się zmian radiograficznych w mózgu, przeprowadzono analizę opartą na woksela, zgodnie z metodą zaproponowaną przez Niemierko i in. [36]. Dla każdego pacjenta zidentyfikowano woksele z martwicą lub obrzękiem, a woksele z dopasowaną dawką uzyskano przez losowe próbkowanie ze zbioru wokseli poza martwicą lub obrzękiem. Woksele dopasowane do dawki wyekstrahowano zakładając próg dawki 0,1 Gy dla okna wyboru. Porównanie między woksela martwiczymi i niemartwiczymi przeprowadzono na podstawie rozkładu  $LET_d$  i

parametru  $D \cdot (1 + 0,05LET_d)$ , który jest stosowany jako substytut dawki ważonej  $RBE$  [180]. Ta sama procedura została zastosowana do analizy obszarów obrzękowych.

## Rozdział 4

# Wyniki

Wyniki zaprezentowane w pracy zostały częściowo opublikowane w następujących artykułach:

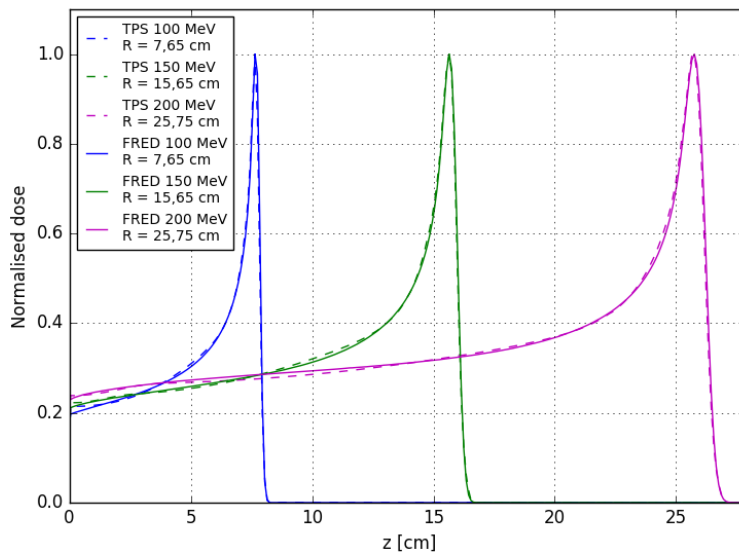
1. Garbacz i in. "Proton Therapy Treatment Plan Verification in CCB Krakow Using Fred Monte Carlo TPS Tool". W: Lhotska L., Sukupova L., Lacković I., Ibbott G. (edytorzy) *World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering 2018*. IFMBE Proceedings, tom 681. Springer, Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-10-9035-6\\_144](https://doi.org/10.1007/978-981-10-9035-6_144). (2019) [163],
2. Gajewski, Garbacz i in. "Commissioning of GPU–Accelerated Monte Carlo Code FRED for Clinical Applications in Proton Therapy". *Frontiers in Physics*, tom 8, artykuł 567300, <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.567300>. (2021) [89],
3. Garbacz i in. ". "Study of relationship between dose, LET and the risk of brain necrosis after proton therapy for skull base tumors". *Radiotherapy and Oncology*, tom 163, s. 143–149, <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2021.08.015>. (2021) [181].

### 4.1 Model wiązki i walidacja kodu Monte Carlo FRED w Centrum Cyklotronowym Bronowice

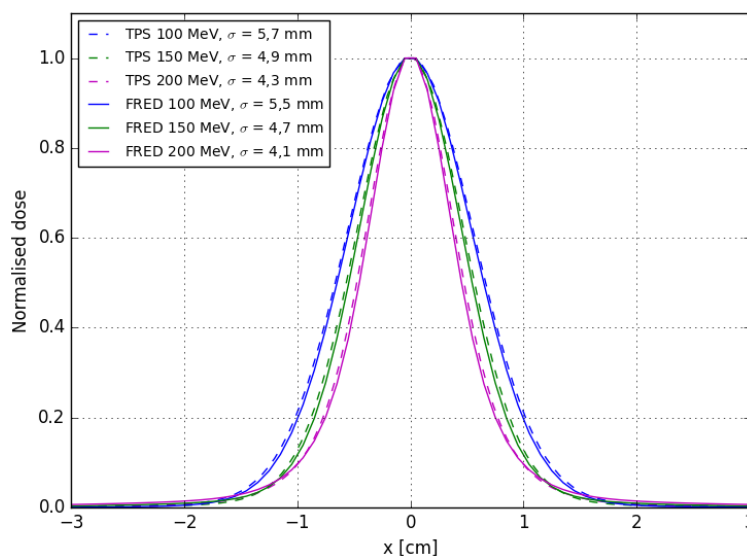
#### 4.1.1 Symulacje w fantomie wodnym - bez systemu formowania wiązki

Wyniki obliczeń głębokościowego rozkładu dawki wykonane kodem FRED MC, dla wstępnego modelu wiązki dopasowanego do rozkładu dawki pojedynczych wiązek, obliczonych za pomocą TPS Eclipse 13.6 o energiach 100, 150 i 200 MeV, przedstawiono na Rysunku 4.1.

Metodą iteracyjną osiągnięto zgodne zasięgi wiązek dla symulacji FRED i obliczeń TPS w fantomie wodnym z dokładnością lepszą niż 0,01 cm.



RYSUNEK 4.1: Porównanie rozkładu głębokościowego dawki dla obliczeń TPS (linie przerywane) i symulacji FRED (linie ciągłe) [163].

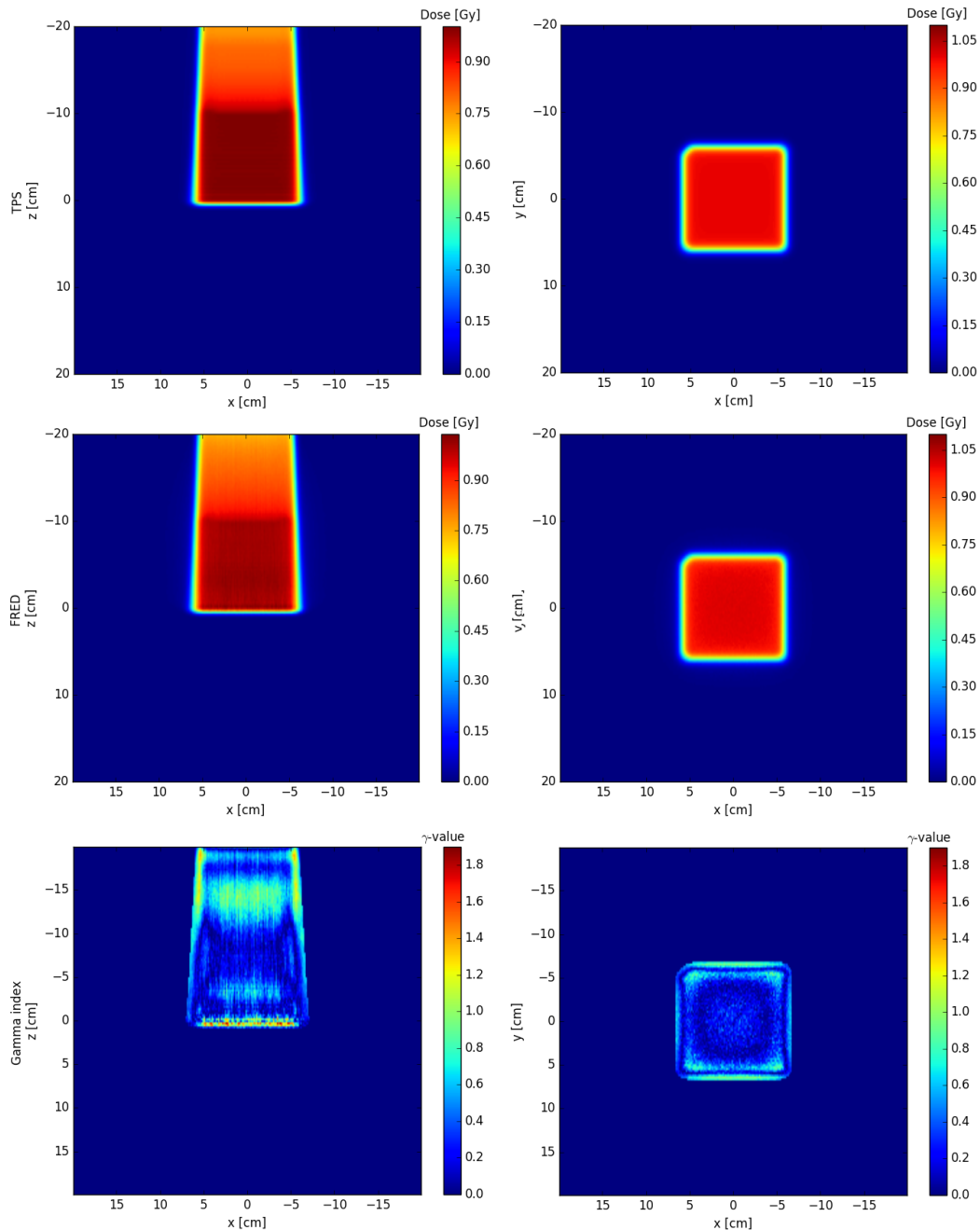


RYSUNEK 4.2: Porównanie profili poprzecznych dla obliczeń TPS (linie przerywane) i symulacji FRED (linie ciągłe) [163].

Rysunek 4.2 przedstawia profile poprzeczne wiązek z obliczeń dawki w TPS i FRED. W powyższych obliczeniach nie uwzględniono asymetrii rozmiaru poprzecznego wiązki. Zgodność rozmiaru poprzecznego wiązek ( $\sigma$ ), obliczonych z wykorzystaniem FRED oraz Eclipse 13.6, osiągnięto na poziomie poniżej 0,2 mm.

Do kolejnej weryfikacji przygotowano plany dozymetryczne napromieniania "kostek" (objętości tarczowych o kształcie prostopadłościanów) wygenerowane za pomocą TPS Eclipse 13.6. Przykład takiego planu leczenia został przeliczony za pomocą kodu FRED z wykorzystaniem parametrów przestrzeni fazowej modelu wiązki opracowanych dla pojedynczych wiązek. Przygotowany plan napromieniania kostki o modulacji 10 cm i zasięgu 20 cm składał się

z 8001 wiązek ołówkowych. Energia wiązek protonowych mieściła się w zakresie od 114,9 do 172,8 MeV. Symulacje przeprowadzono w fantomie wodnym o wymiarach  $40 \times 40 \times 40 \text{ cm}^3$ . Obliczenia dawki przeprowadzono symulując transport  $1,6 \times 10^9$  protonów w ciągu 7 min i 20 s korzystając z klastra obliczeniowego Prometheus w Akademickim Centrum Komputerowym Cyfronet Akademii Górniczo-Hutniczej w Krakowie.

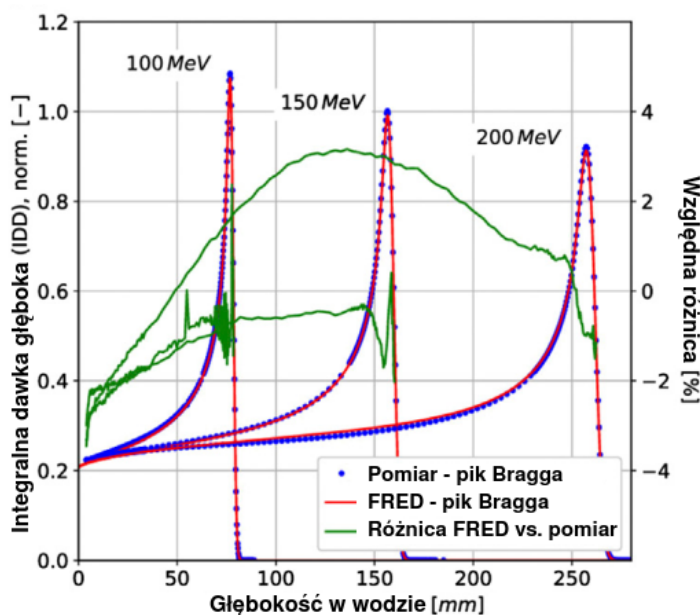


RYSUNEK 4.3: Dwuwymiarowe rozkłady dawki z TPS (górny rząd), z symulacji FRED (środkowy rząd) i wartości gamma 3%/3 mm (dolny rząd) w podłużnym (lewa kolumna) i bocznym (prawa kolumna) profilu zmierzone w środku kostki [163].

Do oceny i porównania rozkładów dawek obliczonych za pomocą TPS (Rysunek 4.3, górny rząd) i FRED (Rysunek 4.3, środkowy rząd) zastosowano trójwymiarową analizę indeksu gamma (patrz sekcja 2.2.1 *Etapy planowania leczenia, Indeks gamma*) z różnymi kryteriami różnicy dawki  $\Delta D$  i odległości DTA. Oceniano jedynie woksele o dawce powyżej 5% maksymalnej wartości dawki. Odsetek wokseli spełniających kryteria akceptacji ( $\gamma < 1$ ), wynosił 96,6% i 81,7% odpowiednio dla kryteriów  $\Delta D/DTA$  3%/3 mm (Rysunek 4.3, dolny rząd) i 2%/2 mm.

#### 4.1.2 Symulacje w fantomie wodnym i antropomorficznym - zaimplementowanie systemu formowania wiązki

W celu poprawienia jakości wyników symulacji w kodzie FRED, uwzględniono parametry geometrii stanowisk gantry w CCB, tj. odległość magnesów skanujących oraz obecność dyskryminatora zasięgu na drodze wiązki. Procedura przygotowania modelu wiązki została szczegółowo opisana w Gajewski i in. [89].

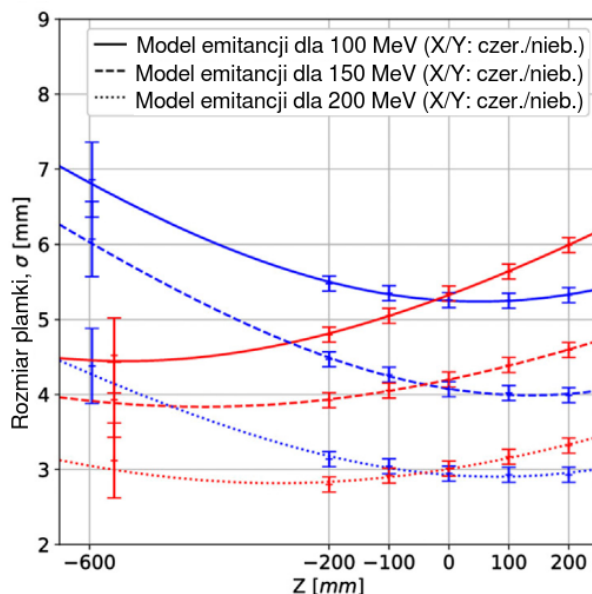


RYSUNEK 4.4: Profile dawki głębokiej dla wiązek protonów w wodzie oraz względne różnice między pomiarem w CCB a symulacjami FRED [89].

Położenie dystalnych krawędzi profilu dawki głębokiej były zgodne z pomiarami zasięgu ( $R_{80\%}$ ) wiązek w wodzie w granicach 0,02 mm (patrz Rysunek 4.4). Względna różnica dawki wzdłuż profilu wiązki ołówkowej nie przekraczała 4%.

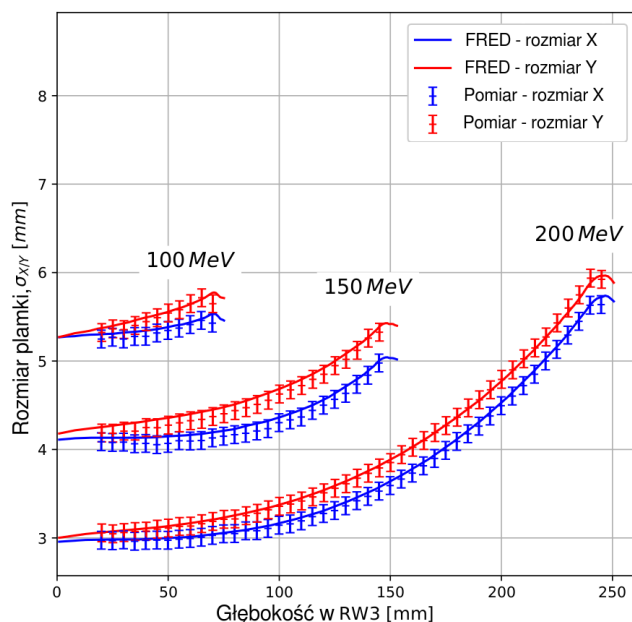
W celu zamodelowania poprzecznych rozmiarów wiązki dla punktów pomiarowych określono emitancję wiązki, opisaną w sekcji 2.1.4.4, uwzględniającą jej asymetrię osiową (patrz sekcja 2.1.5 *Cyklotron i systemy formowania wiązki*).





RYSUNEK 4.5: Rozmiary plamki w powietrzu kierunkach X i Y zmierzone w CCB oraz zamodelowane w FRED [89].

Dostosowując parametry emitancji w symulacjach FRED do danych pomiarowych, otrzymano bezwzględną różnicę między modelowanymi a zmierzonymi rozmiarami wiązki mniejszą niż 0,05 mm (patrz Rysunek 4.5).



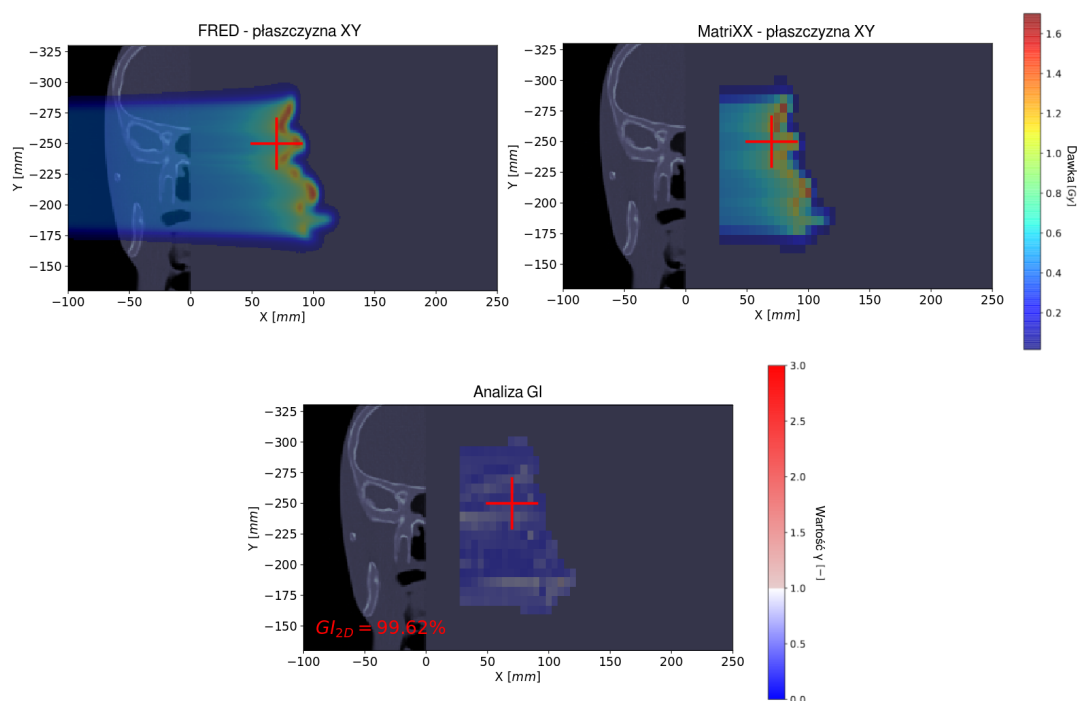
RYSUNEK 4.6: Porównanie rozmiarów plamki wiązek protonowych ( $\sigma$ ) o energiach 100 MeV, 150 MeV i 200 MeV dla danych pomiarowych i z symulacji FRED w fantomie RW3 [89].

Wartości  $\sigma_{x/y}$  uzyskane z pomiarów zgadzały się z wartościami symulowanymi dla większości przypadków w granicach 0,1 mm, co pokazują słupki błędów na Rysunku 4.6. Wyniki mieszczą się w kryterium akceptacji wielkości

plamki stosowanym przez CCB i wynoszącym  $\pm 0,6$  mm.

### 4.1.3 Walidacja w ośrodku niejednorodnym

Kalibracja stechiometryczna zaimplementowana w FRED MC została zweryfikowana eksperymentalnie przy użyciu pomiarów matrycą MatriXX (IBA Dosimetry) w wodzie, umieszczoną za antropomorficznym fantomem głowy CIRS. MatriXX jest matrycą komórek jonizacyjnych i umożliwia pomiar z rozdzielczością przestrzenną 7,6 mm. Fantom napromieniano jednorodnymi polami o wielkości  $10 \times 10$  cm<sup>2</sup> i energiach wiązki 100, 150 i 200 MeV, a pomiary wykonywano z krokiem 0,5 cm.

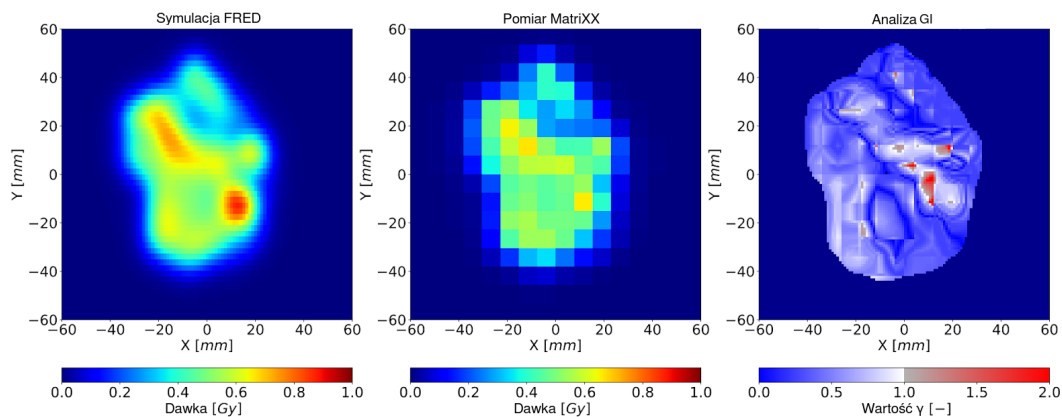


RYSUNEK 4.7: Rozkłady dawki w fantomie wodnym dla wiązek przechodzących przez element fantomu antropomorficznego CIRS. Górny rząd: (lewa strona) rozkład dawki obliczony w FRED, (prawa strona) rozkład dawki zmierzony przy użyciu matrycy MatriXX dla monoenergetycznych wiązek o energii 150 MeV. Dolny rząd: mapa 2D wartości  $\gamma$  (2%/2mm) uzyskana przez porównanie eksperymentu z symulacjami FRED [182].

Rysunek 4.7 przedstawia przykład porównania symulacji FRED dla energii wiązki 150 MeV z danymi eksperymentalnymi oraz mapę 2D wartości gamma po analizie GI. Dla każdej z badanych energii wykonano dwa pomiary dawki 3D, jeden z dyskryminatorem zasięgu, a drugi bez niego. W przypadku obliczeń kodem FRED, dla wszystkich badanych energii, procent wokseli spełniających kryteria  $\Delta D/DTA$  o wartościach 2%/2 mm był większy niż 99%. Porównując obliczenia TPS i pomiary, procent wokseli spełniających kryteria wynosił średnio (z odchyleniem standardowym) 93,2(8,4)%.

#### 4.1.4 Walidacja FRED względem planów leczenia

Dokładność obliczeń FRED MC z zaimplementowanym modelem wiązki została zweryfikowana w odniesieniu do pomiarów dozymetrycznych planów leczenia w wodzie wykonanych za pomocą matrycy komórek jonizacyjnych MatriXX. Zastosowano kryteria lokalnej różnicy dawki i odległości odpowiednio 2% i 2 mm. Średni procent wokseli (z odchyleniem standardowym) spełniających kryteria, po analizie 182 warstw z rozkładów dawek przeliczonych w FRED i zmierzonych, wyniósł 96,28(3,3)%.

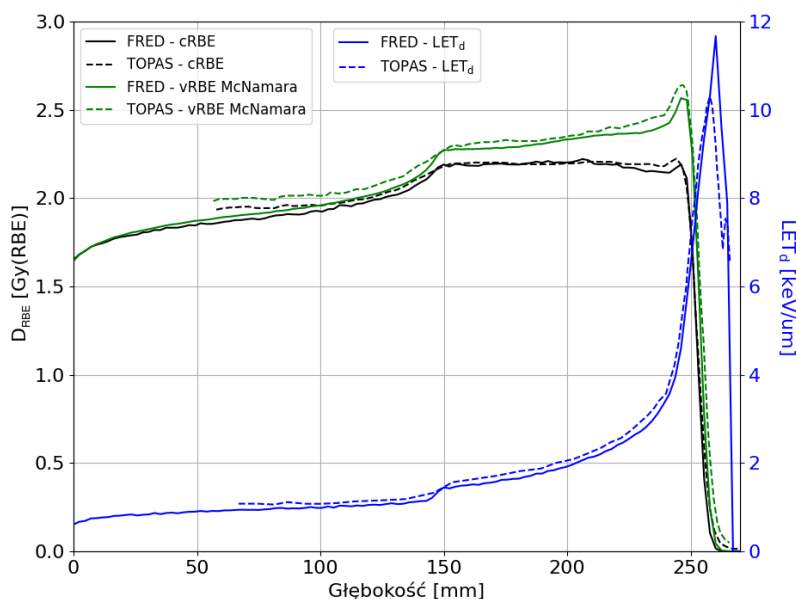


RYSUNEK 4.8: Rozkład dawki 2D uzyskany z symulacji FRED MC (lewy panel), zmierzony za pomocą matrycy komórek jonizacyjnych MatriXX w fantomie wodnym (panel środkowy) i wartości gamma obliczone przez porównanie symulacji FRED i pomiaru z kryteriami 2%/2 mm (prawy panel). Procent wokseli spełniających kryteria wynosił 98,64% [182].

#### 4.1.5 Walidacja rozkładu $LET_d$ względem symulacji w programie TOPAS

Z powodu braku danych eksperymentalnych rozkłady  $LET_d$  zostały zwalidowane względem obliczeń programu TOPAS, który opisano w podrozdziale 3.1.2 TOPAS MC.

Obliczenia rozkładów  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  w FRED zostały sprawdzone z wynikami symulacji z McNamara i in. [25] (patrz Rysunek 4.9). Symulacja FRED rozkładu dawki dla objętości prostopadłościanu o szerokości modulacji od 150 do 250 mm została przeprowadzona w wirtualnym fantomie wodnym ze statystyką  $10^4$  protonów pierwotnych na wiązkę. Maksymalna różnica w  $D_{RBE}$  obliczona za pomocą modelu zmiennego RBE (vRBE) wyniosła 3%. Różnica między maksymalnymi wartościami  $LET_d$  w obliczonych rozkładach nie przekraczała 13%.



RYSUNEK 4.9: Porównanie  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  dla obliczeń przeprowadzonych programami FRED (linie ciągłe) i TOPAS (linie przerywane, zaadaptowane z [25]).

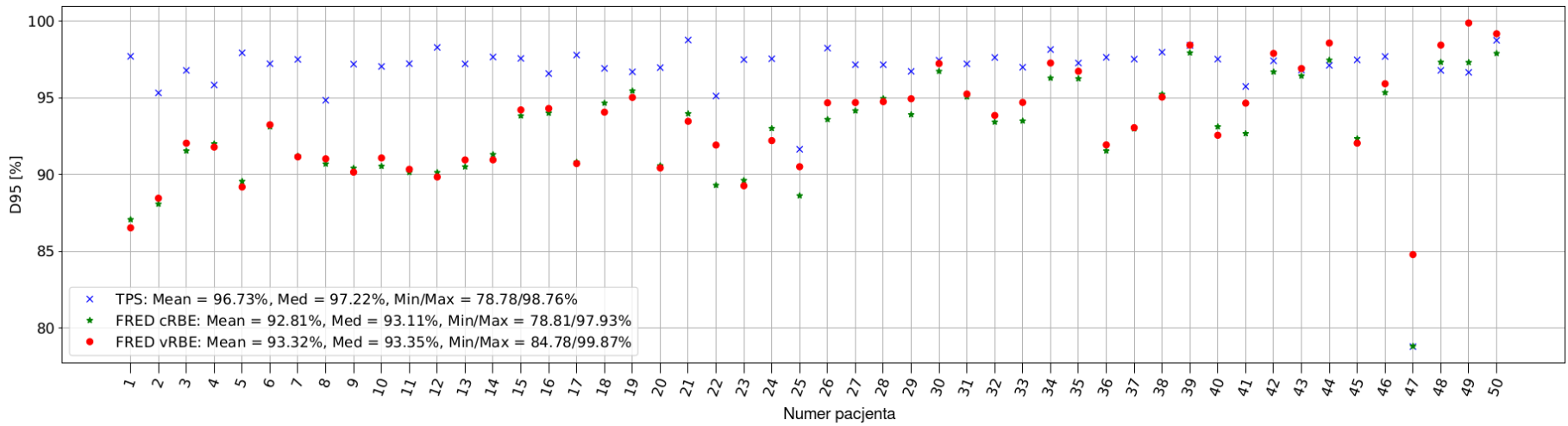
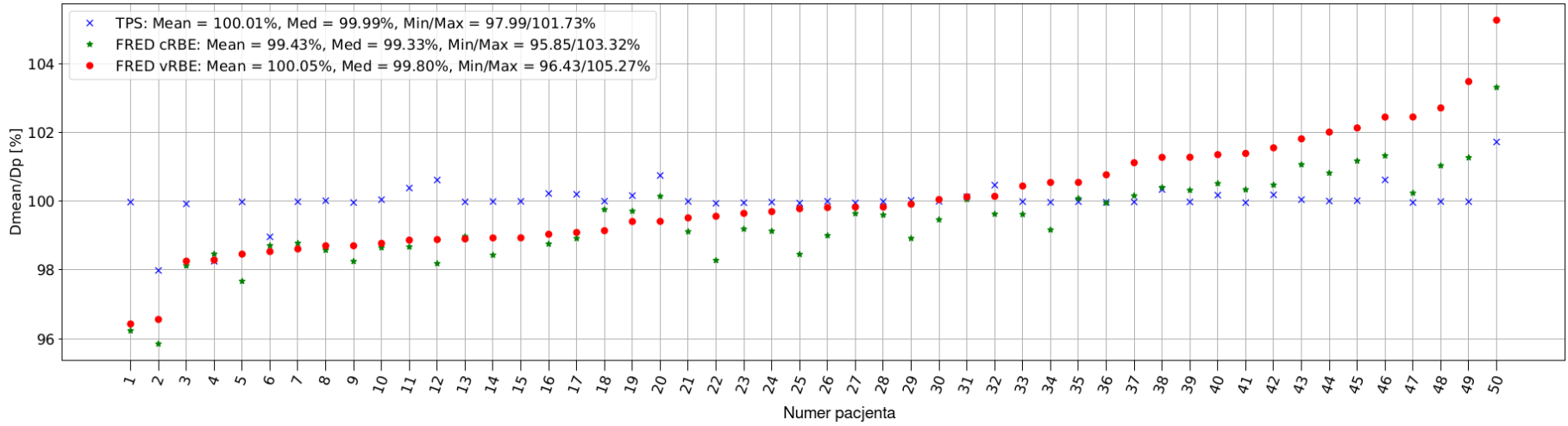
## 4.2 Analiza $D_{RBE}$ i $RBE$ w PTV i w narządach krytycznych dla grupy pacjentów napromienianych w CCB

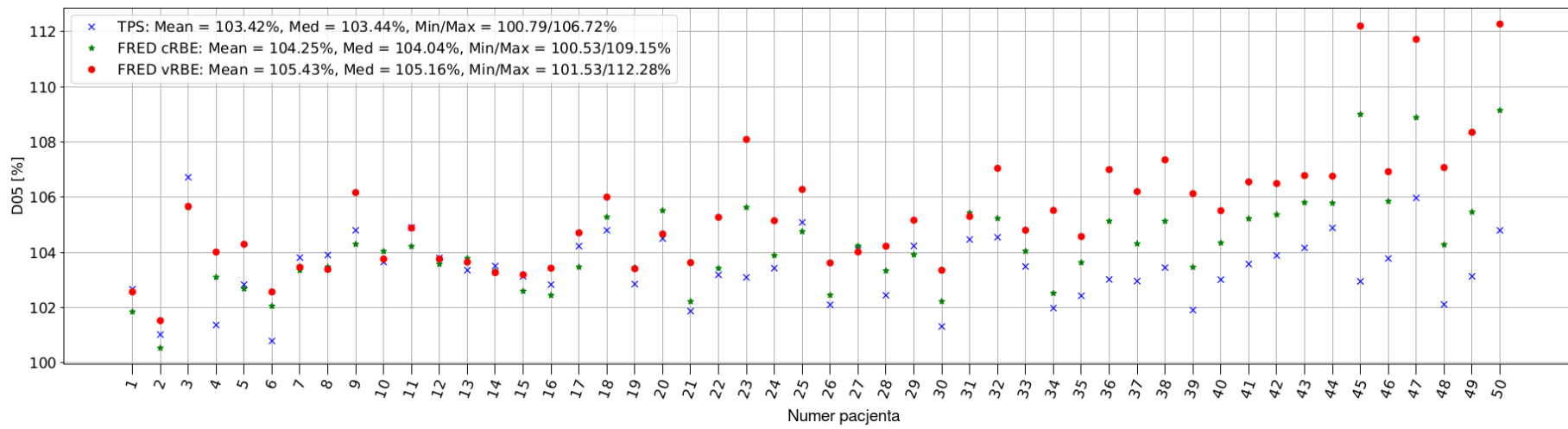
### 4.2.1 Dawki ważone $RBE$ w PTV i narządach krytycznych

Dla każdego pacjenta przeanalizowano trzy rozkłady dawki obliczone za pomocą: TPS (ważone o stałe  $RBE$ ), FRED ze stałym  $RBE$  (cRBE) oraz FRED ze zmiennym  $RBE$  (vRBE). Dla tych rozkładów wygenerowano DVH, a następnie przeanalizowano wskaźniki istotne w ocenie planów leczenia, tj. dawkę średnią w PTV ( $D_{mean}$ ), dawkę w 95% i 5% objętości PTV ( $D_{95}$  i  $D_{05}$ ) oraz dawkę maksymalną ( $D_{max}$ ) dla pojedynczego woksela, w wybranych narządach krytycznych.

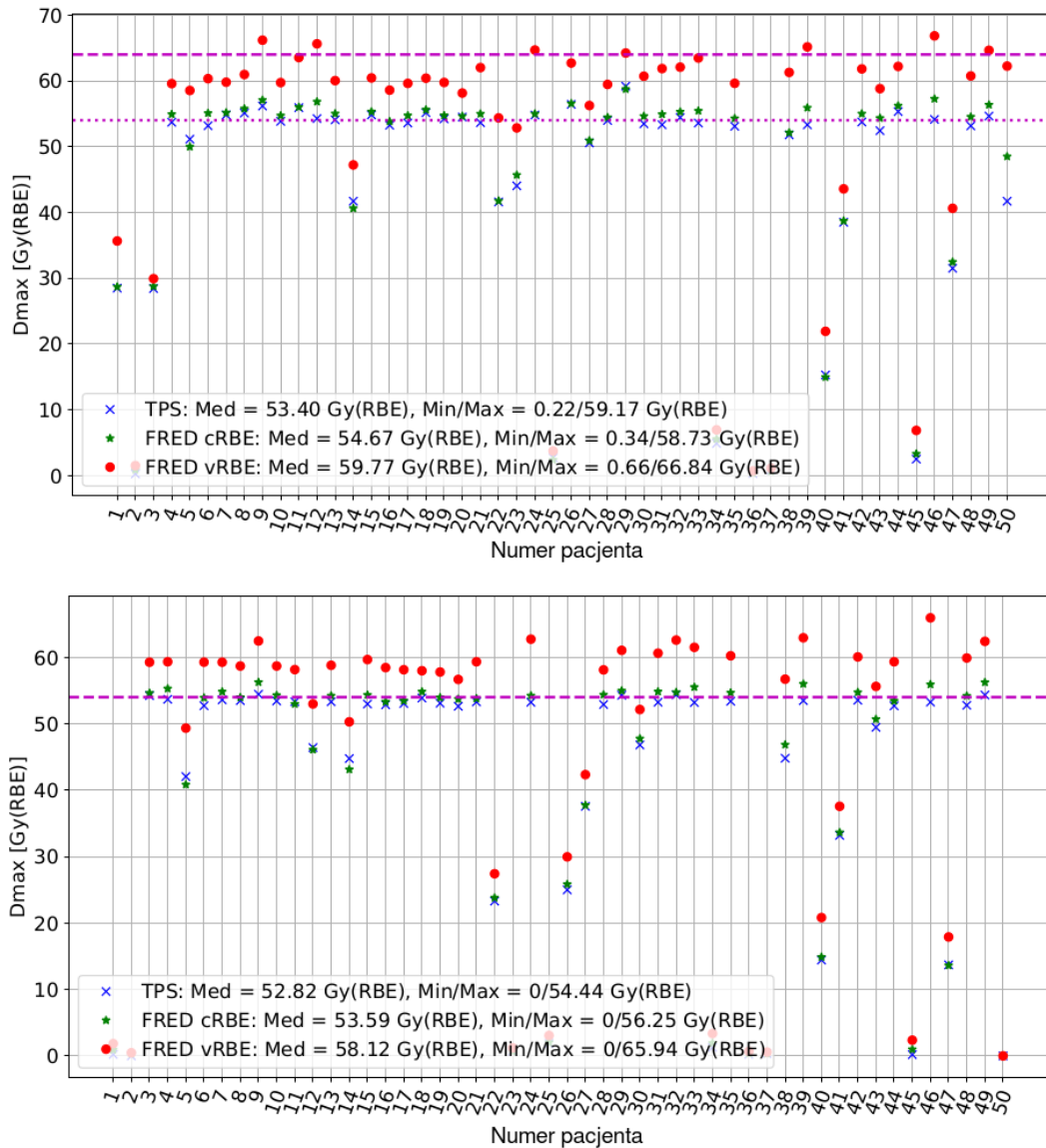
W celu oceny jakości dostarczenia dawki przepisanej ( $D_p$ ) do objętości PTV porównano stosunek  $D_{mean}/D_p$  oraz parametry  $D_{95}$  i  $D_{05}$ , osobno dla każdej grupy pacjentów. W przypadku pacjentów z nowotworami podstawy czaszki, leczonych w kilku etapach, stosunek  $D_{mean}/D_p$  został uśredniony dla wszystkich etapów, natomiast parametry  $D_{95}$  i  $D_{05}$  zostały przedstawione dla każdego etapu osobno.

Dawki maksymalne ( $D_{max}$ ) w wybranych narządach krytycznych, czyli w pniu mózgu oraz skrzyżowaniu nerwów wzrokowych, zostały przedstawione w celu porównania wyników obliczeń z limitami dawek, jakie stosuje się podczas przygotowywania planu leczenia. Wartości  $D_{mean}$ ,  $D_{max}$ ,  $D_p$ ,  $D_{95}$  i  $D_{05}$  dotyczą dawek ważonych  $RBE$ .



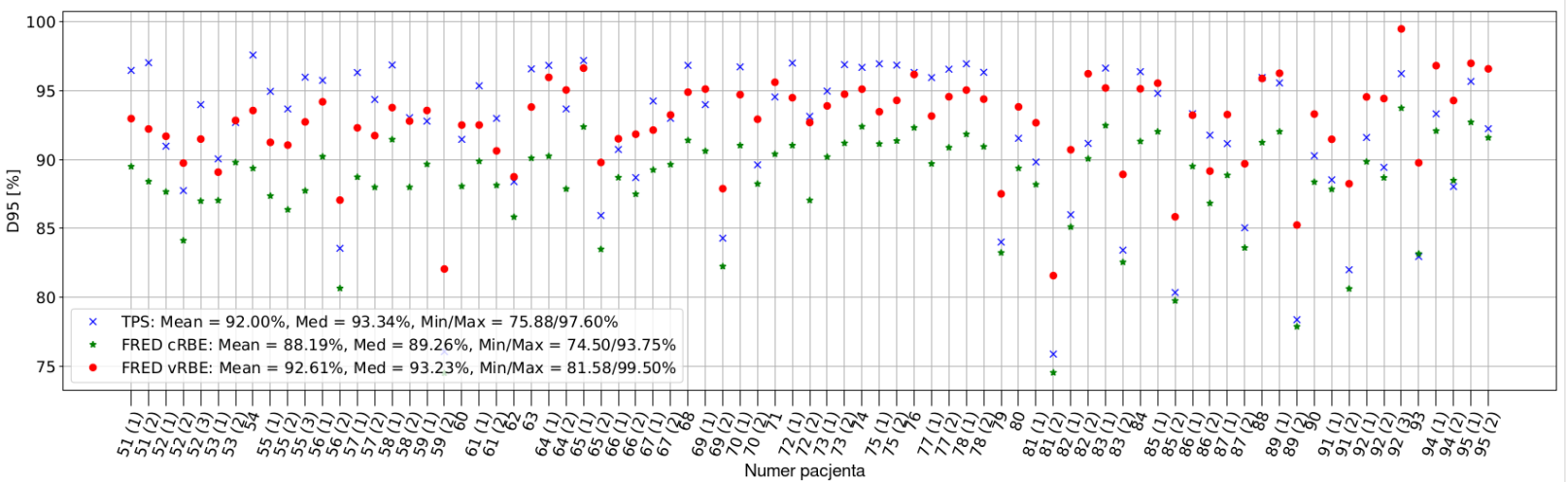
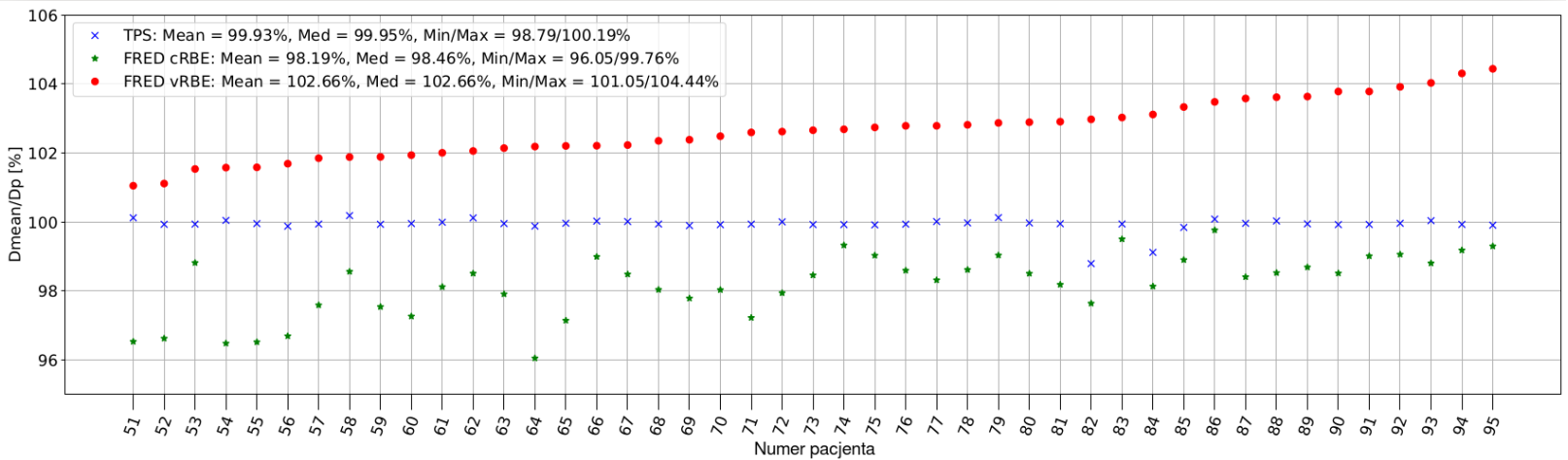


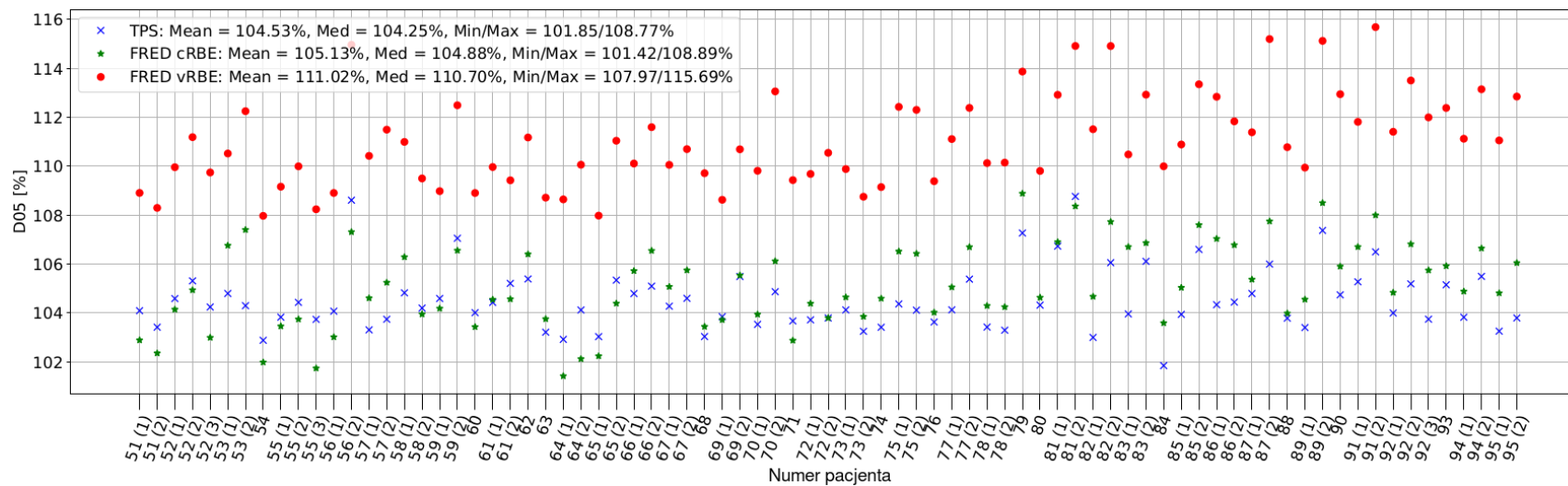
RYSUNEK 4.10: Dawki w PTV u pacjentów z nowotworami mózgu. (Górny panel) Stosunek średniej dawki ( $D_{mean}$ ) w PTV i dawki przepisanej ( $D_p$ ) wyrażona w procentach. (Środkowy panel)  $D_{95}$  w PTV. (Dolny panel)  $D_{05}$  w PTV.



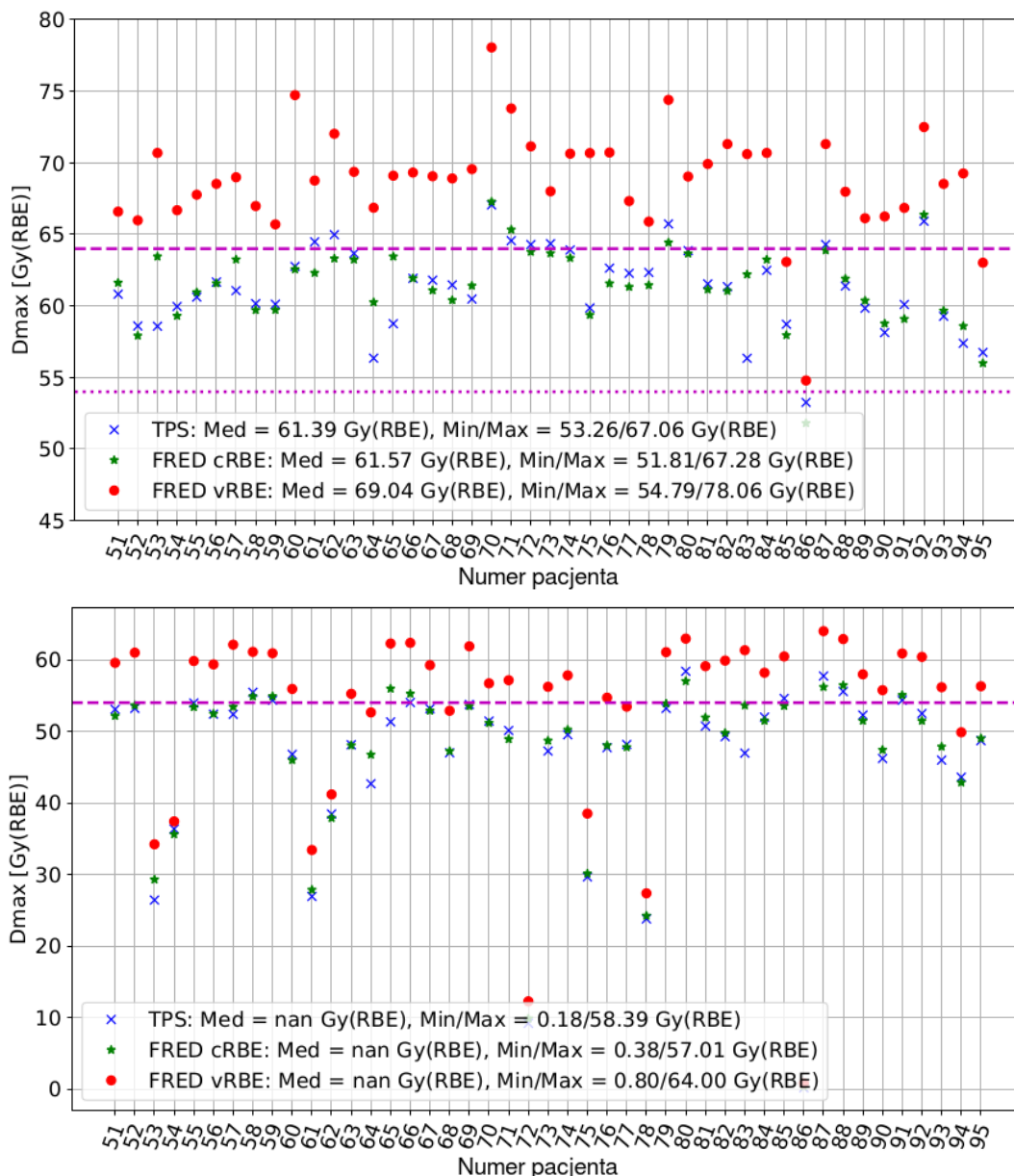
RYSUNEK 4.11: Maksymalne dawki ( $D_{max}$ ) w OAR u pacjentów z nowotworami mózgu. (Górny panel) Pień mózgu. Fioletowe linie pokazują ograniczenia dawki dla powierzchni pnia mózgu (linia przerywana) i rdzenia pnia mózgu (linia kropkowana). (Dolny panel) Skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Fioletowa linia przerywana pokazuje ograniczenie dawki dla skrzyżowania nerwów wzrokowych.







RYSUNEK 4.12: Dawki w PTV u pacjentów z nowotworami podstawy czaszki. (Górny panel) Stosunek średniej dawki ( $D_{mean}$ ) w PTV i dawki przepisanej ( $D_p$ ) wyrażona w procentach. (Środkowy panel) D95 w PTV. (Dolny panel) D05 w PTV. Liczby w nawiasach obok numerów pacjentów oznaczają etapy leczenia.



RYSUNEK 4.13: Maksymalne dawki ( $D_{max}$ ) w OAR u pacjentów z nowotworami podstawy czaszki. (Górny panel) Pień mózgu. Fioletowe linie pokazują ograniczenia dawki dla powierzchni pnia mózgu (linia przerywana) i rdzenia pnia mózgu (linia kropkowana). (Dolny panel) Skrzyżowanie nerwów wzrokowych. Fioletowa przerywana linia pokazuje ograniczenie dawki dla skrzyżowania nerwów wzrokowych. Dawki są zsumowane po wszystkich etapach leczenia.

Wskaźniki  $D_{mean}/D_p$ , D95 i D05 dla dawek ważonych stałym i zmiennym RBE w PTV przedstawiono na Rysunkach 4.10 i 4.12, wraz z wartościami średnimi (Mean), medianami (Med), minimalnymi i maksymalnymi dawkami (Min/Max) dla wszystkich pacjentów. Pacjenci zostali posortowani rosnąco według parametru  $D_{mean}/D_p$ . Przedziały ufności ( $CI_{95\%}$ ) u pacjentów z nowotworami mózgu dla mediany wynosiły [98,93%, 99,83%] i [99,28%, 100,29%], odpowiednio dla obliczeń z modelami cRBE i vRBE. W przypadku pacjentów z nowotworami podstawy czaszki  $CI_{95\%}$  dla mediany wynosiły [98,04%, 98,56%] i [102,23%, 102,87%], odpowiednio dla modeli cRBE i vRBE. Wartość

$p$  z testu Wilcoxona, przeprowadzonego pomiędzy  $D_{RBE}$  obliczonymi w FRED z modelami cRBE i vRBE, wyniosła  $p < 0,05$ , co oznacza, że względne dawki w PTV istotnie się różnią.  $CI_{95\%}$  dla mediany wynosiły [98,07%, 98,60%] i [102,41%, 102,92%] odpowiednio dla modeli cRBE i vRBE.

Wyznaczono  $D_{max}$  w pniu mózgu i skrzyżowaniu nerwów wzrokowych dla obu grup pacjentów, a wyniki przedstawiono na rysunkach 4.11 i 4.13. Dawki maksymalne w OARs zostały również porównane z limitami dawek na narządy krytyczne, które wynoszą odpowiednio 54 Gy(RBE) i 64 Gy(RBE) dla rdzenia i powierzchni pnia mózgu oraz 54 Gy(RBE) dla skrzyżowania nerwów wzrokowych.  $D_{max}$  w narządach krytycznych w przypadku obliczeń z modelem cRBE (TPS i FRED) są zasadniczo poniżej lub nieco powyżej ograniczeń dawki. Dla modelu vRBE  $D_{max}$  były wyższe i często przekraczały ograniczenia dawki, nawet do 14 Gy(RBE) powyżej limitu. U pacjentów z nowotworami podstawy czaszki przekroczenia te stanowiły 75% przypadków.

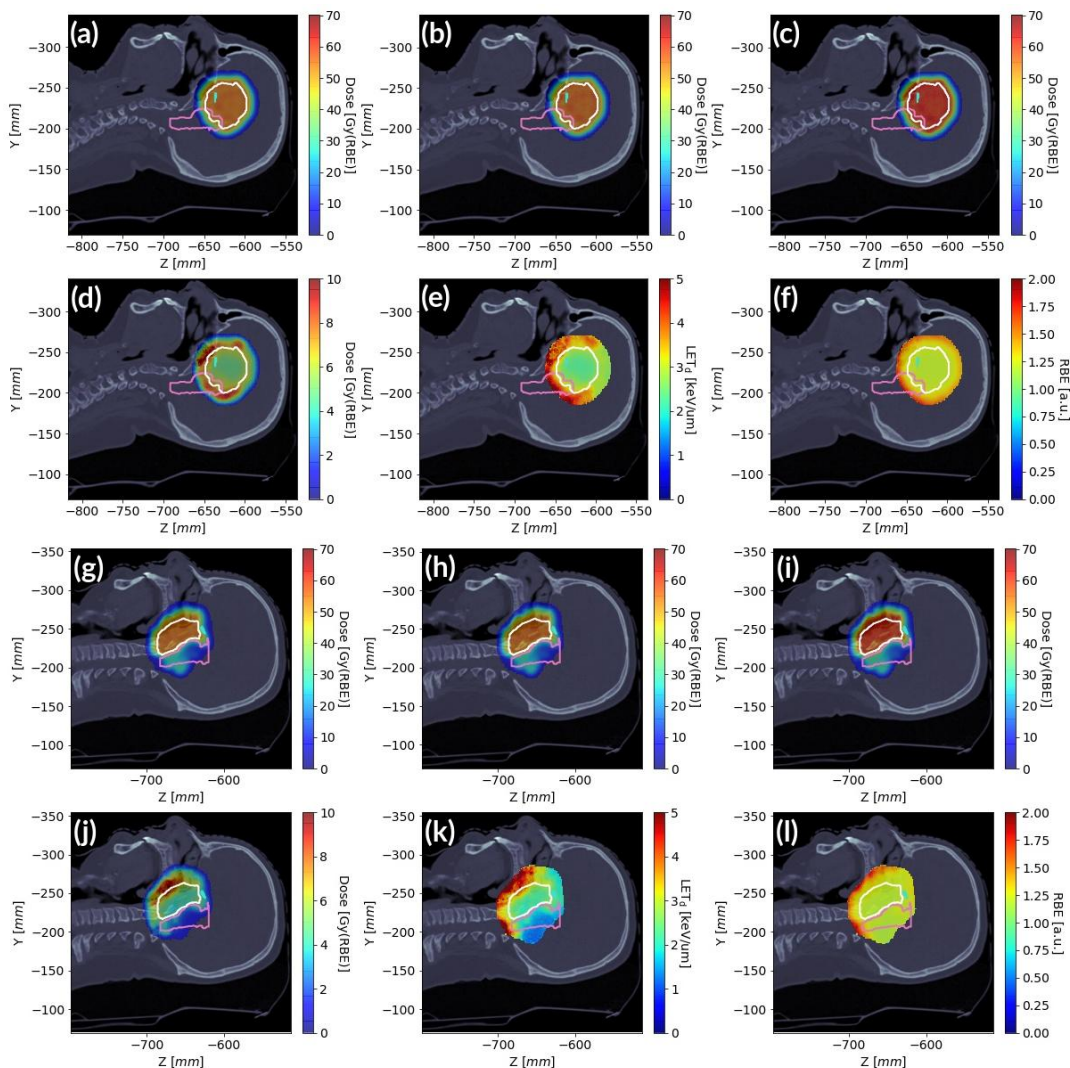
#### 4.2.2 Rozkład RBE z modelu vRBE

Wyniki obliczeń wartości RBE dla pacjentów z nowotworami mózgu i podstawy czaszki przedstawiono w Tabeli 4.1. RBE w PTV dla pacjentów z nowotworami mózgu zostały obliczone z  $\alpha_x/\beta_x = 6$  Gy, a dla pacjentów z nowotworami podstawy czaszki z  $\alpha_x/\beta_x = 4$  Gy. W OARs (pień mózgu i skrzyżowanie nerwu wzrokowego) RBE zostało obliczone dla  $\alpha_x/\beta_x = 2$  Gy.

TABELA 4.1: Zestawienie wartości RBE dla pacjentów z nowotworami mózgu i podstawy czaszki w strukturze PTV, pniu mózgu oraz skrzyżowaniu nerwu wzrokowego.

Wskaźnik	Pacjenci z nowotworami mózgu	Pacjenci z nowotworami podstawy czaszki
$RBE_{mean}$ (PTV) (std)	1,11 (0,01)	1,15 (0,01)
$[RBE_{min}, RBE_{max}]$ (PTV)	[1,07, 1,31]	[1,09, 1,49]
$RBE_{mean}$ (pień mózgu) (std)	0,81 (0,32)	1,03 (0,23)
$[RBE_{min}, RBE_{max}]$ (pień mózgu)	[0,01, 2,71]	[0,01, 2,36]
$RBE_{mean}$ (skrzyżowanie nerwu wzrokowego) (std)	1,16 (0,25)	1,23 (0,23)
$[RBE_{min}, RBE_{max}]$ (skrzyżowanie nerwu wzrokowego)	[0,01, 2,16]	[0,01, 2,19]

Rysunek 4.14 przedstawia rozkłady  $D_{RBE}$ ,  $LET_d$  i RBE z konturami PTV i OAR dla przykładowego pacjenta z nowotworem mózgu (Rysunek 4.14 a-f) i pacjenta z nowotworem podstawy czaszki (Rysunek 4.14 g-l). Różnica dawek między obliczeniami FRED cRBE i vRBE jest szczególnie widoczna dla obu przypadków wokół obszaru PTV. Wzrost  $D_{RBE}$  obliczony z modelem McNamara jest konsekwencją zwiększonego  $LET_d$ , co daje zwiększone RBE w dyszałnej części pól promieniowania.

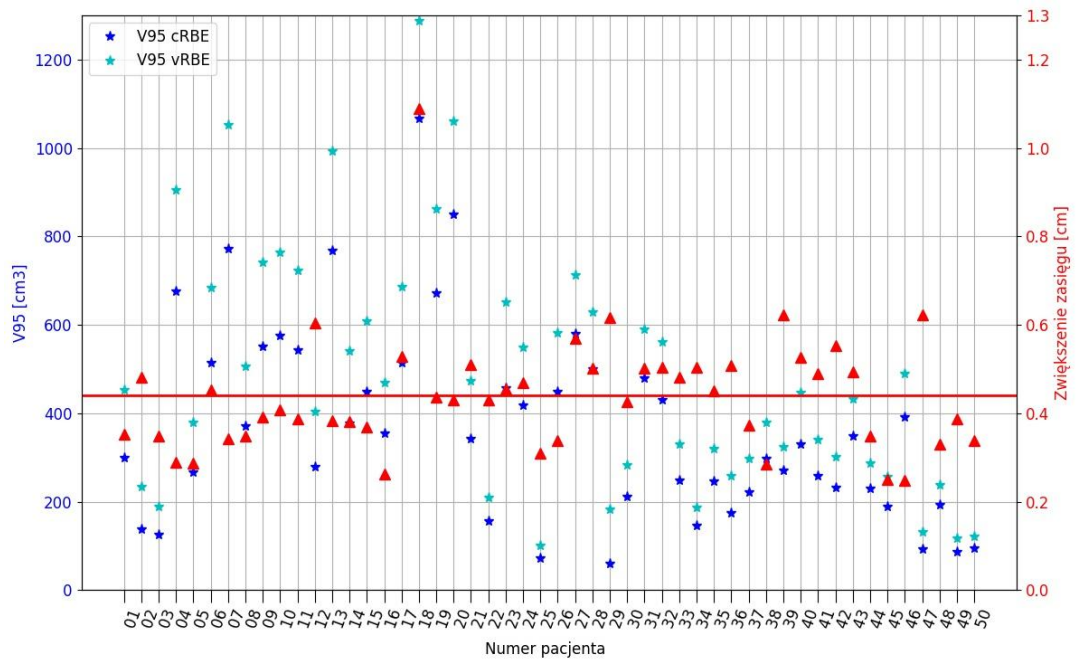


RYSUNEK 4.14: Rozkłady dawki,  $LET_d$  i  $RBE$  dla przykładowego pacjenta z nowotworem mózgu (dwa górne rzędy, Pacjent 49): (a) dawka obliczona w TPS, (b) dawka obliczona w FRED z cRBE, (c) dawka obliczona w FRED z vRBE, (d) różnica dawek (vRBE - cRBE), (e)  $LET_d$ , (f) wartości  $RBE$  (model McNamara). Rozkłady dawki,  $LET_d$  i  $RBE$  dla przykładowego pacjenta z nowotworem podstawy czaszki (dwa dolne rzędy, Pacjent 94 (1)): (g) dawka obliczona w TPS, (h) dawka obliczona w FRED z cRBE, (i) dawka obliczona w FRED z vRBE, (j) różnica dawek (vRBE - cRBE), (k)  $LET_d$ , (l) wartości  $RBE$  (model McNamara). Kontury struktur: PTV (biały), pień mózgu (różowy) i skrzyżowanie nerwów wzrokowych (jasnoniebieski).

### 4.3 Zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu

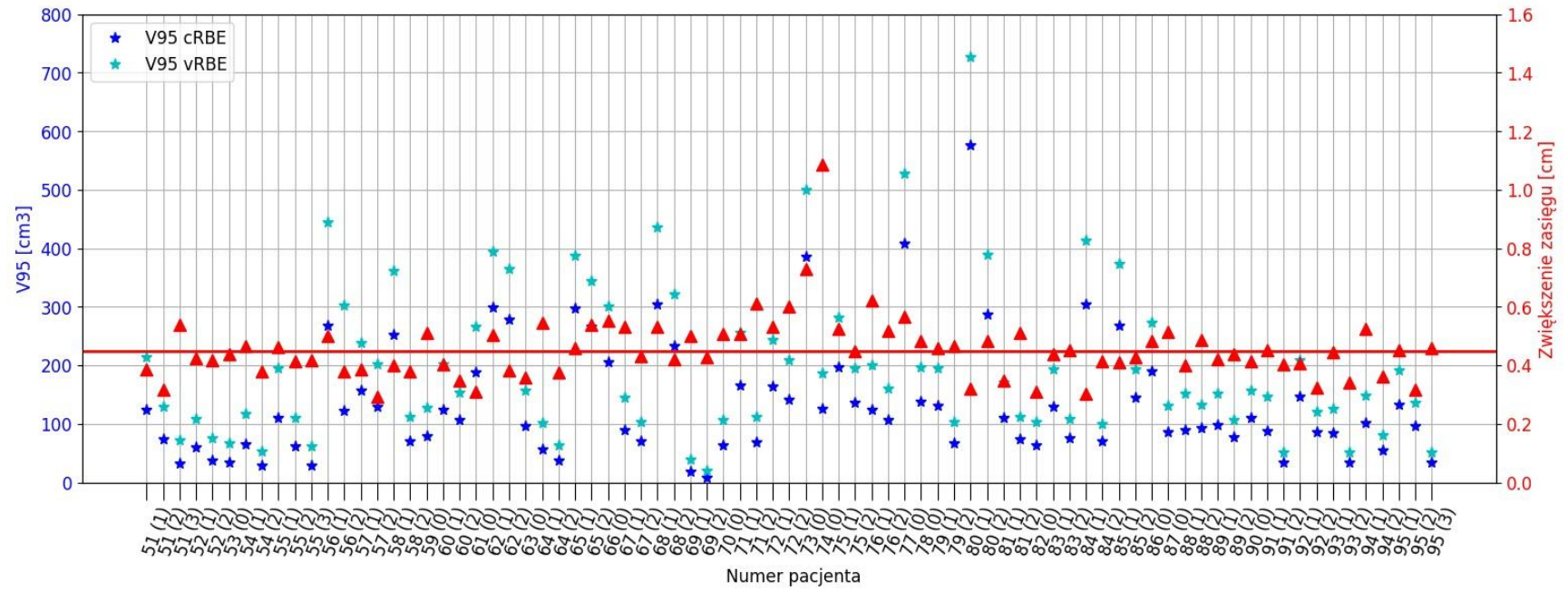
Objętości  $V_{95}$  dla pacjentów z nowotworami mózgu obliczone za pomocą cRBE mieściły się w zakresie od 59,8 do 1067,0  $\text{cm}^3$ , a dla modelu vRBE od 100,4 do 1286,7  $\text{cm}^3$ . Zastosowanie vRBE do obliczenia dawki ważonej  $RBE$  spowodowało zwiększenie średniej objętości (z odchyleniem standardowym)  $V_{95}$  o 118,9 (60,2)  $\text{cm}^3$ . Dla pacjentów z nowotworami podstawy czaszki  $V_{95}$  były w zakresie od 8,30 do 575,5  $\text{cm}^3$  dla cRBE i od 19,8 do 727,2  $\text{cm}^3$  dla modelu vRBE. Średni wzrost objętości  $V_{95}$  wyniósł 63,3 (34,0)  $\text{cm}^3$ . Test Pearsona, dla

poziomu istotności  $\alpha = 0,05$ , między objętością V95 a zwiększeniem zasięgu nie wykazał korelacji dla obu grup pacjentów.



RYSUNEK 4.15: Objętości V95 przeliczone przy zastosowaniu cRBE (ciemnoniebieskie gwiazdki), vRBE (jasnoniebieskie gwiazdki) oraz zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu ( $R_{ext}$ , czerwone trójkąty) dla pacjentów z nowotworami mózgu. Ciągła czerwona linia przedstawia średnie zwiększenie zasięgu przy zastosowaniu vRBE.





RYSUNEK 4.16: Objętości V95 przeliczone przy zastosowaniu cRBE (ciemnoniebieskie gwiazdki), vRBE (jasnoniebieskie gwiazdki) oraz zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu ( $R_{ext}$ , czerwone trójkąty) dla pacjentów z nowotworami podstawy czaszki. Ciągła czerwona linia przedstawia średnie zwiększenie zasięgu przy zastosowaniu vRBE.



Na Rysunku 4.15 i 4.16 przedstawiono objętości V95 z rozkładów dawek ważonych cRBE oraz vRBE, jak i obliczone zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu ( $R_{ext}$ ). Średni  $R_{cRBE}$  dla nowotworów mózgu wynosił 4,26 cm z CI<sub>95%</sub> [4,02, 4,51] cm, a  $R_{vRBE}$  wynosił 4,70 cm z CI<sub>95%</sub> [4,45, 4,96] cm, podczas gdy dla pacjentów z nowotworami podstawy czaszki  $R_{cRBE}$  wynosił 3,00 cm z CI<sub>95%</sub> [2,84, 3,16] cm i dla  $R_{vRBE}$  3,45 cm z CI<sub>95%</sub> [3,29, 3,62] cm. Średnie zwiększenie zasięgu (z odchyleniem standardowym)  $R_{ext}$ , obliczone na podstawie wzoru (3.3), dla pacjentów z nowotworami mózgu wynosiło 0,44 (0,14) cm, a dla pacjentów z nowotworami podstawy czaszki 0,45 (0,11) cm. Wyniki pokazują, że zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu nie różni się istotnie w zależności od lokalizacji i typu nowotworu.

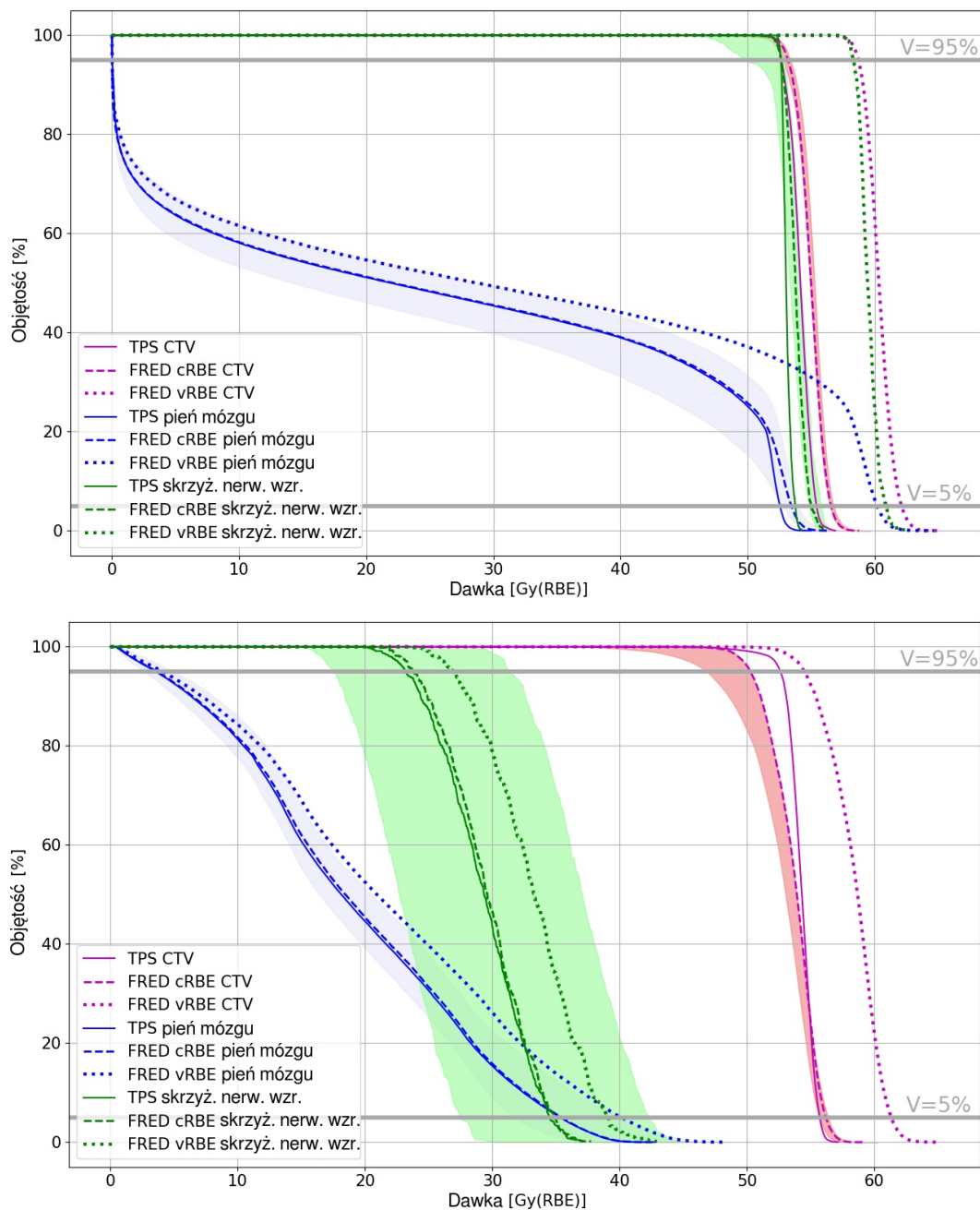
#### 4.4 Odporność planu leczenia względem przesunięć CT, niepewności krzywej kalibracji i zmiennego RBE

Korzystając z histogramów dawka-objętość (DVH) przeanalizowano parametry D95 i D05 dla każdego pacjenta w trzech strukturach: CTV, pniu mózgu i skrzyżowaniu nerwów wzrokowych. Różnice między dawką obliczoną w FRED ze stałym RBE a dawką wynikającą z analizy odporności planu, dla translacji obrazu CT i zmiany wartości HU, obliczono korzystając ze wzorów (3.4) – (3.7). Podobną analizę przeprowadzono dla zmiennego RBE dla parametrów D95 i D05 dla pnia mózgu i skrzyżowania nerwów wzrokowych. Wyniki wartości średnich (z odchyleniem standardowym) zostały przedstawione w Tabeli 4.2.

TABELA 4.2: Średnie różnice dawki (z odchyleniem standardowym) obliczona dla wszystkich pacjentów odpowiednio z nowotworami mózgu i podstawy czaszki.

Parametr dawka-objętość [Gy(RBE)]	Pacjenci z nowotworami mózgu	Pacjenci z nowotworami podstawy czaszki
Różnice ze względu na analizę odporności - równania (3.4) i (3.6)		
$D95(CTV)_{diffRobust}$	0,7 (1,0)	3,2 (2,6)
$D05(\text{pień mózgu})_{diffRobust}$	1,4 (2,0)	2,6 (1,6)
$D05(\text{skrzyżowanie nerwów wzrokowych})_{diffRobust}$	1,7 (2,4)	2,3 (3,5)
Różnice ze względu na zmienne RBE - równania (3.5) i (3.7)		
$D95(CTV)_{diffRBE}$	3,9 (0,7)	3,4 (1,8)
$D05(\text{pień mózgu})_{diffRBE}$	4,5 (2,3)	3,2 (1,9)
$D05(\text{skrzyżowanie nerwów wzrokowych})_{diffRBE}$	4,3 (2,3)	3,4 (2,3)

Różnice dawek przedstawione w Tabeli 4.2 dla pacjentów z nowotworami mózgu i podstawy czaszki pokazują, że włączenie modelu vRBE może znacząco podwyższyć dawkę w porównaniu z modelem cRBE, od 3,2 do 4,5 Gy(RBE). Różnice w dawce wynikające z obliczeń z vRBE są większe niż te spowodowane niewspółosiowością pacjenta lub niepewnością jednostek HU, które wynosiły od 0,7 do 3,2 Gy(RBE).

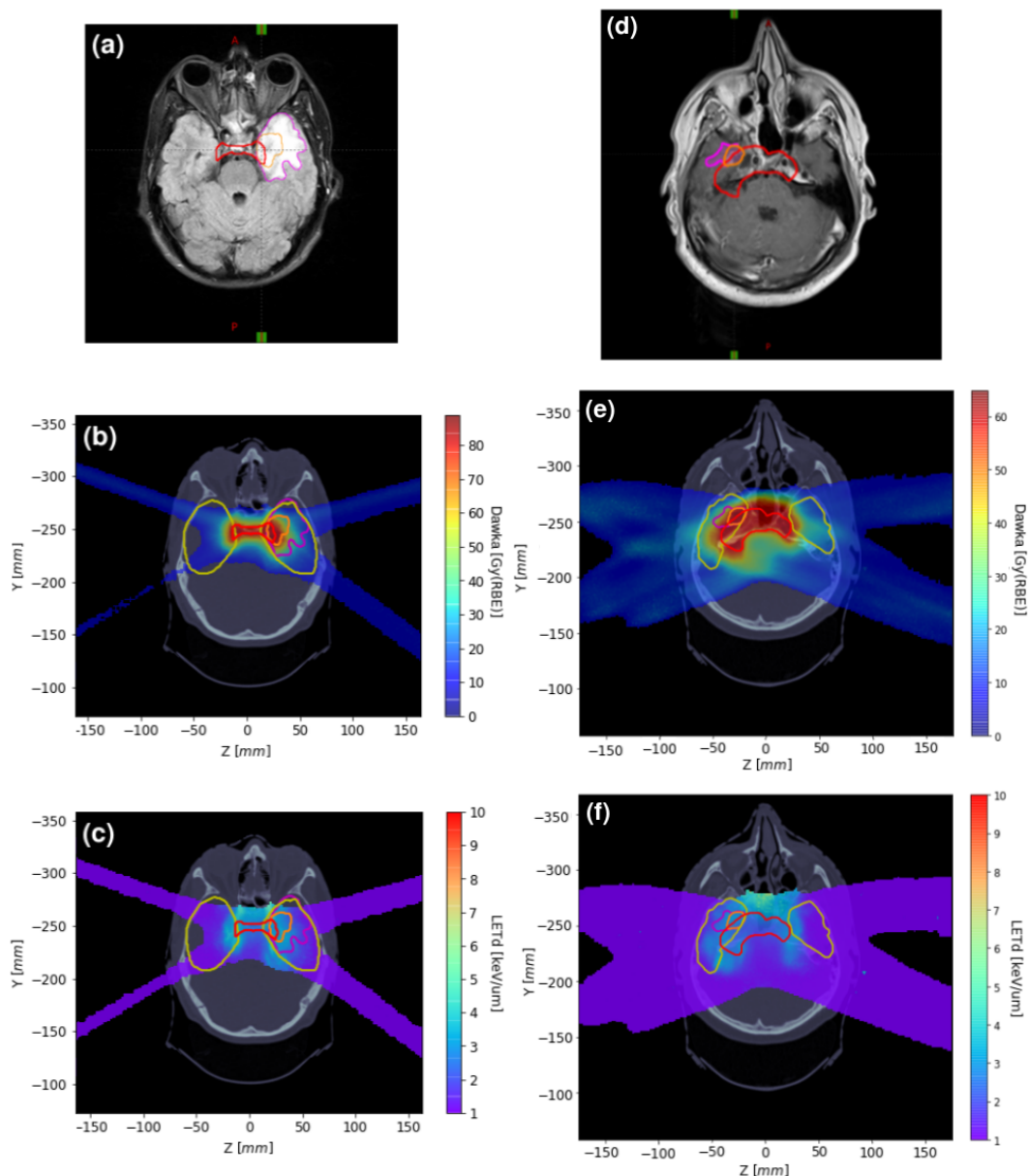


RYSUNEK 4.17: Analiza odporności planu leczenia modelu FRED cRBE (obszary zacienione) dla pacjenta z nowotworem mózgu (Pacjent 49, górny panel) i pacjenta z nowotworem podstawy czaszki (Pacjent 94 (1), dolny panel).

Wyniki analizy odporności dla przykładowych pacjentów zostały przedstawione jako DVH wraz z obwiedniami dla objętości CTV (krzywe fioletowe), skrzyżowania nerwów wzrokowych (krzywe zielone) i pnia mózgu (krzywe niebieskie) na Rysunku 4.17. Wyniki dla wybranych pacjentów z nowotworami mózgu i podstawy czaszki pokazują, że ze względu na podwyższenie dawki, włączenie modelu vRBE znacznie modyfikuje kształt DVH w porównaniu z modelem cRBE. Poziom tych zmian jest porównywalny lub większy niż zmiany spowodowane translacją obrazu CT lub HU (obszary zacienione).

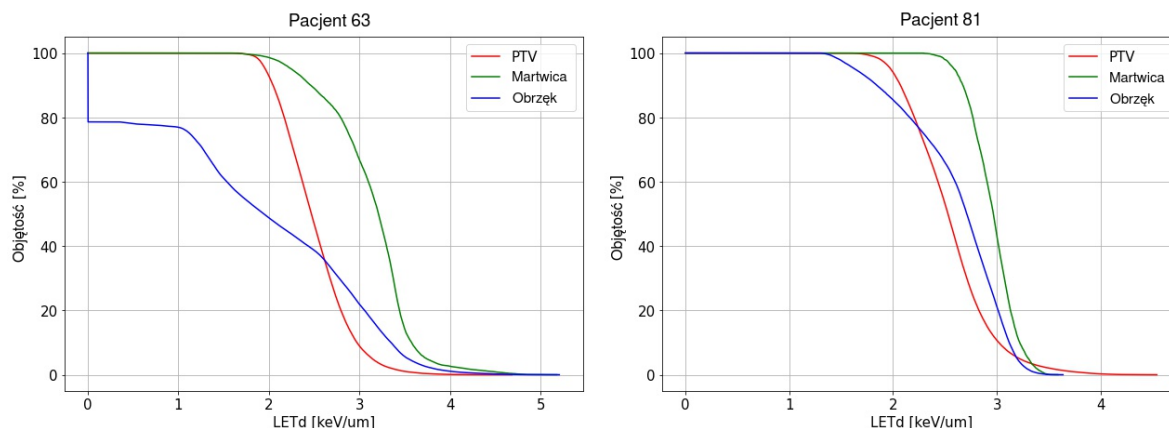
#### 4.5 Analiza zależności między rozkładami $D_{RBE}$ i $LET_d$ a obszarami zmian radiograficznych w mózgu

Poniższe wyniki dotyczą grupy pacjentów z nowotworami podstawy czaszki (Pacjenci 51 - 95).



RYSUNEK 4.18: Przekroje z obrazowania MRI (a i d), rozkłady dawki (b i e) i rozkłady  $LET_d$  (c i f) z konturami: PTV (czerwony), płatów skroniowych (żółty), martwicy (pomarańczowy) i obrzęku (fioletowy) u Pacjenta 63 (lewa kolumna) i Pacjenta 81 (prawa kolumna).

Rysunek 4.18 przedstawia przekroje z obrazowania MRI oraz obliczone rozkłady  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  dla przykładowych pacjentów. Gdy plan obejmował więcej niż jeden etap, obliczono dla każdego woksela średnią wartość  $LET_d$  ważoną dawką na danym etapie.



RYSUNEK 4.19: Histogramy  $LET_d$ -objętość dla struktur: PTV, martwica i obrzęk dla przypadku pacjentów 63 i 81.

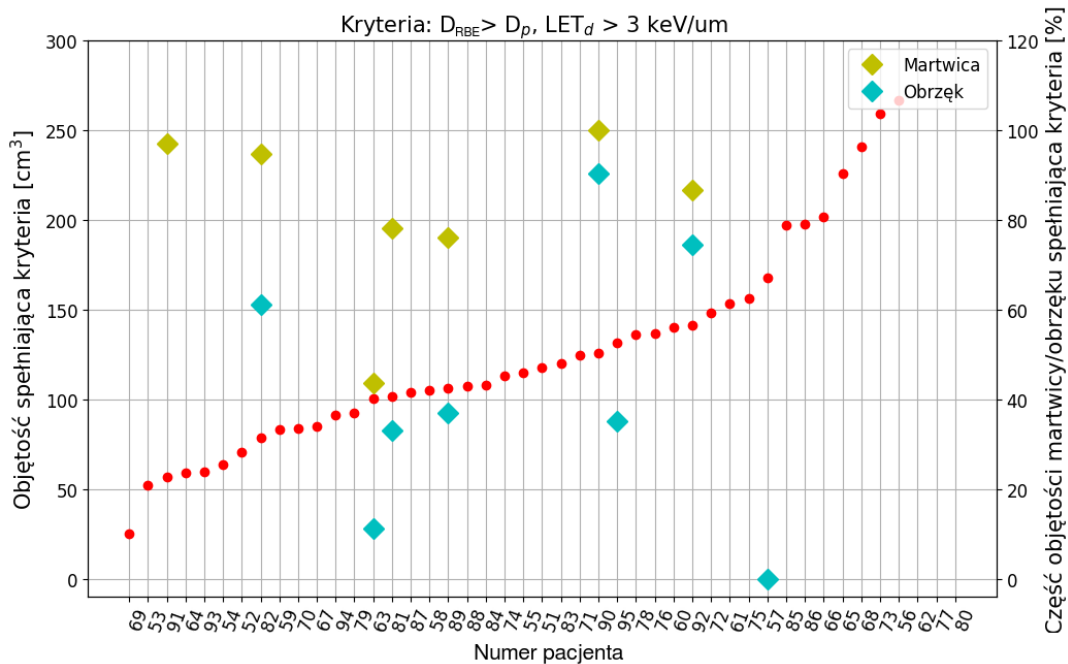
Rysunek 4.19 przedstawia histogramy  $LET_d$ -objętość, na których można zauważyć, że w obszarach zakwalifikowanych jako martwice obecne są wyższe wartości  $LET_d$  niż w PTV. Dla każdego pacjenta przeanalizowano  $D_{RBE}$  obliczone modelem cRBE i modelem McNamara przy założeniu  $\alpha_x/\beta_x = 4$  Gy dla PTV i  $\alpha_x/\beta_x = 2$  Gy dla mózgu, lewego i prawego płata skroniowego. Wybór stosunku  $\alpha_x/\beta_x$  oparto na typie nowotworu i danych przedstawionych w van Leeuwen i in. [115] oraz Gutierrez i in. [183].

#### 4.5.1 Obszary o wysokich wartościach $D_{RBE}$ i $LET_d$ a zmiany radiograficzne mózgu

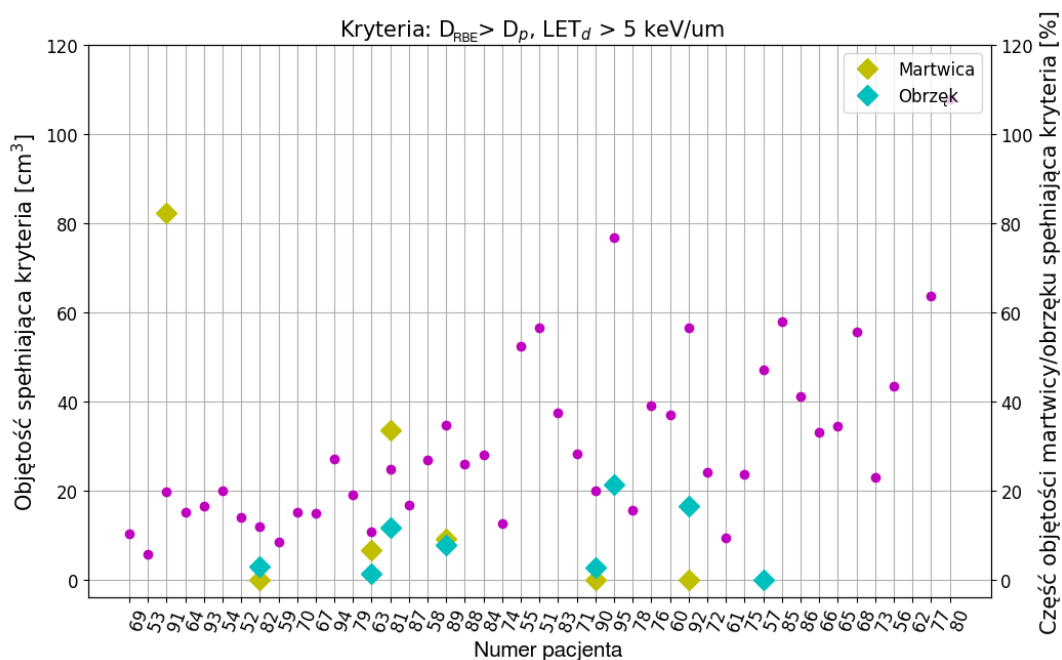
Analizie poddano obszary charakteryzujące się wysokimi wartościami  $D_{RBE}$  obliczonymi dla modelu vRBE i obszarami wysokiego  $LET_d$ . Dla pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami w mózgu obliczono również objętość obszaru martwicy lub obrzęku objętego podwyższonymi wartościami  $D_{RBE}$  (vRBE) i  $LET_d$ . Objętości obszarów z wysoką dawką i  $LET_d$  wyznaczono osobno w całym obrazie CT, oraz w obszarach martwicy i obrzęku, dla wszystkich pacjentów. Wyniki dla każdego pacjenta przedstawiono na Rysunkach 4.20 i 4.21, natomiast podsumowanie wyników przedstawiono w Tabeli 4.3.

TABELA 4.3: Objętości z wartościami dawki większej niż dawka przepisana oraz wartościami  $LET_d$  większymi niż 3 i 5 keV/ $\mu$ m. Dane podzielono na pacjentów z i bez zdiagnozowanych zmian w mózgu.

Objętość spełniająca kryteria	Pacjenci z nowotworami podstawy czaszki - ze zdiagnozowaną martwicą/obrzękiem		Pacjenci z nowotworami podstawy czaszki - bez zdiagnozowanej martwicy/obrzęku	
	$D_{RBE} > D_p$ , $LET_d > 3$ keV/ $\mu$ m	$D_{RBE} > D_p$ , $LET_d > 5$ keV/ $\mu$ m	$D_{RBE} > D_p$ , $LET_d > 3$ keV/ $\mu$ m	$D_{RBE} > D_p$ , $LET_d > 5$ keV/ $\mu$ m
Mediana [cm <sup>3</sup> ]	105,9	24,8	118,2	26,4
Min. [cm <sup>3</sup> ]	56,9	10,7	24,8	5,6
Maks. [cm <sup>3</sup> ]	167,3	76,8	372,3	126,6



RYSUNEK 4.20: Objętości o dawce większej niż dawka przepisana i wartościach  $LET_d$  większych niż  $3 \text{ keV}/\mu\text{m}$ .



RYSUNEK 4.21: Objętości o dawce większej niż dawka przepisana i wartościach  $LET_d$  większych niż  $5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ .

Podsumowanie danych, dotyczących procentu obszarów martwicy lub obrzęku, spełniających kryteria dawki  $D_{RBE}(vRBE) > D_p$  i  $LET_d > 3$  i  $5 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , przedstawiono w Tabeli 4.4.

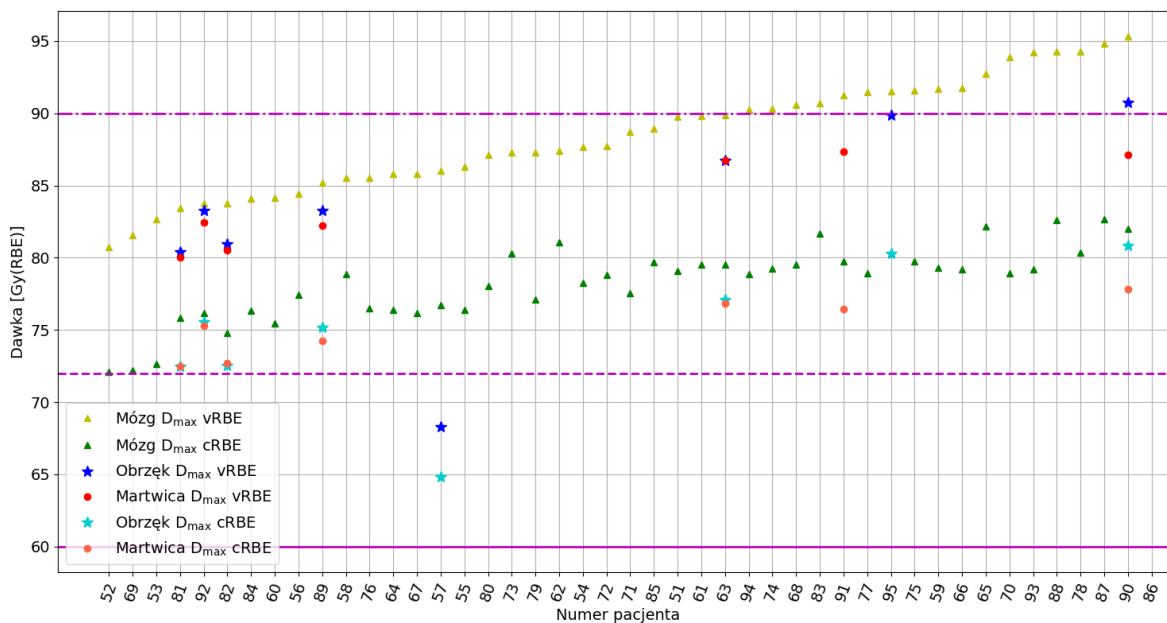
TABELA 4.4: Procent objętości martwicy lub obrzęku z wartościami dawki większej niż dawka przepisana i wartościami  $LET_d$  większymi niż 3 i 5 keV/ $\mu$ m.

Objętość wewnątrz martwicy spełniająca kryteria względem objętości martwicy	Pacjenci z nowotworami podstawy czaszki - ze zdiagnozowaną martwicą		Pacjenci z nowotworami podstawy czaszki - ze zdiagnozowanym obrzękiem	
	$D_{RBE} > D_p$ , $LET_d > 3 \text{ keV}/\mu\text{m}$	$D_{RBE} > D_p$ , $LET_d > 5 \text{ keV}/\mu\text{m}$	$D_{RBE} > D_p$ , $LET_d > 3 \text{ keV}/\mu\text{m}$	$D_{RBE} > D_p$ , $LET_d > 5 \text{ keV}/\mu\text{m}$
Mediana [%]	86,7	6,5	36,0	5,3
Min. [%]	43,6	0	0	0
Maks. [%]	100,0	82,2	90,2	21,4

Współczynniki korelacji Pearsona, między objętością  $LET_d > 3 \text{ keV}/\mu\text{m}$  a pojawieniem się martwicy, wynosiły -0,18, a dla  $LET_d > 5 \text{ keV}/\mu\text{m}$  0,01, co oznacza brak istotnej korelacji między objętością  $D_{RBE}(vRBE)/LET_d$  a martwicą. Dla obrzęku, współczynniki korelacji między objętością  $LET_d > 3 \text{ keV}/\mu\text{m}$  a obecnością obrzęku wynosiły -0,12, a dla  $LET_d > 5 \text{ keV}/\mu\text{m}$  0,04. W tym przypadku również nie wykazano korelacji.

#### 4.5.2 Dawki w mózgu i w płatach skroniowych a zmiany radiograficzne mózgu

Przeanalizowano  $D_{max}$  w mózgu dla każdego pacjenta z nowotworem podstawy czaszki. Wyniki porównano z limitami dawek z Marks i in. [80].

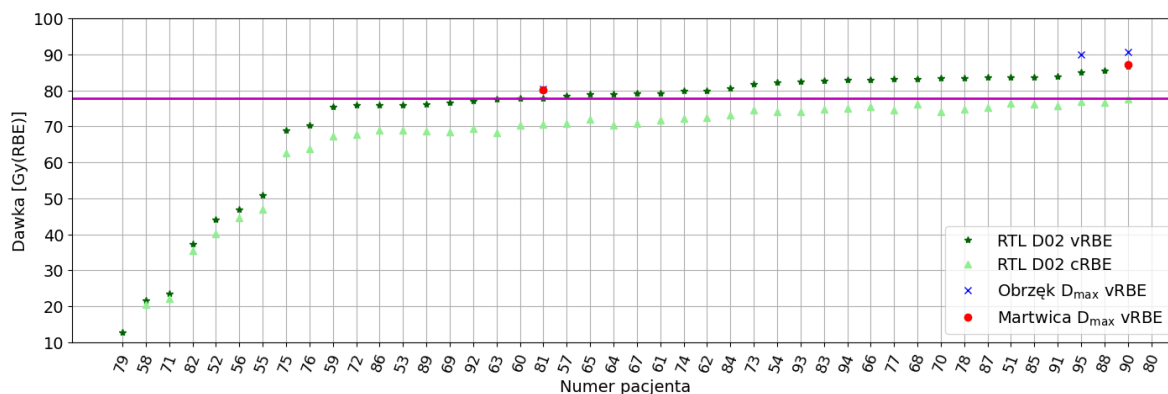


RYSUNEK 4.22:  $D_{max}$  w strukturach mózgu, w martwicy i obrzęku, z zaznaczonymi limitami dawki dla mózgu (linie w kolorze magenta). Ryzyko objawowej martwicy według pracy [80]: <3% (linia ciągła), <5% (linia przerywana) i <10% (linia kropkowo-przerywana).

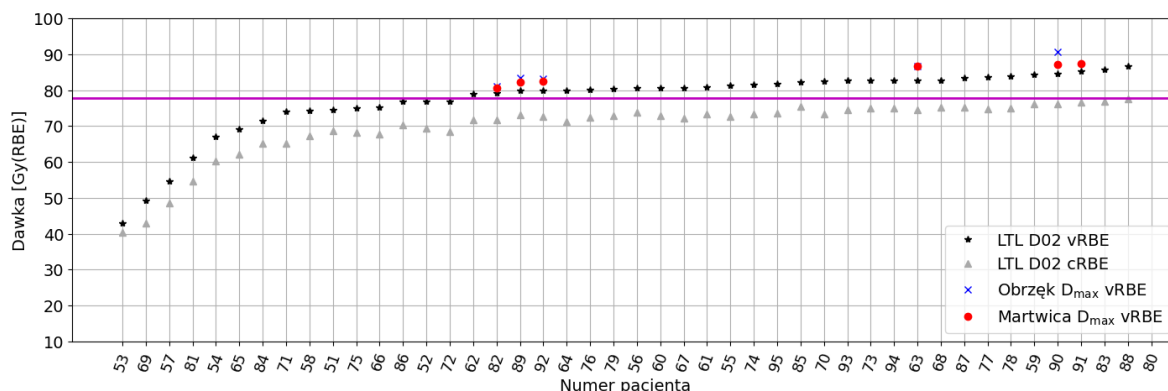
Rysunek 4.22 przedstawia wartości  $D_{max}$  w mózgu, martwicy i/lub w obrzęku na podstawie rozkładów dawek obliczonych za pomocą cRBE i vRBE. Na



Rysunku 4.22 oznaczono limity dawek równe 60, 72 i 90 Gy(RBE), co odpowiada odpowiednio 3%, 5% i 10% ryzyku martwicy [80]. W przypadku vRBE,  $D_{max}$  w mózgu przekraczały najwyższy limit dawki u 38% pacjentów, gdzie przy założeniu cRBE limit nie został przekroczony u żadnego pacjenta. Wartości  $D_{max}$  w martwicy lub obrzęku, w większości przypadków, były zbliżone do wartości  $D_{max}$  w całym mózgu.



RYSUNEK 4.23: D02 dla prawego płata skroniowego (RTL) obliczone ze stałym i zmiennym RBE.  $D_{max}$  w martwicy i obrzęku zostały obliczone z vRBE. Ciągła fioletowa linia wskazuje ograniczenie dawki na poziomie 77,7 Gy(RBE).



RYSUNEK 4.24: D02 dla lewego płata skroniowego (LTL) obliczone ze stałym i zmiennym RBE.  $D_{max}$  w martwicy i obrzęku zostały obliczone z vRBE. Ciągła fioletowa linia wskazuje ograniczenie dawki na poziomie 77,7 Gy(RBE).

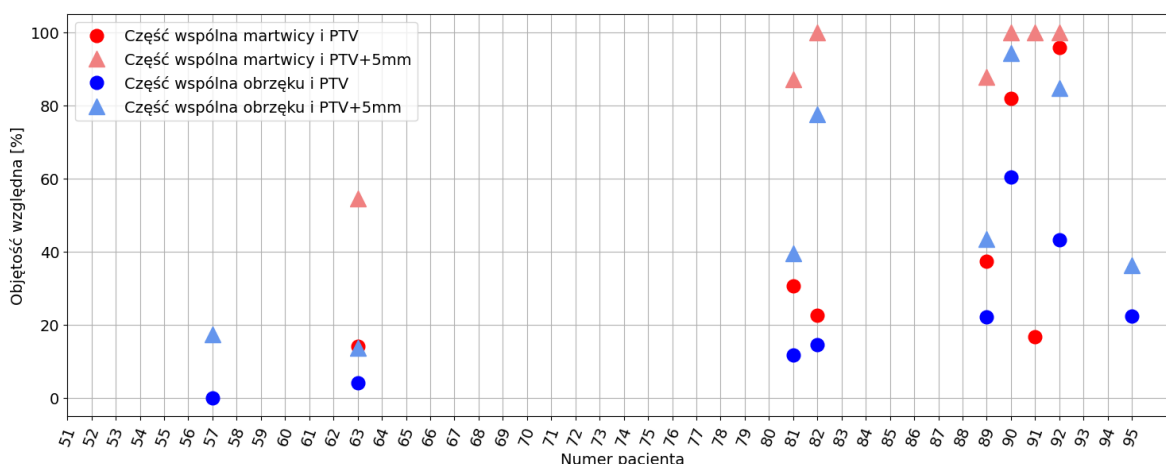
Parametr D02 obliczono dla lewego płata skroniowego (LTL) i prawego płata skroniowego (RTL) wraz z  $D_{max}$  w martwicy i/lub obrzęku (Rysunek 4.23 i 4.24).  $D_{max}$  obserwowane w martwicy i obrzęku wykazuje wartości zbliżone do parametru D02 w LTL i RTL. Dawka obliczona za pomocą vRBE, w przeciwieństwie do dawki obliczonej za pomocą cRBE, przekraczała limit dawki u ponad połowy pacjentów w przypadku obu płatów skroniowych. Zaobserwowano, że martwica pojawiała się, gdy dawki obliczone za pomocą vRBE były wyższe niż 77,7 Gy(RBE) zarówno dla lewego jak i prawego płata skroniowego. Prawdopodobieństwo zmian radiologicznych w LTL, po przekroczeniu limitu dawki, wynosiło 0,15 [CI<sub>95%</sub>: 0,07, 0,29], podczas gdy dla RTL 0,22 [CI<sub>95%</sub>:



0,12, 0,38], co wyznaczono prawdopodobieństwem warunkowym opisanym w podrozdziale 3.5 *Statystyki*.

### 4.5.3 Biologicznie efektywny zasięg i zmiany radiograficzne mózgu

Dla grupy pacjentów z nowotworami podstawy czaszki analiza z użyciem  $vRBE$  wykazała średnie zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu o  $0,45 \pm 0,11$  cm (patrz podrozdział 4.3 *Zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu*). W celu zbadania potencjalnego wpływu tego zasięgu na powstawanie zmian w mózgu, przygotowano zwiększoną objętość PTV, która została zdefiniowana jako izotropowe rozszerzenie PTV z planu leczenia o margines 5 mm. Odpowiadało to rozszerzeniu marginesu o 4,5 mm, zaokrąglonego z dokładnością 1 mm dozwoloną przez TPS. Dla każdego pacjenta ze zdiagnozowaną zmianą w mózgu przeanalizowano obszary nakładania się zmian w mózgu i objętości PTV lub PTV+5 mm.



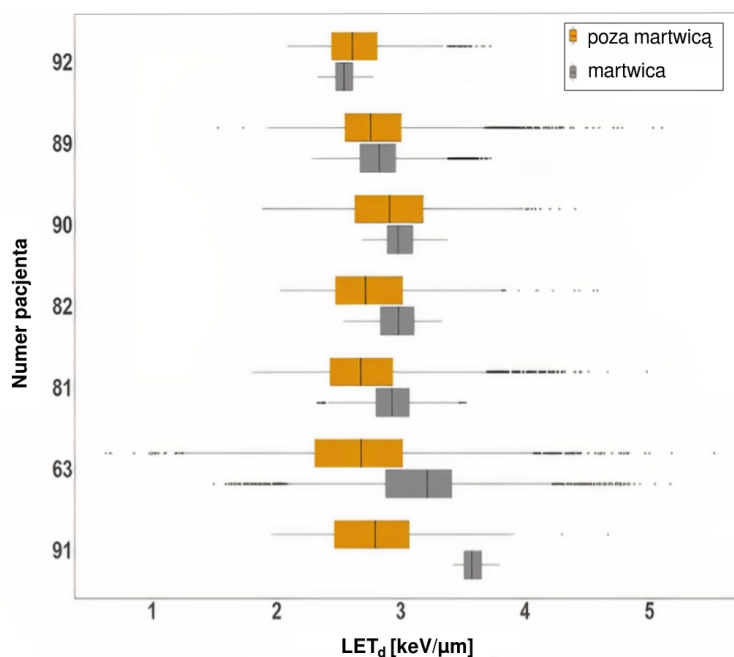
RYSUNEK 4.25: Względne objętości martwicy i obrzęku nakładające się na obszar PTV i rozszerzonego PTV, dla pacjentów ze zdiagnozowanymi zmianami w mózgu.

W ramach analizy zwiększenia biologicznie efektywnego zasięgu, porównano objętość martwicy i obrzęku, które nakładają się na PTV i PTV+5 mm (Rysunek 4.25). Wyniki pokazują, że część objętości martwicy, która znajduje się wewnątrz PTV+5mm, była średnio o 23% większa w porównaniu do części objętości martwicy związanej z pierwotnym PTV. Podobnie część wspólna objętości obrzęku wzrosła średnio o 13% dla rozszerzonego PTV, w porównaniu z pierwotnym PTV. Ponadto zauważono, że dla 4 z 7 pacjentów z martwicą, 100% objętości martwicy było pokryte rozszerzonym PTV. U pozostałych pacjentów rozszerzone PTV obejmowało co najmniej 55% obszaru martwiczego. Najmniejsze wartości pokrycia otrzymano dla części wspólnej obrzęku i pierwotnego PTV (od 0% do 60%).

### 4.5.4 Analiza oparta na wkselach

Rysunek 4.26 przedstawia odpowiednie wykresy pudełkowe dla każdego pacjenta z wartościami  $LET_d$  dla obszarów martwicy (szary) i poza martwicą (pomarańczowy). Wartości odstające są identyfikowane jako pojedyncze punkty

poza wykresami pudełkowymi. Wskaźnik niejednorodności  $I^2$  miał wartość 57% dla tej grupy danych.



RYSUNEK 4.26: Wartości  $LET_d$  w martwicy oraz poza martwicą dla wokseli o odpowiadających sobie wartościach dawki [181]. Długość wykresu pudełkowego odpowiada rozstępowi między pierwszym i trzecim kwartylem, a wąsy wykresu uwzględniają przedział międzykwartyłowy. Linia pionowa wewnątrz wykresu przedstawia wartość mediany. Pojedyncze punkty przedstawiają wartości odstające.

Tabela 4.5 przedstawia średni  $LET_d$  dla wszystkich pacjentów ze zdiagnozowanymi martwicami po przeanalizowaniu obszarów martwicy i dopasowanych, pod względem wartości dawki, obszarów bez zmian martwiczych.

Jak wynika z Tabeli 4.5, liczba wokseli z martwicą wykazuje dużą zmienność, od 102 do 7602, co odpowiada objętościom od  $0,09 \text{ cm}^3$  do  $48,3 \text{ cm}^3$ . Porównując  $LET_d$  w wokselał, w obszarze martwicy i poza martwicą, można zauważyć nieznaczne zwiększenie  $LET_d$  dla wokseli w obszarze martwicy odpowiednio z  $2,77$  na  $2,99 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . U Pacjenta 92 zaobserwowano wyższy  $LET_d$  w wokselał poza martwicą, a u Pacjentów 89 i 90 średni  $LET_d$  był praktycznie identyczny. Można zauważyć, że  $LET_d$  w obszarach martwic jest przesunięty w kierunku wyższych wartości, niż w przypadku obszarów bez martwic, ze średnią różnicą  $0,22 \text{ keV}/\mu\text{m}$ .

TABELA 4.5: Podsumowanie analizy na wokselał dla wartości  $LET_d$  dla pacjentów z martwicą.

Numer pacjenta	Średni $LET_d$ [keV/ $\mu$ m]		Różnica średnich [keV/ $\mu$ m]	Liczba wokseli z martwicą
	Martwica	Poza martwicą		
92	2,54	2,66	-0,12	699
89	2,81	2,80	0,01	7602
90	2,99	2,93	0,07	554
82	2,97	2,79	0,18	494
81	2,94	2,72	0,22	2506
63	3,13	2,68	0,45	5236
91	3,58	2,82	0,76	102
<b>Średnia</b>	<b>2,99</b>	<b>2,77</b>	<b>0,22</b>	<b>2456</b>

Wyniki tej samej analizy, dla obrzęku i obszarów poza obrzękiem, przedstawiono na Rysunku 4.27. Wskaźnik niejednorodności  $I^2$  miał wartość 89,2% dla tej grupy danych. Dla obrzęków (Rysunek 4.27) różnica ta była jeszcze mniejsza i wynosiła -0,17 keV/ $\mu$ m. Statystyki  $I^2$  wykazały silniejszą heterogeniczność w przypadku analizy wokseli z obrzękiem ( $I^2 = 89\%$ ) niż w przypadku analizy wokseli martwic ( $I^2 = 57\%$ ). W Tabeli 4.6 podsumowano wyniki analizy  $LET_d$  dla pacjentów ze zdiagnozowanymi obrzękami.

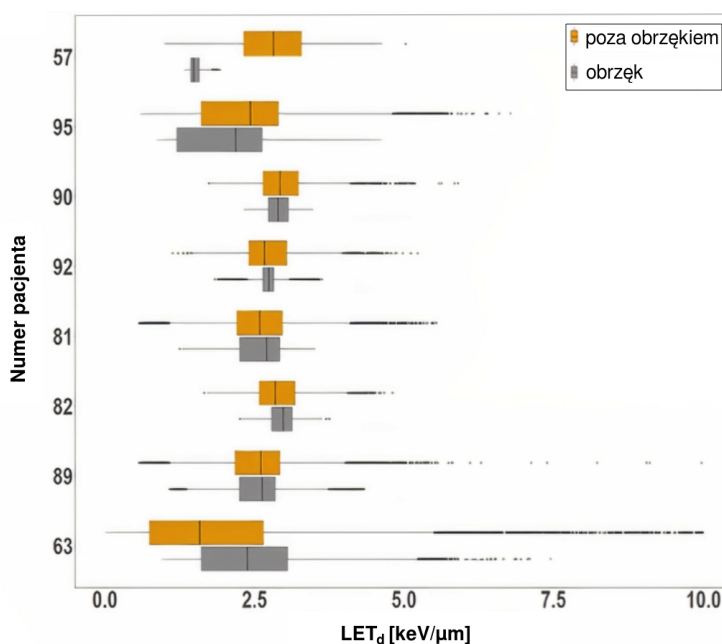
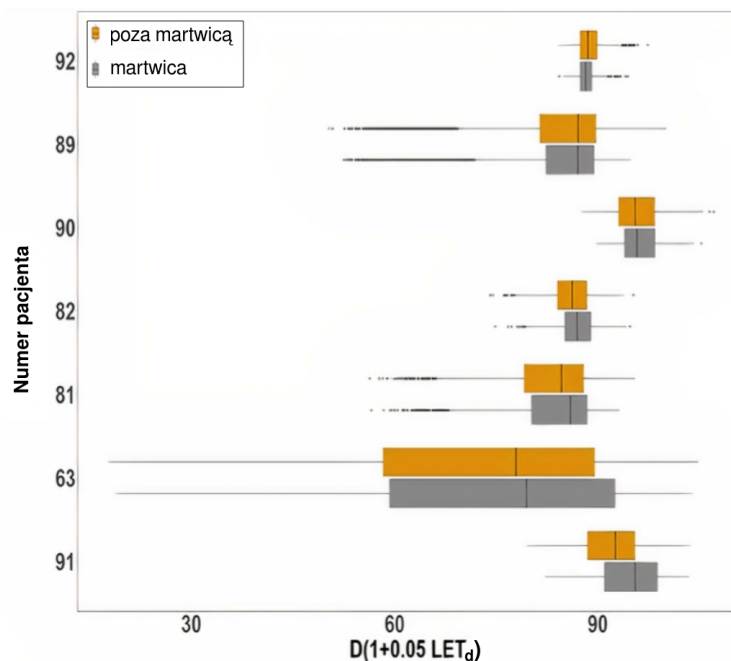
RYSUNEK 4.27: Zakres wartości  $LET_d$  w obrzęku oraz poza obrzękiem dla wokseli o odpowiadających sobie wartościach dawki [181].

TABELA 4.6: Podsumowanie analizy na woksłach dla wartości  $LET_d$  dla pacjentów z obrzękiem.

Numer pacjenta	Średni $LET_d$ [keV/ $\mu$ m]		Różnica średnich [keV/ $\mu$ m]	Liczba woksłi z obrzękiem
	Obrzęk	Poza obrzękiem		
57	1,51	2,76	-1,25	413
95	2,00	2,30	-0,30	63310
90	2,89	2,97	-0,07	5279
92	2,72	2,75	-0,03	11862
81	2,56	2,58	-0,02	52846
82	2,95	2,90	0,05	13538
89	2,50	2,41	0,09	2278
63	2,39	2,19	0,20	42542
<b>Średnia</b>	<b>2,44</b>	<b>2,61</b>	<b>-0,17</b>	<b>24009</b>

Dodatkowo przeanalizowano iloczyn dawki z  $LET_d$  zgodnie z formułą:  $D \cdot (1 + 0,05LET_d)$ , co jest proponowane jako odpowiednik dawki ważonej RBE [180]. Dla woksłi z oraz bez zmian martwiczych przeprowadzono analizę na woksłach używając dawki ważonej  $LET_d$ , a wyniki przedstawiono na Rysunku 4.28.



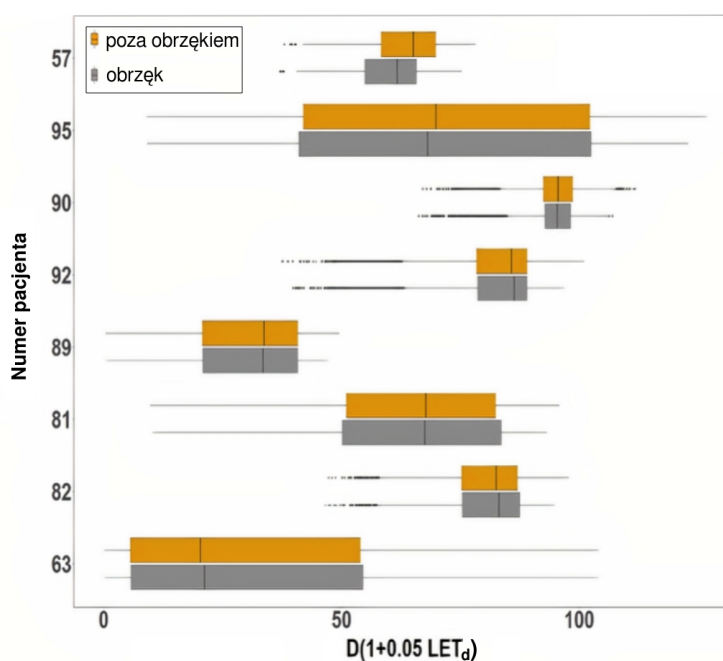
RYSUNEK 4.28: Zakres wartości  $D \cdot (1 + 0,05LET_d)$  w martwicy oraz poza martwicą dla woksłi o odpowiadających sobie wartościach dawki [181].

Tabela 4.7 pokazuje średnie wartości  $D \cdot (1 + 0,05LET_d)$  dla obszarów martwicy i obszarów bez martwicy dla każdego pacjenta, wraz z różnicą ich wartości. Wskaźnik niejednorodności  $I^2$  miał wartość 92,2% dla tej grupy danych.

TABELA 4.7: Podsumowanie wyników analizy na woksela dla wartości  $D \cdot (1+0,05LET_d)$  dla pacjentów z martwicą.

Numer pacjenta	Średnie $D \cdot (1+0,05LET_d)$		Różnica średnich	Liczba wokseli z martwicą
	Martwica	Poza martwicą		
92	88,31	88,79	$-0,48 \pm 0,09$	699
89	84,52	84,48	$0,04 \pm 0,03$	7602
90	96,11	95,84	$0,27 \pm 0,14$	554
82	86,74	86,06	$0,86 \pm 0,15$	494
81	83,61	82,83	$0,78 \pm 0,07$	2506
63	74,81	73,24	$1,57 \pm 0,06$	5236
91	94,97	91,95	$3,03 \pm 0,37$	102
<b>Średnia</b>	<b>87,01</b>	<b>86,17</b>	<b><math>0,84 \pm 0,13</math></b>	<b>2456</b>

Rysunek 4.29 przedstawia zbiór wyników dla obszarów obrzęku. Analiza przeprowadzona dla parametru  $D \cdot (1+0,05LET_d)$  zasadniczo odzwierciedla zachowanie obserwowane dla samych wartości  $LET_d$ . Wskaźnik niejednorodności  $I^2$  miał wartość 98,7% dla tej grupy danych.

RYSUNEK 4.29: Zakres wartości  $D \cdot (1+0,05LET_d)$  w obrzęku oraz poza obrzękiem dla wokseli o odpowiadających sobie wartościach dawki [181].

W Tabeli 4.8 przedstawiono podsumowanie wyników z Rysunku 4.29.

TABELA 4.8: Podsumowanie wyników analizy na woksela dla wartości  $D \cdot (1+0,05LET_d)$  dla pacjentów z obrzękiem.

Numer pacjenta	Średnie $D \cdot (1+0,05LET_d)$		Średnia różnica	Liczba wokseli z obrzękiem
	Obrzęk	Poza obrzękiem		
57	59,89	63,37	$-3,49 \pm 0,02$	413
95	68,90	69,64	$-0,74 \pm 0,02$	63310
90	94,88	95,18	$-0,31 \pm 0,05$	5279
92	82,33	82,40	$-0,07 \pm 0,03$	11862
81	29,78	29,79	$-0,02 \pm 0,01$	52846
82	65,12	65,08	$0,04 \pm 0,03$	13538
89	80,60	80,37	$0,24 \pm 0,07$	2278
63	32,33	31,76	$0,57 \pm 0,01$	42542
<b>Średnia</b>	<b>64,22</b>	<b>64,69</b>	<b><math>-0,47 \pm 0,05</math></b>	<b>24009</b>

#### 4.5.5 Czas obliczeń

Czas wykonania obliczeń FRED omówiono wcześniej w pracach Schiavi i in. [21] i Gajewski i in. [89]. W obliczeniach prowadzonych dla danych klinicznych symulowano transport  $10^4$  protonów w wiązce ołówkowej dla każdego planu leczenia. Obliczenia wykonano lokalnie na komputerze posiadającym dwie karty graficzne NVIDIA. Średni czas (z odchyleniem standardowym) symulacji dla pacjentów z nowotworami mózgu wyniósł 2,75 (1,35) min, a dla pacjentów z nowotworami podstawy czaszki 1,74 (0,94) min, co sprawia, że obliczenia FRED są wystarczająco szybkie, aby można było je zastosować w rutynowej praktyce klinicznej.

## Rozdział 5

# Dyskusja i wnioski

Napromienianie guzów mózgu i podstawy czaszki wymaga zachowania szczególnej ostrożności, ponieważ zmiany nowotworowe są często zlokalizowane blisko lub nawet wewnątrz narządów krytycznych, takich jak pień mózgu lub skrzyżowanie nerwów wzrokowych. W radioterapii protonowej przygotowując plan leczenia unika się kierowania dystalnych obszarów piku Bragga w okolice narządów krytycznych, głównie ze względu na niepewność zasięgu wiązki protonowej oraz podwyższoną skuteczność biologiczną na końcu jej drogi. Jest to istotne z klinicznego punktu widzenia, ponieważ może to prowadzić do niedopromienienia obszaru zmiany nowotworowej lub do dostarczenia zbyt wysokiej dawki do tkanek zdrowych.

Niepewność efektywnego zasięgu biologicznego wiązki protonowej wynika zarówno z czynników fizycznych, takich jak niejednorodność ośrodka napromienianego, czy niedokładność modelu wiązki, oraz biologicznych, głównie sprowadzających się do różnej promieniowrażliwości tkanek. W niniejszej pracy skupiono się na niepewnościach wynikających z modelowania wartości względnej skuteczności biologicznej (*RBE*) dla wiązki protonowej. Istnieje coraz więcej przesłanek ku temu, że koncepcja stałego  $RBE = 1,1$  może być niewłaściwym podejściem w planowaniu leczenia [11]. Argumentami za zmianą podejścia do wartości *RBE* są wyniki pomiarów *in vivo* i *in vitro*, przeprowadzone na różnych liniach komórkowych. Pokazano w nich, że zależność *RBE* od końcowego efektu biologicznego, dawki, *LET* oraz rodzaju napromienianej tkanki, co w konsekwencji prowadzi do zmiany wartości *RBE* na drodze wiązki [10], [109]. Argumentem przeciwko stosowaniu zmiennego *RBE* jest duża niepewność eksperymentów radiobiologicznych i brak klinicznych dowodów na niekorzystny wpływ obecnie stosowanej wartości 1,1 [11]. Podejmowane próby wyznaczenia wartości klinicznego *RBE*, połączone z opracowywaniem metod zmniejszenia niepewności zasięgu, stanowią jedne z kluczowych zagadnień badawczych we współczesnej radioterapii protonowej. Praca ta podejmuje oba zagadnienia, stosując do analizy dane kliniczne pacjentów leczonych w CCB w Krakowie oraz model zmiennego *RBE*, z zastosowaniem metod Monte Carlo (MC) obliczeń transportu wiązki protonowej.

Dostępne kody transportu wiązki oparte o metody MC pozwalają na obliczenia z wymaganą dokładnością (od 1 do 3%) dawki dostarczonej do objętości leczonej. Narzędzia tego typu nie są wystarczające do odtworzenia warunków klinicznych dostępnych w danym ośrodku radioterapii protonowej. Dlatego pierwszym etapem do wprowadzenia obliczeń MC, jako narzędzia do oceny



planów leczenia, jest przygotowanie modelu wiązki oraz uwzględnienie elementów ją formujących. Część wyników tej pracy przedstawia walidację kodu transportu FRED względem danych pomiarowych wykonanych w CCB, w której osiągnięto submilimetrową zgodność rozmiaru oraz zasięgu wiązki protonowej w wodzie lub w materiale równoważnym wodzie. Weryfikacja ta pozwoliła na zastosowanie tego narzędzia obliczeniowego do badań na danych klinicznych pacjentów leczonych w CCB. Dokładność oraz szybkość obliczeń FRED są wystarczające do włączenia go do rutyny klinicznej i wykorzystania do dodatkowej oceny przygotowanych planów leczenia.

Kolejna część pracy dotyczyła analizy rozkładu dawki u pacjentów z nowotworami mózgu oraz podstawy czaszki. Dla planów leczenia, przygotowanych z zastosowaniem stałej wartości  $RBE = 1,1$ , zmiana na model  $vRBE$  powoduje wzrost dawki w PTV i OAR (Rysunek 4.10 - 4.13), co z kolei zwiększa zasięg obszaru objętego wysokim  $D_{RBE}$ . Dla pacjentów z nowotworami mózgu oraz głowy i szyi Yepes i in. [184] wykazali, że wartości  $RBE$  w przypadku tych grup pacjentów są odpowiednio wyższe niż 1,4 i 1,3 ( $\alpha_x/\beta_x = 2$  Gy) w badanych narządach krytycznych. Jest to wynik zbliżony do uzyskanych w ramach niniejszej pracy, gdzie wartości mediany dochodziły do 1,28 (patrz Tabela 4.1). Z wyników tej rozprawy pracy można wywnioskować, że dla nowotworów mózgu o przyjętym stosunku  $\alpha_x/\beta_x = 6$  Gy model McNamara nie przewiduje wartości  $RBE$  znacznie wyższych niż 1,1 ( $RBE_{mean} = 1,11$ ), natomiast w przypadku nowotworów podstawy czaszki o stosunku  $\alpha_x/\beta_x = 4$  Gy otrzymano  $RBE_{mean} = 1,15$ . Przedstawione wyniki potaiwrdziły wpływ stosunku  $\alpha_x/\beta_x$  na przewidywania wartości  $RBE$ , co było też podkreślane w pracach [10], [47], [24].

Analizując woksele, otrzymujące co najmniej 95% przepisanej dawki za pomocą  $vRBE$ , otrzymano średnie zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu wynoszące ponad 0,4 cm w stosunku do uzyskanego przy zastosowaniu  $cRBE$ . Wynik ten jest zgodny z przewidywaniami innych grup badawczych, gdzie zwiększenie biologicznie efektywnego zasięgu, stosując model  $vRBE$ , uzyskano przez porównanie lokalizacji dystalnych krawędzi profili dawek dla zasięgu  $R_{80\%}$  [31], [44], [24]. Warto dodać, że przytoczone prace zostały przygotowane na podstawie pojedynczych przypadków klinicznych lub dozymetrycznych. Wyniki tej rozprawy pokazały po raz pierwszy analizę zwiększenia biologicznie efektywnego zasięgu wiązki protonowej ze względu na zmienne  $RBE$  dla dużej grupy pacjentów. To wskazuje, że włączenie modelu  $vRBE$ , zwiększa zasięg wysokich dawek  $D_{RBE}$  u pacjentów z nowotworami mózgu i podstawy czaszki na podobnym poziomie oraz nie jest to skorelowane z wielkością objętości tarczowej (Rysunek 4.15 - 4.16).

Analiza odporności planów leczenia pokazała, że obliczenie rozkładów dawek z użyciem modelu  $vRBE$  może bardziej modyfikować kształt krzywej DVH niż zmiany wartości HU lub translacja izocentrum obrazu CT. Jest to zgodne z wynikami analizy przeprowadzonej z użyciem modelu  $RBE$  Wendenberga w Ödén i in. [126] oraz modelu Carabe [121]. Przedstawione w ramach tej rozprawy wyniki potwierdzają, że ocena planu odporności powinna uwzględniać możliwą zmienność wartości  $RBE$ , co również zostało zasugerowane

w Ödén i in. [11] i Gutierrez i in. [183].

W dalszej części pracy przeanalizowano  $D_{RBE}$ , obliczone z wykorzystaniem modeli cRBE i vRBE, oraz rozkłady  $LET_d$  dla pacjentów z nowotworami podstawy czaszki, pod kątem ryzyka powstania obrzęku i/lub martwicy w mózgu. Na podstawie analizy dawek w mózgu obliczonych z vRBE stwierdzono, że prawie wszyscy pacjenci mieli co najmniej 5% ryzyko rozwoju martwicy, zgodnie z poziomem ryzyka ustalonym w Marks i in. [80]. Wartości  $D_{max}$  (Rysunek 4.22) w martwicy i obrzęku miały podobne wartości do  $D_{max}$  w całej strukturze mózgu, co może wskazywać, że lokalizacja martwicy była związana z obszarami o najwyższej dawce  $D_{RBE}$ . W radioterapii konwencjonalnej podczas napromieniania całego mózgu (ang. *whole-brain radiotherapy*, WBRT) lub w przypadku zastosowania radiochirurgii stereotaktycznej (ang. *stereotactic radiosurgery*, SRS) przypadki martwicy pojawiają się u od 5% do 25% pacjentów, biorąc pod uwagę różne przeglądy badań [34]. Z kolei w przeglądzie Fosati i in. [130] przeanalizowano pacjentów ze zdiagnozowanymi oponiakami podstawy czaszki leczonymi techniką IMRT, gdzie skutki uboczne radioterapii zaobserwowano u 3% pacjentów. W tym samym przeglądzie przeanalizowano również pacjentów ze zdiagnozowanymi struniakami lub chrzęstniakomięsakami leczonych radioterapią protonową. Z tych danych wynika, że skutki uboczne pojawiają się w niewielkim odsetku pacjentów, z porównywalną częstością do pacjentów leczonych wiązkami fotonowymi.

Obszarami w mózgu, w których najczęściej pojawiały się zmiany radiograficzne, były płaty skroniowe. Porównano dawki w tych strukturach z limitem dawki dla płata skroniowego przy użyciu parametru D02, który w Pehlivan i in. [173] wynosił 77,7 Gy(RBE). Nasze badanie pokazały, że martwica lub obrzęk pojawiły się u pacjentów z D02 < 80 Gy(RBE) w płatach skroniowych dla obliczeń z vRBE (Rysunki 4.23 - 4.24), co jest zgodne z limitami ustalonymi w Pehlivan i in. [173]. Warto zauważyć, że w przypadku obliczeń z cRBE limit ten nie został przekroczony u żadnego pacjenta.

Analiza oparta na wokselaх wskazała na niewielki wpływ  $LET_d$  na ryzyko rozwoju obrzęku i/lub martwicy. W przypadku większości pacjentów, porównanie dopasowanych pod względem dawki zbiorów wkseli wykazało podobne średnie wartości  $LET_d$  w wokselaх bez zmian w mózgu i w wokselaх z obrzękiem lub martwicą (Rysunek 4.26 - 4.27). W niektórych przypadkach wyższy średni  $LET_d$  występował w tkankach bez martwicy lub obrzęku. Otrzymane w niniejszej pracy wyniki są zbliżone do tych, które opublikował Niemierko i in. [185]. Przyczyną tego może być duża zmienność między pacjentami i heterogeniczność obserwowanych zmian w mózgu, które mogą ukrywać korelację. Ponadto pomimo podobieństwa wartości średnich, zaobserwowaliśmy znaczące różnice w rozkładach  $LET_d$  dla tkanek zdrowych w porównaniu z obszarami martwicy. Jest to widoczne również na wykresach pudełkowych na Rysunkach 4.26 - 4.27 wskazujących, że wąski rozkład  $LET_d$  był zwykle związany z wokselaми martwiczymi, podczas gdy znacznie szersze rozkłady obserwowano w przypadku tkanek poza martwicą (patrz Rysunki E.1 i E.2 w Dodatku E). Może to wskazywać, że pojedynczy wksel o wysokiej wartości  $LET_d$  nie był wystarczający do przewidywania miejsca rozwoju martwicy. Dalsze badania, oparte na większej statystyce pacjentów,

są potrzebne do dokładniejszego zbadania tej hipotezy.

Niepewność biologicznie efektywnego zasięgu wiązki protonowej może spowodować dostarczenie wyższej dawki w regionach poza PTV. Oprócz dobrze znanych fizycznych źródeł niepewności, takich jak modelowanie fizyczne, kalibracja CT, ruchy pacjenta,  $vRBE$  wnosi dodatkowe źródło niepewności biologicznej, które obejmuje niepewność stosunku  $\alpha_x/\beta_x$ , jak omówiono w Underwood i in. [186] i Paganetti [10]. Przeprowadzona w ramach tej pracy analiza wykazała, że u wszystkich chorych wykazujących martwicę 2 i 3 stopnia, zmiana była przynajmniej częściowo zlokalizowana w obszarze powiększonego PTV (PTV+5mm, Rysunek 4.25). Jest to argumentem za tym, że analiza biologicznie efektywnego zasięgu wiązki protonowej może wskazać regiony, w których istnieje większe prawdopodobieństwo rozwoju martwicy wyższego stopnia, ale niekoniecznie obrzęku.

Ze względu na małą częstość występowania zmian w mózgu w badanej grupie pacjentów, w ramach niniejszej pracy została przeanalizowana stosunkowo nieduża liczba takich przypadków. Wynikało to z, wspomnianej we wstępie, ograniczonej listy wskazań nowotworów kwalifikowalnych do radioterapii protonowej, co skutkowało stosunkowo małą liczbą pacjentów leczonych wiązką protonową w Polsce. Ten fakt, w połączeniu z dużą heterogennością pacjentów oraz objętości i lokalizacji zmian, utrudniał opracowanie ilościowego modelu predykcyjnego. Ostatecznie, stosując modele zaproponowane przez inne grupy badawcze, nie znaleziono bezpośredniej korelacji między obszarami o wysokim  $LET_d$  lub  $D_{RBE}$  a pojawieniem się zmian martwiczych. Potwierdziło to wnioski z niedawno opublikowanych badań przez Bertolet i in. [38]. Jednakże, wyniki uzyskane w tej pracy dają ważną informację odnośnie specyfiki zaobserwowanych zmian u pacjentów i ich potencjalnym powiązaniem z biologicznie efektywnym zasięgiem wiązki protonowej, co nie było wcześniej analizowane razem na jednej grupie pacjentów.

## Rozdział 6

# Podsumowanie

Radioterapia protonowa w porównaniu z konwencjonalnie stosowaną radioterapią fotonową charakteryzuje się dwoma szczególnymi cechami. Po pierwsze, daje możliwość zmniejszenia dawki wlotowej oraz dawki za obszarem tarczowym. Drugą własnością jest wyższa względna skuteczność biologiczna, która może okazać się pomocna w leczeniu pewnych typów nowotworów. Wiązki protonowe umożliwiają precyzyjne dostarczenie dawki, wykorzystując skończony zasięg wiązki i podwyższenie dawki w obszarze piku Bragga. Z tych względów wiele ośrodków stosuje radioterapię protonową w przypadku takich lokalizacji, takich jak centralny układ nerwowy, mózgowie, czy podstawa czaszki [187]. Szereg nowotworów w tych lokalizacjach znajduje się na liście wskazań do radioterapii protonowej ustalonej przez Ministerstwo Zdrowia w Polsce (rozporządzenie Ministra Zdrowia z 22 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego). Aby bezpiecznie wykorzystać zalety wiązki protonowej, należy brać pod uwagę niepewności oceny rozkładu dawki, analizując zarówno fizyczne jak i biologiczne ich źródła.

Współczesne kody transportu promieniowania, oparte o metody Monte Carlo, zapewniają wiarygodne wyniki obliczeń zasięgu oraz dawki z dokładnością 2-3%. [188]. Jednakże większość kodów transportu ogólnego zastosowania nie oferuje szybkości obliczeń wymaganej w rutynie klinicznej. Obecnie można rozwiązać ten problem prowadząc obliczenia równoległe na kartach graficznych. Skraca to czas obliczeń dawki dla planu terapeutycznego do kilku minut. Dlatego, podczas realizacji tej pracy, dostosowano kod transportu protonów FRED i użyto go do weryfikacji planów leczenia w Centrum Cyklotronowym Bronowice (CCB).

W tym celu przygotowano i zaimplementowano do kodu transportu promieniowania FRED model wiązki, stosowanej w systemach planowania leczenia dla stanowisk gantry w CCB. Obliczenia wykonane kodem FRED zwalidowano względem wyników pomiarów eksperymentalnych i planów leczenia pacjentów. Dokładność obliczeń rozkładu dawki dostarczonej do jednorodnego fantomu była na poziomie 2%, natomiast w niejednorodnym fantomie sięgała 4% [89]. Średni czas obliczeń pojedynczego planu leczenia z wykorzystaniem dwóch kart graficznych NVIDIA wynosił 2 min 28 s. Przygotowany system obliczeniowy umożliwia wykonywanie obliczeń dawki, dawki ważonej modelami  $RBE$  oraz rozkładów  $LET_d$ . Dzięki temu może wspierać ocenę kliniczną planów, pomagając zidentyfikować regiony potencjalnie narażone na zwiększony  $LET_d$  i/lub  $D_{RBE}$ . Wykonane symulacje MC wykazały, że

rzeczywisty rozkład dawki może być bardziej niejednorodny niż rozkłady generowane przez systemy TPS z algorytmami analitycznymi. Może to skutkować niższą średnią dawką w PTV niż w przypadku stosowania stałej wartości  $RBE = 1,1$  [189]. Pokazano też, że regiony zwiększonego  $D_{RBE}$ , obliczone z wykorzystaniem modeli fenomenologicznych, są silnie skorelowane z obszarem o podwyższonym  $LET_d$ , zarówno wewnątrz jak i poza planowanym obszarem tarczowym.

Dla grupy pacjentów z nowotworami w obrębie głowy i szyi wykazano, że średnie wartości  $RBE$  między pacjentami mogą się różnić nawet o kilkanaście procent, co potwierdziło doniesienia innych autorów [190]. W niniejszej pracy pokazano, że włączenie  $vRBE$  znacząco modyfikuje rozkład  $D_{RBE}$ , prowadząc do dodatkowego źródła niepewności dawki ważonej  $RBE$ , a w konsekwencji niepewności biologicznie efektywnego zasięgu w planowaniu leczenia. Okazało się, że rozszerzenie zasięgu biologicznego po zastosowaniu do obliczeń  $vRBE$ , może być większe niż stosowane w radioterapii protonowej marginesy tworzące PTV. Zaproponowane w tej pracy podejście do oceny efektywnego zasięgu biologicznego może być stosowane do planów IMPT, w których wiązki pochodzą z różnych kierunków wokół objętości PTV i są mniej wrażliwe na niejednorodności wynikające z obliczeń Monte Carlo. Można oczekiwać, że minimalizacja rozszerzenia zasięgu protonów i zachowywanie limitów dawek w zdrowych tkankach, będzie czynnikiem ograniczającym skutki uboczne radioterapii u pacjentów w obszarze mózgu [191]. Wyniki uzyskane w tej pracy sugerują, że należy uwzględniać niepewności rozkładu  $D_{RBE}$  w planowaniu leczenia, szczególnie w obszarach wysokiej dawki i w sąsiedztwie narządów krytycznych.

Z wykorzystaniem opracowanej w pracy metody, przeanalizowano wyniki napromieniania grupy pacjentów z nowotworami podstawy czaszki, u których zdiagnozowano zmiany radiograficzne w mózgu po radioterapii protonowej. Większość dotychczasowych badań nad występowaniem martwicy, jako efektu ubocznego radioterapii protonowej, przeprowadzono dla systemów terapii wyposażonych w pasywne rozpraszanie wiązki [63]. Technika IMPT, stosowana w CCB do napromieniania pacjentów z nowotworami w obszarze mózgowia i podstawy czaszki, zapewnia niższe, w porównaniu z rozpraszaniem pasywnym, dawki w obszarze proksymalnym oraz ogranicza dawki od promieniowania wtórnego. IMPT zmniejsza kumulację cząstek o wysokim  $LET_d$  na krawędziach pól promieniowania, co zmniejsza ryzyko wystąpienia efektów ubocznych po radioterapii protonowej [192]. W badaniach przeprowadzonych w ramach tej pracy nie znaleziono bezpośredniej korelacji między wielkościami fizycznymi, takimi jak dawka ważona  $RBE$  lub  $LET_d$ , a prawdopodobieństwem wystąpienia martwicy. Analizując dawki dostarczone do płatów skroniowych stwierdzono, że ryzyko zmian w mózgu pojawia się po przekroczeniu dawki 77,7 Gy(RBE), choć nie u wszystkich pacjentów zaobserwowano zmiany, u których limit ten został przekroczony. Analizę dodatkowo utrudniał fakt, że poza czynnikami fizycznymi związanymi z radioterapią na powstanie martwicy w mózgu mają również wpływ czynniki związane z pacjentem i rodzajem nowotworu [193], [194]. Wyniki zaprezentowane w tej rozprawie zostały częściowo opublikowane w czasopiśmie *Radiotherapy and Oncology* [181] i stanowią jedne z pierwszych w świecie analiz tego typu dla

protonowych wiązek skanujących.

Zagadnienie zmiennego  $RBE$  w radioterapii protonowej jest bardzo aktualnym tematem badawczym. W ostatnim przeglądzie tego zagadnienia opublikowanym przez Sørensen i in. [195] przedstawiono dane przedkliniczne wiążące  $LET$  z  $RBE$ , aktualne dane dotyczące podwyższonego  $RBE$  oraz strategię kliniczną, mającą służyć kontrolowaniu niepewności wynikających z  $RBE$ . W tym kontekście, przeprowadzenie badań międzyinstytucjonalnych i standaryzacja metod analizy, w tym spójność w obliczaniu  $LET$ , mogą być niezbędne do określenia związku między uszkodzeniem mózgu a efektami  $D_{RBE}$  i  $LET_d$  [58], [196].

Wyniki tej rozprawy doktorskiej pokazały, jak pierwszoplanową rolę w planowaniu leczenia w radioterapii protonowej odgrywają zagadnienia zmiennego  $RBE$ , jego zależności od  $LET$  i niepewności zasięgu. Metody przedstawionej analizy będą dalej rozwijane i wykorzystane w CCB do badań związanych z wpływem  $RBE$  na efekty kliniczne terapii protonowej, w tym do dalszego udoskonalenia planowania leczenia i ewentualnej analizy efektów ubocznych radioterapii protonowej.



## Bibliografia

- [1] Mendenhall N i in. "Proton Therapy for Head and Neck Cancer: Rationale, Potential Indications, Practical Considerations, and Current Clinical Evidence". W: *Acta Oncol* 50 (2011), s. 763–771.
- [2] Frank S i in. "Comparing Intensity-Modulated Proton Therapy With Intensity-Modulated Photon Therapy for Oropharyngeal Cancer: The Journey From Clinical Trial Concept to Activation". W: *Semin. Radiat. Oncol* 28 (2018), s. 108–113.
- [3] Lester-Coll N i Margalit D. "Modeling the Potential Benefits of Proton Therapy for Patients With Oropharyngeal Head and Neck Cancer". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 104 (2019), s. 563–566.
- [4] Sreeraman R i Indelicato D. "Proton Therapy for the Treatment of Children with CNS Malignancies". W: *CNS Oncol* 3 (2014), s. 149–158.
- [5] Hu M i in. "Proton Beam Therapy for Cancer in the Era of Precision Medicine". W: *J. Hematol. Oncol* (2018), s. 136.
- [6] Lomax A. "Myths and Realities of Range Uncertainty". W: *Br J Radiol* (2019), s. 93. DOI: 10.1259/bjr.20190582.
- [7] Paganetti H. "Range Uncertainties in Proton Therapy and the Role of Monte Carlo Simulations". W: *Phys. Med. Biol* 57 (2012), R99–117.
- [8] Jatinder Saini i in. "Advanced proton beam dosimetry part I: review and performance evaluation of dose calculation algorithms". W: *Translational Lung Cancer Research* 7.2 (2018). ISSN: 2226-4477. URL: <https://tlcr.amegroups.com/article/view/20846>.
- [9] Antje-Christin Knopf i Antony Lomax. "In vivoproton range verification: a review". W: *Physics in Medicine and Biology* 58.15 (lip. 2013), R131–R160. DOI: 10.1088/0031-9155/58/15/r131. URL: <https://doi.org/10.1088/0031-9155/58/15/r131>.
- [10] Paganetti H. "Relative Biological Effectiveness (RBE) Values for Proton Beam Therapy. Variations as a Function of Biological Endpoint, Dose, and Linear Energy Transfer". W: *Phys. Med. Biol* 59 (2014), R419–R472.
- [11] Ödén J, Deluca P i Jr; Orton C. "The Use of a Constant RBE=1.1 for Proton Radiotherapy Is No Longer Appropriate". W: *Med. Phys* 45 (2018), s. 502–505.
- [12] Gulliford S i Prise K. "Relative Biological Effect/Linear Energy Transfer in Proton Beam Therapy: A Primer". W: *Clin. Oncol* 31 (2019), s. 809–812.
- [13] Marshall T i in. "Investigating the Implications of a Variable RBE on Proton Dose Fractionation Across a Clinical Pencil Beam Scanned Spread-Out Bragg Peak". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 95 (2016), s. 70–77.



- [14] Ilicic K, Combs S i Schmid T. "New Insights in the Relative Radiobiological Effectiveness of Proton Irradiation". W: *Radiat. Oncol* 13 (2018), s. 6.
- [15] Krishna G i in. "Comparative Study of Old and New Versions of Treatment Planning System Using Dose Volume Histogram Indices of Clinical Plans". W: *J. Med. Phys* 41 (2016), s. 192–197.
- [16] Bodensteiner D. "RayStation: External Beam Treatment Planning System". W: *Med. Dosim* 43 (2018), s. 168–176.
- [17] Rana S i in. "Measurements of Lateral Penumbra for Uniform Scanning Proton Beams under Various Beam Delivery Conditions and Comparison to the XiO Treatment Planning System". W: *Med. Phys* (2013), s. 91708.
- [18] Perl J i in. "TOPAS: An Innovative Proton Monte Carlo Platform for Research and Clinical Applications". W: *Med. Phys* 39 (2012), s. 6818–6837.
- [19] Sarrut D i in. "A Review of the Use and Potential of the GATE Monte Carlo Simulation Code for Radiation Therapy and Dosimetry Applications". W: *Med. Phys* (2014), s. 64301.
- [20] Battistoni G i in. "The FLUKA Code: Description and Benchmarking". W: *Proceedings of the AIP Conference Proceedings* ().
- [21] Schiavi A i in. "Fred: A GPU-Accelerated Fast-Monte Carlo Code for Rapid Treatment Plan Recalculation in Ion Beam Therapy". W: *Phys. Med. Biol* 62 (2017), s. 7482–7504.
- [22] Giantsoudi D i in. "Validation of a GPU-Based Monte Carlo Code (gPMC) for Proton Radiation Therapy: Clinical Cases Study". W: *Phys. Med. Biol* 60 (2015), s. 2257–2269.
- [23] G. Guterres Marmitt i in. "Platform for automatic patient quality assurance via Monte Carlo simulations in proton therapy". W: *Physica Medica* 70 (lut. 2020), s. 49–57. DOI: 10.1016/j.ejmp.2019.12.018. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2019.12.018>.
- [24] Giovannini G i in. "Variable RBE in Proton Therapy: Comparison of Different Model Predictions and Their Influence on Clinical-like Scenarios". W: *Radiat. Oncol* (2016), s. 68.
- [25] Aimee McNamara, Henning Willers i Harald Paganetti. "Modelling variable proton relative biological effectiveness for treatment planning". W: *The British Journal of Radiology* 93.1107 (mar. 2020), s. 20190334. DOI: 10.1259/bjr.20190334. URL: <https://doi.org/10.1259/bjr.20190334>.
- [26] Paganetti H. "Relating the Proton Relative Biological Effectiveness to Tumor Control and Normal Tissue Complication Probabilities Assuming Interpatient Variability in  $\alpha/\beta$ ". W: *Acta Oncol* 56 (2017), s. 1379–1386.
- [27] Guan F i in. "Analysis of the Track-and Dose-Averaged LET and LET Spectra in Proton Therapy Using the geant4 Monte Carlo Code". W: *Med. Phys* 42 (2015), s. 6234–6247.

- [28] Unkelbach J i in. "Reoptimization of Intensity Modulated Proton Therapy Plans Based on Linear Energy Transfer". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 96 (2016), s. 1097–1106.
- [29] Traneus E i Ödén J. "Introducing Proton Track-End Objectives in Intensity Modulated Proton Therapy Optimization to Reduce Linear Energy Transfer and Relative Biological Effectiveness in Critical Structures". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 103 (2019), s. 747–757.
- [30] Mohan R i in. "Radiobiological Issues in Proton Therapy". W: *Acta Oncol* 56 (2017), s. 1367–1373.
- [31] Carabe A i in. "Range Uncertainty in Proton Therapy due to Variable Biological Effectiveness". W: *Phys. Med. Biol* 57 (2012), s. 1159–1172.
- [32] Paganetti H i in. "Relative Biological Effectiveness (RBE) Values for Proton Beam Therapy". W: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 53 (2002), s. 407–421.
- [33] Verma N i in. "Differentiating Tumor Recurrence from Treatment Necrosis: A Review of Neuro-Oncologic Imaging Strategies". W: *Neuro. Oncol* 15 (2013), s. 515–534.
- [34] Vellayappan B i in. "Diagnosis and Management of Radiation Necrosis in Patients With Brain Metastases". W: *Front. Oncol* 8 (2018), s. 395.
- [35] Bahn E i in. "Late Contrast Enhancing Brain Lesions in Proton-Treated Patients With Low-Grade Glioma: Clinical Evidence for Increased Periventricular Sensitivity and Variable RBE". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 2020 (), s. 571–578.
- [36] Andrzej Niemierko i in. "Brain Necrosis in Adult Patients After Proton Therapy: Is There Evidence for Dependency on Linear Energy Transfer?" W: *International Journal of Radiation Oncology\*Biophysics* 109.1 (sty. 2021), s. 109–119. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.058. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.08.058>.
- [37] Eulitz J i in. "Predicting Late Magnetic Resonance Image Changes in Glioma Patients after Proton Therapy". W: *Acta Oncol* 58 (2019), s. 1536–1539.
- [38] Bertolet A i in. "Correlation of LET with MRI Changes in Brain and Potential Implications for Normal Tissue Complication Probability for Meningioma Patients Treated with Pencil Beam Scanning Proton Therapy". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* (), s. 2021. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.08.027.
- [39] Cao W i in. "Linear Energy Transfer Incorporated Intensity Modulated Proton Therapy Optimization". W: *Phys. Med. Biol* 63 (2017), s. 15013.
- [40] Kohno R i in. "Simplified Monte Carlo Dose Calculation for Therapeutic Proton Beams". W: *Japanese Journal of Applied Physics* 41 (2002), s. L294–L297.
- [41] Yepes P, Mirkovic D i Taddei P. "A GPU Implementation of a Track-Repeating Algorithm for Proton Radiotherapy Dose Calculations". W: *Phys. Med. Biol* 55 (2010), s. 7107–7120.
- [42] Low D i Dempsey J. "Evaluation of the Gamma Dose Distribution Comparison Method". W: *Med. Phys* 30 (2003), s. 2455–2464.

- [43] McNamara A, Schuemann J i Paganetti H. "A Phenomenological Relative Biological Effectiveness (RBE) Model for Proton Therapy Based on All Published in Vitro Cell Survival Data". W: *Phys. Med. Biol* 60 (2015), s. 8399–8416.
- [44] Rebecca Grün i in. "Physical and biological factors determining the effective proton range". W: *Medical Physics* 40.11 (paż. 2013), s. 111716. DOI: 10.1118/1.4824321. URL: <https://doi.org/10.1118/1.4824321>.
- [45] W.H. Bragg i R. Kleeman. "On the ionization curves of radium". W: *The London, Edinburgh, and Dublin Philosophical Magazine and Journal of Science* 8.48 (grud. 1904), s. 726–738. DOI: 10.1080/14786440409463246. URL: <https://doi.org/10.1080/14786440409463246>.
- [46] Newhauser W i Zhang R. "The Physics of Proton Therapy". W: *Phys. Med. Biol* 60 (2015), R155–209.
- [47] Harald Paganetti. *Proton Beam Therapy*. 2399-2891. IOP Publishing, 2017. ISBN: 978-0-7503-1370-4. DOI: 10.1088/978-0-7503-1370-4. URL: <http://dx.doi.org/10.1088/978-0-7503-1370-4>.
- [48] Bernard Gottschalk. *On the Characterization of Spread-Out Bragg Peaks and the Definition of 'Depth' and 'Modulation'*. URL: <https://gray.mgh.harvard.edu/attachments/article/212/sobp.pdf> (term. wiz. 21. 01. 2021).
- [49] Goitein M. "Radiation Oncology: A Physicist's-Eye View". W: *Biological and Medical Physics* (2007).
- [50] Hans Breuer i Berend J. Smit. "Proton Therapy and Radiosurgery". W: (2000). DOI: 10.1007/978-3-662-04301-1. URL: <https://doi.org/10.1007/978-3-662-04301-1>.
- [51] J. Beringer i in. "Review of Particle Physics". W: *Phys. Rev. D* 86 (1 lip. 2012), s. 010001. DOI: 10.1103/PhysRevD.86.010001. URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevD.86.010001>.
- [52] Frank Herbert Attix. "Introduction to Radiological Physics and Radiation Dosimetry". W: (list. 1986). DOI: 10.1002/9783527617135. URL: <https://doi.org/10.1002/9783527617135>.
- [53] ICRU. "Radiation Quantities and Units". W: *International Commission on Radiation Units and Measurements Report 19* (1980).
- [54] ICRU. "Fundamental quantities and units for ionizing radiation". W: *International Commission on Radiation Units and Measurements Report 85* (kw. 2011). DOI: 10.1093/jicru/ndr012.
- [55] International Organization for Standardization ISO 80000-10. *Quantities and Units: Part 10: Atomic and Nuclear Physics*. 2009.
- [56] Paweł Olko. "Fluctuations of energy deposited in biological targets by ionizing radiation". Prac. dokt. Institute of Medicine, KFA Jülich, FRG, Institute of Nuclear Physics, Kraków, Poland, 1989.
- [57] Polster L i in. "Extension of TOPAS for the Simulation of Proton Radiation Effects Considering Molecular and Cellular Endpoints". W: *Phys. Med. Biol* 60 (2015), s. 5053–5070.
- [58] Kalholm F i in. "A Systematic Review on the Usage of Averaged LET in Radiation Biology for Particle Therapy". W: *Radiother. Oncol* 161 (2021), s. 211–221.

- [59] Radhe Mohan, Michael T. Gillin, Shiao Y. Woo, Andrew K. Lee. *Proton Therapy*. URL: <https://oncohemakey.com/proton-therapy/> (term. wiz. 15.08.2021).
- [60] Bijan Arjomandy i in. "AAPM task group 224: Comprehensive proton therapy machine quality assurance". W: *Medical Physics* 46.8 (czer. 2019). DOI: 10.1002/mp.13622. URL: <https://doi.org/10.1002/mp.13622>.
- [61] Grant J i Chang J. "Proton-Based Stereotactic Ablative Radiotherapy in Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer". W: *Biomed Res. Int* (2014), s. 389048.
- [62] ICRU. "Stopping Powers and Ranges for Protons and Alpha Particles". W: *International Commission on Radiation Units and Measurements Report* 49 (1993).
- [63] Freund D i in. "Predictive Risk of Radiation Induced Cerebral Necrosis in Pediatric Brain Cancer Patients after VMAT Versus Proton Therapy". W: *Cancers* 7 (2015), s. 617–630.
- [64] Ciocca M i in. "Design and Commissioning of the Non-Dedicated Scanning Proton Beamline for Ocular Treatment at the Synchrotron-Based CNAO Facility". W: *Med. Phys* 46 (2019), s. 1852–1862.
- [65] Twiss R i Frank N. "Orbital Stability in a Proton Synchrotron". W: *Rev. Sci. Instrum* 20 (1949), s. 1–17.
- [66] Borghesi M i in. "Proton Imaging: A Diagnostic for Inertial Confinement Fusion/fast Ignitor Studies". W: *Plasma Phys. Controlled Fusion* 43 (2001), A267–A276.
- [67] Magdalena Garbacz i in. "[P291] Comparison of beam model implementation methods for commissioning of Monte Carlo code in proton beam therapy centre". W: *Physica Medica* 52 (sierp. 2018), s. 184. DOI: 10.1016/j.ejmp.2018.06.565. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ejmp.2018.06.565>.
- [68] URL: [https://ccb.ifj.edu.pl/pl.cyklotron\\_proteus\\_c\\_235.html](https://ccb.ifj.edu.pl/pl.cyklotron_proteus_c_235.html) (term. wiz. 21.01.2021).
- [69] *Particle Therapy Co-Operative Group*. URL: <http://www.ptcog.ch/> (term. wiz. 21.01.2021).
- [70] URL: <https://www.ifj.edu.pl/badania/publikacje/raporty/2017/2101.pdf> (term. wiz. 16.10.2021).
- [71] St James S, Grassberger C i Lu H.-M. "Considerations When Treating Lung Cancer with Passive Scatter or Active Scanning Proton Therapy". W: *Transl Lung Cancer Res* 7 (2018), s. 210–215.
- [72] Haberer T i in. "The Heidelberg Ion Therapy Center". W: *Radiother. Oncol* 73 (2004), S186–S190.
- [73] Zhu X i in. "Commissioning Dose Computation Models for Spot Scanning Proton Beams in Water for a Commercially Available Treatment Planning System". W: *Med. Phys* (2013), s. 41723.
- [74] Grevillot L i in. "A Monte Carlo Pencil Beam Scanning Model for Proton Treatment Plan Simulation Using GATE/GEANT4". W: *Phys. Med. Biol* 56 (2011), s. 5203–5219.

- [75] Sas-Korczyńska B, Jakubowicz J i Reinfuss M. "Proton Radiotherapy for Treating the Most Common Carcinomas". W: *Nowotwory. Journal of Oncology* 66 (2017), s. 396–402.
- [76] Jonathan R. Hughes i Jason L. Parsons. "FLASH Radiotherapy: Current Knowledge and Future Insights Using Proton-Beam Therapy". W: *International Journal of Molecular Sciences* 21.18 (wrz. 2020), s. 6492. DOI: 10.3390/ijms21186492. URL: <https://doi.org/10.3390/ijms21186492>.
- [77] Benjamin A. Greenberger i Torunn I. Yock. "The role of proton therapy in pediatric malignancies: Recent advances and future directions". W: *Seminars in Oncology* 47.1 (lut. 2020), s. 8–22. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2020.02.002. URL: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2020.02.002>.
- [78] ICRU. "Prescribing, Recording and Reporting Proton-Beam Therapy". W: *International Commission on Radiation Units and Measurements Report* 78 (2007).
- [79] Eekers D i in. "EPTN Consensus-Based Guideline for the Tolerance Dose per Fraction of Organs at Risk in the Brain". W: (2018).
- [80] Marks L i in. "Use of Normal Tissue Complication Probability Models in the Clinic". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 76 (2010), S10–19.
- [81] Albertini F. "Planning and Optimizing Treatment Plans for Actively Scanned Proton Therapy: Evaluating and Estimating the Effect of Uncertainties". W: (2011).
- [82] Schimke G, Syh J i Wu H. "A Model for Secondary Monitor Unit Calculations of PBS Proton Therapy Treatment Plans". W: *Int J Part Ther* 5 (2019), s. 5–10.
- [83] Orlandi E i in. "Radiobiological Basis and Clinical Results of the Simultaneous Integrated Boost (SIB) in Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) for Head and Neck Cancer: A Review". W: *Crit. Rev. Oncol. Hematol* 73 (2010), s. 111–125.
- [84] Łobodziec W. *Podstawy fizyki promieniowania jonizującego na użytek radioterapii i diagnostyki radiologicznej*. 2016. ISBN: 978-83-7996-388-1.
- [85] Veiga C i in. "Cone-Beam Computed Tomography and Deformable Registration-Based "dose of the Day" Calculations for Adaptive Proton Therapy". W: *Int. J. Part. Ther* 2 (2015), s. 404–414.
- [86] Pavel T. "Feasibility of Magnetic Resonance Imaging-Based Radiation Therapy for Brain Tumour Treatment". W: (2017).
- [87] Winięcki J i in. "The Gamma Evaluation Method as a Routine QA Procedure of IMRT". W: *Rep. Pract. Oncol. Radiother* 14 (2009), s. 162–168.
- [88] Böhlen T i in. "A Monte Carlo-Based Treatment-Planning Tool for Ion Beam Therapy". W: *J. Radiat. Res* 54 (1 2013), s. 77–81.
- [89] Gajewski Jan i in. "Commissioning of GPU-Accelerated Monte Carlo Code FRED for Clinical Applications in Proton Therapy". W: *Frontiers in Physics* 8 (sty. 2021). DOI: 10.3389/fphy.2020.567300. URL: <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.567300>.
- [90] Chvetsov A i Paige S. "The Influence of CT Image Noise on Proton Range Calculation in Radiotherapy Planning". W: *Phys. Med. Biol* 55 (2010), N141–149.



- [91] Schaffner B i Pedroni E. "The Precision of Proton Range Calculations in Proton Radiotherapy Treatment Planning: Experimental Verification of the Relation between CT-HU and Proton Stopping Power". W: *Phys. Med. Biol* 43 (1998), s. 1579–1592.
- [92] Matsufuji N i in. "Relationship between CT Number and Electron Density, Scatter Angle and Nuclear Reaction for Hadron-Therapy Treatment Planning". W: *Phys. Med. Biol* 43 (1998), s. 3261–3275.
- [93] España S i Paganetti H. "Uncertainties in Planned Dose due to the Limited Voxel Size of the Planning CT When Treating Lung Tumors with Proton Therapy". W: *Phys. Med. Biol* 56 (2011), s. 3843–3856.
- [94] Hiraoka T i in. "Energy Loss of 70 MeV Protons in Tissue-Substitute Materials". W: *Phys. Med. Biol* 39 (1994), s. 983–991.
- [95] Kumazaki Y i in. "Determination of the Mean Excitation Energy of Water from Proton Beam Ranges". W: *Radiat. Meas* 42 (2007), s. 1683–1691.
- [96] Sawakuchi G i in. "Density Heterogeneities and the Influence of Multiple Coulomb and Nuclear Scatterings on the Bragg Peak Distal Edge of Proton Therapy Beams". W: *Phys. Med. Biol* 53 (2008), s. 4605–4619.
- [97] Bednarz B, Daartz J i Paganetti H. "Dosimetric Accuracy of Planning and Delivering Small Proton Therapy Fields". W: *Phys. Med. Biol* 55 (2010), s. 7425–7438.
- [98] Urie M i in. "Degradation of the Bragg Peak due to Inhomogeneities". W: *Phys. Med. Biol* 31 (1986), s. 1–15.
- [99] España S i Paganetti H. "The Impact of Uncertainties in the CT Conversion Algorithm When Predicting Proton Beam Ranges in Patients from Dose and PET-Activity Distributions". W: *Phys. Med. Biol* 55 (2010), s. 7557–7571.
- [100] Moyers Michael i in. *Physical Uncertainties in the Planning and Delivery of Light Ion Beam Treatments*. Spraw. tech. Mar. 2020. DOI: 10.37206/200. URL: <https://doi.org/10.37206/200>.
- [101] Moyers M i Vatnitsky S. "Practical Implementation of Light Ion Beam Treatments". W: *Medical Physics Publishing* 9781930524552 (2013).
- [102] Yeung D i Palta J. "Precision and Uncertainties in Planning and Delivery \*". W: *Proton Therapy Physics* (2018), s. 519–549.
- [103] Ballhausen H i in. "Dosimetric Impact of Intrafraction Motion on Boosts on Intraprostatic Lesions: A Simulation Based on Actual Motion Data from Real Time Ultrasound Tracking". W: *Radiat. Oncol* (2019), s. 81.
- [104] Unkelbach J i Paganetti H. "Robust Proton Treatment Planning: Physical and Biological Optimization". W: *Semin. Radiat. Oncol* 28 (2018), s. 88–96.
- [105] "ICRU Reports". W: *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* os13.1 (wrz. 1976), s. 63–65. DOI: 10.1093/jicru/os13.1.63. URL: <https://doi.org/10.1093/jicru/os13.1.63>.
- [106] McMahan S. "The Linear Quadratic Model: Usage, Interpretation and Challenges". W: *Phys. Med. Biol* 64 (2018), 01T–R1.
- [107] Curtis S. "Lethal and Potentially Lethal Lesions Induced by Radiation—a Unified Repair Model". W: *Radiat. Res* 106 (1986), s. 252–270.

- [108] Ridolfi R. "Study of the Track Reconstruction in the FOOT Experiment for Hadrontherapy". W: (2018).
- [109] Jones B. "Why RBE Must Be a Variable and Not a Constant in Proton Therapy". W: *Br. J. Radiol* 89 (sty. 2016).
- [110] Swati Girdhani, Rainer Sachs i Lynn Hlatky. "Biological Effects of Proton Radiation: What We Know and Don't Know". W: *Radiation Research* 179.3 (mar. 2013), s. 257–272. DOI: 10.1667/rr2839.1. URL: <https://doi.org/10.1667/rr2839.1>.
- [111] Jones B. "Towards Achieving the Full Clinical Potential of Proton Therapy by Inclusion of LET and RBE Models". W: *Cancers* 7 (2015), s. 460–480.
- [112] Britten R i in. "Variations in the RBE for Cell Killing along the Depth-Dose Profile of a Modulated Proton Therapy Beam". W: *Radiat. Res* 179 (2013), s. 21–28.
- [113] Park S i Kang J. "Basics of Particle Therapy I: Physics". W: *Radiat. Oncol. J* 29 (2011), s. 135–146.
- [114] Sørensen B i in. "Relative Biological Effectiveness (RBE) and Distal Edge Effects of Proton Radiation on Early Damage in Vivo". W: *Acta Oncol* 56 (2017), s. 1387–1391.
- [115] van Leeuwen C i in. "The Alfa and Beta of Tumours: A Review of Parameters of the Linear-Quadratic Model, Derived from Clinical Radiotherapy Studies". W: *Radiat. Oncol* (2018), s. 96.
- [116] Jones B i Dale R. "Estimation of Optimum Dose per Fraction for High LET Radiations: Implications for Proton Radiotherapy". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 48 (2000), s. 1549–1557.
- [117] Jones B. "Clinical Radiobiology of Proton Therapy: Modeling of RBE". W: *Acta Oncol* 56 (2017), s. 1374–1378.
- [118] Dale R i Jones B. "The Assessment of RBE Effects Using the Concept of Biologically Effective Dose". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 43 (1999), s. 639–645.
- [119] Wilkens J i Oelfke U. "A Phenomenological Model for the Relative Biological Effectiveness in Therapeutic Proton Beams". W: *Phys. Med. Biol* 49 (2004), s. 2811–2825.
- [120] Tilly N i in. "The Influence of RBE Variations in a Clinical Proton Treatment Plan for a Hypopharynx Cancer". W: *Physics in Medicine and Biology* 50 (2005), s. 2765–2777.
- [121] Carabe-Fernandez A, Dale R i Jones B. "The Incorporation of the Concept of Minimum RBE (RbE<sub>min</sub>) into the Linear-Quadratic Model and the Potential for Improved Radiobiological Analysis of High-LET Treatments". W: *Int. J. Radiat. Biol* 83 (2007), s. 27–39.
- [122] Wedenberg M, Lind B i Hårdemark B. "A Model for the Relative Biological Effectiveness of Protons: The Tissue Specific Parameter  $\alpha/\beta$  of Photons Is a Predictor for the Sensitivity to LET Changes". W: *Acta Oncol* 52 (2013), s. 580–588.
- [123] Hawkins R. "A Microdosimetric-Kinetic Theory of the Dependence of the RBE for Cell Death on LET". W: *Med. Phys* 25 (1998), s. 1157–1170.



- [124] Friedrich T i in. "Calculation of the Biological Effects of Ion Beams Based on the Microscopic Spatial Damage Distribution Pattern". W: *Int. J. Radiat. Biol* 88 (2012), s. 103–107.
- [125] Frese M i in. "A Mechanism-Based Approach to Predict the Relative Biological Effectiveness of Protons and Carbon Ions in Radiation Therapy". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 83 (2012), s. 442–450.
- [126] Ödén J, Eriksson K i Toma-Dasu I. "Incorporation of Relative Biological Effectiveness Uncertainties into Proton Plan Robustness Evaluation". W: *Acta Oncol* 56 (2017), s. 769–778.
- [127] Kohno R i in. "Biological Dose Comparison between a Fixed RBE and a Variable RBE in SFO and MFO IMPT with Various Multi-Beams for Brain Cancer". W: *Int. J. Med. Phys. Clin. Eng. Radiat. Oncol* 08 (2019), s. 32–45.
- [128] Henjum H i in. "The Organ Sparing Potential of Different Biological Optimization Strategies in Proton Therapy". W: *Adv. Radiat. Oncol* (2021), s. 100776.
- [129] Czerżyńska M i in. "Head of the Department: Professor Danuta Waszkiel, MD, PhD Adverse Reactions of Radiotherapy for Head and Neck Cancers. Treatment of Radiation Reactions in the Oral Cavity". W: *Pediatr. Med. Rodz* 13 (2017), s. 53–62.
- [130] Fossati P i in. "Review of Photon and Proton Radiotherapy for Skull Base Tumours". W: *Rep Pract Oncol Radiother* 21 (2016), s. 336–355.
- [131] Jereczek-Fossa B, Krengli M i Orecchia R. "Particle Beam Radiotherapy for Head and Neck Tumors: Radiobiological Basis and Clinical Experience". W: *Head Neck* 28 (2006), s. 750–760.
- [132] Mao Y.-P i in. "Comparison of Radiological and Clinical Features of Temporal Lobe Necrosis in Nasopharyngeal Carcinoma Patients Treated with 2D Radiotherapy or Intensity-Modulated Radiotherapy". W: *British Journal of Cancer* 110 (2014), s. 2633–2639.
- [133] Metropolis N i Ulam S. "Monte Carlo Method - A Popular Description". W: (1949).
- [134] Fortuna De Martino i in. "Dose Calculation Algorithms for External Radiation Therapy: An Overview for Practitioners". W: *Applied Sciences* 11.15 (lip. 2021), s. 6806. DOI: 10.3390/app11156806. URL: <https://doi.org/10.3390/app11156806>.
- [135] Schuemann J i in. "Pencil-Beam versus Monte Carlo Based Dose Calculation for Proton Therapy Patients with Complex Geometries. Clinical Use of the TOPAS Monte Carlo System". W: *Med. Phys* 500 (2012), s. 3820.
- [136] Grassberger C i in. "Quantification of Proton Dose Calculation Accuracy in the Lung". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 89 (2014), s. 424–430.
- [137] Taylor P, Kry S i Followill D. "Pencil Beam Algorithms Are Unsuitable for Proton Dose Calculations in Lung". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 99 (2017), s. 750–756.
- [138] Hong L i in. "A Pencil Beam Algorithm for Proton Dose Calculations". W: *Phys. Med. Biol* 41 (1996), s. 1305–1330.

- [139] Schaffner B, Pedroni E i Lomax A. "Dose Calculation Models for Proton Treatment Planning Using a Dynamic Beam Delivery System: An Attempt to Include Density Heterogeneity Effects in the Analytical Dose Calculation". W: *Phys. Med. Biol* 44 (1999), s. 27–41.
- [140] Saini J i in. "Advanced Proton Beam Dosimetry Part I: Review and Performance Evaluation of Dose Calculation Algorithms". W: *Transl Lung Cancer Res* 7 (2018), s. 171–179.
- [141] "Varian Eclipse Treatment Planning System". W: *Biomedical Safety & Standards* 43 (2013), s. 70.
- [142] Berger; Mj. "Monte Carlo Calculation of the Penetration and Diffusion of Fast Charged Particles". W: *Methods in Computational Physics* (1963), s. 135.
- [143] Bethe H i Ashkin. *Experimental nuclear physics. volume I*. Wiley, 1953.
- [144] Berger M J i in. W: *Range Tables for Electrons, Protons, and Helium Ions Available online* (czer. 2021).
- [145] Landau L. "On the Energy Loss of Fast Particles by Ionization". W: *J. Phys* 8 (1944), s. 201–205.
- [146] Vavilov P. "Ionization Losses of High-Energy Heavy Particles". W: *Soviet Phys. JETP* (1957), s. 5.
- [147] Moliere G. "Theorie Der Streuung Schneller Geladener Teilchen II Mehrfach-Und Vielfachstreuung". W: *Z. Naturforsch. A: Phys. Sci* 3 (1948), s. 78–97.
- [148] Malmer C. "Nuclear Data for Neutron and Proton Radiotherapy and for Radiation Protection". W: *Medical Physics* 63 (2001), s. 861–861.
- [149] Mclane V. *Endf-102 Data Formats and Procedures for the Evaluation Nuclear Data File Endf-6*. Spraw. tech. 2001.
- [150] White D, Griffith R i Wilson I. "Appendix B: Interaction Data for Body Tissues". W: *International Commission on Radiation Units and Measurements* 24 (1992), s. 14–200.
- [151] Fippel M i Soukup M. "A Monte Carlo Dose Calculation Algorithm for Proton Therapy". W: *Med. Phys* 31 (2004), s. 2263–2273.
- [152] Chen Y i Ahmad S. "Empirical Model Estimation of Relative Biological Effectiveness for Proton Beam Therapy". W: *Radiat. Prot. Dosimetry* 149 (2012), s. 116–123.
- [153] Agostinelli S i in. "Geant4-a Simulation Toolkit". W: *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A* 506 (2003), s. 250–303.
- [154] Faddegon B i in. "The TOPAS Tool for Particle Simulation, a Monte Carlo Simulation Tool for Physics". W: *Biology and Clinical Research. Phys. Med* (2020), s. 114–121.
- [155] Granville D i Sawakuchi G. "Comparison of Linear Energy Transfer Scoring Techniques in Monte Carlo Simulations of Proton Beams". W: *Phys. Med. Biol* 60 (2015), N283–N291.
- [156] Underwood T i in. "Asymptomatic Late-Phase Radiographic Changes Among Chest-Wall Patients Are Associated With a Proton RBE Exceeding 1.1". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 101 (2018), s. 809–819.

- [157] Giantsoudi D i in. "Incidence of CNS Injury for a Cohort of 111 Patients Treated With Proton Therapy for Medulloblastoma: LET and RBE Associations for Areas of Injury". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 95 (2016), s. 287–296.
- [158] Giantsoudi D i in. "Linear Energy Transfer-Guided Optimization in Intensity Modulated Proton Therapy: Feasibility Study and Clinical Potential". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 87 (2013), s. 216–222.
- [159] URL: <https://topas.readthedocs.io/en/latest/> (term. wiz. 12.01.2022).
- [160] Agata Skrzypek. "Charakterystyka modelu wiązki protonowej w ośrodku radioterapii protonowej w Krakowie za pomocą symulacji Monte Carlo". Prac. mag. Akademia Górniczo-Hutnicza im. Stanisława Staszica w Krakowie, 2018.
- [161] Langner U i in. "Comparison of Multi-Institutional Varian ProBeam Pencil Beam Scanning Proton Beam Commissioning Data". W: *J. Appl. Clin. Med. Phys* 18 (2017), s. 96–107.
- [162] Gajewski Jan. *Bragg Peak Analysis*. 2017.
- [163] Garbacz M i in. "Proton therapy treatment plan verification in CCB Krakow using Fred Monte Carlo TPS tool". W: *IFMBE Proceedings* (2019), s. 783–787.
- [164] ICRU. "Key Data for Ionizing-Radiation Dosimetry: Measurement Standards and Applications". W: *International Commission on Radiation Units and Measurements* 14.1 (kw. 2014), s. 3–4. DOI: 10.1093/jicru/ndw029. URL: <https://doi.org/10.1093/jicru/ndw029>.
- [165] Schneider U, Pedroni E i Lomax A. "The Calibration of CT Hounsfield Units for Radiotherapy Treatment Planning". W: *Phys. Med. Biol* 41 (1996), s. 111–124.
- [166] Woodard H i White D. "The Composition of Body Tissues". W: *Br. J. Radiol* 59 (1986), s. 1209–1218.
- [167] White D i in. "The Composition of Body Tissues (II). Fetus to Young Adult". W: *Br. J. Radiol* 64 (1991), s. 149–159.
- [168] ICRU. "Photon, Electron, Proton and Neutron Interaction Data for Body Tissues". W: *International Commission on Radiation Units and Measurements Report* 46 (1991).
- [169] Gisela Viselner i in. "Brain MR findings in patients treated with particle therapy for skull base tumors". W: *Insights into Imaging* 10.1 (wrz. 2019). DOI: 10.1186/s13244-019-0784-9. URL: <https://doi.org/10.1186/s13244-019-0784-9>.
- [170] "LENT SOMA Tables Table of Contents". W: *Radiother. Oncol* 35 (1995), s. 17–60.
- [171] Aditya Panchal i in. *dicompyler/dicompyler-core v0.5.5*. 2019. DOI: 10.5281/ZENODO.3236628. URL: <https://zenodo.org/record/3236628>.
- [172] Garbacz M i in. "Quantification of biological range uncertainties in patients treated at the Krakow proton therapy centre". W: *Radiation Oncology* (2022), w druku.
- [173] Pehlivan B i in. "Temporal Lobe Toxicity Analysis after Proton Radiation Therapy for Skull Base Tumors". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 83 (2012), s. 1432–1440.

- [174] Feng M i in. "Prognostic Variables for Temporal Lobe Injury after Intensity Modulated-Radiotherapy of Nasopharyngeal Carcinoma". W: *Cancer Med* 7 (2018), s. 557–564.
- [175] Grassberger C i in. "Variations in Linear Energy Transfer within Clinical Proton Therapy Fields and the Potential for Biological Treatment Planning". W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 80 (2011), s. 1559–1566.
- [176] Ödén J i in. "Spatial Correlation of Linear Energy Transfer and Relative Biological Effectiveness with Suspected Treatment-related Toxicities Following Proton Therapy for Intracranial Tumors". W: *Medical Physics* 47 (2020), s. 342–351.
- [177] Frank Wilcoxon. "Individual Comparisons by Ranking Methods". W: *Biometrics Bulletin* 1.6 (grud. 1945), s. 80. DOI: 10.2307/3001968. URL: <https://doi.org/10.2307/3001968>.
- [178] Wilson E. "Probable Inference, the Law of Succession, and Statistical Inference". W: *J. Am. Stat. Assoc* 22 (1927), s. 209–212.
- [179] Higgins J i Thompson S. "Quantifying Heterogeneity in a Meta-Analysis". W: *Stat. Med* 21 (2002), s. 1539–1558.
- [180] McMahon S, Paganetti H i Prise K. "LET-Weighted Doses Effectively Reduce Biological Variability in Proton Radiotherapy Planning". W: *Phys. Med. Biol* 63 (2018), s. 225009.
- [181] Garbacz M i in. "Study of relationship between dose, LET and the risk of brain necrosis after proton therapy for skull base tumors". W: *Radiother. Oncol* 163 (2021), s. 143–149.
- [182] Garbacz M. i in. "Validation of GPU-accelerated Fred Monte Carlo code for proton dose recalculation". W: Plakat na konferencji: 3rd Jagiellonian Symposium on Fundamental and Applied Subatomic Physics 2019.
- [183] Gutierrez A i in. "The Impact of Proton LET/RBE Modeling and Robustness Analysis on Base-of-Skull and Pediatric Craniopharyngioma Proton Plans Relative to VMAT". W: *Acta Oncologica* 58 (2019), s. 1765–1774.
- [184] Yepes P i in. "Fixed-versus Variable-RBE Computations for Intensity Modulated Proton Therapy". W: *Adv Radiat Oncol* 4 (2019), s. 156–167.
- [185] Andrzej Niemierko i in. "Brain Necrosis in Adult Patients After Proton Therapy: Is There Evidence for Dependency on Linear Energy Transfer?" W: *International Journal of Radiation Oncology\*Biological\*Physics* 109.1 (sty. 2021), s. 109–119. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2020.08.058. URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2020.08.058>.
- [186] Underwood T i Paganetti H. "Variable Proton Relative Biological Effectiveness: How Do We Move Forward?" W: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 95 (2016), s. 56–58.
- [187] Lühr A i in. "Radiobiology of Proton Therapy": Results of an International Expert Workshop". W: *Radiother. Oncol* 128 (2018), s. 56–67.
- [188] Testa M i in. "Experimental Validation of the TOPAS Monte Carlo System for Passive Scattering Proton Therapy". W: *Med. Phys* (2013), s. 121719.

- [189] Tseng Y i in. "Comparative Photon and Proton Dosimetry for Patients with Mediastinal Lymphoma in the Era of Monte Carlo Treatment Planning and Variable Relative Biological Effectiveness". W: *Radiat. Oncol* (2019), s. 243.
- [190] Ytre-Hauge K i in. "Inter-Patient Variations in Relative Biological Effectiveness for Cranio-Spinal Irradiation with Protons". W: *Sci. Rep* 2020 (), s. 1–9.
- [191] Lühr A i in. "Relative Biological Effectiveness in Proton Beam Therapy -Current Knowledge and Future Challenges". W: *Clin Transl Radiat Oncol* 9 (2018), s. 35–41.
- [192] Lambrecht M i in. "Radiation Dose Constraints for Organs at Risk in Neuro-Oncology; the European Particle Therapy Network Consensus". W: *Radiother. Oncol* 128 (2018), s. 26–36.
- [193] Kitpanit S i in. "Temporal Lobe Necrosis in Head and Neck Cancer Patients after Proton Therapy to the Skull Base". W: *Int J Part* 2020 (), s. 17–28.
- [194] Buczyńska I. "Odczyn Popromienny U Chorych Na Nowotwory Regionu Głowy I Szyi W Diagnostyce I Terapii Logopedycznej". W: *Logopaedica Lodziensia* (2018), s. 35–47.
- [195] Sørensen B i in. "Does the Uncertainty in Relative Biological Effectiveness Affect Patient Treatment in Proton Therapy?" W: *Radiother. Oncol* 163 (2021), s. 177–184.
- [196] Markus Stock i in. "Harmonization of proton treatment planning for head and neck cancer using pencil beam scanning: first report of the IPACS collaboration group". W: *Acta Oncologica* 58.12 (sierp. 2019), s. 1720–1730. DOI: 10.1080/0284186x.2019.1648858. URL: <https://doi.org/10.1080/0284186x.2019.1648858>.

## Dodatek A

# Tabela z limitami dawek QUANTEC

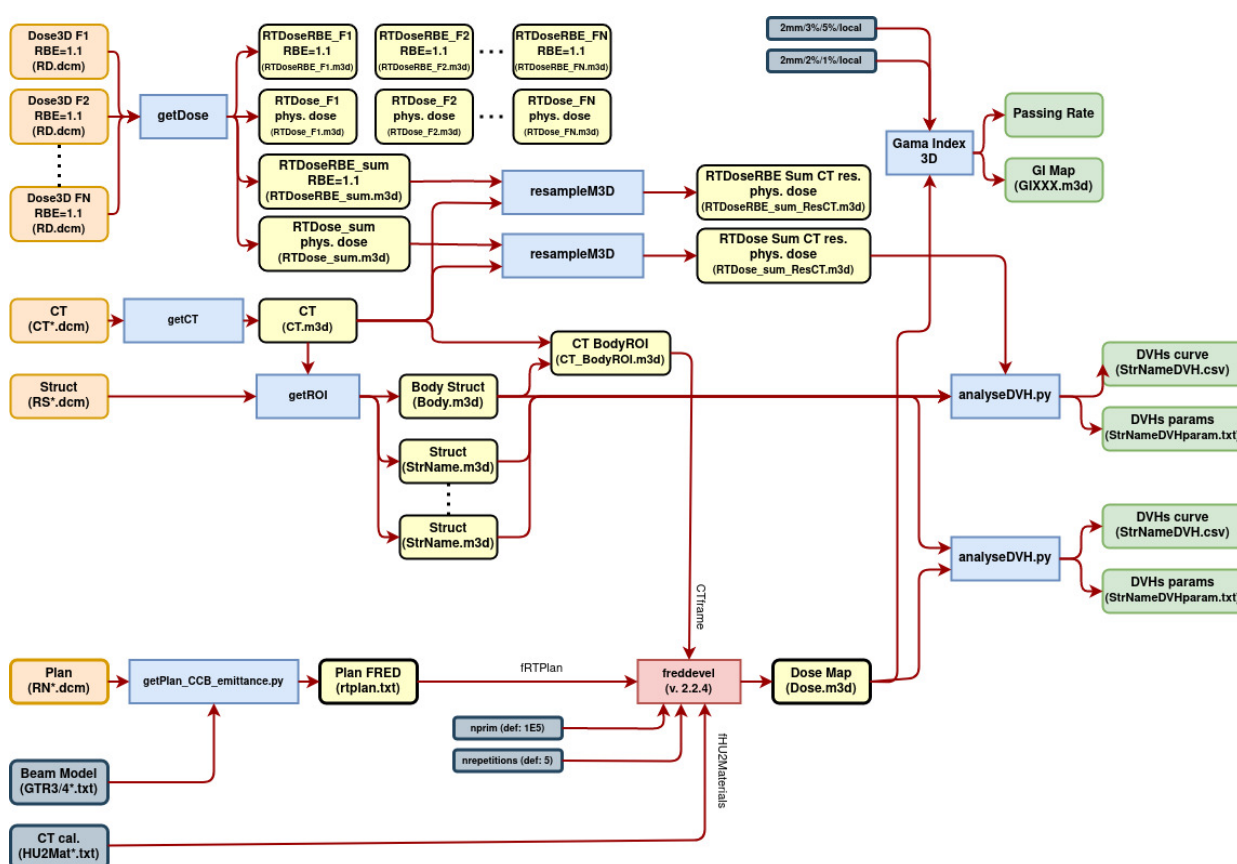
TABELA A.1: Przybliżone dane dotyczące dawki/objętości/wyników dla kilku narządów przy konwencjonalnym frakcjonowaniu [80].

Struktura krytyczna	Objętość	Dawka/ Objętość	$D_{max}$	Ryzyko powikłań	Skutek
Mózg	Cały organ	-	<60 Gy(RBE)	<3%	Objawowa martwica
Mózg	Cały organ	-	72 Gy(RBE)	5%	Objawowa martwica
Mózg	Cały organ	-	90 Gy(RBE)	10%	Objawowa martwica
Pień mózgu	Cały organ	-	<54 Gy(RBE)	<5%	Neuropatia lub martwica
Pień mózgu	D1-10 cc	<= 59 Gy	-	<5%	Neuropatia lub martwica
Pień mózgu	Cały organ	-	<64 Gy(RBE)	<5%	Neuropatia lub martwica
Nerw wzrokowy / skrzyżowanie nerwów wzrokowych	Cały organ	-	<55 Gy(RBE)	<3%	Neuropatia wzrokowa
Nerw wzrokowy / skrzyżowanie nerwów wzrokowych	Cały organ	-	55-60 Gy(RBE)	3-7%	Neuropatia wzrokowa
Nerw wzrokowy / skrzyżowanie nerwów wzrokowych	Cały organ	-	>60 Gy(RBE)	>7-20%	Neuropatia wzrokowa
Rdzeń kręgowy	Cały organ	-	50 Gy(RBE)	0,2%	Mielopatia
Rdzeń kręgowy	Cały organ	-	60 Gy(RBE)	6%	Mielopatia
Rdzeń kręgowy	Cały organ	-	69 Gy(RBE)	50%	Mielopatia
Ślimak	Średnia	<=45 Gy	-	<30%	Niedosłuch odbiorczy
Ślinianka przyuszna, obustronnie	Średnia	<=25 Gy	-	<20%	Długotrwałe zaburzenia wydzielania śliny <25%
Ślinianka przyuszna, obustronnie	Średnia	<=39 Gy	-	<50%	Długotrwałe zaburzenia wydzielania śliny <25%
Ślinianka przyuszna, jednostronnie	Średnia	<=20 Gy	-	<20%	Długotrwałe zaburzenia wydzielania śliny <25%
Zwieracze gardła	Średnia	<=50 Gy	-	<20%	Objawowa dysfagia i przydech
Krtań	Cały organ	-	<66 Gy(RBE)	<20%	Dysfunkcja głosu
Krtań	Średnia	<50 Gy	-	<30%	Przydech
Krtań	Średnia	<44 Gy	-	<20%	Obrzęk
Krtań	V50	<27%	-	<20%	Obrzęk

Oznaczenia:  $D_{max}$  – dawka maksymalna, D1cc – dawka dostarczona do 1 cm<sup>3</sup> (ang. *cubic centimeters, cc*), V50 – objętość pokryta dawką co najmniej 50 Gy(RBE).

## Dodatek B

# Schemat przygotowania danych do kodu transportu FRED i narzędzi do analizy



RYSUNEK B.1: Schemat blokowy przedstawiający przygotowanie plików do symulacji (pomarańczowe, żółte i szare pola), narzędzia do analizy (niebieskie pola), dane wyjściowe (zielone pola) oraz program do symulacji (czerwone pole). Schemat dzięki uprzejmości Jana Gajewskiego.



## Dodatek C

# Dane wejściowe do symulacji w FRED z opisem

- definicja fantomu, w tym odnośnik do pliku z siatką CT oraz rodzaj zapisywanych wartości fizycznych, tj.  $LET_d$ ,

```
### Phantom ###
region: phantom ;
CTscan='CT_ExtROICrop_1.5x1.5x1.5.m3d'; score = [LETd]
```

- krzywa kalibracji,

```
include: HU2Mat_CCB_CTCTA_simplified_Air0HU.inp
```

- informacje o materiałach elementów pasywnych,

```
### Materials ###
include: materials.inp
```

- definicja obszaru symulacji zawierająca np. konstrukcje gantry i dyskryminatory zasięgu dla konkretnego pokoju terapeutycznego w ośrodku terapii,

```
### Regions ###
include: regions.inp
```

- konfiguracje pól napromieniania i powiązane informacje o wiązce.

```
### Beam ###
include: rtplan.inp
nprim=1e4
```

Plik `rtplan.inp` posiada nagłówek przedstawiony poniżej i zawiera następujące informacje:

```
##### Beam plan for GTR3 machine prepared in getPlan v.3.4
##### DICOM plan RN.1.2.246.352.71.5.611383788610.53536.20180426141954.dcm
##### numPB 8807, totNumParticles 6.28E+10
field: 1 ; O=[+0.00, -184.60, +0.00]; f=[+0.00, +1.00, +0.00]; u=[+0.00, +0.00, +1.00];
exitWindowPlane=16.60;
pbmaster: 1 ; particle=proton; Xsec=emittance; emittanceRefPlaneDistance=184.6;
```

gdzie:

- *field: 1* - numer identyfikacyjny pola. Służy do ustanawiania relacji między wszystkimi obiektami w określonej konfiguracji,
- *O* - pochodzenie źródła,
- *f* - przedni wektor źródła,
- *u* - wektor górny źródła,
- *numPB* - liczba wiązek w planie,
- *exitWindowPlane* - odległość źródła od fantomu,
- *totNumParticles* - całkowita liczba protonów uzyskana przez przeskalowanie jednostek monitorowych,
- *pbmaster* - wiązka dla przypisanego numeru pola,
- *Xsec* - uruchomienie danego modelu propagacji wiązki,
- *emittanceRefPlaneDistance* - odległość od źródła wiązki w płaszczyźnie odniesienia, w której obliczono poprzednie parametry.

Dla każdej pojedynczej wiązki definiowane są następujące parametry:

```
columns=[P,x,P,y,P,z,v,x,v,y,v,z,T,pSpread,N,twissAlphaX,twissBetaX,emittanceX,
twissAlphaY,twissBetaY,emittanceY]
```

gdzie:

- *P* - pozycja wiązki w odniesieniu do jej pola,
- *v* - kierunek wiązki w odniesieniu do jej pola (domyślnie wiązka jest skierowana równoległe do pola, a wektor jest wewnętrznie znormalizowany do wektora jednostkowego),
- *T* - średnia energia kinetyczna cząstek pierwotnych [MeV],
- *pSpread* - częściowy rozrzut pędu (FWHM z rozkładu Gaussa),
- *N* - liczba pierwotnych protonów,
- *twissAlpha* - parametr Twiss alfa emitancji,
- *twissBeta* - parametr Twiss beta emitancji,
- *emittance* - emitancja.

Definiowanie wartości fizycznych materiałów oraz wartości odcięcia,

gdzie:

- *IonizPotential* - średni potencjał jonizacyjny ciekłej wody wyrażony w elektronowoltach (eV),

```
### Physics ###  
IonizPotential=80  
stoppowPathlengthCutoff=0.00055
```

- stoppowPathlengthCutoff - długość drogi resztkowej cząstki, która jest używana do określenia energii odcięcia śledzenia, wyrażona w centymetrach (cm).

Współczynniki radiobiologiczne, tj. wybór modelu i wartości  $\alpha$  oraz  $\beta$ .

```
### Radiobiology ###  
IRBE_McNamara=t  
RBE_alphaX = 2  
RBE_betaX = 1
```

gdzie:

- IRBE\_McNamara - aktywacja modelu RBE McNamara,
- RBE\_alphaX - wartość współczynnika  $\alpha$  dla promieniowania X ( $\alpha_x$ ),
- RBE\_betaX - wartość współczynnika  $\beta$  dla promieniowania X ( $\beta_x$ ).

#### Definicja fantomu

Symulacje w FRED odbywały się w zdefiniowanym przez użytkownika fantomie wodnym:

```
### Phantom ###  
Lx=40  
Ly=40  
Lz=40  
nx=1  
ny=1  
nz=400  
lWaterPhantom=t
```

gdzie:

- Lx, Ly, Lz - rozmiar regionu w kierunku X, Y i Z,
- nx, ny, nz - liczba podpodziałów objętości wzdłuż każdego kierunku,
- lWaterPhantom - zdefiniowanie regionu jako fantom wodny (przyjmuje wartości logiczne: *t* - prawda lub *f* - fałsz),

lub wyeksportowanych obrazach trójwymiarowych CT z anatomią pacjenta w jednostkach Hounsfielda:

```
### Phantom ###  
fHU2Materials='HU2Mat_CCB.txt'  
CTfname='CT.mhd'
```

gdzie:

- fHU2Materials - ścieżka do pliku z krzywą kalibracji CT,
- CTfname - ścieżka do trójwymiarowego obrazu w jednostkach HU.

Dokumentacja znajduje się na stronie: [http://arpg-serv.ing2.uniroma1.it/fred/Manual\\_3.50/index.html](http://arpg-serv.ing2.uniroma1.it/fred/Manual_3.50/index.html)

Dostępność kodu po kontakcie z głównym deweloperem Prof. Angelo Schiavi ([angelo.schiavi@uniroma1.it](mailto:angelo.schiavi@uniroma1.it)).

## Dodatek D

# Tabela z informacjami o pacjentach

TABELA D.1: Pacjenci pogrupowani według lokalizacji nowotworu z informacjami o dawce przepisanej, objętości obszaru tarczowego oraz diagnozie.

Nowotwory mózgu				Nowotwory podstawy czaszki			
Nr pacjenta	$D_p$ [Gy(RBE)]	Obj. PTV [cm <sup>3</sup> ]	Diagnoza	Nr pacjenta	$D_p$ [Gy(RBE)]	Obj. PTV [cm <sup>3</sup> ]	Diagnoza
1	61.2	365.85	GLI	51	74.0	131.93	CHS
2	55.4	141.57	GLI	52	70.0	69.00	CHS
3	54.0	127.09	GLI	53	70.0	41.75	CHS
4	54.9	569.86	GLI	54	74.0	75.46	CH
5	54.0	266.29	GLI	55	74.0	127.38	CHS
6	54.6	433.63	GLI	56	74.0	266.59	CHS
7	54.0	734.17	GLI	57	70.0	165.43	CHS
8	60.0	391.45	GLI	58	74.0	252.19	CH
9	54.0	559.51	GLI	59	74.0	90.35	CH
10	54.0	591.41	GLI	60	70.0	134.52	CHS
11	60.0	567.48	GLI	61	74.0	172.75	CH
12	54.0	313.19	GLI	62	74.0	273.55	CH
13	54.0	729.47	GLI	63	74.0	99.71	CH
14	54.0	385.57	GLI	64	74.0	57.91	CH
15	54.0	366.28	GLI	65	74.0	277.89	CH
16	54.0	314.37	GLI	66	74.0	202.80	CH
17	54.0	476.69	GLI	67	74.0	88.16	CHS
18	54.0	1009.6	GLI	68	74.0	297.87	CH
19	54.0	527.16	GLI	69	70.0	22.39	CHS
20	54.0	823.05	GLI	70	74.0	63.36	CH
21	54.0	291.47	GLI	71	74.0	117.65	CH
22	50.4	155.68	GLI	72	74.0	156.86	CH
23	54.0	446.60	GLI	73	74.0	367.93	CH
24	54.0	403.84	GLI	74	74.0	116.02	CH
25	36.0	70.53	GLI	75	74.0	188.64	CH
26	60.0	436.96	GLI	76	70.0	125.31	CHS
27	60.0	514.18	GLI	77	70.0	386.11	CHS
28	54.0	388.07	GLI	78	74.0	133.28	CH
29	60.0	58.95	GLI	79	70.0	112.51	CHS
30	54.0	160.88	GLI	80	74.0	440.52	CH
31	54.0	432.83	GLI	81	70.0	105.42	CHS
32	54.0	416.62	GLI	82	70.6	64.22	CH
33	54.0	223.62	GLI	83	74.0	141.26	CH
34	50.0	128.74	GLI	84	70.0	278.52	CH

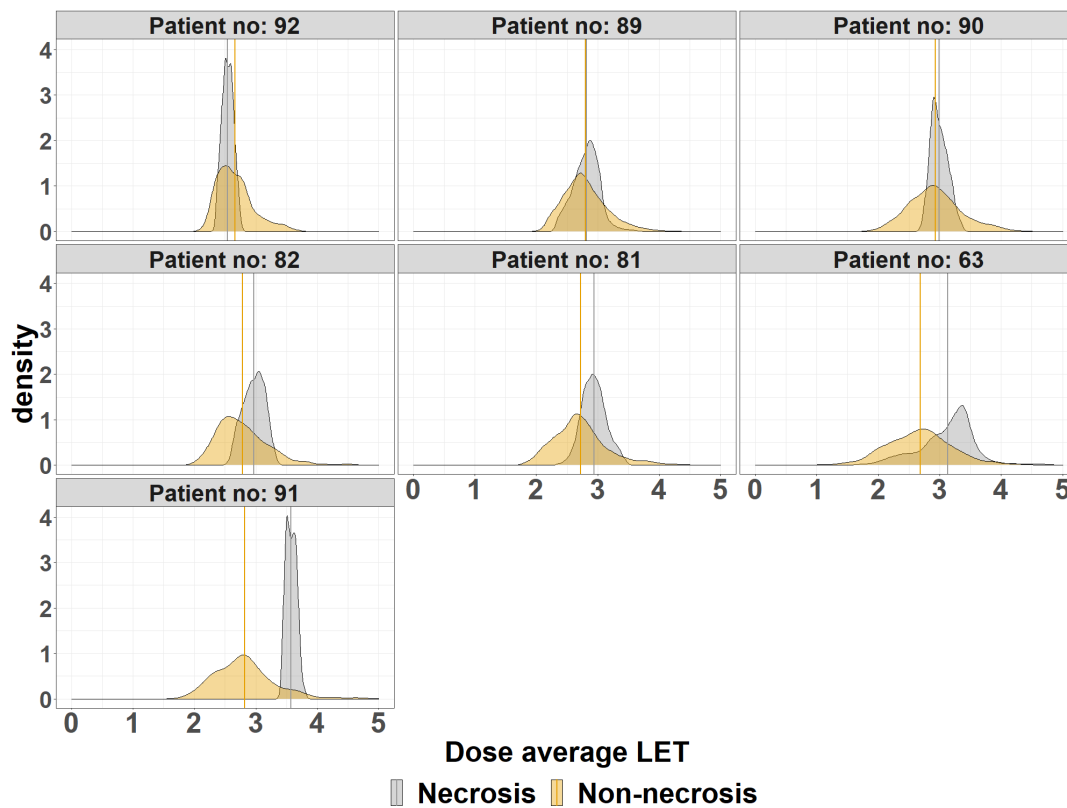
TABELA D.2: Ciąg dalszy: Pacjenci pogrupowani według lokalizacji nowotworu z informacjami o dawce przepisanej, objętości obszaru tarczowego oraz diagnozie.

Nowotwory mózgu				Nowotwory podstawy czaszki			
Nr pacjenta	$D_p$ [Gy(RBE)]	Obj. PTV [cm <sup>3</sup> ]	Diagnoza	Nr pacjenta	$D_p$ [Gy(RBE)]	Obj. PTV [cm <sup>3</sup> ]	Diagnoza
35	54.0	187.50	GLI	85	74.0	245.87	CH
36	54.0	162.33	GLI	86	70.0	182.17	CHS
37	45.0	199.19	GLI	87	74.0	77.00	CH
38	54.0	265.73	GLI	88	74.9	92.59	CH
39	54.0	213.22	GLI	89	70.0	85.82	CHS
40	54.0	274.36	GLI	90	74.0	95.83	CH
41	45.0	235.28	GLI	91	74.0	87.23	CHS
42	54.0	170.84	GLI	92	70.0	147.28	CHS
43	52.2	295.16	GLI	93	74.0	73.63	CH
44	52.2	185.54	GLI	94	74.0	93.15	CH
45	54.0	151.21	GLI	95	74.0	122.84	CHS
46	54.0	329.92	GLI				
47	36.0	75.22	GLI				
48	54.0	136.61	GLI				
49	54.0	67.60	GLI				
50	54.0	73.50	GLI				

Oznaczenia:  $D_p$  - dawka przepisana, GLI - glejak (glioma), CH - struniak (chordoma), CHS - chrząstniakomięsak (chondrosarcoma).

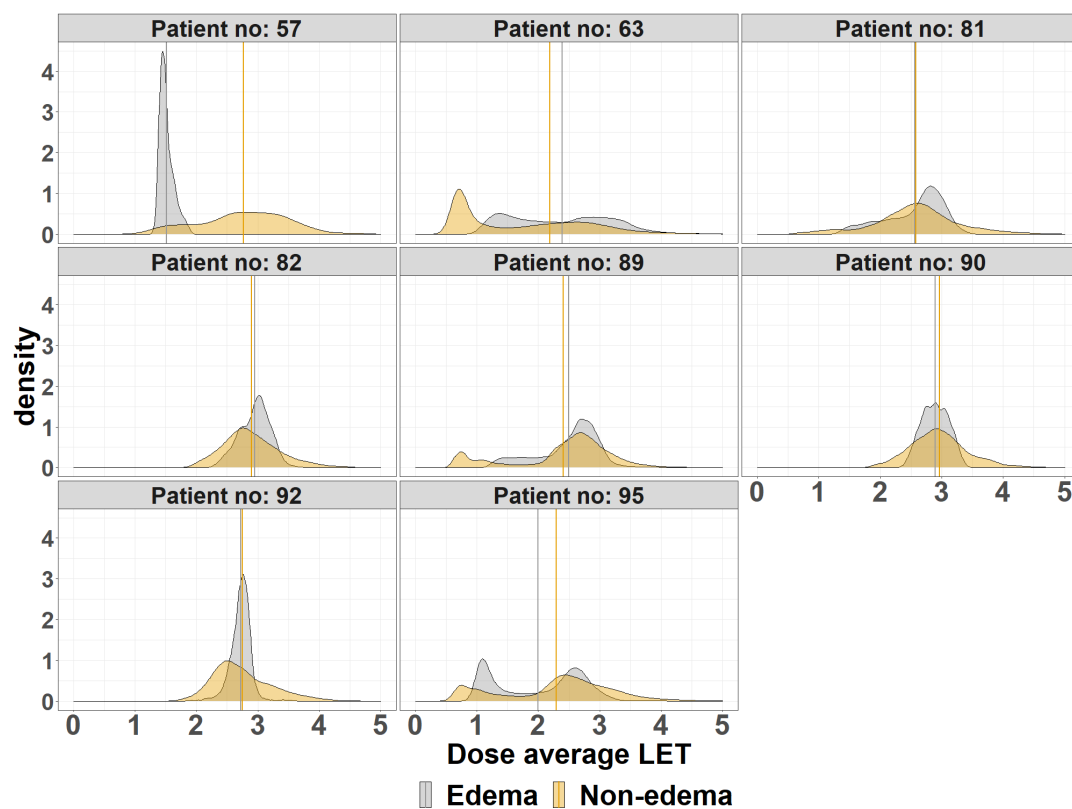
## Dodatek E

# Rozkłady wartości $LET_d$ u pacjentów ze zmianami radiograficznymi w mózgu



RYSUNEK E.1: Rozkład gęstości wartości  $LET_d$  dla dopasowanych pod względem dawki wokseli z obszarów martwicy i bez martwicy. Pionowe linie wyznaczają wartości średnie dla poszczególnych rozkładów.





RYSUNEK E.2: Rozkład gęstości wartości  $LET_d$  dla dopasowanych pod względem dawki wokseli z obszarów obrzęku i bez obrzęku. Pionowe linie wyznaczają wartości średnie dla poszczególnych rozkładów.