

# Optimización y planificación del tratamiento en radioterapia con campos de radiación pequeños por medio de métodos Monte Carlo

Brualla Barberà L.<sup>1</sup>*Sanid. mil. 2010; 66 (2): 83-96; ISSN: 1887-8571*

## RESUMEN

**Introducción:** Los campos pequeños de radiación son cada vez más usados en la práctica clínica. Sin embargo, los sistemas de planificación de tratamiento disponibles no permiten conocer con la precisión deseada la dosis absorbida en el paciente irradiado con estos campos. Las estimaciones de dosis absorbida obtenidas con métodos Monte Carlo (MC) tienen la precisión requerida en la práctica clínica, pero los tiempos de cálculo necesarios impiden su aplicación rutinaria. En este artículo se presentan un conjunto de programas de simulación rápida MC y técnicas de reducción de varianza. El artículo contiene dos secciones introductorias a los métodos MC aplicados al campo de la radioterapia. **Métodos:** Las simulaciones de aceleradores clínicos se han realizado con el programa MC de transporte de radiación PENELOPE. Los ficheros de geometría de los aceleradores han sido generados con el programa AutolinaC. Las estimaciones de dosis absorbida se han realizado con el programa PENFAST para simulación rápida MC en estructuras voxelizadas. Las técnicas y programas de simulación presentados se han probado con haces de fotones y electrones. **Resultados:** La simulación de un acelerador operando en modo fotón desde la fuente hasta el cálculo de dosis absorbida en agua, pasando el haz por un colimador multiláminas completamente cerrado, se realiza en dos horas, obteniéndose una incertidumbre del 2% con vóxeles de 8 mm<sup>3</sup>. La estimación de la dosis absorbida en un paciente irradiado con un haz de 6 MV, partiendo de un fichero de espacio de fases precalculado, se obtiene con 2% de incertidumbre en 10 minutos. La simulación de un campo anular de electrones de 6 MeV para el tratamiento del linfoma conjuntival da valores estadísticamente compatibles con medidas experimentales y una incertidumbre estadística del 2% en el mismo tiempo de cálculo que emplea un algoritmo híbrido MC comercial (eMC). Los valores de dosis absorbida calculados con eMC difieren hasta en un 7% del experimento. Valores obtenidos con el algoritmo analítico Pencil Beam Convolution difieren hasta en un 10% de los resultados experimentales. **Conclusiones:** Gracias a las técnicas de reducción de varianza que se presentan es posible estimar con precisión la dosis absorbida en pacientes por medio de métodos MC en tiempos compatibles con la práctica clínica. El uso sistemático y automatizado de estas técnicas de reducción de varianza en el código PENELOPE es posible gracias al programa AutolinaC.

**PALABRAS CLAVE:** radioterapia, Monte Carlo, reducción de varianza, linac, colimador multiláminas, linfoma conjuntival

## Radiotherapy treatment planning and optimisation of small radiation fields using Monte Carlo methods

## SUMMARY

**Introduction:** Small radiation fields are increasingly applied in clinical routine. However, available treatment planning systems do not calculate the absorbed dose with the desired accuracy in presence of this kind of fields. Absorbed dose estimations obtained with Monte Carlo (MC) methods have the required accuracy for clinical applications, but the associated exceedingly long calculation times hinder them from day-to-day use. In this article a set of codes for fast MC simulation and variance-reduction techniques are presented. The article contains two sections devoted to an introduction to MC methods applied to radiotherapy. **Methods:** Clinical accelerator simulations have been performed with the general-purpose radiation transport MC code PENELOPE. Accelerator geometry files have been generated with the program AutolinaC. Absorbed dose estimations have been computed with the fast MC code for simulation in voxelised structures PENFAST. The techniques and codes presented and used herein have been tested with photon and electron beams. **Results:** An accelerator operating in photon mode can be entirely simulated from the primary source downstream to the absorbed dose estimation, passing through a fully closed multileaf collimator, in two hours. In this time a 2% uncertainty of the absorbed dose is reached using a voxel size equal to 8 mm<sup>3</sup>. Absorbed dose estimation in a patient image, owing to a 6 MV beam modelled with a phase-space file, can be completed in 10 minutes, reaching 2% statistical uncertainty. The simulation of an annular electron 6 MeV field used for the treatment of the conjunctival lymphoma yields absorbed dose results compatible with experimental measurements. In such a simulation 2% statistical uncertainty is reached in the same time employed by a hybrid MC commercial code (eMC), however, eMC shows discrepancies on the absorbed dose up to 7% respect to experimental data. Results obtained with the analytic algorithm Pencil Beam Convolution differ from experimental data in as much as 10% for this particular case. **Conclusions:** Owing to variance-reduction techniques presented herein it is possible to accurately estimate the absorbed dose in patient images, using MC methods, in times within clinical routine requirements. The program AutolinaC allows systematic and automatic use of these variance-reduction techniques within the code PENELOPE.

**KEYWORDS:** radiotherapy, Monte Carlo, variance-reduction, linac, multileaf collimator, conjunctival lymphoma

<sup>1</sup> Doctor en Ciencias Físicas. Alférez de Fragata (RV). Universitätsklinikum Essen, Strahlenklinik (Hospital Universitario de Essen, Unidad de Radioterapia). Hufelandstr. 55, D-45122 Essen, Alemania.

**Dirección para correspondencia:** lorenzo.brualla@uni-duisburg-essen.de

Recibido: 23 de junio de 2009

Aceptado: 11 de febrero de 2010

## INTRODUCCIÓN

Los campos de radiación pequeños se emplean cada vez más en la práctica clínica. Con el advenimiento de la radioterapia guiada por imagen (IGRT) y la mayor disponibilidad en unidades de radio-

terapia de colimadores multiláminas, los campos de radiación pequeños encuentran aplicaciones en la radiocirugía estereotáctica y la radioterapia de intensidad modulada (IMRT). Más aún, los campos de radiación pequeños son esenciales para el tratamiento de tumores localizados en estructuras anatómicas pequeñas rodeadas de órganos de riesgo. Tal es el caso del linfoma conjuntival y el retinoblastoma. En el caso del retinoblastoma la situación es, si cabe, más crítica, tratándose de una enfermedad pediátrica, ya que la irradiación en zonas de la cabeza de los niños tiene mayores secuelas en este tipo de pacientes que en adultos.

Sin embargo, los campos de radiación pequeños presentan dificultades experimentales que no se producen en la dosimetría de los campos de referencia ya conocidos. La falta de equilibrio electrónico, la mayor dependencia de las medidas experimentales en el tipo de detector empleado, los efectos de volumen finito y las incertidumbres asociadas al posicionamiento del paciente son algunos de los retos que presenta la radioterapia en campos pequeños<sup>1-3</sup>. Todavía no existen procedimientos dosimétricos estandarizados establecidos para este tipo de campos y, debido a la importancia que tienen, el Organismo Internacional para la Energía Atómica (IAEA) ha creado un grupo de trabajo con la finalidad de desarrollar un Código de Práctica<sup>4</sup>.

Por otro lado, la planificación con campos pequeños mediante sistemas analíticos de planificación de tratamiento no es posible. Dichos sistemas de planificación sólo dan resultados cualitativos para los campos pequeños, incluso cuando estos algoritmos incorporan algún tipo de modelo de fuente o *kernel* Monte Carlo (ver, por ejemplo, Zankowski et al.<sup>5</sup>). La imprecisión de los algoritmos convencionales se debe a que éstos se ajustan por medio de parámetros libres, para reproducir perfiles laterales y en profundidad de dosis absorbida en agua para campos cuadrados de referencia, siendo incapaces de calcular con precisión los casos extremos, como por ejemplo campos pequeños o fuera del eje, ya que van más allá de las capacidades de los métodos analíticos que emplean.

No es sorprendente que, ante la incertidumbre de las medidas experimentales y la incapacidad de planificación de los sistemas convencionales para los campos pequeños, la planificación de pacientes con retinoblastoma o linfoma conjuntival se base en criterios heurísticos. La presencia de pantallas y escudos protectores en el campo de irradiación para proteger órganos de riesgo en la zona ocular, complica aún más la situación. Por estas razones los investigadores optimizan sus tratamientos basándose en las tasas de recuperación de pacientes<sup>6,7</sup>.

El programa EyePlan, usado comúnmente en las unidades de radioterapia para el cálculo de la dosis absorbida debido a partículas cargadas en estructuras anatómicas del ojo, debería ser considerado obsoleto<sup>8,9</sup>. Este programa utiliza óptica de líneas rectas y asume densidad másica constante en el ojo y en las estructuras anatómicas que le rodean.

También es sabido que los planificadores de tratamiento convencionales presentan limitaciones frente a marcados gradientes de densidad en pacientes. Tales gradientes son característicos entre las costillas y los pulmones y, en general, en la zona de cuello y cabeza. Los pacientes con implantes de titanio también son problemáticos para los planificadores convencionales debido a la alta densidad del titanio respecto al tejido blando.

Situaciones tales como, campos pequeños, campos fuera del eje, IMRT, radiocirugía estereotáctica y fuertes gradientes de densidad,

que se presentan en la práctica clínica en radioterapia, se pueden planificar con precisión por medio de simulaciones con métodos de Monte Carlo. Sin embargo, las simulaciones Monte Carlo de aceleradores y pacientes no se han podido usar en la práctica clínica debido a los largos tiempos de cálculo que éstas requieren. En la práctica clínica el tiempo medio de cálculo que se puede dedicar a cada paciente es de unos 10 minutos, y un cálculo Monte Carlo puro puede requerir varios días. Es por esta razón que han aparecido métodos híbridos, es decir, que incorporan datos precalculados con métodos de Monte Carlo y, además, usan algoritmos analíticos aproximados para calcular la dosis en cada paciente<sup>10</sup>. Si bien, en general, los métodos híbridos son un paso adelante en la planificación del tratamiento de pacientes, no son la solución definitiva, ya que en casos extremos como la irradiación de la conjuntiva presentan problemas<sup>11</sup>. Por otro lado, con los métodos híbridos se pierde la información de las incertidumbres estadísticas del cálculo.

Los protocolos de tratamiento que se diseñan en la actualidad buscan primar la radioprotección del paciente. Con el advenimiento de la radioterapia modulada por intensidad se ha conseguido obtener dosis absorbidas muy bien definidas en el volumen tumoral, pero se somete al paciente a un baño de radiación. En un futuro próximo se exigirá una planificación de tratamiento que dé, no sólo la dosis absorbida en el volumen planificado, sino también la dosis absorbida en los órganos de riesgo y que se determine el riesgo radiobiológico del paciente. Además será necesario indicar las dosis absorbidas en cada una de las estructuras anatómicas, con su respectiva incertidumbre. Este tipo de cálculos sólo lo pueden realizar de forma precisa los programas de transporte de radiación Monte Carlo.

En el curso de la investigación que se describe en el presente artículo, se han desarrollado una serie de programas que permiten estimar de forma precisa, por métodos Monte Carlo, la dosis absorbida en pacientes. Este conjunto de programas son capaces de realizar el cálculo de dosis en tiempos de simulación compatibles con la práctica clínica, sin sacrificar precisión en los modelos físicos de interacción de la radiación con la materia, ni en los resultados.

El objetivo de este artículo es mostrar un conjunto de métodos, técnicas y programas que determinan con una menor incertidumbre de la que normalmente se obtiene en unidades de radioterapia la dosis absorbida en pacientes tratados con teleterapia. Esta disminución de la incertidumbre permite aumentar la precisión del tratamiento, disminuir los efectos indeseados en órganos de riesgo y determinar la radiación dispersa para reducir el riesgo radiobiológico del paciente, la incidencia de cánceres radioinducidos y la aparición de tumores recurrentes. Los resultados que se muestran son en la mayoría de los casos relativos a campos de radiación pequeños, pero los programas y métodos introducidos son de aplicación general en radioterapia. Por completitud las primeras secciones del artículo dan una introducción a las técnicas de simulación Monte Carlo aplicadas a la radioterapia.

## TRANSPORTE DE RADIACIÓN CON EL MÉTODO MONTE CARLO

Se conoce por método Monte Carlo a un conjunto de técnicas numéricas basadas en el uso de números aleatorios. El término Monte Carlo fue empleado por primera vez durante los años 40 por los científicos que trabajaban en el proyecto Manhattan para el de-

sarrollo de armas nucleares. Una de las primeras aplicaciones que encontró el método Monte Carlo fue el cálculo del transporte de radiación<sup>12</sup>. El método Monte Carlo aplicado al problema del transporte de radiación da los mismos resultados que se obtendrían de resolver la ecuación de transporte de Boltzmann, sin embargo es más fácil de aplicar que la ecuación de transporte, en particular, cuando el transporte de radiación se efectúa a través de estructuras geométricas complejas. La ecuación de transporte de Boltzmann presenta grandes dificultades de resolución, inclusive para casos tan simples como el transporte a través de una lámina fina<sup>13</sup>.

Se usa el término radiación para referirse a partículas cuya energía es tal que permite ionizar la materia que encuentra a su paso. Existe una variedad de partículas que pueden actuar como radiaciones ionizantes, tales como fotones, electrones, positrones, neutrones, protones, etc. El presente artículo considerará únicamente a los fotones, electrones y positrones. El transporte de radiación a través de la materia es un proceso estocástico, es decir, el estado futuro de una partícula no se puede predecir conociendo su estado presente y su historia. La naturaleza estocástica del transporte de radiación es otra de las razones por las cuales el método Monte Carlo es particularmente adecuado para su simulación. Una partícula viajando a través de la materia se simula por medio de una sucesión de interacciones de la partícula con la materia, intercaladas con desplazamientos de la partícula a través de la estructura geométrica por donde viaja. Cada una de las interacciones y desplazamientos son simulados con el sorteo de números aleatorios. De esta forma se simula en el ordenador el proceso que siguen en la Naturaleza las partículas.

Los resultados obtenidos con programas de simulación que usan técnicas Monte Carlo son esencialmente exactos. Su calidad depende sólo de los modelos de interacción de la radiación con la materia (secciones eficaces diferenciales) y los algoritmos de transporte utilizados. Sin embargo, a todo valor obtenido por métodos que involucran el uso de números aleatorios va asociado una incertidumbre estadística. Dicha incertidumbre depende de la cantidad de números aleatorios usada en la simulación, haciéndose la incertidumbre igual a cero para una secuencia infinita de números aleatorios. La incertidumbre estadística es la mayor desventaja que presenta el método Monte Carlo, no obstante, existen técnicas para reducir hasta cierto punto la incertidumbre sin tener que recurrir a secuencias de números aleatorios más largas y, por lo tanto, mayores tiempos de simulación. Dichas técnicas reciben el nombre común de técnicas de reducción de varianzas<sup>14,15</sup>.

Para poder aplicar las técnicas de reducción de varianzas en una simulación se debe asociar a cada partícula una cantidad adimensional llamada peso estadístico. Dicha cantidad no es una característica física de la partícula, a diferencia de otros valores eminentemente físicos que describen la partícula como son su energía, posición, dirección de vuelo y tipo de partícula. El peso estadístico indica la proporción con la que contribuirá una partícula dada a cada uno de los estimadores de cantidades físicas colocados en la simulación, como puede ser un estimador de la dosis absorbida. En el caso de no usar técnicas de reducción de varianzas en una simulación, los pesos estadísticos de todas las partículas son iguales a 1, es decir, todas las partículas contribuyen con su energía inalterada en el cálculo de un estimador dado.

Las técnicas de reducción de varianzas de uso común son:

a) Interacciones forzadas: Consiste en aumentar artificialmente las secciones eficaces de interacción de un material para un meca-

nismo de interacción dado. De esta manera las partículas que atraviesan dicho material interactuarán un mayor número de veces del que lo harían de forma natural. Para evitar introducir un sesgo en los resultados se divide el peso estadístico de cada partícula que ha sufrido una interacción forzada por el factor de forzado. La técnica es particularmente útil cuando se quiere obtener mejor estadística de partículas que atraviesan láminas finas o cuerpos hechos de materiales tenues. Por ejemplo, el agua es prácticamente transparente para fotones en el rango de energías de unos pocos megaelectrón-voltios (MeV), de tal forma que la mayoría de fotones simulados pasarían a través de una lámina de agua sin producir ninguna interacción y se perderían. Para evitar esta situación, se aumentan las secciones eficaces de interacción Compton en el agua.

b) Rechazo por distancia: Consiste en descartar la simulación de partículas que se han alejado apreciablemente de la zona de interés de la estructura geométrica donde se lleva a cabo la simulación. De esta forma se evita perder tiempo simulando partículas que no contribuirán al resultado final que se busca estimar.

c) Ruleta rusa: Consiste en descartar la simulación de partículas cuya probabilidad de contribuir al resultado final buscado es baja. Para evitar introducir un sesgo en la simulación se eliminan las partículas con una cierta probabilidad  $K < 1$ . Las partículas que sobreviven a una ruleta rusa incrementan su peso por un factor  $1/(1 - K)$ .

d) Reciclado: Se trata de reutilizar partículas que por sus características tienen una alta probabilidad de contribuir al resultado final que se busca. De esta manera, si en un momento dado de una simulación se observa que una partícula es especialmente adecuada para el resultado final, se hacen  $n$  copias de ella y se prosigue la simulación de cada una de las  $n$  copias de forma independiente. Para evitar introducir sesgos en la simulación, el peso estadístico de cada una de las partículas involucradas en un reciclado se multiplica por  $1/n$ .

Aplicando estas técnicas adecuadamente en la simulación de un acelerador lineal, usado en teleterapia, se pueden reducir los tiempos de simulación del acelerador a valores cercanos a los requeridos en el control de calidad de un tratamiento, pero no se consigue llegar a los tiempos requeridos en la práctica clínica<sup>16</sup>. Más aún, estas técnicas son de uso delicado y su eficiencia depende de cada problema en particular. Puede darse el caso que las técnicas de reducción de varianzas, lejos de aumentar la eficiencia de la simulación, la disminuyan.

### **SIMULACIÓN DE ACELERADORES LINEALES DE RADIOTERAPIA CON EL PROGRAMA MONTE CARLO DE TRANSPORTE DE RADIACIÓN PENELOPE**

Existen varios programas Monte Carlo de simulación de transporte de radiación disponibles. Los que se mencionan en esta sección son aquellos llamados de propósito general, es decir, están diseñados para resolver problemas de transporte en un amplio intervalo de energías, a través de un gran número de materiales diversos, dispuestos en estructuras geométricas arbitrariamente complejas. Actualmente los programas de uso más extendido en esta categoría son EGSnrc, desarrollado en el Consejo Nacional de Investigación de Canadá<sup>17</sup>; GEANT4, fruto de una colaboración mundial originada en el CERN de Suiza y el KEK de Japón<sup>18</sup>; MCNPX, desarrollado en el Laboratorio Nacional de Los Alamos, Estados Unidos<sup>19</sup>; y PENELOPE desarrollado en la Universidad de Barcelona, España<sup>20</sup>. Estos programas llevan más de quince años distribuyéndose y cuen-

tan con miles de grupos de investigación que los emplean para las más diversas aplicaciones. Cada uno de estos programas presenta ventajas e inconvenientes según el tipo de problema que se quiera resolver, aún cuando todos ellos son capaces de calcular de forma precisa la mayoría de cuestiones que se tratan en radioterapia. Todos ellos son gratuitos y de código abierto, lo que permite a los usuarios modificarlos para adaptarlos a problemas concretos, o mejorarlos.

Las simulaciones de aceleradores que se muestran en el presente artículo han sido realizadas con el programa PENELOPE de simulación de transporte acoplado de fotones, electrones y positrones. El nombre del programa viene del acrónimo inglés *PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons*. PENELOPE es un conjunto de subrutinas escritas en FORTRAN que implementan los modelos de interacciones físicas más precisos que existen, limitados únicamente por la generalidad requerida al código, junto con un robusto algoritmo de seguimiento de electrones y positrones<sup>21,22</sup>. El código fuente de PENELOPE es abierto y gratuito, y se distribuye a través del Organismo de la Energía Nuclear (NEA) perteneciente a la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE).

Para estimar la dosis absorbida en un paciente que será tratado en una máquina de radioterapia es necesario primero caracterizar la fuente de radiación, es decir, simular el transporte de radiación a través de la máquina. En este artículo se tratarán aceleradores lineales (*linacs*) operando en modo electrón o fotón, ya que son el tipo de aparato más utilizado en las unidades de radioterapia que se encuentran en hospitales. No obstante, es posible caracterizar cualquier tipo de máquina como bombas de cobalto, GammaKnife<sup>23</sup>, o Tomotherapy<sup>24</sup>, entre otras.

Para caracterizar el linac es necesario disponer de la descripción geométrica del acelerador, es decir, saber la forma y posición de las piezas que conforman el cabezal, así como los materiales usados en cada una de ellas. Para el caso de piezas móviles, como pueden ser las mandíbulas o los colimadores multiláminas, es necesario saber también su recorrido. PENELOPE posee un programa para la descripción de geometrías llamado PENGEOM, el cual usa agrupación de superficies cuádricas (planos, conos, esferas, paraboloides, cilindros, etc.) para crear cuerpos. A través de PENGEOM se puede modelar la geometría del linac. El modelado de geometrías complejas por medio de agrupación de superficies cuádricas es una tarea delicada. Por ejemplo, la geometría de un Varian Clinac 2100 C/D con un colimador multiláminas de 52 láminas implica unas 20.000 líneas de código. En contrapartida, se obtiene una geometría que es muy rápida de simular y que es prácticamente insensible a la complejidad del problema, en términos de velocidad de simulación. Esta eficiencia en la simulación se consigue gracias al sistema de agrupación de las estructuras geométricas. Una partícula que está siendo transportada «ve» en cada momento sólo una pequeña parte de todo el linac, y así se evita calcular muchas intersecciones con cuerpos irrelevantes de la geometría, para cada posición de la partícula.

En cuanto a los materiales, PENELOPE dispone de una base de datos de 280 materiales, entre los que se encuentran los 99 primeros elementos de la tabla periódica y una variedad de compuestos y mezclas. Se encuentran materiales útiles para la descripción de aceleradores, como mylar, kapton, vidrio, así como de pacientes, por ejemplo médula ósea, músculo estriado, hueso cortical, hueso compacto, urea, tejido adiposo, cristalino del ojo, entre otros. Por otro lado, conociendo la composición química de un material dado, es posible crearlo utilizando la base de datos.

Para simular un linac hace falta, además de los ficheros que contienen la descripción geométrica y de materiales, un fichero que contiene los parámetros físicos de la simulación (energías de absorción de los distintos materiales, energía de la fuente primaria de electrones, etc.) y las características de la ejecución del programa (tiempo de simulación, número de historias requeridas, etc.).

Es posible obtener la dosis absorbida en un paciente realizando una única simulación que parta de la fuente primaria de electrones y termine estimando la dosis en una imagen de tomografía axial computerizada (CT). Sin embargo, es más práctico detener la simulación de partículas justo antes de entrar en la imagen y crear un fichero de espacio de fases (PSF) en donde se registran las configuraciones de todas las partículas que llegan al plano del PSF. Posteriormente se realiza una siguiente simulación que se encarga de transportar las partículas desde el PSF hasta la imagen CT o, según el caso, en un modelo de una cuba de agua. Si el PSF tiene almacenada una cantidad suficiente de partículas se considera que estadísticamente representa todo el cabezal.

## TÉCNICAS NO-CONVENCIONALES DE REDUCCIÓN DE VARIANZA

Como se ha dicho anteriormente, las técnicas más comunes de reducción de varianza (interacciones forzadas, rechazo por distancia, ruleta rusa y reciclado) no son suficientes para conseguir simular aceleradores en tiempos que se adecúen a la práctica clínica. Por ello se hace necesario implementar técnicas no-convencionales, en concreto:

a) Reciclado rotacional: Se aplica cuando las partículas se desplazan a través de geometrías con simetría cilíndrica, como es el caso del haz de radiación que se encuentra entre la salida de la fuente de electrones primarios y la cámara de unidades monitor para los linacs de Varian. En el reciclado acimutal<sup>25</sup> cada partícula reciclada es colocada en una posición rotada respecto al eje central del haz. De esta forma se introduce información al sistema acerca de la simetría cilíndrica del mismo, con lo que se obtienen menores incertidumbres. La técnica del reciclado rotacional<sup>26</sup>, presentada en este trabajo difiere de la original de Bush *et al.* en cuanto al ángulo acimutal de rotación. Mientras la técnica original rota cada partícula un ángulo aleatorio, y para ello tiene que sortear tantos números aleatorios y calcular senos y cosenos como réplicas se requieran, la técnica aquí mostrada usa un ángulo constante con lo que sólo se calcula el seno y coseno del ángulo de rotación una vez en toda la simulación. Se puede demostrar que esta elección de un ángulo constante no introduce ninguna correlación en la dosis final absorbida, ahorra un tiempo considerable de ejecución del código, y reduce el ruido estadístico respecto a la técnica original de Bush al sortear una cantidad menor de números aleatorios.

b) Pieles móviles: Se usa en partes del linac que han sido diseñadas para absorber radiación, tales como el colimador primario, las mandíbulas o el colimador multiláminas. Las partículas que interactúan con partes superficiales de estos elementos que se encuentran cerca, o encaran, el eje del haz, son dispersadas y producen efectos de penumbra y contaminación de electrones. Sin embargo, las partículas que interactúan con zonas de estos elementos alejadas del eje del haz son simplemente absorbidas. Para evitar perder tiempo de simulación transportando partículas dentro de elementos que acaba-



rán por absorber toda la radiación, se dividen estos elementos en dos zonas. Una zona cercana o encarada al haz en la que el transporte de radiación se lleva a cabo de forma normal, y otra zona, alejada del haz, en la que la simulación de electrones y positrones es detenida para toda partícula que llegue allí. Para no reducir la precisión de la simulación es necesario que el grosor de la zona donde se realiza el transporte normal dependa del tipo de radiación y la energía del haz primario, por tanto la interfaz que separa las dos zonas debe ser móvil. A la zona donde se realiza el transporte normal de partículas se le llama piel. La técnica de las pieles móviles<sup>26</sup> es un tipo de rechazo por distancia implementado en la geometría del linac.

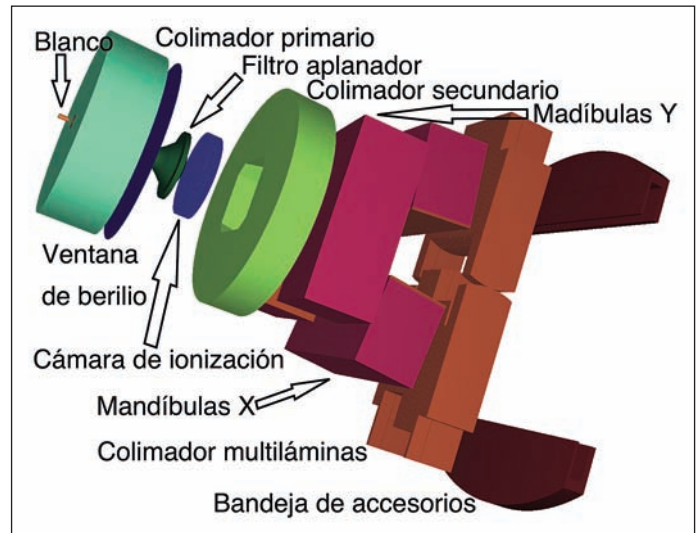
**PROGRAMA DE GENERACIÓN AUTOMÁTICA DE SIMULACIONES AUTOLINAC**

El programa AutolinaC (*Automatic linac Constructor*) genera los ficheros necesarios para la simulación Monte Carlo de un linac con el código PENELOPE<sup>24,11</sup>. Para ejecutar AutolinaC sólo es necesario introducir la información relativa a la configuración de la máquina que se va a simular, tal como modelo, modo de operación (electrón o fotón), energía nominal, tamaño del campo, posición de las láminas, etc. El código construye un fichero de geometría con el acelerador en la configuración requerida, un fichero de materiales y otro fichero con los parámetros físicos de la simulación. En el código de AutolinaC hay una biblioteca modular de linacs con partes móviles y un catálogo de parámetros físicos calculados para cada modelo y configuración particulares de linac. Los linacs actualmente programados son toda la serie Varian Clinac 600 C, 600 C/D, 2100 C/D y 2300 C/D, incluyendo todos sus aplicadores, colimadores multiláminas, cuñas, y todas las energías disponibles en modos fotón y electrón. No es necesario que el usuario final del código conozca ni la descripción geométrica del acelerador, ni las técnicas de reducción de varianza que mejor se adecúan para su simulación. Las técnicas de reducción de varianza son aplicadas de forma automática por AutolinaC e incluyen las técnicas convencionales, así como el reciclado rotacional y las pieles móviles.

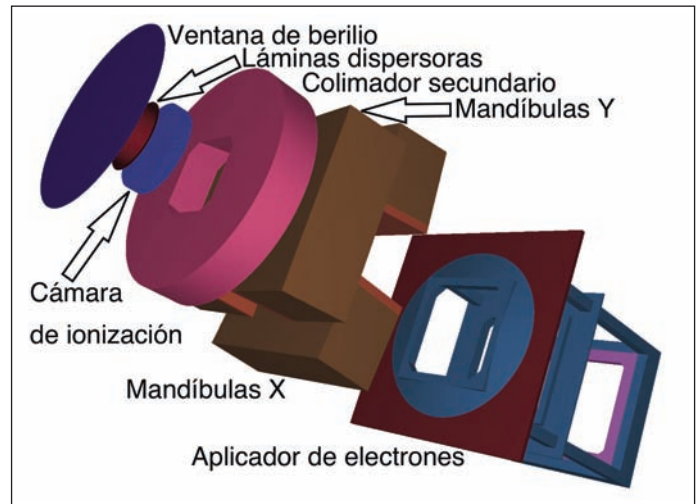
Las figuras 1 y 2 muestran imágenes de las geometrías del acelerador Varian Clinac 2100 C/D en modo fotón y electrón, respectivamente. En ellas se pueden apreciar el colimador multiláminas (Fig. 1) y el aplicador de electrones (Fig. 2). Las imágenes han sido generadas usando el programa gview3d que se distribuye con PENELOPE y que muestra imágenes de geometrías cuádricas por medio de un algoritmo de trazado de rayos. Dicho algoritmo usa las mismas rutinas de transporte para dibujar píxeles en la pantalla que las que usa PENELOPE para el transporte de radiación. Esto implica que las partículas simuladas con PENELOPE «ven» exactamente la imagen que muestra gview3d.

Dada la complejidad del colimador multiláminas se ha hecho un estudio detallado de la velocidad de simulación en esta estructura. La figura 3 muestra una imagen obtenida con gview3d de la geometría del colimador multiláminas Varian MLC 52 vista desde la perspectiva del paciente en posición supina. Se pueden apreciar los encajes de ranura y lengüeta entre las láminas.

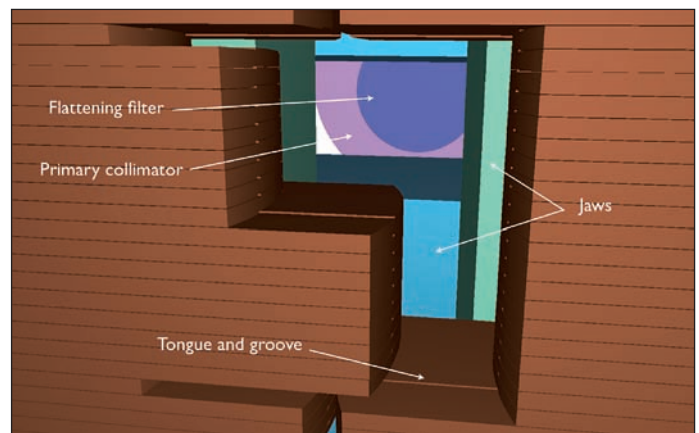
AutolinaC hace un uso intensivo del método de las pieles móviles en la simulación del colimador multiláminas para poder simular este dispositivo en tiempos compatibles con la práctica clínica. En cada lámina del colimador se define una piel frontal, encarada al



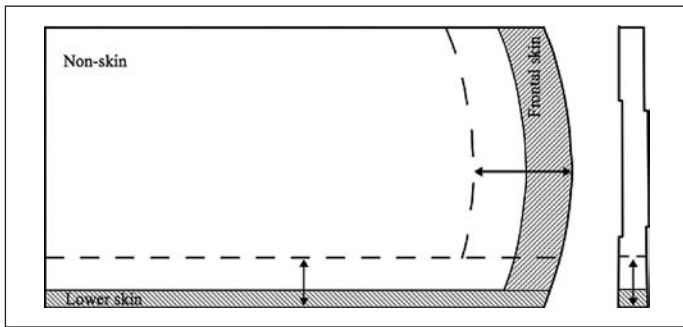
**Figura 1.** Imagen del modelo generado por AutolinaC del acelerador Varian Clinac 2100 C/D operando en modo fotón a 18 MV con colimador multiláminas



**Figura 2.** Imagen del modelo generado por AutolinaC del acelerador Varian Clinac 2100 C/D operando en modo electrón a 6 MeV con aplicador de electrones de 15 × 15 cm<sup>2</sup>.



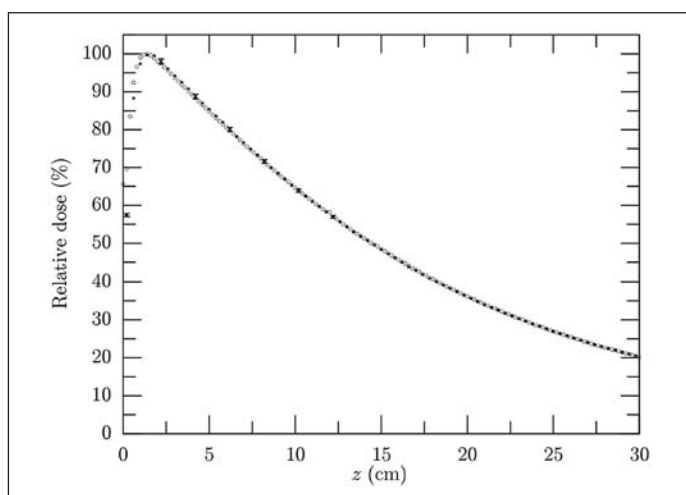
**Figura 3.** Imagen del Varian Clinac 2300 C/D con el colimador multiláminas Varian MLC 52, visto desde la posición supina del paciente. Figura del autor publicada anteriormente en cita 26.



**Figura 4.** Vista esquemática lateral y trasera de una lámina del colimador. Las flechas con dos puntas indican cómo se pueden desplazar los límites de las pieles móviles. Figura del autor publicada anteriormente en cita 26.

haz, y una piel inferior, encarada al paciente, como se muestra en el esquema de la figura 4. Con flechas de dos puntas se indica en la figura los desplazamientos que pueden realizar las interfaces que definen las pieles móviles. En las zonas definidas como pieles se transportan todas las partículas y se asignan energías de absorción de 200 KeV para electrones y positrones. En las zonas definidas como no-piel se absorben localmente todos los electrones y positrones asignándole a la zona una energía de absorción arbitrariamente alta de 1 GeV. En todo el colimador multiláminas los fotones son transportados normalmente asignándole una energía de absorción de fotones de 50 KeV. Con el método de las pieles móviles se consigue simular el transporte de partículas a través del colimador multiláminas 12 veces más rápido que con una simulación de las mismas características que prescindiera de este método, todo ello sin pérdida de precisión en el resultado final.

Una simulación de todo el cabezal del acelerador, desde la fuente primaria de electrones, pasando por el colimador multiláminas completamente cerrado y finalizando con el cálculo de la dosis absorbida en un maniquí de agua, se ejecuta en 2 horas. En este cálculo se usa un procesador de 2.8 GHz y un tamaño de vóxel de



**Figura 5.** Distribución de dosis en profundidad a lo largo del eje central obtenida en un maniquí de agua. Los datos experimentales (círculos) provienen de medidas con cámara RK. Los resultados obtenidos con simulación Monte Carlo se muestran con cuadrados. Figura del autor publicada anteriormente en cita 26.

$2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$ , obteniéndose una incertidumbre estadística del 2% con 1 desviación estándar. La energía nominal del haz es de 6 MV y el campo definido por las mandíbulas es de  $15 \times 15 \text{ cm}^2$ . Usar un colimador multiláminas completamente cerrado implica medir la velocidad de simulación en las condiciones más desfavorables, ya que todas las partículas que llegan al colimador multiláminas interactuarán con éste.

Con los ordenadores de sobremesa actuales que disponen de dos procesadores Core 2 Quad, es decir, 8 núcleos de cálculo, es posible simular todo el cabezal, incluyendo los accesorios, y obtener la dosis absorbida en el paciente con incertidumbres menores al 3% en tiempos inferiores a diez minutos. Esta velocidad de simulación se puede conseguir gracias a las técnicas de reducción de varianza no-convencionales que se han descrito anteriormente. Disponer de un código como AutolinaC permite la aplicación rutinaria de estas técnicas, que de otra forma, requerirían un trabajo de programación prohibitivo en la práctica clínica. Badal y Sempau desarrollaron una versión para cálculo paralelo de PENELOPE llamada clonEasy<sup>27</sup>. La velocidad de los programas ejecutados con clonEasy escala linealmente con el número de núcleos de cálculo.

## DOSIS ABSORBIDA EN AGUA: COMPARACIÓN ENTRE SIMULACIONES Y EXPERIMENTOS

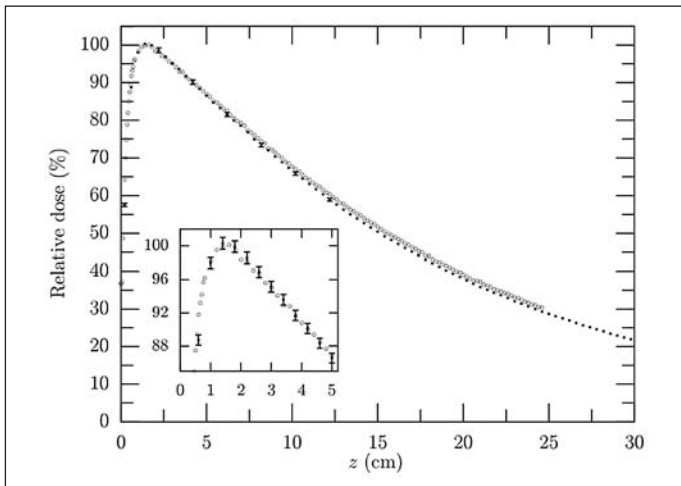
Con el fin de utilizar los códigos y modelos aquí presentados para el cálculo de la dosis absorbida en pacientes, es necesario comprobar que las simulaciones son capaces de reproducir resultados experimentales obtenidos en un maniquí de agua. Se han escogido dos haces representativos, fotones de 6 MV con un campo de  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , y electrones de 6 MeV con un campo de  $15 \times 15 \text{ cm}^2$ , ya que son de uso común en radioterapia. Otras energías y campos, inclusive casos extremos de campos pequeños y grandes, también dan resultados que son compatibles con los experimentales.

### Haz de fotones de 6MV con un campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$

Las curvas de dosis porcentual en profundidad (PDD) obtenidas con un Varian Clinac 600 C usando el campo y energía nominal mencionados, fueron medidas en un maniquí de agua. Para medir la dosis absorbida se utilizó, en primer lugar, una cámara de ionización no-ventilada Scanditronix RK 0,125  $\text{cm}^3$ . Este tipo de cámaras caracteriza adecuadamente la curva PDD en toda su extensión salvo en regiones cercanas a la superficie donde se aprecian los efectos de volumen, debido a su gran tamaño y, además, sufre la falta de equilibrio electrónico cerca de la superficie.

Para obtener una caracterización precisa de la curva PDD cercana a la superficie se realizó, en segundo lugar, una medida con detector de diodo estereotáctico (SFD) de Scanditronix. Los detectores de estado sólido, como lo es el diodo SFD, presentan una pequeña pero apreciable dependencia energética. La distancia de 50 cm que existe desde la superficie del agua hasta el fondo de la cuba es suficiente para evidenciar esta dependencia. Sin embargo, debido al pequeño tamaño de los diodos SFD, éstos son particularmente útiles para caracterizar regiones superficiales del maniquí de agua.

La figura 5 muestra una comparación de las dosis en profundidad obtenidas con la simulación Monte Carlo y con medidas de



**Figura 6.** Distribución de dosis en profundidad a lo largo del eje central obtenida en un maniquí de agua. Los datos experimentales (círculos) provienen de medidas obtenidas con diodo SFD. Los resultados obtenidos con simulación Monte Carlo se muestran con cuadrados. Figura del autor publicada anteriormente en cita 26.

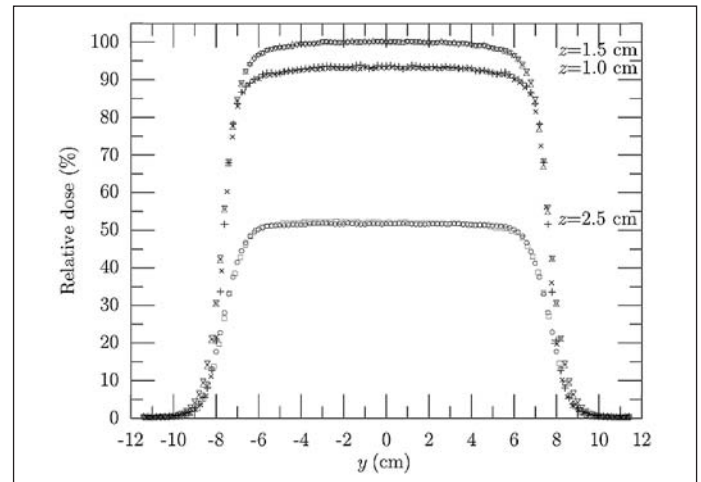
la cámara RK. Se aprecia cómo los resultados simulados y experimentales son compatibles a lo largo de la curva, salvo en los dos primeros centímetros de profundidad. Las barras de incertidumbre estadística (2 desviaciones estándar) de la simulación se muestran cada cinco puntos, hasta 12,5 cm de profundidad, donde se hacen más pequeñas que el tamaño de los símbolos (cuadrados) que se usan para representar los datos en la gráfica.

La figura 6 muestra la misma comparación que la figura 5, salvo que los resultados experimentales han sido obtenidos con el diodo SFD. Se puede apreciar la dependencia energética del diodo a profundidades mayores de 5 cm. Sin embargo, la concordancia que existe entre las medidas obtenidas por el diodo y los resultados simulados es excelente a lo largo de los 5 cm de profundidad más cercanos a la superficie, como puede verse en la imagen ampliada que aparece en la misma figura 6.

La caracterización adecuada de la dosis absorbida en regiones cercanas a la superficie del maniquí es particularmente importante para la planificación de tratamientos de tumores superficiales, y es justamente en estas regiones donde los sistemas de planificación convencionales presentan las mayores limitaciones<sup>28</sup>. Puede verse en las figuras 5 y 6 cómo es imprescindible usar dos conjuntos de medidas experimentales para poder caracterizar adecuadamente toda la curva en profundidad. Por el contrario, con sólo una simulación Monte Carlo se obtienen los resultados adecuados a lo largo de toda la curva PDD.

#### Haz de electrones de 6 MeV con un campo de 15X15 cm<sup>2</sup>

La figura 7 muestra los perfiles laterales obtenidos en un maniquí de agua, a tres profundidades distintas, usando un haz de electrones de 6 MeV de energía nominal con un acelerador Varian 2100 C/D y un aplicador de 15 × 15 cm<sup>2</sup>. Se muestran superpuestos los resultados de la simulación PENELOPE junto con las medidas experimentales realizadas con diodo SFD. En el caso de los resultados simulados no se muestran las barras de incertidumbre estadística, ya



**Figura 7.** Perfiles laterales de dosis absorbida relativa a tres profundidades distintas. Las aspas, triángulos hacia arriba y los cuadrados representan datos experimentales. Las cruces, triángulos hacia abajo y círculos muestran resultados simulados.

que éstas, con 2 desviaciones estándar, son más pequeñas que los símbolos utilizados. Se puede comprobar la excelente concordancia que existe entre la simulación y el experimento.

#### Comparación de resultados experimentales y simulados para el caso del transporte de haces de fotones a través de un colimador multiláminas

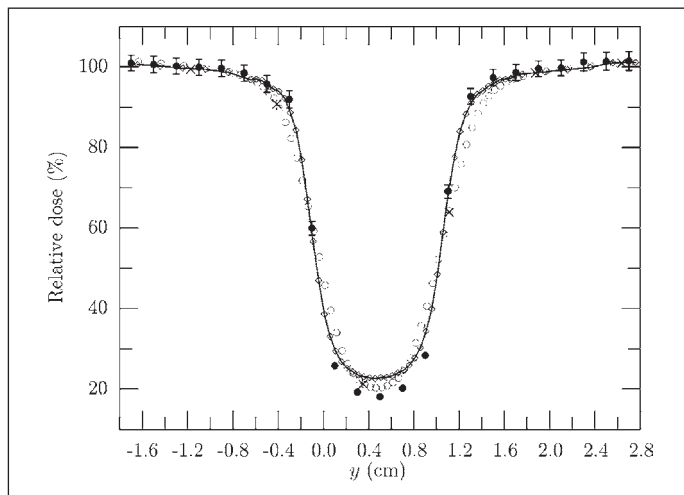
Para comprobar la precisión de la simulación del colimador multiláminas se escogió la siguiente configuración del colimador. Éste fue posicionado con cada uno de los bancos retraídos 10 cm, salvo la lámina B14 (lámina central del banco B) que invadió el campo contrario una distancia de 2,02 cm. Con esta configuración todas las láminas, salvo la B14, quedaron bajo la sombra de las mandíbulas.

Se midieron perfiles laterales centrados perpendiculares a la lámina B14 con detector estereotáctico SFD y cámara de ionización RK en un maniquí de agua, y con la matriz de detectores MatriXX del fabricante IBA usando agua plástica. Todas las medidas se hicieron a la misma profundidad de 5 cm.

Las dimensiones de la cámara RK son del orden de magnitud del ancho de la sombra de la lámina B14. Dicha sombra es de 1 cm de ancho a 100 cm de la fuente. Debido a efectos de volumen se espera que la cámara RK no sea capaz de definir el perfil de la lámina con precisión. Dado que el dispositivo MatriXX está formado por 1.020 cámaras de ionización de características parecidas a la cámara RK, se espera que los resultados de estos dos dispositivos de detección sean equivalentes. Por otro lado, el detector estereotáctico es suficientemente pequeño como para recoger de forma precisa el perfil de la lámina, pero debido al marcado gradiente de dosis que existe entre la zona irradiada del campo y la que se encuentra debajo de la lámina B14, se espera que el detector SFD no sea capaz de reproducir de forma precisa la profundidad del pozo en la dosis absorbida que se forma debajo de la lámina B14.

De lo expuesto se deduce que, para una situación concreta, no existe ningún detector que reproduzca de forma precisa los resultados experimentales. La dosis absorbida real sólo se podría determi-

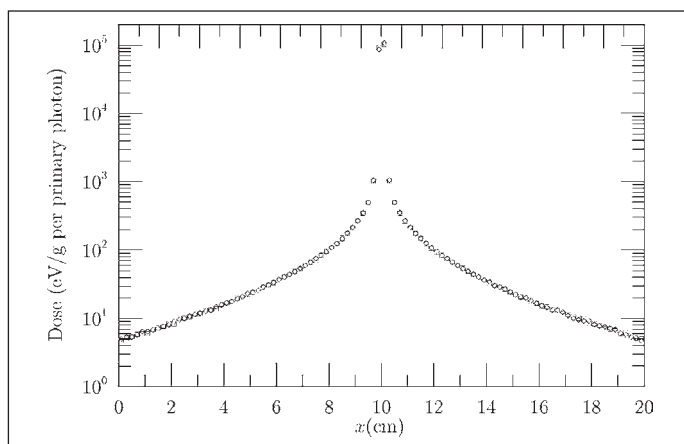




**Figura 8.** Perfiles laterales de dosis absorbida en agua debajo de la lámina B14 medidos a 5 cm de profundidad. Los resultados experimentales corresponden a diodo estereotáctico SFD (rombos), cámara de ionización RK (círculos vacíos) y dispositivo MatrixX (aspas). La simulación Monte Carlo se muestra con círculos rellenos y las barras de incertidumbre estadística (2 desviaciones estándar) sólo aparecen cuando son más grandes que los círculos usados. La línea que une los rombos es sólo una ayuda visual. Figura del autor publicada anteriormente en cita 26.

nar experimentalmente a través de combinar resultados de distintos experimentos sin saber con exactitud para qué intervalo de posiciones son válidos unos u otros. Este tipo de situaciones es frecuente en radioterapia de campos pequeños como por ejemplo en radiocirugía estereotáctica o IMRT.

La simulación Monte Carlo de este experimento usando los códigos descritos (AutolinaC y PENELOPE) reproduce de forma precisa la dosis absorbida y se ajusta a cada uno de los resultados experimentales en sus correspondientes intervalos de validez. En la



**Figura 9.** Perfil lateral de dosis absoluta absorbida a lo largo del eje central  $x$  a 10 cm de profundidad, usando una fuente puntual monocromática de fotones de 1 MeV. La simulación PENFAST en agua se representa con rombos, mientras que la simulación PENELOPE en tejido blando se muestra con cuadrados. Las barras de incertidumbre de 3 desviaciones estándar no se muestran, ya que son más pequeñas que los símbolos usados para la gráfica. Figura del autor publicada anteriormente en cita 29.

figura 8 se muestran los resultados de la simulación superpuestos a los de las tres medidas experimentales descritas.

### PROGRAMA DE SIMULACIÓN MONTE CARLO RÁPIDA EN ESTRUCTURAS DE TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTERIZADA

Los programas de transporte de radiación de propósito general, como PENELOPE, están pensados para realizar simulaciones en un amplio espectro de energías (de 100 eV a 1 GeV en el caso de PENELOPE), en una elevada variedad de materiales con número atómico  $Z$  muy diverso (en PENELOPE desde el hidrógeno,  $Z=1$ , hasta el einstenio con  $Z=99$ ) y en estructuras geométricas complejas. Por esta razón este tipo de programas no están optimizados para el cálculo de las dosis absorbidas en estructuras CT de pacientes. En las estructuras CT de pacientes las energías simuladas son siempre inferiores a los 30 MeV (para el caso de haces de electrones y fotones), los números atómicos de los materiales que conforman el paciente son típicamente bajos (principalmente hidrógeno, oxígeno y carbono) y la geometría es sencilla dado que se trata de una matriz cúbica de elementos homogéneos en material y densidad.

Para sacar partido de las características típicas de las estructuras CT con las que se planifican los pacientes de radioterapia, se ha desarrollado en la Universidad de Barcelona el programa de simulación rápida Monte Carlo PENFAST\*. Este programa simula transporte acoplado de fotones, electrones y positrones en estructuras voxelizadas<sup>29</sup>. El algoritmo se basa en los mismos modelos de interacciones físicas usados en PENELOPE, pero implementa una mecánica de transporte distinta para electrones y positrones. PENFAST es el único algoritmo rápido que implementa exclusivamente un esquema de simulación condensada para el transporte de electrones y positrones. En un esquema de simulación condensada, los efectos colectivos de todas las interacciones sufridas por un electrón o positrón que se transporta a lo largo de un camino, son simulados de forma aproximada con un único paso computacional. Para implementar el esquema de simulación condensada, PENFAST cuenta con una base de datos de distribuciones de pérdidas de energía y angulares para cada uno de los materiales que se simulan en el código. Existen bases de datos para agua, aire, hueso, pulmón, titanio y plomo. Estos dos últimos materiales se incluyen para la simulación precisa de implantes y dispositivos colimadores del haz, respectivamente. Si es necesario, nuevas distribuciones se pueden calcular para otros materiales por medio de PENELOPE.

En el campo de la física médica y la radioterapia se considera que los resultados provenientes de simulaciones Monte Carlo de propósito general, como los obtenidos con PENELOPE, son resultados de referencia. Para comprobar la precisión de PENFAST se muestra, a modo de ejemplo, los resultados de dos simulaciones muy exigentes, una realizada con PENELOPE y otra con PENFAST. El sistema simulado con PENELOPE consiste en un maniquí cúbico de tejido blando de densidad igual a  $1 \text{ g/cm}^3$ , mientras que con PENFAST se simula un maniquí de agua de las mismas dimensiones y densidad que el anterior. Estos maniquíes son irradiados con una haz puntual y paralelo de fotones monocromáticos de 1 MeV. Las dosis absorbidas en los maniquíes se muestran superpuestas en la figura 9. Dado

\* Salvat F, Brualla L, Sempau J. A purely condensed-history transport algorithm for the Monte Carlo simulation of electron transport in CT structures. En preparación.



que el haz incidente es puntual y carece de divergencia, es necesario mostrar el eje de las ordenadas en escala logarítmica. Se puede apreciar cómo las dosis absorbidas en ambos casos coinciden hasta cinco órdenes de magnitud por debajo del máximo.

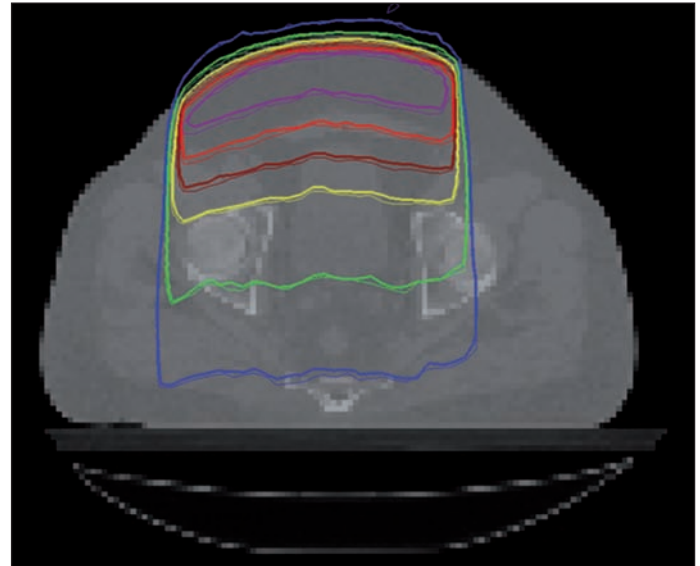
#### DOSIS ABSORBIDA EN UN PACIENTE USANDO UN HAZ DE FOTONES DE 6 MV

Para comprobar la eficiencia y precisión de los códigos hasta ahora expuestos, se estimó la dosis absorbida en el CT de un paciente usando un haz de fotones de 6 MV. Con el código AutolinaC se modeló un acelerador Varian Clinac 2100 C/D operando en modo fotón y definiendo un campo de  $20 \times 5 \text{ cm}^2$ , cuya simulación se realizó con el código PENELOPE. Para simular el transporte de radiación desde la salida del cabezal del acelerador hasta el CT del paciente se emplearon los códigos PENELOPE y PENFAST. Las curvas de isodosis obtenidas con ambos códigos se muestran para el corte axial correspondiente al isocentro en la figura 10. Las líneas de trazos gruesos corresponden a los resultados obtenidos con PENFAST, mientras que los resultados obtenidos con PENELOPE, se representan con trazos delgados.

La imagen CT original fue adquirida a una resolución de  $512 \times 512 \times 44$  vóxeles, pero para el cálculo se agrupó en  $128 \times 128 \times 44$  vóxeles, tal y como se muestra en la figura 10. Esta agrupación de vóxeles es común a todos los sistemas de planificación de tratamiento comerciales. Para el cálculo de PENFAST sólo se usó hueso compacto, aire y agua, mientras que con PENELOPE se empleó hueso compacto, aire, agua, piel, tejido adiposo, tejido blando, músculo estriado, testículos y cerebro (para la médula). A pesar de la descripción más detallada del paciente a nivel de materiales en la simulación hecha con PENELOPE, existe buena concordancia entre los resultados de los dos códigos, como puede verse en la figura 10.

De acuerdo con los criterios de la práctica clínica<sup>16</sup> se fijó un vóxel de referencia a 5 cm de profundidad en el paciente, en el corte axial del isocentro. Se alcanzó una incertidumbre estadística de un 2% (1 desviación estándar), en 10 y 55 minutos, con PENFAST y PENELOPE, respectivamente. Dichos tiempos de simulación se alcanzaron empleando un único núcleo de un procesador de 2,8 GHz. La dosis absoluta absorbida en el vóxel de referencia fue de 0,89 eV/g por electrón primario, con ambos códigos. Las dosis absolutas absorbidas en el paciente usando los dos códigos, también se compararon globalmente a través de la prueba Gamma<sup>30</sup> obteniéndose un valor máximo del índice gamma de 0,19 en toda la estructura CT. Este resultado muestra la excelente calidad de las simulaciones PENFAST, si se tiene en cuenta que valores del índice gamma inferiores a 1 indican que las discrepancias entre ambos mapas de dosis son inferiores al 1%. Cuanto más pequeño es el índice gamma, menores son las discrepancias entre ambos mapas.

Una ventaja que ofrece PENFAST sobre los métodos de cálculo analítico de la dosis absorbida en el paciente, es la mayor precisión en la zona de acumulación (*build-up*) de la dosis en la entrada del haz en el paciente. Los planificadores comerciales requieren la definición del contorno del paciente, y por lo tanto, el transporte de radiación sólo se realiza dentro del contorno, despreciando el transporte en el aire. Por otro lado, el hecho de definir un contorno, obliga al planificador a cerrar las curvas de isodosis dentro del paciente,



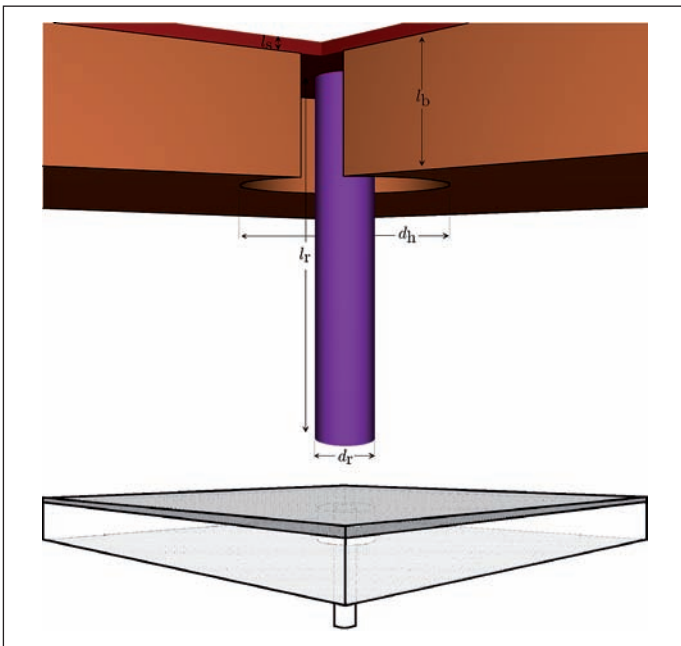
**Figura 10.** Curvas de isodosis (95%, 90%, 80%, 70%, 50% y 35%) calculadas en el corte de la imagen CT del paciente correspondiente al isocentro. Los trazos gruesos fueron calculados con PENFAST, mientras que los trazos delgados con PENELOPE. Figura del autor publicada anteriormente en cita 29.

deformándolas en la zona de acumulación. En la figura 10 se aprecia cómo PENFAST calcula la dosis depositada en el aire, por lo que las curvas de isodosis pueden cerrar fuera del paciente, permitiendo así una estimación más precisa de la dosis absorbida en la zona de acumulación. La dosis depositada en el aire no es representativa, ya que el aire ionizado crea una corriente y, el aire en la situación real, fluye sobre el paciente. Sin embargo, realizar el transporte de radiación en el aire permite el cálculo adecuado de la dosis en la superficie del paciente.

#### DISEÑO DE UN COLIMADOR DE ELECTRONES PARA EL TRATAMIENTO DEL LINFOMA CONJUNTIVAL Y ESTIMACIÓN DE LA DOSIS ABSORBIDA EN EL PACIENTE

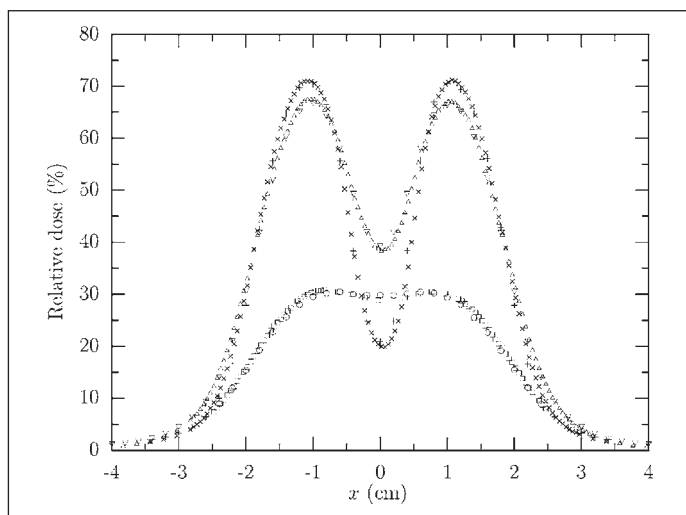
La conjuntiva es un órgano extremadamente difícil de irradiar dada su compleja geometría, la cercanía a varios órganos de riesgo, como son el ojo y la glándula lacrimal, y el hecho de que la misma conjuntiva tiene que ser considerada como un órgano de riesgo. Para su tratamiento con teleterapia se han desarrollado técnicas empíricas basadas en campos pequeños de radiación de electrones<sup>31</sup>. Estas técnicas consisten muchas veces en un dispositivo colimador del haz que produce un campo circular de unos 3 ó 4 cm de diámetro, con una pantalla en el centro del haz para proteger el cristalino<sup>32,33</sup>.

En concreto, en el Hospital Universitario de Essen (Alemania) se usa un bloque de cerrobend, de grosor  $l_b=1,8 \text{ cm}$ , con un agujero circular central de diámetro  $d_h=3,5 \text{ cm}$ . El bloque se coloca en el tercer colimador del aplicador de electrones de un acelerador Varian Clinac 2100 C/D, de forma tal que el centro del agujero coincide con el eje del haz. El bloque está cubierto en su cara superior (la cara más cercana a la fuente) por una lámina de plexiglás de grosor  $l_s=0,1 \text{ mm}$ . Por la cara inferior de la lámina se une un cilindro de plexiglás, de forma tal que el eje principal del cilindro coincide con



**Figura 11.** Esquemas del colimador usado para el tratamiento del linfoma conjuntival. La figura superior muestra la región del colimador cercana al eje central del haz. En ella se ha excluido un sector del dibujo para poder apreciar la estructura interna del colimador. La figura inferior muestra el bloque de cerrobend con la lámina superior de plexiglás y con líneas discontinuas se dibuja la estructura interna. Figura del autor publicada anteriormente en cita 11.

el eje del haz. Dicho cilindro tiene diámetro  $d_r=1$  cm y longitud  $l_r=6$  cm. El extremo inferior del cilindro (el extremo más cercano al paciente) se encuentra a 4 mm del isocentro. Con este dispositivo se conforma un campo anular de electrones, que tiene un radio interno de 0,5 cm y un radio externo de 1,75 cm y, por tanto, el ancho del



**Figura 12.** Perfiles laterales de dosis absorbidas relativas en un maniquí de agua medidos a tres profundidades distintas. Resultados experimentales obtenidos con diodo SFD. Resultados simulados obtenidos con PENELOPE/PENFAST. Las profundidades mostradas son: 1,0 cm (SFD aspas, PENFAST cruces), 1,5 cm (SFD triángulos hacia abajo, PENFAST triángulos hacia arriba) y 2,5 cm (SFD cuadrados, PENFAST círculos).

campo anular es de 1,25 cm. La figura 11 muestra dos esquemas de la configuración del colimador descrita. En la imagen superior se aprecia la estructura interna del colimador gracias a que un sector del bloque de cerrobend no se ha dibujado. La imagen inferior muestra el bloque completo donde se dibuja con líneas discontinuas la estructura interna del colimador.

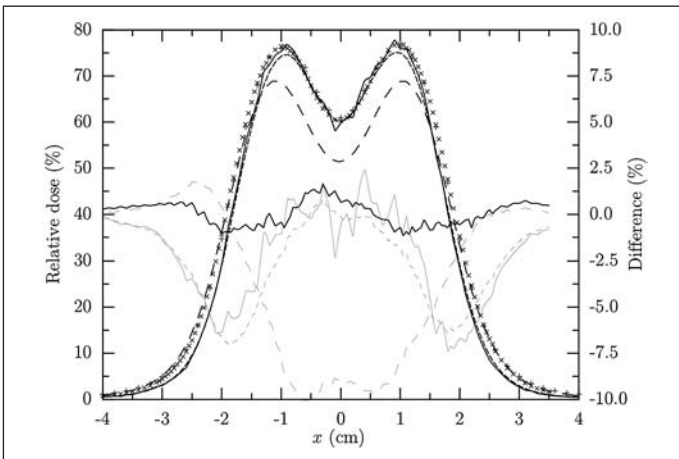
Para lograr que la máxima dosis se deposite en la zona de la conjuntiva se cubre el ojo del paciente con una piscina de agua, a modo de bolus. Habitualmente, la profundidad de la piscina de agua es de 4 mm delante de la cara anterior del ojo. En general, se usan energías de 6 MeV, aunque en ocasiones también se emplean energías de 9 MeV, suministrando entre 1,8 y 2,0 Gy por fracción.

A la antedicha configuración del tratamiento se ha llegado a través de un proceso empírico. Es por ello que no puede ser utilizada con otros aceleradores ya que, de hecho, se desconoce la dosis absorbida en cada uno de los órganos que se irradian. Por otro lado sería deseable optimizar el tratamiento en función de la dosis absorbida en cada estructura anatómica según la configuración que se use del colimador, la energía del haz y el bolus de agua.

Con los programas AutolinaC y PENELOPE se simularon el acelerador Varian 2100 C/D operando en modo electrón a 6 MeV de energía nominal y el colimador descrito insertado en el aplicador de electrones de  $15 \times 15$  cm<sup>2</sup>. Con una simulación PENFAST se estimó la dosis absorbida en un maniquí de agua. Por otro lado se midió la dosis absorbida en un maniquí de agua. Por otro lado se midió con diodo SFD perfiles laterales centrados a las profundidades de 1,0 cm, 1,5 cm y 2,5 cm en el maniquí de agua, usando el colimador y acelerador descritos. Los resultados de la simulación y el experimento se muestran en la figura 12. Se puede apreciar la excelente concordancia que existe entre ambos conjuntos de datos.

Los sistemas de planificación convencionales no son capaces de calcular con precisión la dosis absorbida en agua en las condiciones descritas. Como ejemplo se muestran los resultados calculados con el planificador comercial Eclipse (versión 8.0) de Varian. Las condiciones de simulación del haz de electrones son las mismas que se han usado para la simulación con PENELOPE descrita en el párrafo anterior. Sin embargo, el colimador insertado en el aplicador de electrones tuvo que ser modificado. Dado que Eclipse sólo permite simular colimadores cuya superficie inferior no se extienda más allá de la superficie inferior del aplicador de electrones, se tuvo que limitar la longitud del cilindro  $l_r=1,8$  cm. Para compensar la reducción de la longitud de la barra cilíndrica, ésta se hizo de cerrobend en lugar de plexiglás. Se repitió el experimento y las simulaciones PENELOPE/PENFAST con esta nueva configuración a los efectos de comparar los resultados frente a los que se obtienen con Eclipse.

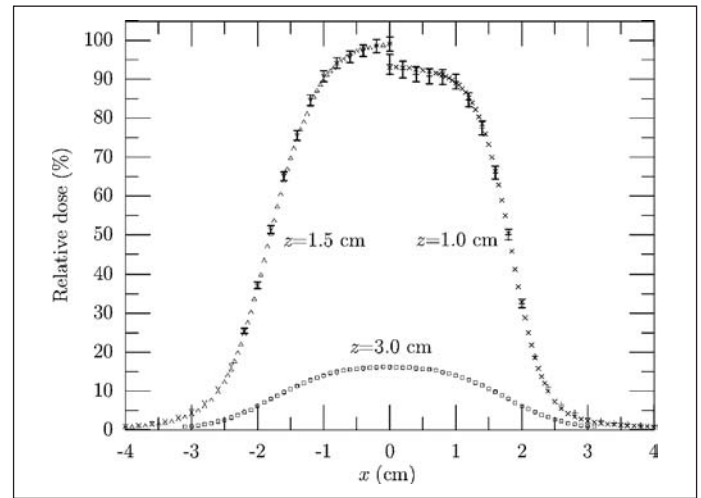
El planificador Eclipse tiene un algoritmo puramente analítico, Pencil Beam Convolution (PBC), y un algoritmo Monte Carlo aproximado, electron Monte Carlo (eMC). El algoritmo PBC genera distribuciones de dosis absorbida por medio de la convolución de kernels tipo pencil beam con una función de campo no uniforme. Los kernels se obtienen de medidas experimentales hechas en campos cuadrados de referencia en el momento de entrega del planificador a la unidad de radioterapia<sup>34,35</sup>. En cuanto al algoritmo eMC, éste se basa en el código Macro Monte Carlo<sup>36</sup> (MMC). A diferencia de PENFAST, el código eMC, al igual que MMC, no es un código Monte Carlo puro, de forma tal que las incertidumbres estadísticas no están controladas, y la información que se puede extraer de los resultados para situaciones de campos pequeños es cualitativa, como indican los autores del código<sup>5</sup>. Los códigos eMC y MMC usan da-



**Figura 13.** Perfiles laterales de dosis relativa absorbida en un maniquí de agua a la profundidad de 1,5 cm (eje izquierdo de las ordenadas). Las aspás representan resultados experimentales con diodo SFD. Las cruces muestran resultados PENELOPE/PENFAST. La línea continua corresponde a resultados eMC. La línea discontinua de trazos cortos corresponde a eMC con suavizado Gaussiano. La línea discontinua de trazos largos corresponde a resultados de PBC. Las incertidumbres estadísticas (2 desviaciones estándar) de los resultados PENELOPE/PENFAST no se muestran ya que son más pequeñas que las cruces utilizadas para representar los datos. Las incertidumbres estadísticas de eMC y eMC con suavizado no se muestran ya que el algoritmo no las puede calcular. Se muestran gráficos de diferencias sobrepuestos (eje derecho de las ordenadas). La línea gruesa representa la diferencia entre los resultados PENELOPE/PENFAST y el experimento. Las líneas delgadas corresponden a las diferencias con el experimento de eMC (línea continua), eMC con suavizado (discontinua de trazo corto) y PBC (discontinua de trazo largo).

tos Monte Carlo obtenidos de simulaciones en esferas de distintos radios y materiales. Esos datos son posteriormente usados por los códigos para realizar el transporte de radiación de forma aproximada a través de saltos macroscópicos en la geometría. El tamaño de los saltos está determinado por la geometría y los distintos radios de esferas disponibles en las bases de datos de los códigos. Además, el planificador Eclipse incorpora un filtro de suavizado Gaussiano 3D para ser aplicado a los resultados obtenidos con el algoritmo eMC.

En la figura 13 se muestran los perfiles laterales de dosis absorbida obtenidos con el experimento, la simulación PENELOPE/PENFAST, los resultados eMC, eMC con filtro Gaussiano, y PBC, usando el colimador formado por el bloque de cerrobend, la lámina de plexiglás y el cilindro de 1,8 cm de longitud. Para que los resultados mostrados fueran comparables se normalizaron todos al mismo número de unidades monitor. Se observa que los resultados PENELOPE reproducen con precisión las medidas experimentales hechas con diodo SFD. La máxima diferencia entre PENELOPE y los resultados experimentales asciende a 1,3%. Los resultados eMC y eMC con suavizado Gaussiano reproducen razonablemente bien los máximos, pero en las penumbras se observan diferencias de hasta un 7% con el experimento. En cuanto al algoritmo PBC, éste llega a mostrar diferencias del 10% respecto a las medidas experimentales. Las discrepancias observadas entre los resultados experimentales y aquellos obtenidos con Eclipse no son aceptables en



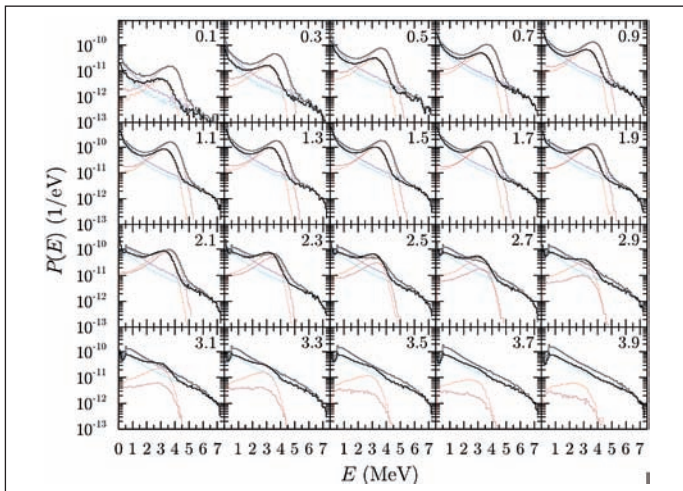
**Figura 14.** Perfiles laterales de dosis relativa absorbida en agua usando un haz de electrones de 6 MeV y un colimador circular de cerrobend de 3,5 cm de diámetro. Se muestran los perfiles experimentales (aspas, triángulos hacia arriba y cuadrados) y simulados (cruces, triángulos hacia abajo y círculos) a tres profundidades,  $z$ , distintas. Dado que los perfiles son simétricos respecto a  $x=0$  cm, sólo se muestran lados opuestos de los perfiles a  $z=1,0$  cm y  $z=1,5$  cm, de forma que las colas de penumbra se vean claramente. Las barras de incertidumbre estadística (2 desviaciones estándar) de la simulación sólo se muestran cuando su tamaño es mayor que el de los símbolos utilizados.

los protocolos de práctica clínica. Las simulaciones en Eclipse se realizaron con el mayor número de historias posibles y el tamaño de rejilla más pequeño disponible. La figura 13 también muestra gráficas de diferencias (eje derecho de las ordenadas) entre cada una de las simulaciones y los datos experimentales.

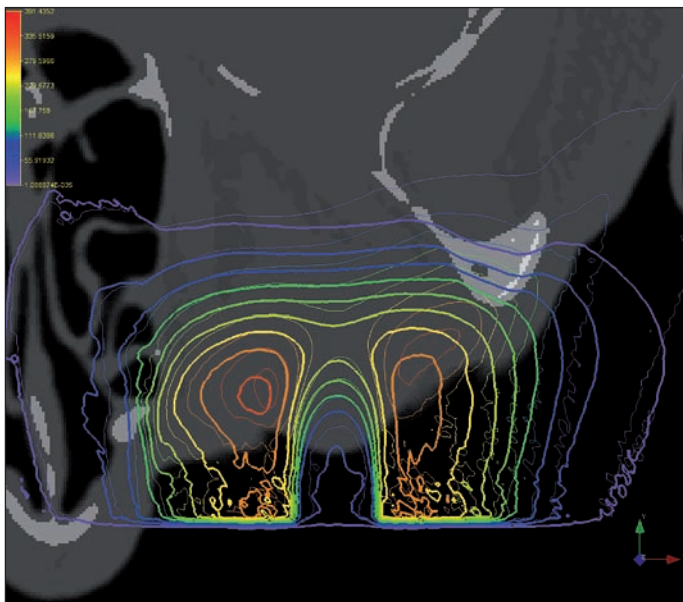
Las simulaciones Monte Carlo puras permiten, por otro lado, obtener información valiosa sobre la calidad del haz. Para evaluar la contaminación de fotones producida por el bloque de cerrobend y la barra de plexiglás se realizaron dos simulaciones en las que se buscó caracterizar la dependencia radial del espectro de energía del haz incidente en un maniquí de agua a la profundidad de máxima dosis,  $z=1,5$  cm. Para ello se definieron veinte detectores anulares concéntricos, a modo de diana, colocados perpendiculares al eje del haz de radiación en la profundidad indicada. El ancho de cada anillo, es decir la diferencia entre el radio mayor y menor, fue de 2 mm. En la primera simulación se utilizó únicamente el colimador de cerrobend con agujero cilíndrico, con el que se obtuvo excelente concordancia entre los resultados experimentales y simulados (Fig. 14). Para la segunda simulación se empleó el aplicador ocular completo, es decir, colimador de cerrobend con agujero cilíndrico más lámina y barra de plexiglás (Fig. 12).

Los espectros de energía en función de la distancia perpendicular al eje del haz se muestran en la figura 15. Los espectros del colimador de cerrobend vienen representados con líneas azules, rojas y grises para fotones, electrones y totales, respectivamente. Los espectros correspondientes al aplicador ocular completo se muestran con líneas azules claras, naranjas y negras para fotones, electrones y totales, respectivamente. El radio medio de cada detector se indica, en centímetros, en la parte superior derecha de cada una de las gráficas de la figura 15.





**Figura 15.** Espectros de energía por tipo de partícula producidos por un haz de electrones de 6 MeV de un Varian Clinac 2100 C/D, estimados por medio de detectores anulares concéntricos a una profundidad  $z=1,5$  cm en agua. El radio medio, en centímetros, de cada detector anular aparece en la esquina superior derecha de cada gráfica. Se realizaron dos simulaciones, una con el colimador cilíndrico de cerrobend y otra con todo el aplicador ocular (colimador de cerrobend más lámina y barra de plexiglás). Los resultados de la primera simulación se muestran con líneas azules para el espectro de fotones, rojas para electrones y grises para el espectro total. Los resultados de la segunda simulación se muestran con líneas azul claro para fotones, naranja para electrones y negras para el espectro total.



**Figura 16.** Curvas de isodosis absolutas obtenidas en el corte axial del isocentro del paciente. Los trazos delgados corresponden a la simulación realizada sin bolus de agua. Los trazos gruesos corresponden a la simulación con bolus de 4 mm de profundidad delante de la cara anterior del ojo. Las curvas se muestran superpuestas al mapa de densidad másica de la imagen CT del paciente. La escala de colores indica la dosis absoluta en unidades de eV/g por electrón primario.

Se observa en la figura 15 cómo los espectros de fotones son muy parecidos en los dos casos considerados, además de mostrar muy poca dependencia con el radio. Dado que el acelerador está operando en modo electrón, la presencia de fotones es producto de la contaminación que es aproximadamente isotrópica en la dirección del haz. Para radios inferiores a 2 cm se observa el efecto de pantalla producido por la barra de plexiglás, que se manifiesta en un espectro de electrones hasta un orden de magnitud por debajo del que se registra en el campo definido únicamente por el bloque de cerrobend. Para radios mayores de 2 cm, se aprecia que el espectro de electrones obtenido con el aplicador ocular completo llega a ser hasta un orden de magnitud superior al que se obtiene empleando sólo el bloque de cerrobend. Esta mayor presencia de electrones para radios mayores de 2 cm se debe a los efectos de dispersión causados por la barra de plexiglás.

En general, se observa en la figura 15 que los espectros de energía obtenidos para los dos colimadores considerados, no son radicalmente distintos. Sin embargo, la contaminación de fotones es notable. Esta información es útil al oncólogo, ya que en su prescripción debe considerar el efecto de tener en el haz aproximadamente 1 fotón de 6 MeV, por cada 10 electrones de esa energía. De hecho puede considerarse que se trata de un haz mixto, más que de un haz de electrones.

En el caso concreto del aplicador para radioterapia externa de la conjuntiva, se deduce de lo expuesto que ni los algoritmos analíticos ni el algoritmo Monte Carlo aproximado eMC, son capaces de realizar la planificación precisa del tratamiento. Por otro lado, los experimentos en este tipo de condiciones son difíciles de realizar y, obviamente, no pueden dar información acerca de la calidad del haz. Para este tipo de campos de radiación pequeños y altamente conformados, es indispensable disponer de un programa de simulación Monte Carlo puro si se quiere planificar con precisión y optimizar la configuración del colimador.

Para el estudio del efecto del bolus de agua delante del ojo del paciente se realizaron dos simulaciones. En ambas se empleó el aplicador ocular completo, con barra de plexiglás de 6,0 cm de longitud. En una de ellas se incluyó el bolus, con una profundidad del agua de 4 mm delante de la cara anterior del ojo, mientras que en la otra se simuló el CT del paciente sin ningún tipo de bolus. Se usó el código PENFAST para ambas simulaciones. Se utilizó una imagen CT de alta resolución en la simulación, en concreto, el tamaño de vóxel fue de  $0,3125 \times 0,3125 \times 1,000$  mm<sup>3</sup>, con un CT de  $256 \times 256 \times 59$  vóxeles.

El tiempo de simulación en esta imagen CT de alta resolución, usando un único núcleo de cálculo de un procesador de 2,8 GHz, fue de 40 minutos para obtener una incertidumbre estadística de 2% (1 desviación estándar) en la dosis absoluta. Si se hubiera usado vóxeles de tamaño de 1 mm<sup>3</sup>, más comunes en radioterapia, el tiempo de cálculo se habría reducido a 12 minutos.

En la figura 16 se muestran las isodosis absolutas, en el corte axial del isocentro, obtenidas con presencia de bolus de agua (trazo grueso) y sin ella (trazo delgado). Las curvas se superponen a un mapa de densidad másica del paciente en el corte axial del isocentro.

Se aprecia en la figura 16 la mayor penetración de la dosis absorbida ante la ausencia de bolus de agua, como es lógico. Asimismo, se observa que la zona de acumulación se desplaza hacia la conjuntiva ante la presencia del bolus. A las curvas no se les ha

aplicado ningún algoritmo de suavizado, ya que éstos distorsionan los resultados de manera incontrolada. La ausencia de algoritmos de suavizado se observa en los trazos irregulares de la dosis absorbida en el aire, debido a la baja densidad de éste.

## CONCLUSIONES

La planificación de pacientes que tienen que ser irradiados con campos extremos, en general, y la optimización de tratamientos con radioterapia externa del linfoma conjuntival, en particular, son casos que las técnicas actualmente disponibles en unidades de radioterapia no permiten abordar de una manera precisa. En estos casos, las incertidumbres incontroladas, presentes en los dispositivos experimentales y en los sistemas de planificación de tratamiento convencionales, hacen que no sea posible determinar la dosis, con su incertidumbre asociada, en el volumen tratado y en los órganos de riesgo.

El conjunto de algoritmos desarrollados para la investigación aquí presentada permiten el cálculo de la dosis absorbida en las estructuras anatómicas del paciente de forma precisa. En concreto, se muestra que para el tratamiento del linfoma conjuntival con radioterapia externa de electrones, los planificadores convencionales tienen incertidumbres asociadas de hasta un 10% aproximadamente. Las incertidumbres de los métodos Monte Carlo no son superiores al 3%, y éstas son las asociadas a los modelos de interacción de la radiación con la materia. Por medio de los códigos de cálculo, que aquí se introducen, se puede optimizar el tratamiento de tumores con campos de radiación pequeños. Sin embargo, se muestra que el método híbrido de Monte Carlo, eMC, puede discrepar hasta un 7% de los resultados experimentales e ignora las incertidumbres estadísticas.

Asimismo, se ha mostrado cómo los códigos desarrollados permiten el cálculo de la dosis absorbida en el paciente en tiempos compatibles con la práctica clínica. En concreto, se puede realizar la simulación Monte Carlo del transporte de radiación a través del cabezal de un acelerador clínico, pasando por un colimador multilaminas completamente cerrado, y finalizando con el cálculo de dosis absorbida en agua, en tiempos compatibles con la práctica clínica y sin pérdida de precisión en los resultados Monte Carlo. En el caso de la simulación de haces de electrones se obtienen también resultados con incertidumbres estadísticas inferiores al 2% en tiempos y condiciones compatibles con los requerimientos clínicos.

El uso sistemático de las técnicas aquí expuestas no sería posible sin un programa como AutolinaC. Este código genera de forma automática todos los ficheros necesarios para la simulación optimizada de aceleradores clínicos. La fiabilidad del citado programa ha sido corroborada con medidas experimentales, obteniéndose excelentes resultados.

## AGRADECIMIENTOS

Agradezco a D. Ricardo Palanco-Zamora (Karolinska Universitetssjukhuset, Suecia) las medidas experimentales que se presentan en este artículo. Igualmente agradezco a Dña. Margarita Roldán Querol las correcciones de estilo del texto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Scott AJD, Nahum AE, Fenwick JD. Using a Monte Carlo model to predict dosimetric properties of small radiotherapy photon fields. *Med. Phys.* 2008; 35: 4671-4684.
2. Laub WU, Wong T. The volume effect of detectors in the dosimetry of small fields used in IMRT. *Med. Phys.* 2003; 30: 341-347.
3. Xu MM, Sethi A, Glasgow GP. Dosimetry of small circular fields for 6-MeV electron beams. *Med. Dos.* 2008; 34: 51-56.
4. Alfonso R, Andreo P, Capote R, Saiful Huq M, Kilby W, Kjäll P, et al. A new formalism for reference dosimetry of small and nonstandard fields. *Med. Phys.* 2008; 35: 5179-5186.
5. Zankowski C, Laitinen M, Neuenschwander H. *Fast Electron Monte Carlo for Eclipse™*. Palo Alto: Varian Medical Systems, 2004.
6. Hayashi K, Hatsuno K, Yoshimura R, Iida T, Ayukawa F, Toda K, et al. Electron therapy for orbital and periorbital lesions using customized lead eye shields. *Ophthalmologica* 2009; 223: 96-101.
7. Bischof M, Karagiozidis M, Krempien R, Treiber M, Neuhof D, Debus J, et al. Radiotherapy for orbital lymphoma. *Strahlent. Onkol.* 2007; 183: 17-22.
8. Munier FL, Verwey J, Pica A, Balmer A, Zografos L, Abouzeid H, et al. New developments in external beam radiotherapy for retinoblastoma: from lens to normal tissue-sparing techniques. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2008; 36: 78-89.
9. Goitein M, Miller T. Planning proton therapy of the eye. *Med. Phys.* 1983; 10: 275-283.
10. Fippel M, Haryanto F, Dohm O, Nusslin F, Kriesen S. A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation. *Med. Phys.* 2003; 30: 301-311.
11. Brualla L, Palanco-Zamora R, Wittig A, Sempau J, Sauerwein W. Comparison between PENELOPE and eMC in small electron fields. *Phys. Med. Biol.* 2009; 54: 5469-5481.
12. Kalos MH, Whitlock PA. *Monte Carlo Methods*, vol. 1. New York: Wiley, 1986.
13. Berger MJ. Monte Carlo calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. En Alder B, Fernbach S, Rotenberg M (eds). *Methods in Computational Physics*, vol. 1. New York: Academic Press, 1963: 135-215.
14. Rubinstein RY. *Simulation and the Monte Carlo Method*. New York: Wiley, 1981.
15. Bielajew AF, Rogers DWO. Variance-reduction techniques. En Jenkins TM, Nelson WR, Rindi A (eds). *Monte Carlo Transport of Electrons and Photons*. New York: Plenum, 1988: 407-419.
16. IAEA TRS-398. *Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: An International Code of Practice for Dosimetry Based on Standards of Absorbed Dose to Water*. International Atomic Energy Agency, 2000.
17. Kawrakow I. Accurate condensed history Monte Carlo simulation of electron transport. I. EGSnrc, the new EGS4 version. *Med. Phys.* 2000; 27: 485-498.
18. Agostinelli S, Allison J, Amako K, Apostolakis J, Araujo H, Arce P, et al. Geant4—a simulation toolkit. *Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A.* 2003; 506: 250-303.
19. X-5 Monte Carlo Team. MCNP—A general Monte Carlo N-particle transport code, version 5. New Mexico: Los Alamos National Laboratory, 2003.
20. Salvat F, Fernández-Varea JM, Sempau J. PENELOPE—2008: A code system for Monte Carlo simulation of electron and photon transport. Issy-les-Moulineaux: OECD/Nuclear Energy Agency Data Bank, 2008.
21. Sempau J, Fernández-Varea JM, Acosta E, Salvat F. Experimental benchmarks of the Monte Carlo code PENELOPE. *Nucl. Inst. Meth. Phys. Res. B.* 2003; 207: 107-123.
22. Salvat F, Fernández-Varea JM. Overview of physical interaction models for photon and electron transport used in Monte Carlo codes. *Metrologia* 2009; 46: S112-S138.
23. Al-Dweri FMO, Lallena AM, Vilches M. A simplified model of the source channel of the Leksell GammaKnife® tested with PENELOPE. *Phys. Med. Biol.* 2004; 49: 2687-2703.
24. Sterpin E, Salvat F, Cravens R, Ruchala K, Olivera GH, Vynckier S. Monte Carlo simulation of helical tomotherapy with PENELOPE. *Phys. Med. Biol.* 2008; 53: 2161-2180.
25. Bush K, Zavgorodni SF, Beckam WA. Azimuthal particle redistribution for the reduction of latent phase-space variance in Monte Carlo simulations. *Phys. Med. Biol.* 2007; 52: 4345-4360.
26. Brualla L, Salvat F, Palanco-Zamora R. Efficient Monte Carlo simulation of multileaf collimators using geometry-related variance-reduction techniques. *Phys. Med. Biol.* 2009; 54: 4131-4149.

27. Badal A, Sempau J. A package of Linux scripts for the parallelization of Monte Carlo simulations. *Comp. Phys. Comm.* 2006; 175: 440-450.
28. Panettieri V, Barsoum P, Westermark M, Brualla L, Lax I. AAA and PBC calculation accuracy in the surface build-up region in tangential beam treatments. Phantom and breast case study with the Monte Carlo code PENELOPE. *Radiother. Oncol.* 2009; 93: 94-101.
29. Bueno G, Déniz O, Carrascosa CB, Delgado JM, Brualla L. Fast Monte Carlo simulation on a voxelized human phantom deformed to a patient. *Med. Phys.* 2009; 36: 5162-5174.
30. Low D, Harms W, Mutic S, Purdy J. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med. Phys.* 1998; 25: 656-661.
31. Halperin EC, Pérez CA, Brady LW. Principles and practice of radiation oncology. 5 ed. Lippincott Williams & Wilkins, 2004.
32. Lommatzsch PK, Welker KW, Hüttner J, Bauke G. Die Anwendung von hochenergetischen Elektronen bei der Behandlung von malignen Orbitatumoren. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1982; 180: 198-202.
33. Rustgi SN. Dose distribution under external eye shields for high energy electrons. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 1986; 12: 141-144.
34. Storchi P, Battum LV, Woudstra E. Calculation of a pencil beam kernel from measured photon beam data. *Phys. Med. Biol.* 1999; 44: 2917-2928.
35. Mohan R, Chui C. Use of fast Fourier transforms in calculating dose distributions for irregularly shaped fields for three-dimensional treatment planning. *Med. Phys.* 1987; 14: 70-77.
36. Neuenschwander H, Mackie TR, Reckwerdt PJ. MMC—a high-performance Monte Carlo code for electron beam treatment planning. *Phys. Med. Biol.* 1995; 40: 543-574.